

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

UROMITEXAN 400 mg/4 ml, solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Mesna 400 mg/4 ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES**4.1. Indications thérapeutiques**

Prévention et contrôle de la toxicité vésicale et urinaire des oxazaphosphorines (cyclophosphamide, trophosphamide, ifosfamide).

4.2. Posologie et mode d'administration

Ce médicament est destiné exclusivement à un usage hospitalier.

Posologie:

Injection INTRAVEINEUSE d'une dose d'UROMITEXAN équivalente à 20 % de la dose d'oxazaphosphorine, au moins 3 fois par jour, à savoir au moment de l'administration du cytostatique, après 4 heures et après 8 heures. La dose quotidienne totale d'UROMITEXAN correspond à 60 % de la dose d'oxazaphosphorine. L'injection intraveineuse doit être répétée au moins 3 fois par jour, en raison de l'excrétion plus rapide d'UROMITEXAN par rapport aux oxazaphosphorines et leurs métabolites actifs. Exemple: Si à 8 heures du matin, 2 g d'oxazaphosphorine doivent être administrés, on injectera en IV au même moment 400 mg d'UROMITEXAN, ainsi qu'à 12 heures et à 16 heures.

Dans certains cas, il peut être recommandé d'augmenter la dose d'UROMITEXAN:

- Chez les patients qui reçoivent des doses très élevées d'ifosfamide (p.ex. 100 mg/kg), il faudra parfois administrer jusqu'à 30 % d'UROMITEXAN.
- Chez les enfants qui reçoivent des doses particulièrement élevées de cyclophosphamide, comme celles valables pour la préparation d'une transplantation de moelle osseuse, il convient de rapprocher les intervalles (3 heures au lieu de 4) et de donner des administrations supplémentaires d'UROMITEXAN (dans ce cas, on peut aller jusqu'à 40 % d'UROMITEXAN).
- Chez les malades à risque, notamment en cas d'affections urinaires à l'anamnèse, d'apparition d'une cystite ou d'atteinte de l'endothélium par des traitements antérieurs aux oxazaphosphorines ou par des irradiations pelviennes.

En cas d'utilisation d'ifosfamide ou de cyclophosphamide comme bolus: UROMITEXAN est administré par perfusion intraveineuse sur une période 15 à 30 minutes à 20 % de la dose d'oxazaphosphorine administrée simultanément en proportion de poids (w/w). La même dose d'UROMITEXAN est répétée après 4 et 8 heures. La dose totale d'UROMITEXAN représente 60 % (w/w) de la dose d'oxazaphosphorine. Ceci est répété à chaque fois que des agents cytotoxiques sont utilisés.

Exemple de plan d'administration

	0 heure	4 heures	8 heures
Cyclophosphamide/ifosfamide	2 g	-	-
UROMITEXAN	400 mg	400 mg	400 mg

Si nécessaire, la dose d'UROMITEXAN peut être augmentée à 40 % de la dose d'oxazaphosphorine administrée 4 fois à des intervalles de 3 heures (0, 3, 6 et 9 heures) (dose totale = 160 % (w/w) de la dose d'oxazaphosphorine). Cette plus forte dose est recommandée chez les enfants, les patients dont l'urothélium peut être endommagé par un précédent traitement avec de l'oxazaphosphorine ou par irradiation pelvienne, ou chez les patients qui ne sont pas protégés de manière adéquate avec une dose standard d'UROMITEXAN.

Exemple de plan d'administration

	0 heure	3 heures	6 heures	9 heures
Cyclophosphamide/ifosfamide	2 g	-	-	-
UROMITEXAN	800 mg	800 mg	800 mg	800 mg

En cas de perfusion continue d'ifosfamide pendant 24 heures, l'UROMITEXAN peut être perfusé simultanément, il est conseillé d'injecter d'abord en bolus une dose d'UROMITEXAN équivalente à 20 % de la dose totale d'ifosfamide. Cette injection se fera après préhydratation du patient et AVANT le début de la perfusion préparée par mélange dans une solution de sérum physiologique à 5 % de dextrose, d'une dose d'UROMITEXAN correspondant à 60 % – 100 % (maximum) de la dose d'ifosfamide. Le volume total de la solution pour perfusion est de 3000 ml. Lorsque la perfusion sur 24 heures est terminée, une nouvelle perfusion comportant une dose d'UROMITEXAN correspondant à 60 % de la dose d'ifosfamide doit être administrée pendant 6 à 12 heures. La dose totale d'UROMITEXAN équivaut à 140 – 180% de la dose d'ifosfamide.

