

1. Bezeichnung des Arzneimittels

MESNA-cell® 100 mg/ml Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Ampulle MESNA-cell® mit 4 ml Injektionslösung enthält 400 mg Mesna.

1 Durchstechflasche MESNA-cell® mit 10 ml Injektionslösung enthält 1000 mg Mesna.

1 Durchstechflasche MESNA-cell® mit 50 ml Injektionslösung enthält 5000 mg Mesna.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml Injektionslösung enthält 14,3 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung

Klare, farblose Lösung, frei von Partikeln.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Verhütung der Harnwegstoxizität von Oxazaphosphorinen (Ifosfamid, Cyclophosphamid, Trofosfamid) insbesondere bei Risikopatienten mit vorangegangener Strahlenbehandlung im Bereich des kleinen Beckens, Zystitis bei vorangegangener Ifosfamid-, Cyclophosphamid-, Trofosfamid-Therapie, Harnwegserkrankungen in der Anamnese.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird üblicherweise MESNA-cell® bei Erwachsenen in einer Dosis von je 20% der Oxazaphosphorin-Dosis zu den Zeitpunkten Null (Gabe des Oxazaphosphorins), nach 4 Stunden und nach 8 Stunden intravenös appliziert.

Siehe Tabelle oben

Therapeutische Erfahrungen bei Kindern zeigen, dass individuell eine häufigere (z.B. sechsmalige) und in kürzeren Intervallen (z.B. 3 h) durchgeführte Gabe sinnvoll ist

Bei einer Ifosfamid-Dauerinfusion hat es sich als zweckmäßig erwiesen, MESNA-cell® nach einer Bolusinjektion (20%) zum Zeitpunkt Null (Beginn der Infusion Std. „0“) in einer Dosierung bis zu 100% der jeweiligen Ifosfamid-Dosis der Dauerinfusion zuzusetzen und den uroprotektiven Schutz nach Beendigung der Ifosfamid-Infusion noch über weitere 6 bis 12 Stunden mit bis zu 50% der jeweiligen Ifosfamid-Dosis aufrechtzuerhalten.

Siehe nebenstehende Tabelle

Art und Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung von MESNA-cell® richtet sich nach der Dauer der Therapie mit Oxazaphosphorinen.

4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Mesna, andere Thiolverbindungen oder gegen einen der sonstigen Bestandteile.

Beispiel für MESNA-cell®-Gabe bei Oxazaphosphorin-Injektion:

Stunden (Uhrzeit)	0 (8 Uhr)	4 (12 Uhr)	8 (16 Uhr)
Oxazaphosphorin-Dosis	40 mg/kg KG	–	–
Mesna-Dosis	8 mg/kg KG	8 mg/kg KG	8 mg/kg KG

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Vorliegen einer Autoimmunerkrankung besteht ein erhöhtes Risiko, allergische bzw. anaphylaktoide Reaktionen zu erleiden (siehe auch unter Nebenwirkungen). Deshalb sollte ein Schutz der Harnwege mit MESNA-cell® bei solchen Patienten nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung unter ärztlicher Beobachtung erfolgen.

Zur Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit sowie zu anderen Vorsichts- und Begleitmaßnahmen siehe Abschnitt 4.6.

1 ml Injektionslösung enthält: 14,3 mg Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzreicher) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Unter der Behandlung mit MESNA-cell® kann es zu einem falsch positiven Nachweis von Ketonkörpern im Urin kommen. Der Farbton ist allerdings eher rotviolett als violett, er ist weniger stabil, und es kommt durch Zugabe von Eisessig zu einer sofortigen Entfärbung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Der Tierversuch erbrachte keine Hinweise auf embryotoxische oder teratogene Wirkungen für Mesna.

