

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Uromitexan 400 mg/4ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml soluție injectabilă conține mesna 100 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: 4 ml soluție injectabilă conține sodiu aproximativ 59 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede, incoloră

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mesna este indicată în tratamentul profilactic pentru reducerea incidenței cistitei hemoragice determinate de oxazafosforine (ifosfamidă, ciclofosfamidă, trofosfamidă). Intotdeauna, mesna trebuie administrată concomitent cu ifosfamidă. La toți pacienții cu risc mare, în cazul în care se administrează ciclofosfamidă sau trofosfamidă, mesna trebuie administrată în cazul dozelor care depășesc 10 mg oxazafosforine/kg. Principalii factori de risc sunt: radioterapia pelvină în antecedente, cistită după tratament anterior cu ifosfamidă, tratament cu ciclofosfamidă sau trofosfamidă sau antecedente de afecțiuni urinare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Mesna trebuie administrată într-o doză suficientă pentru ca pacienții să fie protejați în mod adecvat de efectele urottoxice ale oxazafosforinelor.

Debitul urinar trebuie menținut la 100 ml/oră (necesar în orice tratament cu oxazafosforine) și sumarul de urină trebuie monitorizat pe toată durata tratamentului pentru apariția hematuriei sau proteinuriei.

Durata tratamentului cu mesna trebuie să fie egală cu cea a tratamentului cu oxazafosforine plus timpul necesar pentru scăderea concentrației urinare a metaboliților oxazafosforinelor la valori non-toxice. Aceasta se produce, de obicei, la 8 - 12 ore după terminarea tratamentului cu oxazafosforine, dar durata poate fi variabilă în funcție de schema terapeutică.

Copii și adolescenți

La copii, nu s-a stabilit cu exactitate siguranța și eficacitatea tratamentului cu mesna. La copii, poate să fie necesară scurtarea intervalului dintre doze și/sau creșterea numărului dozelor. Această schemă terapeutică protejează copiii care, în general, au un număr mare de micțiuni.

Vârstnici

Studiile clinice efectuate cu mesna nu au inclus un număr suficient de subiecți cu vârste de peste 65 ani pentru a determina dacă răspunsul acestora la tratament este diferit de cel obținut la pacienții tineri. În general, stabilirea dozei la pacienții vârstnici trebuie făcută cu prudență, având în vedere frecvența crescută a scăderii funcției hepatice, renale sau cardiace și prezența afecțiunilor asociate sau a altor tratamente medicamentoase concomitente. Cu toate acestea, raportul dintre dozele de mesna și oxazafosforine trebuie să rămână nemodificat.

Pacienții cu risc crescut

Sunt pacienții cu leziuni uroteliale datorate unui tratament anterior cu oxazafosforine sau radioterapiei pelvine sau care nu sunt protejați în mod adecvat cu doze uzuale de Uromitexan, de exemplu pacienții cu antecedente de afecțiuni ale tractului urinar: trebuie administrată 40% din doza de oxazafosforine, la intervale mai scurte de 4 ore și/sau trebuie crescut numărul dozelor.

La adulți, dacă nu se recomandă altfel, administrarea intravenoasă a mesna se face la doze de 20% din doza de oxazafosforină în momentul zero (momentul administrării oxazafosforinelor) și apoi la 4 și 8 ore.

Exemplu de administrare a mesna concomitent cu administrarea intravenoasă a oxazafosforinelor:

Moment (ora)	0 (ora 8)	4 (ora 12)	8 (ora 16)
Doza oxazafosforine	2,4 g/m ² suprafață corporală	-	-
Doza mesna	480 mg mesna/m ² suprafață corporală	480 mg mesna/m ² suprafață corporală	480 mg mesna/m ² suprafață corporală

La copii, experiența clinică a arătat că, în anumite cazuri, administrarea mesna la intervale mai scurte de timp este benefică (de exemplu la 3 ore, doza totală de mesna = 60% din doza de oxazafosforine).