Exemple de plan d'administration

	0 heure	0-24 heures	24 heures	28 heures	32 heures	36 heures
Ifosfamide	-	5 g/m ² surf. corp.	-	-	-	-
UROMITEXAN	1 g/m ² surf. corp.	Jusqu'à 5 g/m ² surf. corp.	←3 g/m ² surf. corp→			
				1 g/m ² surf. corp.	1 g/m ² surf. corp.	1 g/m ² surf. corp.

En cas d'utilisation d'ifosfamide en perfusion de longue durée: une dose initiale d'UROMITEXAN correspondant à 20 % (w/w) de la dose d'ifosfamide administrée sur les 24 premières heures est administrée comme bolus intraveineux, lorsque la perfusion est initiée. Ensuite, chaque perfusion d'ifosfamide sur une période de 24 heures est administrée simultanément avec une perfusion d'UROMITEXAN (100 % w/w) sur une période de 24 heures. Une perfusion d'UROMITEXAN sur une période de 12 heures (60 % (w/w) de la dose finale d'ifosfamide sur 24 heures) doit être entamée quand la perfusion d'ifosfamide/UROMITEXAN se termine.

Exemple de plan d'administration

	Jour 1		Jour 2	Jour 3		Jour 4		
	0 heure	0-24 heures	0-24 heures	0-24 heures	24 heures	4 heures	8 heures	12 heures
Ifosfamide	-	2 g/m ² surf. corp.	2 g/m ² surf. corp.	2 g/m ² surf. corp.	-	-	-	-
UROMITEXAN	0,4 g/m ² surf. corp.	2 g/m ² surf. corp.	2 g/m ² surf. corp.	2 g/m ² surf. corp.	← 1,2 g/m ² surf. corp. →			
						0,4 g/m ² surf. corp.	0,4 g/m ² surf. corp.	0,4 g/m ² surf. corp.

La perfusion finale de 12 heures d'UROMITEXAN après une perfusion de longue durée ou une perfusion de 24 heures d'ifosfamide peut être remplacée par des bolus à 28, 32 et 36 heures, chacun à 20 % (w/w) de la dose d'ifosfamide.

UROMITEXAN peut être mélangé dans la même poche de perfusion que l'ifosfamide.

Recommandations spéciales pour le dosage :

Enfants

La sécurité et l'efficacité du MESNA chez les sujets pédiatriques n'ont pas été établies dans des études cliniques réalisées par Baxter. Chez les enfants, il peut être nécessaire de réduire l'intervalle entre les doses et/ou d'augmenter le nombre de prises individuelles car les enfants présentent généralement une miction plus importante. L'expérience clinique avec des doses conventionnelles a montré que l'administration d'UROMITEXAN à intervalles plus faibles (p.ex. toutes les trois heures, dose totale d'UROMITEXAN = 60 % de la dose d'oxazaphosphorine) est bénéfique dans certains cas. En cas de traitement par oxazaphosphorines à très fortes doses (p.ex. avant greffe de moelle osseuse), les injections en bolus d'UROMITEXAN peuvent être administrées à intervalles plus faibles (p.ex. 20 % aux heures 0, 1, 3, 6, 9 et 12). Des perfusions brèves de 15 minutes chacune peuvent être envisagées en lieu et place d'une injection bolus.

Personnes âgées

Les études cliniques réalisées avec le MESNA n'ont pas inclus suffisamment de patients de 65 ans et plus pour pouvoir déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle observée chez des sujets plus jeunes. De manière générale, le choix de la dose d'oxazaphosphorine chez un patient âgé doit se faire avec prudence, en raison de la fréquence accrue de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux. Le rapport UROMITEXAN/oxazaphosphorines doit toutefois rester inchangé.

Patients à haut risque

Chez les sujets présentant des dommages urothéliaux consécutifs à un traitement antérieur par

oxazaphosphorines ou à une irradiation pelvienne, ou qui ne sont pas adéquatement protégés par une dose standard d'UROMITEXAN (p.ex. chez les patients avec des antécédents de pathologie des voies urinaires), il conviendra d'administrer une dose correspondant à 40 % de la dose d'oxazaphosphorine à intervalles de moins de 4 heures et/ou d'accroître le nombre de doses administrées.

Insuffisance rénale/hépatique

Il n'existe actuellement pas de recommandations de dosage spécifiques pour l'utilisation du mesna chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique. Chez ces patients, le dosage du mesna doit être basé sur le dosage de l'ifosfamide ou du cyclophosphamide

Stabilité

L'injection de mesna est compatible avec une solution de glucose 5 %, de glucose 5 % et chlorure de sodium 0,45 %, de chlorure de sodium 0,9 % ou de Ringer-lactate. Après dilution à une concentration de 20 mg/ml dans une de ces solutions IV, le mesna restera chimiquement et physiquement stable pendant 24 heures à une température de 25°C.

L'injection de mesna mélangée à l'ifosfamide est compatible avec une solution de chlorure de sodium 0,9 %, une solution de glucose 5,0 %, une solution Ringer-lactate ou une solution de glucose 2,5 % + chlorure de sodium 0,45 % (voir rubrique 6.2).

Mode d'administration

Lors de la première administration, éviter de mélanger UROMITEXAN à la préparation d'oxazaphosphorine. UROMITEXAN doit être utilisé immédiatement après ouverture de l'ampoule. UROMITEXAN sera injecté exclusivement par voie INTRAVEINEUSE de préférence en perfusion après dilution extemporanée dans du sérum physiologique.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.2.

Les médicaments destinés à une administration parentérale doivent être inspectés visuellement pour détecter l'existence de particules ou d'une décoloration avant toute administration. Toute solution apparaissant décolorée, trouble ou contenant des particules visibles ne doit pas être utilisée.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres composés thiols ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**Réactions d'hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité à UROMITEXAN ont été rapportées suite à son administration en tant qu'agent uroprotecteur. Parmi ces réactions figurent :

- Réactions cutanées caractérisées par des symptômes tels qu'urticaire localisé ou généralisé, autres formes d'exanthème, prurit, brûlures, angioedème et/ou bouffée congestive.
- En outre, des cas de réactions bulleuses et ulcéreuses sévères ont été rapportés au niveau de la peau et des muqueuses. Certaines réactions ont été considérées comme évoquant un syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique ou une ectodermose érosive pluriorificielle.
- D'autres réactions semblaient correspondre à un diagnostic d'éruption fixe d'origine médicamenteuse. La photodistribution d'un rash a également été rapportée.
- Dans certains cas, les réactions cutanées étaient accompagnées d'un ou plusieurs autres symptômes, tels que :
 - fièvre,
 - symptômes cardiovasculaires (voir rubrique 4.8),
 - signes évocateurs d'une insuffisance rénale aiguë,
 - symptômes pulmonaires (voir rubrique 4.8)
 - temps de prothrombine (TP) allongé et temps de céphaline activée (TCA) allongé, signes de

- coagulopathie intravasculaire disséminée (CID) aux tests de laboratoire,
- anomalies hématologiques (voir rubrique 4.8),
- élévation des enzymes hépatiques,
- nausées, vomissements,
- extrémités douloureuses, arthralgie, myalgie, malaise,
- stomatite, et
- conjonctivite.
- Certaines réactions se sont manifestées sous forme d'anaphylaxie. En raison de la possibilité de réactions anaphylactoïdes, il faut s'assurer qu'un traitement d'urgence adéquat est disponible.
- Des réactions d'hypersensibilité partiellement liées à un organe (réactions hyperergiques) ont été rapportées suite à un traitement par UROMITEXAN.
- Il y a également eu des rapports de fièvre accompagnée d'une hypotension par exemple, mais aucun n'a fait état de manifestations cutanées simultanées.

Des réactions sévères comme mineures ont été rapportées avec l'utilisation d'UROMITEXAN dans le cadre de schémas thérapeutiques ciblant à la fois des troubles auto-immuns systémiques et des tumeurs malignes.

Dans la majorité des cas, les réactions sont apparues pendant ou après la première administration du traitement, ou encore après plusieurs semaines d'exposition à UROMITEXAN. Dans d'autres cas, la réaction initiale n'a été observée qu'après plusieurs mois d'exposition. Chez de nombreux patients, les symptômes se sont déclarés le jour même de l'exposition, avec une tendance à un raccourcissement des délais d'apparition au fur et à mesure des expositions ultérieures. Pour certains patients, la survenue et/ou la sévérité de la réaction se sont avérées varier en fonction de la dose administrée.

Des récides de réactions, montrant dans certains cas une sévérité croissante, ont été rapportées en cas de nouvelle exposition. La réexposition n'a toutefois pas systématiquement entraîné la réapparition d'une réaction. Certains patients ayant un antécédent de réaction ont montré des résultats positifs aux tests allergologiques cutanés de type retardé. Néanmoins, une réaction négative retardée n'exclut pas une hypersensibilité à UROMITEXAN. Des réactions positives aux tests allergologiques cutanés de type immédiat se sont produites chez des patients, qu'ils aient été ou non exposés antérieurement à UROMITEXAN ou présentent des antécédents de réactions d'hypersensibilité ; elles peuvent être en rapport avec la concentration de la solution d'UROMITEXAN utilisée pour effectuer les tests. Les prescripteurs doivent être conscients de la possibilité de survenue de telles réactions, lesquelles peuvent s'aggraver au fur et à mesure des réexpositions jusqu'à parfois engager le pronostic vital. Les prescripteurs doivent aussi savoir que les réactions d'hypersensibilité à UROMITEXAN observées évoquaient le tableau clinique d'une septicémie et, chez les patients souffrant de troubles auto-immuns, évoquaient une exacerbation de la maladie sous-jacente.

Les patients souffrant de maladies auto-immunes et traités par le cyclophosphamide et par UROMITEXAN semblent avoir une incidence supérieure de réactions d'hypersensibilité: réactions de la peau et des muqueuses d'étendue et de sévérité variables (éruption cutanée, démangeaisons, rougeurs, vésiculation, syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson), gonflement localisé des tissus (œdème urticarien), conjonctivite, rares cas d'hypotension associée à des réactions circulatoires et un pouls accéléré au-delà de 100/min (tachycardie), ainsi qu'une respiration accélérée (tachypnée) suite à des réactions d'hypersensibilité aiguës sévères (réactions anaphylactoïdes), hypertension, élévation du segment ST, myalgie, ainsi qu'une hausse temporaire de certains tests de fonction hépatique (p.ex. transaminases). Pour ces raisons, la protection des voies urinaires par UROMITEXAN chez les patients souffrant de maladies auto-immunes ne sera entamée que sous supervision médicale, après une analyse minutieuse des risques et des avantages.

Composés thiols : UROMITEXAN est un composé thiol, c'est-à-dire un composé organique comportant un groupement thiol-SH (sulfhydryle). Les composés thiols affichent des similitudes en termes de profil de réactions indésirables, notamment une propension à déclencher des réactions cutanées sévères. À titre d'exemple, l'amifostine, la pénicillamine et le captopril sont des spécialités pharmaceutiques de type « composés thiols ». Chez des patients ayant développé une réaction indésirable à un tel médicament, la question d'une éventuelle majoration du risque de réactions, similaires ou autres, lorsqu'ils sont exposés à un autre

composé thiol n'est pas élucidée. Néanmoins, la décision d'administration ultérieure d'un autre composé thiol chez ces patients doit être prise en tenant compte de la possibilité d'un risque accru.

Précautions liées à la thérapie cytostatique primaire

L'activité protectrice d'UROMITEXAN se limite uniquement à la vessie et aux voies urinaires inférieures. Tous les autres avertissements, mesures de précaution et traitements complémentaires lors d'un traitement par oxazaphosphorines restent d'application. Etant donné que toute thérapie cytostatique primaire peut provoquer des accidents rénaux, il convient de suivre de très près la fonction rénale. Une production d'urine suffisante doit être assurée, comme le traitement par une oxazaphosphorine l'exige.

UROMITEXAN ne prévient pas la cystite hémorragique chez tous les patients. Avant chaque traitement par des oxazaphosphorines, un échantillon d'urines prélevé le matin sera donc analysé afin d'y détecter toute hématurie. Si une hématurie se développe alors que le patient est traité par UROMITEXAN et par les oxazaphosphorines conformément au programme de dosage recommandé, il est possible qu'il faille alors, en fonction de la sévérité de l'hématurie, réduire la dose ou arrêter le traitement par des oxazaphosphorines.

Teneur en sodium

La solution injectable d'UROMITEXAN contient environ 59 mg de sodium pour 400 mg de mesna. A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

Précautions chez les patients gériatriques

Le MESNA a été utilisé chez des sujets gériatriques dans le cadre d'études cliniques. Le nombre de patients âgés de 65 ans ou plus inclus dans ces études n'est toutefois pas suffisant pour déterminer si la réponse des patients gériatriques est différente de celle d'adultes plus jeunes. L'utilisation de mesna chez un patient âgé doit se faire avec prudence, en raison de la fréquence accrue de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux. Le rapport oxazaphosphorine/MESNA doit toutefois rester inchangé.

Utilisation chez les insuffisants rénaux

Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer l'impact de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique d'UROMITEXAN.

Utilisation chez les insuffisants hépatiques : aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer l'impact de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique d'UROMITEXAN.

Interférence de test de laboratoire

Le traitement par UROMITEXAN peut provoquer une réaction faussement positive lors de la recherche de corps cétoniques dans l'urine, ainsi que des réactions faussement positives ou négatives lors des tests de jauge graduée pour la détection d'érythrocytes dans l'urine. Toutefois, lors de la recherche de corps cétoniques, la couleur plutôt rouge que pourpre est peu stable et se décolore immédiatement par addition d'acide acétique glacial. Pour déterminer précisément la présence d'érythrocytes dans l'urine, la microscopie urinaire est conseillée.

