

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

UROMITEXAN® 400 mg/4 mL IV enjeksiyonluk çözelti

Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her mL’de 100 mg mesna (sodyum 2-merkaptto-etansülfonat) içerir. Her ampul 4 mL (400 mg) mesna içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum edetat .....0,250 mg/mL

Sodyum hidroksit .....pH ayarlaması için yeterli miktarda ( 0,8 – 5.6 mg/mL)

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1’e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz (İV) enjeksiyon için çözelti.

Beyaz kırma çizgili renksiz ampuller içerisinde berrak ve renksiz çözelti.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Ürotoksik olduğu düşünülen dozlarda, ifosfamid ve siklofosfamid ile tedavi edilen hastalarda hemorajik sistit, mikrohematüri ve makrohematüri dahil ürotelyal toksisitenin önlenmesinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Hastayı oksazafosforinin ürotoksik etkilerinden koruyabilmek için yeterli miktarda UROMITEXAN verilmelidir.

UROMITEXAN tedavisinin süresi, oksazafosforin tedavisinin süresine ek olarak oksazafosforin metabolitlerinin idrar konsantrasyonunun toksik olmayan seviyelere düşmesi için geçen süreye eşit olmalıdır. Bu düşüş genellikle oksazafosforin tedavisinin bitiminden 8-12 saat sonra ortaya çıkar ancak oksazafosforin zamanlamasına bağlı olarak değişebilir. İdrar çıkışı 100 mL/saatte tutulmalıdır (okszafosforin tedavisi için gerektiği gibi) ve tedavi süresince idrar, hematüri ve proteinüri açısından izlenmelidir.

Parenteral ilaç ürünleri, uygulamadan önce partikül madde ve renk değişikliği açısından görsel olarak incelenmelidir.

Rengi bozulmuş, bulanık veya görünür partikül madde içeren çözeltiler kullanılmamalıdır.

*İfosfamid veya siklofosfamidin İV bolus olarak kullanıldığı durumlarda:* UROMITEXAN, ağırlığa karşılık ağırlık esasına dayanarak (ağ./ağ.) aynı anda uygulanan oksazafosforinin %20'si oranında 15-30 dakikada intravenöz enjeksiyon yoluyla verilir. 4 ve 8 saat sonra aynı doz tekrarlanır. Toplam doz, oksazafosforin dozunun %60'ıdır (ağ./ağ.). Sitotoksik ajanların kullanıldığı her durumda bu tekrarlanır.

Örnek dozaj programı:

	0 saat	4 saat	8 saat
Siklofosfamid/İfosfamid	2 g	-	-
UROMITEXAN	400 mg	400 mg	400 mg

Gerekirse doz, üçer saatlik aralarla (0, 3, 6 ve 9 saat) dört kez verilen oksazafosforin dozunun %40'ına kadar yükseltilebilir. (Toplam doz = oksazafosforin dozunun %160'ı (ağ./ağ.)). Bu daha yüksek doz çocuklarda, önceki oksazafosforin veya pelvik radyasyon tedavisi nedeniyle ürotelyumu hasar görmüş olabilecek hastalarda veya standart doz ile yeterince korunmayan hastalarda önerilir.

Örnek dozaj programı:

	0 saat	3 saat	6 saat	9 saat
Siklofosfamid/İfosfamid	2 g	-	-	
UROMITEXAN	800 mg	800 mg	800 mg	800 mg

*Siklofosfamid oral olarak kullanıldığında:* Siklofosfamid i.v. olarak kullanılmış gibi aynı doz geçerlidir.

*İfosfamid 24 saatlik infüzyon olarak kullanıldığında:* UROMITEXAN, eşzamanlı bir infüzyon olarak kullanılabilir. Başlangıç dozu olarak toplam ifosfamid dozunun %20'si (ağ./ağ.) İ.V. bolus olarak, ardından 24 saat boyunca %100 (ağ./ağ.) ifosfamid infüzyonu, sonrasında ifosfamid dozunun %60'ı (ağ./ağ.) ile tekrar 12 saat infüzyon uygulanmalıdır. Toplam UROMITEXAN dozu = ifosfamid dozunun %180'i olmalıdır.