Da MESNA-cell® zur Uroprotektion im Rahmen einer zytostatischen Therapie in Kombination mit Oxazaphosphorinen (Ifosfamid, Cyclophosphamid oder Trofosfamid) angewandt wird, gelten für den Einsatz in Schwangerschaft und Stillzeit die Kriterien dieser zytostatischen Therapien.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bekannte Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen oder Kreislaufreaktionen von MESNA-cell® können auch bei bestimmungsgemäßen Gebrauch das Reaktions-

vermögen so weit verändern, dass z.B. die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Da MESNA-cell® in Kombination mit Oxazaphosphorinen verabreicht wird, müssen zusätzlich deren Auswirkungen auf das Reaktionsvermögen beachtet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Häufig wurde über das Auftreten von anaphylaktoiden und anderen hyperergischen Reaktionen, z.B. in einigen Fällen in Zusammenhang mit einer Abnahme der Blutplättchenzahl, nach Anwendung von Mesna berichtet. Dieses Risiko ist bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen ca. 3,5-fach höher als bei Patienten mit Tumorerkrankungen (ohne Autoimmunerkrankungen).

Es zeigten sich Haut- und Schleimhautreaktionen wie Urticaria, Juckreiz, Exantheme bis hin zur Bläschenbildung, Enantheme, Lyell-Syndrom, Stevens-Johnson-Syndrom, lokale Gewebeschwellungen, Konjunktivitis sowie unspezifische Allgemeinsymptome wie Fieber, Schüttelfrost, Gesichtsrötung, Husten, Pharyngitis, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie, Übelkeit und Erbrechen, Flatulenz, Diarrhö, Obstipation, Koliken (z.B. Unterbauchschmerzen), Anorexie, Influenza-ähnliche Symptome. Es wurden Kreislaufreaktionen wie Blutdruckabfall und Tachykardie (Pulsrate > 100/min), Tachypnoe, Blutdruck-erhöhung, ST-Hebung und Myalgie und auch ein vorübergehender Anstieg der Werte von verschiedenen Leberfunktionstests (wie z.B. Transaminasen) beobachtet. Gelegentlich traten lokale Ödeme und Venenreizung an der Injektionsstelle auf.

In einer Verträglichkeitsuntersuchung mit hohen intravenösen und oralen Mesna-Do-

Beispiel für MESNA-cell®-Gabe bei einer Ifosfamid-24-Stunden-Infusion:

Stunden	0 h	24 h	30 h	36 h
	Ifosfamid-Dosis	5 g/m ² KOF (ca. 125 mg/kg KG)		
Mesna-Bolus-Dosis	1 g/m ² KOF (ca. 25 mg/kg KG)			
Mesna-Zusatz zur Ifosfamid-Infusion	bis 5 g/m ² KOF (ca. 125 mg/kg KG)			
Mesna nach Ende der 24h-Ifosfamid-Infusion			bis 2,5 g/m ² KOF (ca. 62,5 mg/kg KG)	

sen traten ab einer auf einmal verabreichten Dosis von 60 mg/kg Körpergewicht Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopf-, Glieder- und Gelenkschmerzen, Blutdruckabfall und Tachykardie, Hautreaktionen, Erschöpfung, Kraftlosigkeit, Depressionen, Reizbarkeit und Exantheme auf. Während der Behandlung sind die o.g. Nebenwirkungen von denen der Oxazaphosphorine oder anderen Begleitmedikationen nicht immer klar abzugrenzen.

Siehe Tabelle

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Therapie einer Intoxikation
Ein spezifisches Gegenmittel für Mesna ist nicht bekannt.

Symptome einer Intoxikation
Im Zusammenhang mit den unter Abschnitt 4.3 und 4.8 beschriebenen anaphylaktoiden Reaktionen bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen ist ggf. an die Bereitstellung geeigneter Notfallmedikationen zu denken.

Überdosierung kann zu den unter Abschnitt 4.8 (Überschreitung einer Einzeldosis von 60 mg/kg KG) beschriebenen Reaktionen führen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Entgiftungsmittel für die Behandlung mit Zytostatika, Antidot für Oxazaphosphorine
ATC-Code: V03AF01