Le traitement par UROMITEXAN peut entraîner des réactions faussement positives aux tests urinaires de détection de l'acide ascorbique à base de réactif de Tillman.

Dans les études pharmacocinétiques menées chez des volontaires sains, les valeurs sériques de créatine phosphokinase (CPK) se sont révélées plus basses dans les échantillons prélevés 24 heures après l'administration d'UROMITEXAN que dans les échantillons prélevés avant l'administration. Même si les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer la cause de ce phénomène, celui-ci pourrait être considéré comme ayant une interférence significative avec les tests enzymatiques de la CPK dépendant des thiols (par exemple N-acétylcystéine).

Doses élevées

Chez l'adulte, des doses supérieures à 80 mg/kg/jour peuvent exacerber les réactions indésirables (voir rubrique 4.9).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été étudiées lors d'études cliniques.

Patients à haut risque

Chez les patients présentant des dommages urothéliaux consécutifs à un traitement antérieur par oxazaphosphorines ou à une irradiation pelvienne, il conviendra d'administrer la dose d'UROMITEXAN à intervalles de moins de 4 heures et/ou d'accroître le nombre de doses administrées (voir rubrique 4.2).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études cliniques ont prouvé qu'UROMITEXAN ne modifie pas l'activité cytostatique des oxazaphosphorines et des autres antinéoplasiques tels que l'adriamycine, la doxorubicine, le BCNU, le méthotrexate et la vincristine. De même, l'effet thérapeutique des digitaliques n'est pas influencé.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données adéquates concernant l'utilisation du mesna chez des femmes enceintes ou allaitantes. Les médecins doivent examiner soigneusement les risques et bénéfices potentiels pour chaque patiente avant de prescrire du mesna.

Grossesse

Si une patiente devait être traitée par oxazaphosphorines au cours de la grossesse, il conviendrait de lui administrer du mesna.

Allaitement

Les mères ne doivent pas allaiter durant un traitement avec ces médicaments.

Fertilité

Aucune étude n'a été menée sur la fertilité masculine ou féminine.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients traités par UROMITEXAN peuvent présenter des effets indésirables (y compris syncope, étourdissements, léthargie/endormissement, sensation vertigineuse et vision trouble) qui pourraient affecter leur aptitude à conduire ou utiliser des machines. UROMITEXAN a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. La décision de conduire ou manipuler des machines doit être prise individuellement.

4.8. Effets indésirables*Résumé du profil de sécurité*

Les effets indésirables fréquemment observés au cours des essais cliniques et/ou rapportés spontanément sont : nausées, vomissements, flatulences, diarrhée, constipation, coliques (p.ex. douleurs abdominales), anorexie, réactions grippales, fièvre, raideur, rougeur, toux, pharyngite, étourdissements, somnolence, céphalées, lombalgies et arthralgies. Certains autres effets indésirables fréquents tels que leucopénie, granulocytopenie, anémie, alopecie et pneumonie ne peuvent pas être imputés à la prise d'UROMITEXAN, mais doivent être considérés comme des effets indésirables des cytotoxiques administrés de façon concomitante.

Les réactions indésirables les plus sévères associées à l'utilisation d'UROMITEXAN sont les suivantes : nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, anaphylaxie, et réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS).

Étant donné qu'UROMITEXAN est utilisé en association avec des oxazaphosphorines ou une chimiothérapie associant plusieurs principes actifs dont une oxazaphosphorine, il est souvent difficile de distinguer les réactions indésirables pouvant être dues à UROMITEXAN et celles imputables aux agents cytotoxiques administrés en concomitance.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables ont été rapportés lors d'études cliniques (avec des injections IV et/ou d'autres formulations) et lors de la surveillance post-commercialisation.

La fréquence des événements indésirables est basée sur l'échelle suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (réactions indésirables rapportées dans le cadre de la pharmacovigilance)

Classe de système d'organe	Réaction indésirable	Fréquence
AFFECTIONS HÉMATOLOGIQUES ET DU SYSTÈME LYMPHATIQUE	Lymphadénopathie	Fréquent
	Pancytopénie	Fréquence indéterminée
	Leucopénie	Fréquence indéterminée
	Lymphopenia	Fréquence indéterminée
	Thrombocytopénie	Fréquence indéterminée
	Éosinophilie	Fréquence indéterminée
AFFECTIONS DU SYSTÈME IMMUNITAIRE	Anaphylaxie	Fréquence indéterminée
	Hypersensibilité	Fréquence indéterminée
TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION	Appétit diminué	Fréquent
	Sensation de déshydratation	Fréquent
AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES	Insomnie	Fréquent
	Cauchemar	Fréquent
AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX	Céphalée	Très fréquent
	Étourdissements	Très fréquent
	Léthargie/ Endormissement	Très fréquent
	Sensation vertigineuse	Fréquent
	Paresthésie	Fréquent
	Hyperesthésie	Fréquent
	Syncope	Fréquent
	Hypoesthésie	Fréquent
	Perturbation de l'attention	Fréquent
	Convulsion	Fréquence indéterminée
AFFECTIONS OCULAIRES	Conjonctivite	Fréquent
	Photophobie	Fréquent
	Vision trouble	Fréquent

Classe de système d'organe	Réaction indésirable	Fréquence
	Œdème péri-orbitaire	Fréquence indéterminée
AFFECTIONS CARDIAQUES	Palpitations	Fréquent
	Électrocardiogramme anormal	Fréquence indéterminée
	Tachycardie	Fréquence indéterminée
AFFECTIONS VASCULAIRES	Bouffée congestive	Très fréquent
	Hypotension	Fréquence indéterminée
	Hypertension	Fréquence indéterminée
AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASINALES	Congestion nasale	Fréquent
	Toux	Fréquent
	Douleur pleurale	Fréquent
	Bouche sèche	Fréquent
	Bronchospasme	Fréquent
	Dyspnée	Fréquent
	Gêne laryngée	Fréquent
	Épistaxis	Fréquent
	Détresse respiratoire	Fréquence indéterminée
	Hypoxie	Fréquence indéterminée
	Saturation en oxygène diminuée	Fréquence indéterminée
	Tachypnée	Fréquence indéterminée
	Hémoptyisie	Fréquence indéterminée
AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES	Douleur abdominale/colique	Très fréquent
	Nausées	Très fréquent
	Diarrhée	Très fréquent
	Irritation des muqueuses*	Fréquent
	Flatulence	Fréquent
	Vomissements	Fréquent
	Sensation de brûlure (sous-sternale/épigastrique)	Fréquent
	Constipation	Fréquent
	Saignement gingival	Fréquent
	Stomatite	Fréquence indéterminée

Classe de système d'organe	Réaction indésirable	Fréquence
	Mauvais goût dans la bouche	Fréquence indéterminée
AFFECTIIONS HÉPATOBIILIAIRES	Transaminases augmentées	Fréquent
	Hépatite	Fréquence indéterminée
	Gamma-glutamyltransférase augmentée	Fréquence indéterminée
	Phosphatase alcaline sanguine augmentée	Fréquence indéterminée
AFFECTIIONS DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANÉ	Rash ^a	Très fréquent
	Prurit	Fréquent
	Hyperhidrose	Fréquent
	Nécrolyse épidermique toxique	Fréquence indéterminée
	Syndrome de Stevens-Johnson	Fréquence indéterminée
	Érythème polymorphe	Fréquence indéterminée
	Rash médicamenteux**	Fréquence indéterminée
	Ulcérations et/ou bulles/vésication***	Fréquence indéterminée
	Angioœdème	Fréquence indéterminée
	Éruption fixe d'origine médicamenteuse	Fréquence indéterminée
	Éruption photodistribuée	Fréquence indéterminée
	Urticaire	Fréquence indéterminée
	Sensation de brûlure	Fréquence indéterminée
	Érythème	Fréquence indéterminée
AFFECTIIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET SYSTÉMIQUES	Arthralgie	Fréquent
	Dorsalgie	Fréquent
	Myalgie	Fréquent
	Extrémités douloureuses	Fréquent
	Douleur de la mâchoire	Fréquent
AFFECTIIONS DU REIN ET DES VOIES URINAIRES	Dysurie	Fréquent
	Insuffisance rénale aiguë	Fréquence indéterminée
TROUBLES GÉNÉRAUX ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION	Réaction au site de perfusion - Prurit au site de perfusion - Rash au site de perfusion - Douleur au point de perfusion - Érythème du site de perfusion - Urticaire au site de perfusion - Gonflement au point de perfusion	Très fréquent Très fréquent Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent

Classe de système d'organe	Réaction indésirable	Fréquence
	Fièvre	Très fréquent
	Syndrome grippal	Très fréquent
	Frissons	Fréquent
	Fatigue	Fréquent
	Douleur thoracique	Fréquent
	Malaise	Fréquent
	Œdème du visage	Fréquence indéterminée
	Œdèmes périphériques	Fréquence indéterminée
	Asthénie	Fréquence indéterminée
	Réaction au site de perfusion****	Fréquence indéterminée
INVESTIGATIONS	Signes de coagulation intravasculaire disséminée aux analyses biochimiques	Fréquence indéterminée
	TP allongé	Fréquence indéterminée
	Temps de céphaline activée allongé	Fréquence indéterminée

^aY compris rash non pruritiques et pruritiques, érythèmes/rash érythémateux, rash eczémateux, éruptions papuleuses et/ou maculaires.

* buccales, rectales

** avec éosinophilie et symptômes systémiques

*** au niveau cutanéomuqueux, muqueux, buccal, vulvovaginal, anorectal

**** thrombophlébite, irritation

Délai d'apparition des événements

Dans ces études, certains sujets ont manifesté des événements dès la première exposition à UROMITEXAN, tandis que d'autres les ont subis après la deuxième ou la troisième exposition. De façon générale, le spectre complet des symptômes manifestés par un sujet s'est développé sur une période de plusieurs heures.

Expérience en cas de réexposition

Certains sujets n'ont subi aucune réaction supplémentaire après la manifestation de leur événement initial; d'autres ont manifesté une exacerbation des événements lors de l'administration de doses répétées.

Réactions au site de perfusion

Chez certains sujets ayant manifesté des réactions cutanées locales au site de perfusion, une exposition ultérieure à UROMITEXAN a entraîné un événement cutané au niveau d'autres zones.

Réactions au niveau de la peau/des muqueuses

Des rapports ont fait état de réactions s'étant produites au niveau de la peau et des muqueuses après l'administration intraveineuse d'UROMITEXAN. Parmi ces réactions figuraient les suivantes : rash, prurit, bouffée congestive, irritation des muqueuses, douleur pleurale et conjonctivite. Environ un quart des patients ayant subi un quelconque événement ont présenté des réactions au niveau de la peau/des muqueuses en association avec d'autres symptômes indésirables, parmi lesquels une dyspnée, une fièvre, une céphalée, des symptômes gastro-intestinaux, un endormissement, un malaise, une myalgie et des symptômes de type grippal.

Réactions gastro-intestinales

Les réactions gastro-intestinales rapportées chez des sujets sains incluaient les suivantes : nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale/colique, douleur/brûlure épigastrique, constipation et flatulence ; les rapports indiquent une survenue de ces réactions après une administration intraveineuse d'UROMITEXAN.

Effet in vivo sur les numérations de lymphocytes

Dans le cadre d'études de pharmacocinétique menées chez des volontaires sains, l'administration de doses uniques d'UROMITEXAN a été fréquemment associée à une baisse rapide (en l'espace de 24 heures) et dans certains cas une baisse marquée de la numération des lymphocytes, un phénomène généralement réversible au cours de la première semaine d'administration. Les données provenant d'études impliquant des doses répétées sur plusieurs jours ne sont pas suffisantes pour caractériser l'évolution dans le temps des modifications de la numération des lymphocytes dans de telles conditions.

Effet in vivo sur les taux sériques de phosphore

Dans le cadre d'études de pharmacocinétique menées chez des volontaires sains, l'administration d'UROMITEXAN sur un ou plusieurs jours s'est avérée associée, dans certains cas, à une augmentation transitoire modérée de la concentration sérique de phosphore.

Ces phénomènes doivent être pris en considération pour l'interprétation des résultats d'analyses biochimiques.

Population pédiatrique

On prévoit que la fréquence, le type et la gravité des effets indésirables seront les mêmes chez les enfants que chez les adultes.

Autres populations spéciales

Il n'existe pas de données de référence.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et
des produits de santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.afmps.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des
Médicaments
Villa Louvigny – Allée Marconi
L-2120 Luxembourg
Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9. SurdosageSymptômes

Des rapports de surdosage accidentel et des observations provenant d'une étude de tolérance à doses élevées menée chez des volontaires sains ont montré que, chez l'adulte, des doses uniques d' UROMITEXAN situées dans une fourchette approximative de 4 g à 7 g pouvaient provoquer des symptômes tels que nausées, vomissements, douleur abdominale/colique, diarrhée, céphalée, fatigue, douleur au niveau des membres ou des articulations, rash, bouffée congestive, hypotension, bradycardie, tachycardie, paresthésie, fièvre et bronchospasme.

Il a également été constaté que le taux de nausées, de vomissements et de diarrhées était nettement plus élevé chez les patients traités par oxazaphosphorine recevant ≥ 80 mg d'UROMITEXAN par kg par jour en IV, en comparaison avec des patients ayant reçu des doses inférieures ou un traitement d'hydratation uniquement. À partir du 2^{ème} ou 3^{ème} jour après l'administration de doses élevées chez des volontaires sains, il a été constaté une dépression et une irritabilité générales chez les six participants à l'étude de tolérance.