Örnek dozaj programı:

	0 saat	0-24 saat	24 saat	28 saat	32 saat	36 saat
İfosfamid	-	5 g/m <sup>2</sup> infüzyon	-	-	-	-
UROMITE XAN	1 g/m <sup>2</sup> İV	5 g/m <sup>2</sup> infüzyon	← 3g/m <sup>2</sup> infüzyon →			
			1 g/m <sup>2</sup> İV	1 g/m <sup>2</sup> İV	1 g/m <sup>2</sup> İV	

*İfosfamid uzun süreli infüzyon olarak kullanıldığında:* İfosfamid infüzyonu başladığında 24 saatlik ifosfamid dozunun ilk %20'si (ağ./ağ.) İ.V. bolus olarak verilir. Daha sonra her 24 saatlik ifosfamid infüzyonu, eşzamanlı 24 saatlik bir UROMITEXAN infüzyonu (%100 ağ./ağ.) ile birlikte verilir. Fosfamid-UROMITEXAN infüzyonu bittiğinde 12 saatlik

UROMITEXAN infüzyonu (son 24 saatlik ifosfamid dozunun %60'ı (ağ./ağ.)), başlatılmalıdır.

Örnek dozaj programı:

	Gün 1		Gün 2	Gün 3		Gün 4		
	0 saat	0-24 saat	0-24 saat	0-24 saat	24 saat	4 saat	8 saat	12 saat
İfosfamid	-	2 g/m <sup>2</sup> infüzyon	2 g/m <sup>2</sup> infüzyon	2 g/m <sup>2</sup> infüzyon	-	-	-	-
UROMITE XAN	0,4g/m <sup>2</sup> iv	2 g/m <sup>2</sup> infüzyon	2 g/m <sup>2</sup> infüzyon	2 g/m <sup>2</sup> infüzyon	← 1,2 g/m <sup>2</sup> infüzyon →			
						0,4 g/m <sup>2</sup> iv	0,4 g/m <sup>2</sup> iv	0,4 g/m <sup>2</sup> iv

Son 12 saatlik UROMITEXAN infüzyonu, uzun süreli veya 24 saatlik ifosfamid infüzyonundan sonra 28, 32 ve 36. saatlerde, her biri ifosfamid dozunun %20'sini (ağ./ağ.) içeren boluslarla veya oral mesna ile değiştirilebilir.

UROMITEXAN, ifosfamid ile aynı infüzyon torbasında karıştırılabilir.

#### Uygulama şekli:

Yukarıda belirtildiği şekilde bolus enjeksiyon veya devamlı infüzyonla uygulanır.

#### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

##### Böbrek /karaciğer yetmezliği:

Genel olarak yaşlı popülasyonda oksazafosforin doz seçimi, karaciğer ve böbrek işlevlerinin erişkinlere göre daha fazla bozulması nedeniyle dikkatli yapılmasına rağmen UROMITEXAN dozunun, oksazafosforin dozuna oranı değiştirilmemelidir.

##### Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar genellikle yetişkinlerden daha sık idrar çıkarırlar ve bu nedenle dozlar arasındaki aralığı kısaltmak ve/veya bireysel doz sayısını artırmak gerekebilir.

##### Geriatrik popülasyon:

Spesifik bilgi mevcut değildir. Klinik araştırmalar 65 yaş üstü hastaları içermektedir ve bu yaş grubuna özgü herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.

#### 4.3 Kontrendikasyonlar

İlacın etkin maddesi mesnaya, ve/veya Bölüm 6.1'de belirtilen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### Aşırıduyarlılık

UROMITEXAN'ın bir üroprotektan olarak uygulanmasının ardından UROMITEXAN'a karşı aşırıduyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Bunlara çeşitli deri ve derialtı doku semptomları dahildir (bkz. Bölüm 4.8).

Ayrıca şiddetli büllöz ve ülseratif deri ve mukozal reaksiyon vakaları bildirilmiştir.

Bazı durumlarda deri reaksiyonlarına ateş, kardiyovasküler semptomlar, pulmoner semptomlar, hematolojik anormallikler, bulantı, kusma, ekstremitelerde ağrı, artralji, miyalji, halsizlik ve konjonktivit gibi bir veya daha fazla semptom eşlik etmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Bazı reaksiyonlar anafilaksi şeklinde görülmüştür.

Örneğin ateşe hipotansiyon eşlik etmiştir fakat ayrıca herhangi bir deri semptomu bildirilmemiştir.

Reaksiyon öyküsü olan bazı hastalar, gecikmiş tipte deri testinde pozitif yanıt göstermiştir. Diğer yandan, negatif gecikmiş reaksiyon, mesnaya karşı aşırıduyarlılığı dışlamaz. Hastalarda, önceki mesna maruziyeti veya aşırıduyarlılık reaksiyonları öyküsünün olup olmadığı fark etmeksizin, pozitif akut tip deri testi reaksiyonları meydana gelmiştir ve bu durum test için kullanılan mesna çözeltisinin konsantrasyonu ile ilişkili olabilir.

Reçete yazanlar aşağıdakilerin bilincinde olmalıdır:

- Hem ciddi sistemik otoimmün hastalığı hem de maligniteyi tedavi etme amaçlı rejimlerde mesna kullanımı ile şiddetli ve ayrıca minör reaksiyonlar bildirilmiştir ve herhangi bir aşırıduyarlılık reaksiyonunda mesnadan şüphelenilmelidir,
- Bu reaksiyonlar ilk maruziyette veya birkaç ay sonra ortaya çıkabilir ve bazı durumlarda hayati tehlike oluşturabilir,
- Reaksiyonların ortaya çıkması ve ciddiyetinin, uygulanan doza göre değişiklik gösterdiği izlenimi söz konusu olmuş, sonraki maruziyetleri takiben aralıkların daha kısa olduğu görülmüştür,
- Mesnaya karşı aşırıduyarlılık reaksiyonlarının, sepsisin klinik tablosuna benzediği görülmüştür, otoimmün hastalığı olan hastalarda ise altta yatan hastalığın alevlenmesine benzemiştir.

Tiyol bileşikleri:

UROMITEXAN bir tiyol bileşiği, yani sülfidril (SH) grubu içeren organik bir bileşiktir. Tiyol bileşikler, advers reaksiyon profillerinde bazı benzerlikler göstermekte olup ciddi cilt reaksiyonlarını tetikleme potansiyeli de buna dahildir. Tiyol bileşiği olan ilaç örnekleri arasında amifostin, penisilamin ve kaptopril bulunur.

Böyle bir ilaca advers reaksiyon gösteren hastaların, başka bir tiyol bileşiğine karşı herhangi bir reaksiyon veya benzer reaksiyonlar gösterme açısından yüksek risk altında olup olmadığı açık değildir. Bununla birlikte, bu tür hastalarda başka bir tiyol bileşiğinin müteakip kullanımı planlandığında, riskte artış olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

**ÖNLEMLER**

UROMITEXAN tüm hastalarda hemorajik sistiti önlemez. Bu durum göz önünde bulundurulur hasta izlenmelidir.

Oksazafosforin tedavisi için gerektiği gibi, yeterli idrar çıkışı mutlaka sağlanmalıdır.

## Sodyum içeriği

UROMITEXAN, 400 mg mesna başına yaklaşık 59 mg sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

## Laboratuvar testleriyle etkileşimler

UROMITEXAN tedavisi, keton cisimleri için nitroprussid sodyum bazlı idrar testlerinde (daldırma çubuğu testleri dahil) yalancı pozitif reaksiyonlara neden olabilir. Yalancı pozitif sonuç (solan kiraz kırmızısı renk) ile gerçek bir pozitif sonuç (yoğunlaşan kırmızı-mor renk) arasında ayırım yapmak için buzlu asetik asit ilavesi kullanılabilir.