Der Wirkungsmechanismus des Uroprotektors Mesna beruht einerseits auf der Stabilisierung der urotoxischen Hydroxy-Metaboliten der Oxazaphosphorine, andererseits auf der Bildung untoxischer Additionsverbindungen mit Acrolein. Über diese Reaktion

wird eine regionale Detoxifizierung in der Niere und den ableitenden Harnwegen erreicht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Im Serum findet eine schnelle Umwandlung des als freie Thiolverbindung applizierten Mesna in den Metaboliten Mesna-Disulfid statt, der nach glomerulärer Filtration zu einem erheblichen Teil wieder zur freien Thiolverbindung reduziert wird. Die Ausscheidung erfolgt fast ausschließlich über die Niere. Die renale Elimination beginnt bereits unmittelbar nach der Applikation. Während der ersten 4 Stunden nach Einmalapplikation erfolgt die Ausscheidung vorwiegend als freie SH-Verbindung, danach fast ausschließlich in Form des Disulfids. Nach ca. 8 Stunden ist die renale Elimination weitgehend abgeschlossen.

Im Hinblick auf den Schutz der Harnblase ist das relevante Kompartiment der Urin, wo nach intravenöser Gabe ca. 30% als freies SH-Mesna bioverfügbar sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mesna ist eine pharmakologisch und physiologisch weitgehend inerte und untoxische Thiolverbindung, die sehr schnell über die Nieren ausgeschieden wird und die nicht

SOC	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Pharyngitis
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen, hyperergische Reaktionen		anaphylaktoide Reaktionen, allergische Reaktionen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen				Reizbarkeit, Depressionen
Erkrankungen des Nervensystems				Kopfschmerzen
Augenerkrankungen			Konjunktivitis	
Herzerkrankungen				Tachykardie
Gefäßerkrankungen			Blutdruckabfall, Blutdruck-erhöhung, Gesichtsrötung, Kreislaufreaktionen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums				Tachypnoe, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen		Diarrhö	Flatulenz, Obstipation, Koliken, Unterbauchschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Juckreiz, Exantheme, entantheme Hautreaktionen	Urticaria		Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom
Skelettmuskulatur- und Bindegeweberkrankungen		lokale Gewebeswellung	Rückenschmerzen	Arthralgie, Myalgie, Gliederschmerzen, Gelenkschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Lokale Ödeme, Venenreizung an der Injektionsstelle, Schüttelfrost	Erschöpfung, Kraftlosigkeit, Schleimhautreaktionen, Abgeschlagenheit, Müdigkeit	Influenza-ähnliche Symptome
Untersuchungen			Anstieg der Werte von verschiedenen Leberfunktionstests	Abnahme der Blutplättchenzahl, Pulsrate > 100/min, ST-Hebung
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				toxische Reaktionen

gewebegängig ist. Der detoxifizierende Effekt ist auf die Nieren und Harnwege begrenzt, die systemischen Nebenwirkungen und die antitumorale Wirksamkeit der Oxazaphosphorine werden nicht beeinflusst. Tierexperimentell weist Mesna keine mutagenen, cancerogenen oder teratogenen Eigenschaften auf.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Mesna ist *in vitro* inkompatibel mit Carboplatin, Cisplatin und Stickstofflost. Eine zeitgleiche Gabe ist jedoch möglich, wenn dies über getrennte Zugänge erfolgt. Im Körper beeinflussen sich diese Arzneimittel nicht.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

MESNA-cell® 100 mg/ml Injektionslösung; 400 mg
5 Jahre

MESNA-cell® 100 mg/ml Injektionslösung; 1000 mg
MESNA-cell® 100 mg/ml Injektionslösung; 5000 mg
3 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität nach Verdünnung mit 5%iger Glucoselösung und Ifosamid-haltiger Lösung wurde für 4 Tage bei +2 °C bis +8 °C sowie nach Verdünnung mit 0,9%iger Natriumchloridlösung und Ifosamid-haltiger Lösung für 2 Tage bei +25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei +2 °C bis +8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

MESNA-cell® 100 mg/ml Injektionslösung; 400 mg
10 Ampullen

MESNA-cell® 100 mg/ml Injektionslösung; 1000 mg
1 bzw. 5 Durchstechflaschen

MESNA-cell® 100 mg/ml Injektionslösung; 5000 mg
1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Mesna-cell® ist nur zur einmaligen Entnahme geeignet. Reste nach Anbruch verworfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888

8. Zulassungsnummern

46834.00.00
46835.00.00
46836.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

26.06.2002 / 16.01.2013

10. Stand der Information

März 2018

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin