

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 100 mg mesna içerir. Her ampul 4 ml (400 mg) mesna içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum edetat ve sodyum hidroksit (toplam sodyum: < 1 mmol (23 mg) / 10 ml).

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz enjeksiyon için çözelti.

Beyaz kırma çizgili renksiz ampuller içerisinde berrak ve renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

UROMITEXAN, oksazafosforinlerin (ifosfamid, siklofosfamid, trofosfomid) idrar yollarına toksisitesini önlemede endikedir.

UROMITEXAN, her dozdaki ifosfamid tedavisinde verilmelidir. Siklofosfamid ve trofosfomid ile olan tedavilerde 10 mg/kg'ın üzerindeki yüksek dozlarda veya özel risk taşıyan hastalarda önerilir (Başlıca risk faktörleri: daha önceden pelvis bölgesine radyoterapi uygulanmış olması; önceki ifosfamid, siklofosfamid veya trofosfomid tedavisi sırasında sistit gelişmiş olması; idrar yollarında bir rahatsızlık olması).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Oksazafosforinlerin idrar yollarına toksisitesini önleyebilmek için, yeterli miktarda UROMITEXAN verilmesi önemlidir.

İdrar çıkışı saatte 100 ml olacak şekilde devam ettirilmeli (bu durum oksazafosforinlerle tedavi için de gereklidir) ve tedavi boyunca hastanın idrarı, hematüri ve proteinüri açısından izlenmelidir.

Oksazafosforinlerle tedavinin sürdürüldüğü süreye ek olarak, idrarda oksazafosforin metabolitleri düzeyi toksik olmayan düzeylere düşene kadar UROMITEXAN tedavisine devam edilmelidir. Bu toksik olmayan düzeylere genelde oksazafosforin uygulamasından 8-12 saat sonra inilirse de, bu süre uygulanan oksazafosforin dozuna göre değişebilir.

UROMITEXAN erişkinlerde, doktor tarafından başka şekilde önerilmediği takdirde, intravenöz olarak oksazafosforinin uygulama anında ve sonra 4'üncü ve 8'inci saatlerde uygulanan oksazafosforin dozunun % 20'sine kadar dozlarda uygulanır.

Oksazafosforinlerin enjeksiyonu ile birlikte UROMITEXAN uygulamasına örnek:

Zaman (örn. saat)	0. saat (Saat 8. ⁰⁰)	4. saat (Saat 12. ⁰⁰)	8. saat (Saat 16. ⁰⁰)
Oksazafosforin dozu	40 mg/kg BA	-	-
UROMITEXAN dozu	480 g/m ² (8 mg/kg BA)	8 mg/kg BA	8 mg/kg BA

BA: Beden ağırlığı

Çok yüksek dozda oksazafosforin ile yapılan tedavilerde (örneğin kemik iliği nakli öncesinde), toplam UROMITEXAN dozu oksazafosforin dozunun %120-160'ı olacak kadar yükseltilebilir. Toplam oksazafosforin dozunun %20 kadar UROMITEXAN, oksazafosforinin uygulama anında (0 anında) verildikten sonra hesaplanmış dozun geri kalanının 24 saat boyunca devamlı olarak intravenöz infüzyonla uygulanması önerilmektedir. Alternatif olarak aralıklı bolus enjeksiyonla uygulama da mümkündür: Yetişkinler için 0, 4 ve 8'inci saatlerde 3 x % 40 veya 0, 3, 6 ve 9. saatlerde 4 x % 40'lık dozlar önerilir. Bolus enjeksiyonlar yerine, 15 dakikalık kısa infüzyonlar da mümkündür.

İfosfamidin devamlı infüzyonlarında, infüzyonun başlangıcında (0 anında) uygulanan UROMITEXAN'ın %20 bolus enjeksiyonunu takiben ifosfamid dozunun %100'üne kadar infüzyonla UROMITEXAN vermeye devam etmenin ve ifosfamid uygulaması sona erdikten 6-12 saat sonrasında kadar da üroprotektör etkiyi sürdürmenin yararlı olduğu görülmüştür.

24 saatlik bir ifosfamid infüzyonu ile birlikte UROMITEXAN uygulamasına örnek:

Uygulama zamanı (saat)	0	24	30	36
İfosfamid dozu	5 g/m ² VYA ≈125 mg/kg BA			
UROMITEXAN bolus dozu	1 g/m ² VYA ≈ 25 mg/kg BA			
UROMITEXAN infüzyonu	5g/m ² VYA'a kadar ≈125 mg/kg BA	2.5g/m ² VYA'a kadar		

VYA: Vücut yüzey alanı

BA: Beden ağırlığı

Uygulama şekli:

Yukarıda belirtildiği şekilde bolus enjeksiyon veya devamlı infüzyonla uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek /Karaciğer yetmezliği:

Ek bilgi bulunmamaktadır. 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:

Pediyatrik popülasyonda etkin ve güvenilir kullanımı gösterilmemiştir.

Çocuklarda kullanılacaksa, bu popülasyonda daha sık idrara çıkış nedeniyle dozlar arası süreyi kısaltmak ve/veya her bir dozun miktarını arttırmak gerekebilir.

Çocuklarla klasik dozlar kullanılarak elde edilmiş klinik deneyim, daha kısa aralıklarda UROMITEXAN vermenin bireysel vakalarda yararlı olduğunu göstermiştir (örneğin her üç saatte bir, toplam UROMITEXAN dozu = oksazafosforin dozunun %60'ı).

Çok yüksek dozda oksazafosforin ile yapılan tedavilerde (örneğin kemik iliği nakli öncesinde), bolus enjeksiyonlar daima daha kısa aralarla uygulanmalıdır (örneğin 0, 1, 3, 6, 9 ve 12'inci saatlerde % 20). Bolus enjeksiyonlar yerine, 15 dakikalık kısa infüzyonlar da mümkündür.

Geriatrik popülasyon:

Mesna ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, geriyatrik hastaların erişkinlerdekinden farklı yanıt verip vermediğini belirleyebilecek yeterli sayıda 65 yaş ve üzeri hasta yer almamıştır. Genel olarak bu popülasyonda oksazafosforin doz seçimi karaciğer, böbrek ya da kalp işlevlerinin erişkinlere göre daha fazla bozulması ve birlikte daha yüksek oranda başka bir hastalık olması ya da başka ilaç kullanımı olması nedeniyle dikkatli yapılmalıdır. Ancak UROMITEXAN dozunun, oksazafosforin dozuna oranı değiştirilmemelidir.

Yüksek riskli hasta popülasyonu:

Oksazafosforinlerle daha önce yapılan tedaviler, pelvis bölgesine radyoterapi ya da UROMITEXAN standart dozu ile koruma yapılmamasına bağlı üriner epitelde hasar oluşmuş hastalar, örneğin üriner yollarında hastalık hikayesi olanlar yüksek riskli popülasyon olarak kabul edilmelidir. Bu popülasyonda 4 saatten kısa aralıklarla oksazafosforin dozunun %40'ı kadar olan dozlar verilmeli ya da doz sayısı artırılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

İlacın etkin maddesi mesnaya, yardımcı maddelerine ya da diğer tiyol bileşiklerine aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

Gebelik ve laktasyonda kullanım için bkz. bölüm 4.6.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

UROMITEXAN tedavisi sonrası aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebileceği bildirilmiştir. Anafloktoid reaksiyonların gelişme olasılığı nedeniyle uygulama acil girişim ilaçlarının bulunduğu merkezlerde yapılmalıdır.

Siklofosfamide ek olarak UROMITEXAN ile tedavi gören otoimmün bozuklukları olan hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonları daha sık olarak bildirilmiştir. Bu grup hastalarda şiddetli akut aşırı duyarlılık reaksiyonlarına (anafloktoid reaksiyonlar) bağlı değişen şiddet ve yaygınlıkta deri ve mukoza reaksiyonları (döküntü kaşıntı, kızarıklık, veziküller, Lyell sendromu, Stevens-Johnson sendromu), yerel doku şişlikleri (ürtiker tipi ödem), konjonktivit, nadiren dolaşımla ilgili reaksiyonlarla birlikte hipotansiyon ve solunum hızının artması (takipne) yanında kalp hızının 100'den fazla olması (taşikardi) ile hipertansiyon, ST segmentinde yükselmeler, miyalji ve belirli karaciğer enzim testlerinde (örn. transaminazlarda) geçici yükselmeler bildirilmiştir. Bu nedenle otoimmün bozuklukları olan hastalarda UROMITEXAN ile koruma ancak dikkatli bir risk-fayda değerlendirmesi yapıldıktan sonra ve tıbbi gözetim altında yapılmalıdır.

Ayrıca bulantı, kusma, ateş ve yorgunluk da bildirilmiştir.

UROMITEXAN yalnızca oksazafosforinlerle gelişen hemorajik sistitin riskini azaltmak için geliştirilmiştir. Oksazafosforinlerle tedaviye bağlı diğer advers reaksiyonlar ya da toksisiteyi önlemez ya da azaltmaz.

UROMITEXAN her hastada hemorajik sistit gelişimini önlemez. Bu nedenle oksazafosforinlerle tedavi gören hastalarda, hematüri olup olmadığını kontrol için, her oksazafosforin tedavi gününün sabahında idrar tahlili yapılmalıdır. Eğer hastalar oksazafosforinlerle tedavi altındayken önerilen doza uygun UROMITEXAN verilmesine rağmen hematüri gelişirse, hematürinin şiddetine göre oksazafosforin tedavisi kesilmeli ya da doz azaltılmasına gidilmelidir.

Bu tıbbi ürün her 10 ml'sinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

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. İfosfamid ve siklofosfamid 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, digital glikozitler gibi diğer ilaçların terapötik etkinliğini de değiştirmemektedir.

UROMITEXAN ile tedavi sırasında keton cisimcikleri için yapılan bazı testlerde (örn. Rothera testi, N-Multistick testi) yanlış olarak pozitif test sonucu ve idrarda eritrosit teşhisi için yapılan bazı testlerde yanlış olarak pozitif veya negatif test sonucu alınabilir. Ancak bu testlerde oluşan renk eflatundan çok mor renkli gözükür, daha az stabildir ve glasiyal asetik asit eklenince hemen kaybolur. İdrarda eritrosit teşhisi için, idrarın mikroskopik olarak incelenmesi önerilir.

UROMITEXAN'ın yiyecek ve içeceklerle herhangi bir etkileşimi bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon :

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

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)

Bilinen olumsuz bir etkisi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Mesna için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /embriyonal / fetal gelişim /doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı olarak zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. kısım 5.3).

Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar, insanlardaki yanıtı tam olarak öngöremeyeceğinden, bu ilaç gebelikte ancak çok kesin olarak gerekliyse kullanılmalıdır. Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Mesnanın insan ya da hayvan sütü ile atılmasına ilişkin yetersiz bilgi mevcuttur. Memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da UROMITEXAN tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına / tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve UROMITEXAN tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Bilinen olumsuz bir etkisi bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Önerildiği şekilde kullanıldığında bile UROMITEXAN'ın araç ve kullanımı dikkat gerektiren makineleri kullanma yeteneğini etkileyebilen bulantı, kusma ve dolaşım ile ilgili olumsuz reaksiyonlara yol açtığı bilinmektedir. Ek olarak UROMITEXAN oksazafosforinlerle birlikte kullanıldığından, oksazafosforinlerin araç ve makine kullanım yeteneği üzerindeki etkileri de dikkate alınmalıdır.

Hastalar bu tür etkinlikleri güven içinde yapabileceklerinden emin olmadıkça araç ve kullanımı dikkat gerektiren makineleri kullanmamaları yönünde uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Mesna uygulanmasını takiben yaygın olarak anafilaktoid ve diğer aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir, örneğin bazı vakalarda trombosit sayısında bir düşme görülmüştür. Otoimmün hastalığı olan hastalarda risk, tümöral hastalığı olanlardan (otoimmün hastalığın eşlik etmediği) 3.5 kat daha fazladır.

Ateş, titreme, yüzde döküntü, öksürük, farenjit, tükenmişlik, yorgunluk, baş ağrısı, sırt ağrısı, eklem ağrısı, bulantı ve kusma, gaz, ishal, kabızlık, kolik (hipogastrik ağrı), iştahsızlık ve grip benzeri semptomlar gibi spesifik olmayan genel semptomlar yanında deride içi sıvı dolu lezyonlara ve enanteme doğru ilerleyebilen ürtiker, kaşıntı, ekzantem ile Lyell sendromu, Stevens-Johnson sendromu, yerel doku şişmesi ve konjonktivit gibi deri ve mukoza reaksiyonları gelişebilir. Bir çok değişik karaciğer işlev testinde (örneğin transaminazlar gibi) geçici yükselmeler yanında kan basıncında düşme ve taşikardi (nabız hızı > 100/dakika), taşipne, kan basıncında yükselme, ST yükselmesi ve miyalji gözlenmiştir. Yaygın olmayan bir şekilde yerel ödem ve enjeksiyon uygulanan bölgede venöz iritasyon görülmüştür.

İntravenöz yoldan uygulanan mesnanın yanında oral yoldan yüksek dozda verilen mesnanın da araştırıldığı bir tolerans testinde 60 mg/kg ya da daha yüksek dozlar bir defada verildiğinde bulantı, kusma, diyare, baş ağrısı, bacak ve eklem ağrısı, kan basıncında düşme ve taşikardi, deri reaksiyonları, tükenmişlik, güç eksikliği, depresyon, iritabilite ve ekzantem görülmüştür.

Tedavi sırasında yukarıda bahsedilen istenmeyen etkileri, oksazafosforinlerin (Holoxan[®], Endoxan[®], Ixoten[®]) veya birlikte kullanılan diğer ilaçların yan etkilerinden ayırmak mümkün olmamaktadır.

Görülen advers ilaç reaksiyonlarının sıklık sınıflandırması şu şekildedir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek, ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Çok seyrek: Farenjit

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Aşırı duyarlılık reaksiyonları, hipererjik reaksiyonlar

Seyrek: Anafaktoid reaksiyonlar, alerjik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Anoreksi.

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: İritabilite, depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Baş ağrısı

Göz hastalıkları

Seyrek: Konjonktivit

Kardiyak hastalıklar

Çok seyrek: Taşikardi.

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Hipotansiyon, hipertansiyon, yüzde ve boyunda kızarma, dolaşım ile ilgili reaksiyonlar

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: Taşipne, öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma

Seyrek: Diyare

Çok seyrek: Gaz, kabızlık, kolik, hipogastrik ağrı

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın: Kaşıntı, ekzantem, müköz membran reaksiyonları

Yaygın olmayan: Ürtiker

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu, Lyell sendromu

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Yerel doku şişmesi

Seyrek: Sırt ağrısı

Çok seyrek: Artralji, miyalji, bacak ağrısı, eklem ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Ateş

Yaygın olmayan: Yerel ödem, enjeksiyon yerinde venöz iritasyon, titreme

Seyrek: Tükenmişlik, enerji yokluğu, mukoza reaksiyonları, halsizlik, yorgunluk

Çok seyrek: Grip benzeri belirtiler

Araştırmalar

Seyrek: Bir çok değişik karaciğer işlev testlerinde yükselme

Çok seyrek: Trombosit sayısının azalması, kalp hızınının 100/dakika'dan daha fazla olması, ST yükselmeleri

Yaralanma ve zehirlenmeler

Çok seyrek: Toksik reaksiyonlar

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 (TUFAM)'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

Mesna için spesifik bir antidot bilinmemektedir. Anafilaktoid reaksiyonlar nedeniyle uygun acil ilaçlar hazırda bulundurulmalıdır.

Doz aşımı, sağlıklı gönüllülerde 60-70 mg/kg dozlarında yapılan bir tolerabilite çalışmasında gözlenenlere benzer reaksiyonlara yol açabilir. Bu reaksiyonlar arasında bulantı, kusma, kolik, diyare, baş ağrısı, halsizlik, bacak ve eklem ağrıları, kişinin kendini tükenmiş ve zayıf hissetmesine yol açacak şekilde enerji kaybı, depresyon, iritabilite, döküntü, hipotansiyon ve taşikardi bulunmaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grubu: Antineoplastik tedavide kullanılan detoksifiyan ilaçlar

ATC kodu: V03AF

UROMITEXAN detoksifiyan bir ilaçtır ve oksazafosforinlerin ürotoksik yan etkilerinden güvenilir bir koruma sağlar.

Etkin madde olan mesna, sentetik bir sülfidril bileşiği olan sodyum-2-merkaptto-etan sulfonat'tır ($C_2H_5NaO_3S_2$). Molekül ağırlığı 164.18'dir.

Gerçekleştirilen yoğun ve geniş farmakolojik ve toksikolojik araştırmalar, mesnanın herhangi bir intrensek farmakodinamiği olmadığını ve toksisitesinin düşük olduğunu göstermiştir. Sistemik olarak uygulanan mesnanın farmakolojik ve toksikolojik açıdan inert olması ve eferent idrar yolları ve mesane üzerindeki mükemmel detoksifiyan etkileri, farmakokinetik özellikleriyle ilişkilidir.

Mesna, fizyolojik sistein-sistin sistemine benzer olarak hızla majör metaboliti olan mesna disülfid'e (dimesna) okside olur. Mesna disülfid intravasküler bölümde kalır ve böbrekler tarafından hızla elimine edilir.

Böbreklerde, mesna disülfid serbest tiyol bileşiğine indirgenir ve kimyasal olarak ürotoksik oksazafosforin metabolitleriyle (akrolein ve 4-hidroksi-ifosfamid ya da 4-hidroksi-siklofosfamid) reaksiyona girerek bu maddeleri detoksifiye eder.

Detoksifikasyon prosesinde ilk basamak mesnanın 4-hidroksi metabolitine bağlanarak ürotoksik olmayan 4-sülfo-etil-tiyo metabolitini oluşturmasıdır. Mesna aynı zamanda akroleinin çift bağlarını ve diğer ürotoksik metabolitleri de bağlar.

Mesnanın multipl insan ksenograflarında ya da kemirgen tümör modellerinde ifosfomidle kombine olarak kullanıldığı (tek ya da multipl kürler halinde 20 kata kadar oranlarda) intravenöz ya da intraperitoneal olarak yapılan kısıtlı çalışmalarda, antitümör etkinlikte etkileşim gösterilememiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Uygulanabilir değil; UROMITEXAN Ampul intravenöz yoldan kullanılır.

Dağılım:

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

Mesna, %69 ila %75 oranında proteinlere bağlanır.

Biyotransformasyon:

800 mg'lık bir dozun intravenöz yoldan uygulanmasını takiben mesna ve dimesnanın yarı ömürleri sırasıyla 0.36 ve 1.17 saat olarak bildirilmiştir. Mesnanın yarı ömrü, intravenöz uygulamayı oral uygulamanın izlediği durumlarda 1.2 ila 8.3 saat arasına uzar.

Kombine intravenöz ve oral uygulama, intravenöz yoldan uygulamaya göre sistemik maruziyeti artırır (%150) ve idrarla 24 saatlik dönemde daha sabit bir mesna atılımına neden olur. Kombine intravenöz ve oral uygulamada, uygulanan mesna dozunun, yalnızca intravenöz yolla verildiğindeki göre ihmal edilebilir düzeydeki yaklaşık %5'i, 12-24 saatte atılır. İdrarla atılan mesnanın oranı uygulanan dozdan bağımsızdır.

Oral yoldan uygulanan mesnanın, intravenöz yoldan uygulamaya göre üriner biyoyararlanımı %45 ila 79 arasındadır. Yiyeceklerle birlikte alınması oral mesnanın üriner biyoyararlanımını değiştirmez.

Eliminasyon:

Uygulanan dozun idrarla yaklaşık %32'si mesna ve %33'ü dimesna olarak atılır. Plazmada sağlanan mesna düzeyinin büyük bölümü 4 saatte elimine edilmektedir. Mesnanın plazma klerensi 1.23 L/saat/kg'dır.

Kombine intravenöz ve oral uygulama sonrası mesnanın yaklaşık %18 ila 26'sı idrarda serbest mesna olarak bulunur.

2-4 g/m² dozlarında uygulanan ifosfamidin terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 4-8 saattir. Bu nedenle ürotoksik oksazafosforin metabolitlerinin atılımı sırasında mesanede yeterli mesna düzeylerinin bulunmasını sağlamak için, mesnanın tekrarlayan dozlarda uygulanmasına gerek vardır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Mesna, böbrekler yoluyla hızla atılan ve dokulara dağılmayan ve farmakolojik olarak büyük ölçüde inert ve nontoksik bir tiyol bileşimidir. Mesnanın detoksifiye edici etkinliği yalnızca idrar yollarıyla ilgilidir ve oksazafosforinlerin antitümöral aktivitesi ya da yan etkileri üzerinde herhangi bir etki göstermez. Yapılan hayvan çalışmalarında, mesnanın mutajenik, karsinojenik veya teratojenik herhangi bir özelliğine rastlanmamıştır.

Tavşanlarda 1000 mg/kg ve sıçanlarda 2000 mg/kg dozlarıyla (insanlarda vücut yüzey alanı başına önerilen intravenöz-oral ya da oral dozların yaklaşık 10 katı) üreme çalışmaları gerçekleştirilmiş ve mesnaya bağlı fetusta bir hasar görülmemiştir.

Fare ve sıçanlarda sırasıyla 6.1 g/kg ve 4.3 g/kg oral dozları letaldir. Bu dozlar, insanlarda vücut yüzey alanı başına önerilen maksimum dozların sırasıyla yaklaşık 15 ve 22 katı yüksek dozlardır. Ölümden önceki semptomlar olarak diyare, tremor, konvülsiyonlar, dispne ve siyanoz görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum edetat.

Sodyum hidroksit.

Enjeksiyonluk su.

6.2 Geçimsizlikler

Mesna, sisplatin, karboplatin ve azotlu hardal bileşikleriyle *in vitro* olarak geçimsizdir.

6.3 Raf ömrü

60 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30oC'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 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir önlem gerekmemektedir.

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