UROMITEXAN tedavisi, Tillman reaktifi bazlı, idrarda askorbik asit tarama testlerinde yalancı pozitif reaksiyonlara neden olabilir.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan farmakokinetik çalışmalarında, mesna dozundan 24 saat sonra alınan örneklerde serum kreatin fosfokinaz (CPK) değerleri, doz öncesi alınan örneklere göre daha düşük olmuştur. Mevcut veriler bu fenomenin nedenini belirlemek için yetersiz olmakla birlikte, tiyol (örn., N-asetilsistein) bağımlı enzimatik CPK testleri ile önemli bir etkileşimi gösterdiği düşünülebilir.

Farmakokinetik çalışmalarda gözlemlenen laboratuvar testi anormallikleri hakkında bilgi için ayrıca Bölüm 4.8'e bakınız.

## **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Oksazafosforinlerin sistemik etkileri UROMITEXAN tarafından etkilenmez. Klinik çalışmalarda aşırı dozda alınan UROMITEXAN'ın oksazafosforinlerin akut toksisitesini, subakut toksisitesini, lökotoksik etkisini ve immünupresif etkisini azaltmadığı gösterilmiştir. İfosamid ve siklofosamid kullanımı ile yapılan hayvan çalışmalarında UROMITEXAN'ın, farklı tümörlerde antineoplastik etkinlikle bir etkileşimi olmadığı gösterilmiştir. UROMITEXAN aynı zamanda diğer sitostatiklerin (doksorubisin, BCNU, metotreksat, vinkristin vb) antineoplastik etkinliğini etkilememekte, dijital glikozitler gibi diğer ilaçların terapötik etkinliğini de değiştirmemektedir.

Yiyecekler, UROMITEXAN'ın emilimini ve idrarla atılımını etkilemez.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye:**

Gebelik Kategorisi: B

UROMITEXAN, oksazafosforinler ile sitostatik tedavi sırasında detoksifiyan olarak kullanıldığından gebelik ve laktasyon sırasında kullanımı, bu tip sitostatik tedavi için genel kriterlere tabidir.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / doğum kontrolü (kontrasepsiyon)**

UROMİTEXAN'nın doğum kontrol yöntemlerini etkilediğine ilişkin veri bulunmamaktadır.

### **Gebelik dönemi**

Mesna'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalımlar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz.

Bölüm 5.3). Hayvan çalışmaları, mesnanın embriyotoksik veya teratojenik etkilerine dair hiçbir kanıt göstermemiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Doktorlar, UROMITEXAN reçete etmeden önce her bir spesifik hasta için potansiyel riskleri ve faydaları dikkatlice düşünmelidir. Gebelik, sitostatik tedavi için kontrendikedir ve sonuç olarak bu koşullar altında UROMITEXAN'ın kullanılması uygun değildir. Bir hasta gebelik sırasında oksazafosforin tedavisi görüyorsa, bu hastaya UROMITEXAN uygulanmalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Tedavi esnasında emzirilmemelidir.

Mesna'nın emziren kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Doktorlar, UROMITEXAN reçete etmeden önce her bir spesifik hasta için potansiyel riskleri ve faydaları dikkatlice düşünmelidir. Emzirme, sitostatik tedavi için kontrendikedir ve sonuç olarak bu koşullar altında UROMITEXAN'ın kullanılması muhtemel değildir.

### **Üreme yeteneği / Fertilite**

Üreme yeteneği / fertilite üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

UROMITEXAN ile tedavi gören hastalar, araç veya makine kullanma yeteneğini etkileyebilecek istenmeyen etkiler (örn., senkop, baş dönmesini içeren sersemlik hali, uyuşukluk/uyuklama hali, ve bulanık görme dahil) yaşayabilir. Araç veya makine kullanma kararı kişi bazında verilmelidir.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Mesna kullanımıyla ilişkili en sık görülen advers reaksiyonlar (> %10) şunlardır: baş ağrısı, infüzyon yeri reaksiyonları, karın ağrısı/kolik, baş dönmesi, uyuşukluk/uyuklama hali, ateş, döküntü, ishal, mide bulantısı, flushing ve grip benzeri hastalık.

Mesna kullanımıyla ilişkili en şiddetli yan etkiler şunlardır: büllöz deri reaksiyonları, anafilaksi ve eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte ilaç döküntüsü (DRESS).

Mesna, oksazafosforinler veya oksazafosforin içeren kombinasyon kemoterapisi ile eşzamanlı olarak kullanıldığından, mesnaya bağlı gelişebilecek advers reaksiyonları, eşzamanlı uygulanan sitotoksik ajanların neden olduğu reaksiyonlardan ayırt etmek genellikle zordur.

İstenmeyen etkiler aşağıda sistem organ sınıfına (MedDRA) göre listelenmiştir. Sıklıklar su şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  -  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10.000$  -  $< 1/1.000$ ), çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (pazarlama sonrası deneyimde bildirilen advers reaksiyonlar)

Sistem Organ Sınıfı (SOC)	Advers Reaksiyon	Sıklık
Kan ve lenfatik sistemi hastalıkları	Lenfadenopati	Yaygın
Bağıışıklık sistemi hastalıkları	Anafilaksi Aşırıduyarlılık	Bilinmiyor Bilinmiyor
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	İştah azalması Dehidratasyon hissi	Yaygın Yaygın
Psikiyatrik hastalıklar	İnsomnia Kâbus	Yaygın Yaygın
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı Sersemlik hali Uyuşukluk/uyuklama hali Baş dönmesini içeren sersemlik hali Parestezi Hiperestezi Senkop Hipoestezi Dikkat bozukluğu	Çok yaygın Çok yaygın Çok yaygın Yaygın Yaygın Yaygın Yaygın Yaygın Yaygın
Göz hastalıkları	Konjonktivit Fotofobi Bulanık görme	Yaygın Yaygın Yaygın
Kardiyak hastalıklar	Palpitasyon Taşikardi	Yaygın Bilinmiyor
Vasküler hastalıklar	Flushing (Boyun ve yüzde, omuzların üst bölümünde kızarıklık) Hipotansiyon	Çok yaygın Bilinmiyor

Sistem Organ Sınıfı (SOC)	Advers Reaksiyon	Sıklık
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Nazal konjesyon	Yaygın
	Öksürük	Yaygın
	Plöritik ağrı	Yaygın
	Ağız kuruluğu	Yaygın
	Bronkospazm	Yaygın
	Dispne	Yaygın
	Laringeal rahatsızlık hissi	Yaygın
	Epistaksis	Yaygın
	Solunum güçlüğü	Bilinmiyor
	Hipoksi	Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar	Karın ağrısı/kolik	Çok yaygın
	Mide bulantısı	Çok yaygın
	İshal	Çok yaygın
	Mukozal irritasyon <sup>1</sup>	Yaygın
	Şişkinlik	Yaygın
	Kusma	Yaygın
	Yanma (substernal / epigastrik)	Yaygın
	Kabızlık	
	Dişeti kanaması	Yaygın
		Yaygın
Hepatobiliyer hastalıklar	Transaminazlarda artış	Yaygın
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü <sup>2</sup>	Çok yaygın
	Kaşıntı	Yaygın
	Hiperhidroz	Yaygın
	Eritema multiforme	Bilinmiyor
	İlaç döküntüsü <sup>3</sup>	Bilinmiyor
	Ülserasyonlar ve/veya büller/blister <sup>4</sup>	Bilinmiyor
	Anjiyoödem	Bilinmiyor
	Ürtiker	Bilinmiyor
	Yanma hissi	Bilinmiyor
	Eritem	Bilinmiyor



Sistem Organ Sınıfı (SOC)	Advers Reaksiyon	Sıklık
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Artralji Sırt ağrısı Miyalji Ekstremitede ağrı Çene ağrısı	Yaygın Yaygın Yaygın Yaygın Yaygın
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Dizüri Akut böbrek yetmezliği	Yaygın Bilinmiyor
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	İnfüzyon yeri reaksiyonları - İnfüzyon yerinde kaşıntı - İnfüzyon yerinde döküntü - İnfüzyon yerinde ağrı - İnfüzyon yerinde eritem - İnfüzyon yerinde ürtiker - İnfüzyon yerinde şişlik Ateş Grip benzeri hastalık Rigor Yorgunluk Göğüs ağrısı Halsizlik Yüzde ödem Periferik ödem Asteni	Çok yaygın Çok yaygın Çok yaygın Yaygın Yaygın Yaygın Yaygın Çok yaygın Çok yaygın Yaygın Yaygın Yaygın Yaygın Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor
Araştırmalar	Aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama	Bilinmiyor

<sup>1</sup>Oral, rektal

<sup>2</sup>Kaşıntılı olmayan, kaşıntılı, eritem/eritematöz, egzamatöz, papüler ve/veya maküler döküntüler dahil.

<sup>3</sup>Eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte

<sup>4</sup>Mukokutanöz, mukozal, oral, vulvovajinal, anorektal

- İstenmeyen etki başlangıç zamanı ve yeniden maruziyet ile deneyim

Bu çalışmalarda, advers reaksiyonları bazı gönüllüler mesnaya ilk maruz kaldıklarında, bazıları ise ikinci veya üçüncü maruziyetten sonra deneyimlemişlerdir. Genel olarak, bir gönüllünün yaşadığı semptomların tam spektrumu, birkaç saatlik bir süre içinde gelişmiştir.

Bazı gönüllüler, ilk advers reaksiyondan sonra başka reaksiyon yaşamazken bazıları tekrarlanan dozlamaya sonrasında advers reaksiyonlarda alevlenme yaşamıştır.

- İnfüzyon yeri reaksiyonları

Lokal kutanöz infüzyon yeri reaksiyonları yaşayan bazı gönüllülerde mesnaya sonraki maruziyet, diğer bölgelerde kutanöz bir advers reaksiyon ile sonuçlanmıştır.

- Kutanöz/mukozal reaksiyonlar

Gerek intravenöz gerekse oral mesnadan sonra kutanöz ve mukozal reaksiyonların meydana geldiği bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar arasında döküntüler, kaşıntı, flushing, mukozal irritasyon, plöritik ağrı ve konjonktivit yer almıştır. Herhangi bir advers reaksiyon yaşayan gönüllülerin yaklaşık dörtte biri, dispne, ateş, baş ağrısı, gastrointestinal semptomlar, uyuklama hali, halsizlik, miyalji ve grip benzeri semptomları içeren diğer advers semptomlarla birlikte kutanöz/mukozal reaksiyonlar deneyimlemiştir.

- Gastrointestinal reaksiyonlar

Sağlıklı gönüllülerde bildirilen gastrointestinal reaksiyonlar bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı/kolik, epigastrik ağrı/yanma, kabızlık ve şişkinliği içerir ve intravenöz ve oral mesna uygulamasından sonra meydana geldiği bildirilmiştir.

- Lenfosit sayıları üzerinde in-vivo etki

Sağlıklı gönüllülerde yapılan farmakokinetik çalışmalarda, tek doz mesna uygulaması yaygın olarak lenfosit sayısında hızlı (24 saat içinde) ve bazı durumlarda belirgin azalma ile ilişkilendirilmiştir ve genellikle uygulamadan sonraki 1 hafta içinde geri dönüşlü olmuştur. Birkaç gün boyunca tekrarlanan dozlamaya ile yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, bu koşullar altında lenfosit sayısı değişikliklerinin sürecini karakterize etmek için yetersizdir.

- Serum fosfor seviyeleri üzerinde in-vivo etki

Sağlıklı gönüllülerde yapılan farmakokinetik çalışmalarında, mesnanın tek veya birden fazla günde uygulanması bazı durumlarda serum fosfor konsantrasyonunda orta dereceli geçici artışlarla ilişkilendirilmiştir.