În cazul tratamentului citostatic cu doze mari de oxazafosforine (de exemplu, înainte de transplantul de măduvă osoasă), doza totală de mesna poate fi crescută la 120 – 160% din doza de oxazafosforine. După administrarea a 20% din doza de mesna la momentul zero (corelat cu doza de oxazafosforine), se recomandă ca restul dozei calculate să fie administrat în perfuzie intravenoasă continuă cu durata de 24 ore. Ca alternativă, este posibilă administrarea intravenoasă *in bolus*, intermitentă: la adulți, 40% din doză în trei prize (la 0, 4 și 8 ore) sau 40% din doză în patru prize (la 0, 3, 6 și 9 ore). La copii, datorită micțiunilor mai frecvente, administrarea intravenoasă *in bolus* trebuie întotdeauna efectuată la intervale mai scurte (de exemplu, 20% la 0, 1, 3, 6, 9, 12 ore). Este posibilă administrarea în perfuzii cu durată scurtă (15 minute) în locul administrării intravenoase *in bolus*.

În cazul administrării ifosfamidei în perfuzie continuă, s-a demonstrat că este benefică administrarea mesna în momentul zero, după administrarea intravenoasă *in bolus* inițială de 20% (începutul perfuziei, momentul 0), continuată cu administrare în perfuzie până la o doză de 100% din doza de ifosfamidă, cu continuarea tratamentului uroprotector pentru încă 6 sau 12 ore după terminarea perfuziei cu ifosfamidă.

Exemplu de administrare a mesna concomitent cu administrarea de ifosfamidă în perfuzie cu durata de 24 ore:

Moment (ora)	0	24	30	36
Doza ifosfamidă	5 g ifosfamidă/m ² suprafață corporală (≈125 mg ifosfamidă/kg)			
Doza mesna administrată intravenos <i>in bolus</i>	1 g mesna/m ² suprafață corporală (≈ 25 mg mesna/kg)			
Doza mesna administrată perfuzabil	până la 5 g mesna/m ² suprafață corporală (≈ 125 mg mesna/kg)	până la 2,5 g mesna/m ² suprafață corporală		

	concomitent cu administrarea perfuzabilă de ifosfamidă	(≈62,5 mg mesna/kg)
--	--	---------------------

Tratamentul intermitent cu oxazafosforine

Se administrează oral echivalentul a 40% din doza de oxazafosforine, doza fiind rotunjită la valoarea cea mai apropiată exprimată în comprimate întregi. Mesna trebuie administrată cu 2 ore înainte și la 2 și 6 ore după administrarea de oxazafosforine.

În cazul în care mesna se administrează mai întâi intravenos, doza administrată oral la 2 ore se înlocuiește cu echivalentul a 20% din doza de oxazafosforine administrată intravenos la momentul inițial.

Administrarea de ifosfamidă în perfuzie cu durata de 24 ore

Mesna trebuie administrată oral după terminarea administrării concomitente în perfuzie de ifosfamidă și mesna, apoi după 2 și 6 ore. Toate dozele sunt de 40% din doza de ifosfamidă, rotunjite la valoarea cea mai apropiată în comprimate întregi.

Administrarea de ifosfamidă în perfuzie continuă cu durată lungă

Mesna trebuie administrată oral după terminarea administrării concomitente în perfuzie de ifosfamidă și mesna, apoi după 2 și 6 ore. Toate dozele mesna administrate oral sunt de 40% din doza finală de ifosfamidă după 24 ore, rotunjite la valoarea cea mai apropiată în comprimate întregi.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la mesna sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pentru administrarea în sarcină și alăptare, vezi pct. 4.6 Sarcina și alăptarea.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări

La pacienții cu boli autoimune la care s-a administrat tratament cu ciclofosfamidă și mesna a existat o incidență mai mare a reacțiilor de hipersensibilitate: reacții cutaneo-mucoase de întindere și gravitate variate (erupții cutanate, prurit, înroșirea pielii, eritem, leziuni buloase, sindrom Lyell, sindrom Stevens-Johnson), tumefacție tisulară localizată (edem urticarian), conjunctivită, cazuri rare de hipotensiune arterială asociate cu reacții circulatorii și alura ventriculară peste 100 bătăi/minut (tahicardie), precum și creșterea frecvenței respiratorii (tahipnee) datorată reacțiilor de hipersensibilitate acută gravă (reacții anafilactoide), hipertensiune arterială, supradenivelarea segmentului ST, mialgii și, de asemenea, creșterea tranzitorie a valorilor unor teste funcționale hepatice (de exemplu, creșterea concentrației plasmatice a transaminazelor). De aceea, la pacienții cu boli autoimune protecția tractului urinar cu mesna trebuie efectuată numai după o analiză atentă a raportului risc-beneficiu și sub monitorizare medicală.

După tratamentul cu Uromitexan, au fost raportate reacții de hipersensibilitate (hiperergice). Acestea au inclus:

Reacții cutanate caracterizate prin simptome ca: urticarie locală sau generalizată, sau alte forme de exantem, prurit, senzație de arsură, angioedem și/sau înroșirea tranzitorie a pielii.

În plus, au fost raportate cazuri de reacții cutanate și mucoase severe, buloase sau ulcerative. Unele reacții au fost atribuite sindromului Stevens-Johnson, necrolizei epidermice toxice sau eritemului exudativ polimorf.

Alte reacții par a fi caracteristice unei erupții medicamentoase fixe. A fost raportată, de asemenea, fotodistribuția erupției cutanate.

În unele cazuri, reacțiile cutanate au fost însoțite de una sau mai multe simptome, precum:

- febră
- simptome cardiovasculare (hipotensiune arterială, uneori raportată ca fiind refractară la lichide, tahicardie, semne de EKG sugestive pentru perimiocardită; vezi pct. 4.8)
- semne care sugerează insuficiența renală acută
- simptome pulmonare (hipoxie, deprimare respiratorie, bronhospasm, tahipnee, tuse, spută cu sânge, vezi pct. 4.8)
- semne de laborator de coagulopatie intravasculară diseminată (CID)
- anomalii hematologice (leucopenie, eozinofilie, limfopenie, trombocitopenie, pancitopenie, vezi pct. 4.8)
- creșterea valorilor enzimelor hepatice
- greață, vărsături
- dureri la nivelul extremităților, artralgie, mialgie, stare generală de rău
- stomatită
- conjunctivită

Unele reacții au fost considerate ca fiind anafilactice.

De asemenea, a fost raportată febră însoțită de hipotensiune arterială, însă fără manifestări cutanate.

În cadrul schemelor de tratament al bolilor autoimune sistemice severe și al neoplasmelor, au fost raportate atât reacții severe, cât și minore, la utilizarea mesna. În majoritatea cazurilor, reacțiile au apărut după primul tratament sau la mai multe săptămâni de expunere la mesna. În alte cazuri, reacția inițială a fost observată după mai multe luni de expunere.

În multe cazuri, simptomele au apărut în prima zi a expunerii, cu o tendință de intervale mai scurte după expuneri repetate.

La unii pacienți, incidența și/sau severitatea reacțiilor au părut să varieze odată cu doza administrată.

La expuneri repetate a fost observată recurența reacțiilor și uneori creșterea severității. Cu toate acestea, în unele cazuri simptomele nu s-au repetat la re-expunere.

Unii pacienți cu antecedente de astfel de reacții au prezentat rezultate pozitive ale testelor cutanate pentru reacții de tip întârziat. Cu toate acestea, o reacție întârziată negativă nu exclude hipersensibilitatea la mesna. Testele cutanate pentru reacții de tip imediat au fost pozitive la unii pacienți, independent de expunerea anterioară la mesna sau antecedente de reacții de hipersensibilitate, și pot fi legate de concentrația de mesna utilizată în testări.

Medicii care prescriu mesna trebuie

- să fie conștienți de asemenea potențiale reacții și de faptul că reacțiile se pot agrava la expuneri repetate, în unele cazuri putând fi fatale
- să fie conștienți că reacțiile de hipersensibilitate la mesna sunt similare tabloului clinic al sepsisului, iar la pacienții cu boli autoimune pot fi confundate cu exacerbarea bolii pre-existente

Compuși tiolici:

Mesna este un compus tiolic, mai precis un compus organic care conține o grupare sulfhidril (SH). Toți compușii tiolici determină reacții adverse cu profil asemănător, având inclusiv potențialul de a produce reacții cutanate severe. Exemple de medicamente care sunt compuși tiolici includ amifostină, penicilamină și captopril.

Nu este clar dacă pacienții care manifestă o reacție adversă la un astfel de medicament prezintă un risc crescut pentru reacții la alt compus tiolic. Cu toate acestea, această posibilitate trebuie luată în considerare atunci când se decide utilizarea ulterioară a altui compus tiolic.

Precauții

Uromitexan a fost conceput ca un medicament pentru scăderea riscului de cistită hemoragică determinată de oxazafosforine. Medicamentul nu previne sau ameliorează nici una din celelalte reacții adverse sau fenomene toxice asociate cu tratamentul cu oxazafosforine.

Mesna nu previne apariția cistitei hemoragice la toți pacienții. De aceea, înainte de tratamentul cu oxazafosforine trebuie efectuat zilnic un sumar de urină pentru a depista prezența hematuriei (evidențierea prezenței eritrocitelor la examenul microscopic). Dacă în timpul tratamentului cu mesna și oxazafosforine administrat conform schemei terapeutice recomandate, apare hematuria, trebuie avută în vedere scăderea dozei sau întreruperea tratamentului cu oxazafosforine, în funcție de gravitatea hematuriei.

Se recomandă menținerea unui aport suficient de lichide.

Interferențe cu testele de laborator

Tratamentul cu mesna poate determina rezultate fals-pozitive ale testului urinar cu nitroprusiat de sodiu pentru determinarea corpiilor cetonice (inclusiv testul dipstick). Adăugarea de acid acetic glacial poate folosi pentru a face diferența între un rezultat fals-pozitiv (culoare roșu-viniu care dispare) și un rezultat cu adevărat pozitiv (roșu-violet, care se intensifică).

Terapia cu mesna poate cauza reacții fals-pozitive cu reactivul Tillman în cadrul testelor de screening al acidului ascorbic urinar.

Studiile de farmacocinetică la voluntari sănătoși indică valori ale creatin fosfokinazei (CPK) mai mici în probele prelevate la 24 de ore după administrarea mesna, comparativ cu probele prelevate înainte de administrare. Deși datele disponibile sunt insuficiente pentru explicarea acestui fenomen, trebuie luată în considerare o interferență semnificativă cu tioli (de exemplu N-acetilcisteină) în testele enzimice de determinare a CPK.

Soluția injectabilă de mesna conține aproximativ 59 mg sodiu per 400 mg.

Acest medicament conține sodiu, <1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele sistemice ale oxazafosforinelor nu sunt afectate de mesna. Studiile clinice au demonstrat că supradozajul cu mesna nu a redus toxicitatea acută și subacută, activitatea asupra leucocitelor și eficacitatea imunosupresoare a oxazafosforinelor. De asemenea, studiile efectuate la animale cu ifosfamidă și ciclofosfamidă pentru o varietate de tumori au demonstrat că mesna nu interferează cu activitatea antineoplazică a acestora.

Tratamentul cu mesna poate determina apariția de reacții fals pozitive la testul cu dipstick pentru corpii cetonici (de exemplu, testul Rothera, testul cu reactivi N-Multistix) și reacții fals pozitive sau fals negative la testele rapide pentru depistarea hematuriei. Reacția de culoare pentru corpii cetonici este roșie-violette mai degrabă decât violet, este mai puțin stabilă și dispare imediat la adăugarea de acid acetic glacial. Pentru depistarea precisă a hematuriei se recomandă examenul microscopic al urinei.

De asemenea, mesna nu influențează eficacitatea antineoplazică a altor citostatice (de exemplu, doxorubicină, BCNU, metotrexat, vincristină), nici efectul terapeutic al altor medicamente, cum sunt glicozizii digitalici.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Deoarece mesna se utilizează ca antitoxic în cadrul tratamentului citostatic cu oxazafosforine, administrarea sa în timpul sarcinii și alăptării se ghidează după criteriile aplicate în cazul acestui tip de tratament citostatic.

Sarcina

La gravide, nu există studii controlate adecvate. Studiile efectuate la animale nu au evidențiat efecte embriotoxice sau teratogene ale mesna. În timpul sarcinii, având în vedere că studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale nu au întotdeauna valoare predictivă pentru răspunsul la om, acest medicament nu trebuie utilizat decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se știe dacă mesna sau dimesna se excretă în laptele matern. Deoarece multe medicamente se excretă în lapte și datorită potențialului de apariție la sugari a reacțiilor adverse determinate de mesna, trebuie luată o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau a administrării medicamentului, în funcție de importanța acestuia pentru mamă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții cărora li se administrează mesna pot manifesta reacții adverse (inclusiv sincopă, incapacitate de concentrare, letargie/somnolență, amețeli și vedere încețoșată) care pot influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Decizia de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje trebuie luată după caz.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse (> 10%) asociate utilizării mesna sunt: cefalee, reacții la locul de administrare, dureri/colici abdominale, incapacitate de concentrare, letargie/amețeli, piroxie, erupție cutanată tranzitorie, diaree, greață, înroșirea pielii și boală pseudo-gripală.

Cele mai severe reacții adverse asociate utilizării mesna sunt: necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, anafilaxie și erupții cutanate medicamentoase, cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS).

Deoarece mesna este utilizat în asociere cu oxazafosforine sau cu polichimioterapii care includ oxazafosforine, este dificilă discriminarea reacțiilor adverse determinate de mesna față de cele determinate de medicamentele citotoxice administrate concomitent.

Frecvența reacțiilor adverse se bazează pe următoarea clasificare: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1,000$ - $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ - $< 1/1,000$), foarte rare ($< 1/10,000$), cu frecvență necunoscută (reacții adverse raportate în cadrul experienței de după punerea pe piață).

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Tulburări hematologice și limfatice	Limfadenopatie Pancitopenie Leucopenie Limfopenie Trombocitopenie Eozinofilie	Frecvente Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Anafilaxie Hipersensibilitate	Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție	Apetit alimentar scăzut Sensație de deshidratare	Frecvente Frecvente
Tulburări psihice	Insomnie Coșmaruri	Frecvente Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee Incapacitate de concentrare Letargie/somnolență Amețeli Parestezie Hiperestezie Sincopă Hipoestezie Tulburări de atenție Convulsii	Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Conjunctivită Fotofobie	Frecvente Frecvente

	Vedere în ceață Edem periorbital	Frecvente Cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace	Palpitații Electrocardiogramă anormală Tahicardie	Frecvente Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	Înroșirea pielii Hipotensiune arterială Hipertensiune arterială	Foarte frecvente Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Congestie nazală Tuse Durere pleurală Xerostomie Bronhospasm Dispnee Discomfort laringian Epistaxis Deprimare respiratorie Hipoxie Saturație cu oxigen scăzută Tahipnee Hemoptizie	Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastrointestinale	Durere/colică abdominală Greață Diaree Iritație a mucoaselor ¹ Flatulență Vărsături Durere însoțită de senzație de arsură (substernală/epigastrică) Constipație Sângerări gingivale Stomatită Gust neplăcut	Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări hepatobiliare	Creșterea valorilor transaminazelor Hepatită Creșterea valorilor gama-glutamil transferazei Creșterea valorilor fosfatazei alcaline	Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate tranzitorii ² Prurit Hiperhidroză Necroliză epidermică toxică Sindrom Stevens-Johnson Eritem polimorf Erupție cutanată medicamentoasă* Ulcerații și sau vezicule/bășici** Angioedem Erupție medicamentoasă fixă Erupție fotodistribuită Urticarie Senzație de arsură Eritem	Foarte frecvente Frecvente Frecvente Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie Dorsalgie Mialgie Dureri la nivelul extremităților Dureri mandibulare	Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente

Tulburări renale și ale căilor urinare	Disurie Insuficiență renală acută	Frecvente Cu frecvență necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la nivelul locului de administrare -prurit la nivelul locului de administrare -erupție la nivelul locului de administrare -durere la nivelul locului de administrare -eritem la nivelul locului de administrare -urticarie la nivelul locului de administrare -tumefiere la nivelul locului de administrare Pirexie Boală pseudo-gripală Tremurături Oboseală Stare generală de rău Edem facial Edem periferic Astenie Reacții la locul de administrare*** Rezultate ale analizelor de laborator indicând coagulare intravasculară diseminată Prelungirea timpului de protrombină Prelungirea timpului de protrombină parțială activat	Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută

¹Orală, rectală

²Inclusiv erupții cutanate fără prurit, însoțite de prurit, însoțite de eritem/eritematoase, eczematoase, papulare și/sau maculare.

*cu eozinofilie și simptome sistemice

**muco-cutanate, mucoase, orale, vulvovaginale, anorectale

***tromboflebită, iritație

Timpul până la debutul simptomelor

În aceste studii, unii subiecți au manifestat simptome la prima expunere la mesna, iar alții la a doua sau a treia expunere. În general, spectrul complet de simptome manifestate de un pacient au apărut într-un interval de câteva ore.

Experiența privind expuneri repetate

Unii pacienți nu au mai manifestat reacții ulterioare primului eveniment, în timp ce alți pacienți au prezentat exacerbări ale reacțiilor adverse la administrări repetate.

Reacții la nivelul locului de administrare

La unii pacienți care au prezentat reacții cutanate la locul de administrare, expunerea ulterioară la mesna a determinat reacții cutanate în alte zone ale corpului.

Reacții cutanate/ale mucoaselor

La administrarea intravenoasă și orală a mesna au fost raportate reacții cutanate și la nivelul mucoaselor. Aceste reacții au inclus erupții, prurit, înroșirea pielii, iritații ale mucoaselor, durere pleurală și conjunctivită. Aproximativ un sfert din pacienții care au manifestat reacții adverse, au prezentat reacții cutanate sau ale mucoaselor, asociate cu alte reacții adverse precum dispnee, febră, cefalee, simptome gastrointestinale, somnolență, stare generală de rău, mialgie și simptome pseudo-gripale.

Reacții gastrointestinale

Reacțiile gastrointestinale raportate după administrarea intravenoasă și orală a mesna la voluntarii sănătoși au inclus greață, vărsături, diaree, dureri abdominale/colici, durere/senzație de arsură epigastrică, constipație și flatulență.

Efecte in-vivo asupra numărului de limfocite

În cadrul studiilor farmacocinetice efectuate la voluntarii sănătoși, administrarea unei doze unice de mesna a fost asociată frecvent cu o scădere rapidă (în decurs de 24 de ore), și în unele cazuri marcantă, a numărului de limfocite, în general reversibilă în decurs de o săptămână de la administrare. Datele obținute din studiile cu administrări repetate sunt insuficiente pentru a caracteriza dinamica numărului de leucocite în aceste condiții.

Efecte in-vivo asupra fosforemiei

În cadrul studiilor farmacocinetice efectuate la voluntarii sănătoși, administrarea mesna într-o singură zi sau în mai multe zile, a fost asociată cu creșteri tranzitorii moderate ale fosforemiei. Acest fenomen trebuie luat în considerare la interpretarea analizelor de laborator.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Raportările de supradozaj și observațiile din studiile de tolerabilitate la voluntarii sănătoși au demonstrat că dozele unice de 4-7 g administrate adulților pot determina simptome ca greață, vărsături, durere abdominală/colică, diaree, cefalee, oboseală, dureri articulare și la nivelul membrelor, erupție cutanantă tranzitorie, înroșirea pielii, hipotensiune, bradicardie, tahicardie, parestezie, febră și brohospasm.

La pacienții tratați cu oxazafosforine și care utilizează mesna ≥ 80 mg/kg/zi, a fost observată o incidență crescută a grețurilor, vărsăturilor și diareei, comparativ cu pacienții care utilizează doze mai mici de mesna sau doar terapie cu lichide.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte produse terapeutice, antitoxice în tratamentul citostatic V03AF01

Mesna este un antotoxic care oferă o protecție adecvată față de reacțiile adverse urottoxice determinate de oxazafosforine. Substanța activă, mesna, este un derivat sulfilhidric sintetic denumit 2-mercaptoetansulfonat de sodiu, cu formula moleculară $C_2H_5NaO_3S_2$ și o greutate moleculară de 164,18. Formula structurală este următoarea: $HS-CH_2-CH_2SO_3-Na^+$

Investigațiile farmacologice și toxicologice extinse au arătat că mesna nu are proprietăți farmacodinamice intrinseci și că toxicitatea sa este mică. Caracterul inert din punct de vedere farmacologic și toxicologic al mesna în cazul administrării sistemice și efectul detoxifiant excelent asupra tractului urinar și vezicii urinare se datorează naturii farmacocineticii sale.

Analog al sistemului fiziologic cisteină-cistină, mesna este rapid oxidată la metabolitul său principal, disulfura de mesna (dimesna). Disulfura de mesna rămâne în compartimentul intravascular și este rapid eliminată pe cale renală.

La nivel renal, disulfura de mesna este redusă la compusul tiol liber, mesna, care reacționează chimic cu metaboliții urottoxici ai oxazafosforinelor (acroleină și 4-hidroxi-ifosfamidă și respectiv 4-hidroxi-ciclofosfamidă) determinând detoxifierea acestora. Prima etapă a procesului de detoxifiere este legarea

mesna de metabolitul 4-hidroxi, cu formarea unui metabolit 4-sulfoetilic, fără acțiune urotoxică. De asemenea, mesna se leagă de legăturile duble ale acroleinei și de alți metaboliți urotoxici.

În cadrul unui studiu al unor modele tumorale cu xenogrefe umane multiple sau tumori ale rozătoarelor de amploare limitată, mesna administrată intravenos sau intraperitoneal concomitent cu ifosfamida (cu un raport al dozelor de până la 20, în doze unice sau multiple) nu a demonstrat nici o interferență cu eficacitatea antitumorală.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Mesna este metabolizată rapid prin autooxidare la singurul său metabolit, disulfură de mesna (dimesna). Dimesna rămâne în compartimentul intravascular și este rapid transportată la rinichi. În epiteliul tubulilor renali, dimesna este redusă la compusul tiol liber, capabil de a reacționa chimic în urină cu metaboliții toxici ai oxazafosforinelor.