Laboratuvar sonuçları yorumlanırken bu fenomen göz önünde bulundurulmalıdır.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Kazaen gerçekleşen doz aşımalarının raporları ve sağlıklı gönüllülerde yapılan bir yüksek doz tolerabilite çalışmasından elde edilen gözlemler, yetişkinlerde yaklaşık 4 g ila 7 g mesna aralığındaki tek dozların bulantı, kusma, karın ağrısı/kolik, ishal, baş ağrısı, yorgunluk,

ekstremiteler ve eklem ağrıları, döküntü, flushing, hipotansiyon, bradikardi, taşikardi, parestezi, ateş ve bronkospazm gibi semptomlara neden olabileceğini göstermiştir.

Yalnızca daha düşük dozlar veya yalnızca hidrasyon tedavisi alan hastalarla karşılaştırıldığında, intravenöz olarak günde kg başına  $\geq 80$  mg mesna alan oksazafosforin ile tedavi edilen hastalarda bulantı, kusma ve diyare oranında belirgin bir artış bulunmuştur.

UROMITEXAN için spesifik bir antidot bilinmemektedir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grubu: Antineoplastik tedavide kullanılan detoksifiyan ilaçlar

ATC kodu: V03AF

Mesna bir antidottur ve oksazafosforin sitostatiklerinin kullanıldığı agresif kanser kemoterapisi ile ilişkili ürotoksik yan etkileri güvenilir bir şekilde önleme imkanı sunar. Kapsamlı ve geniş ölçekli farmakolojik ve toksikolojik araştırmalar, mesnanın kendisine özgü farmakodinamiği olmadığını ve düşük toksisiteye sahip olduğunu göstermiştir. Sistemik olarak uygulanan mesnanın farmakolojik ve toksikolojik etkisinin olmaması ve efferent idrar yolu ve mesanedeki mükemmel detoks etkisi, farmakokinetiğinin doğasından kaynaklanmaktadır.

### 5.2 Farmakokinetik özellikler

#### Genel özellikler:

#### Emilim:

Uygulanabilir değildir. UROMITEXAN ampul intravenöz yoldan kullanılır.

#### Dağılım:

Mesna, dokulara dağılmaz; uygulama sonrası, oto-oksidasyonla kolayca ve hızla majör metaboliti olan mesna-disülfür'e (dimesna) dönüşür. Dimesna intravasküler kompartmanda kalır ve hızla böbreklere taşınır. Böbrek tübüllerinin epitelinde serbest tiyol bileşiklerine (mesna) indirgenerek idrarda toksik oksazafosforin metabolitleriyle kimyasal olarak reaksiyona girer.

#### Biyotransformasyon:

İntravenöz dozun yaklaşık %30'u idrarda serbest tiyol (mesna) olarak biyoyararlanıma açıktır.

#### Eliminasyon:

Eliminasyon (neredeyse tamamen renaldir) uygulamadan hemen sonra başlar. Atılım, tek bir dozdan sonraki ilk 4 saat içinde serbest tiyol (mesna) ve daha sonra neredeyse sadece disülfür (dimesna) şeklindedir. Renal eliminasyon yaklaşık 8 saat sonra hemen hemen tamdır.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Uygulanabilir değildir.

### 5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

İlgili bir veri bulunmamaktadır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum edetat.

Sodyum hidroksit.

Enjeksiyonluk su.

### **6.2 Geçimsizlikler**

Mesna platin türevleriyle (örn., Sisplatin, karboplatin ve nitrojen mustard) geçimsizdir ve aynı infüzyon çözeltisinde karıştırılmamalıdır.

Mesna ve epirubisinin karıştırılması, epirubisinin inaktivasyonuna yol açar ve bundan kaçınılmalıdır.

### **6.3 Raf ömrü**

60 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Her kutusunda 15 ampul içerir.

Birinci sınıf hidrolitik, beyaz kırma çizgili, 5 mL'lik renksiz DIN B 5 ampuller.

### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Baxter Turkey Renal Hizmetler A.Ş.

Sarıyer / İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2021/125

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

20.04.2021

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**