După administrarea orală, absorbția are loc la nivelul intestinului subțire. După administrare, concentrația maximă a tiolilor liberi în urină se atinge la 2 - 4 ore. Aproximativ $25 \pm 10\%$ din doza de mesna administrată se elimină sub formă nemodificată în urină în primele 4 ore. După administrarea de doze de 2 - 4 g mesna/m², timpul de înjumătățire terminal prin eliminare al ifosfamidei este de aproximativ 4 - 8 ore. De aceea, pentru a menține un nivel adecvat al mesna în vezica urinară pe parcursul eliminării metaboliților urotoxici ai oxazafosforinelor, este necesară administrarea de doze repetate de mesna.

Schema terapeutică cu administrare intravenoasă-intravenoasă-intravenoasă

După administrarea intravenoasă a unei doze de 800 mg mesna, timpii de înjumătățire plasmatică ai mesna și dimesna sunt de 0,36 ore și, respectiv, 1,17 ore. Aproximativ 32 % și 33% din doza administrată se elimină în urină la 24 ore sub formă de mesna și respectiv dimesna. Majoritatea dozei se elimină într-un interval de 4 ore. Clearance-ul plasmatic al mesna este de 1,23 l/oră/kg.

Schema terapeutică cu administrare intravenoasă-orală-orală

După administrarea intravenoasă și orală, timpul de înjumătățire plasmatică al mesna a variat între 1,2 - 8,3 ore. După administrarea orală, biodisponibilitatea urinară a mesna a fost între 45-79% din doza administrată intravenos. După administrarea orală, alimentele nu influențează biodisponibilitatea urinară a mesna. După administrarea combinată, intravenoasă și orală, aproximativ 18 - 26% din doza de mesna se elimină sub formă nemodificată în urină. Comparativ cu administrarea intravenoasă a mesna, schema terapeutică cu administrare intravenoasă și orală crește expunerea sistemică (150%) și determină o excreție mai susținută a mesna în urină pe o perioadă de 24 ore. Aproximativ 5% din doza de mesna se elimină în interval de 12 - 24 ore, comparativ cu pacienții la care s-a administrat tratament intravenos, la care excreția este neglijabilă. Frațiunea excretată în urină este independentă de doză. Mesna se leagă de proteinele plasmatice într-o proporție moderată (69 - 75%).

5.3 Date preclinice de siguranță

Mesna este un derivat tiolic, în mare măsură inert și netoxic din punct de vedere farmacologic și fiziologic, excretat foarte rapid pe cale renală și care nu se distribuie în țesuturi. Având în vedere că activitatea sa antitoxică este limitată la tractul urinar, mesna nu are nici o influență asupra reacțiilor adverse sistemice și activității antitumorale a oxazafosforinelor. Studiile efectuate la animale nu au furnizat dovezi care să sugereze că mesna ar avea proprietăți mutagene, carcinogene, embriotoxice sau teratogene.

La șobolan și iepure au fost efectuate studii de toxicitate asupra funcției de reproducere, administrând oral doze de 1000 mg mesna/kg la iepure și 2000 mg mesna/kg la șobolan (aproximativ de 10 ori doza zilnică totală recomandată la om în schema terapeutică cu administrare intravenoasă-orală-orală, ținând cont de suprafața corporală) care nu au evidențiat efecte toxice ale mesna la făt.

La șoarece și șobolan, administrarea orală de doze de 6,1 și 4,3 g mesna/kg a fost letală. Aceste doze reprezintă de 15 și respectiv 22 ori doza maximă recomandată la om ținând seama de suprafața corporală. Moartea a fost precedată de diaree, tremor, convulsii, dispnee și cianoză.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Edetat disodic
Hidroxid de sodiu (soluție 10 N)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Mesna este incompatibilă *in vitro* cu cisplatină, carboplatină și analogi de azot iperită.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 suporturi termoformate din plastic a câte 5 fiole de sticlă incoloră a câte 4 ml soluție injectabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Nu sunt necesare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BAXTER HEALTHCARE S.R.L.
Calea 13 Septembrie nr. 90, Camera 6.15-6.16
Etaj 6, sector 5, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7623/2015/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai, 2024