Traitement

Aucun antidote spécifique n'existe. Le traitement sera symptomatique en tenant compte du schéma chimiothérapeutique instauré. Réduire, adapter ou arrêter la médication en fonction de la réponse thérapeutique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Composant détoxifiant dans une thérapie antinéoplasique, code ATC: V03AF01.

UROMITEXAN est un uroprotecteur, antidote de l'acroléine, métabolite irritant pour la muqueuse vésicale formé au cours de la biotransformation des oxazaphosphorines (cyclophosphamide, ifosfamide). Par liaison aux métabolites toxiques des oxazaphosphorines, UROMITEXAN permet de prévenir les lésions vésicales.

Mécanisme d'action

UROMITEXAN est un agent détoxifiant et offre une prévention fiable contre les effets secondaires urotoxiques associés aux oxazaphosphorines. Le principe actif mesna est un composé sulfhydryle synthétique désigné par le nom de 2-mercaptoéthanesulfonate de sodium. Sa formule chimique est $C_2H_5NaO_3S_2$ et son poids moléculaire s'élève à 164,18. Sa formule structurelle se présente comme suit : $HS-CH_2-CH_2SO_3-Na^+$

Effets pharmacodynamiques

Des recherches pharmacologiques et toxicologiques détaillées et de grande ampleur ont montré que le mesna ne possède pas de pharmacodynamique intrinsèque et présente une faible toxicité. L'inertie pharmacologique et toxicologique du mesna administré par voie systémique et son excellent effet détoxifiant dans les voies urinaires efférentes et la vessie sont dus à la nature de sa pharmacocinétique.

Analogue au système cystéine-cystine physiologique, le mesna est rapidement oxydé en disulfure de mesna (dimesna), son principal métabolite. Le disulfure de mesna reste dans le compartiment intravasculaire et est rapidement éliminé par les reins.

Dans le rein, le disulfure de mesna est réduit en composé thiol libre (mesna) qui réagit chimiquement avec les métabolites urotoxiques de l'oxazaphosphorine (acroléine et 4-hydroxy-ifosfamide ou 4-hydroxy-cyclophosphamide, respectivement), ce qui entraîne leur détoxification. La première étape du processus de détoxification est la liaison du mesna au métabolite 4-hydroxy pour former un métabolite 4-sulfoéthylthio non urotoxique. Le mesna se lie également aux doubles liaisons de l'acroléine et aux autres métabolites urotoxiques.

Ce processus de détoxification empêche l'apparition de cystite hémorragique et prévient les lésions de la muqueuse vésicale qui peuvent se produire suite à l'administration de cyclophosphamide, de trophosphamide et d'ifosfamide sans toutefois influencer l'activité cytostatique de ces substances.

Efficacité et sécurité cliniques

Dans plusieurs études à petite échelle portant sur des xénogreffes humaines ou des modèles tumoraux murins, l'administration i.v. ou i.p. du mesna en combinaison avec l'ifosfamide (à des rapports de doses pouvant aller jusqu'à 20x, en administration unique ou multiple) n'a pas révélé d'interférence avec l'efficacité antitumorale.

Population pédiatrique

Seul un nombre limité de patients pédiatriques a été inclus dans les études cliniques sur Mesna.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration intraveineuse d'une dose de 800 mg, le mesna et le dimesna ont une demi-vie dans le sang de 0,36 h et 1,17 h respectivement. Environ 32 % et 33 % de la dose administrée étaient éliminés via les urines endéans les 24 heures sous la forme respectivement de mesna et de dimesna. La plus grande partie de la dose récupérée était éliminée dans un délai de 4 heures. Le mesna affiche une clairance plasmatique de 1,23 l/heure/kg.

Après administration orale, les pics de concentrations plasmatiques ont été atteints entre 1,5 et 4 heures et 3 à 7 heures pour le mesna libre et le mesna total (mesna plus dimesna et disulfures mélangés), respectivement. La biodisponibilité orale moyenne est de 58 % (45 à 71 %) pour le mesna libre et de 89 % (74 à 104 %) pour le mesna total basé sur les données ASC plasmatiques provenant de 8 volontaires sains ayant reçu 1200 mg par voie orale ou intraveineuse.

Distribution

La liaison protéique du mesna est modérée (69-75 %) ; le Vd est de 0,652 l/kg

Biotransformation

Le mesna est facilement et rapidement converti en son principal métabolite, le disulfure de mesna (dimesna), par auto-oxydation. Le dimesna reste dans le compartiment intravasculaire et est rapidement transféré vers les reins. Dans l'épithélium des tubules rénaux, le dimesna est réduit en composé thiol libre qui peut alors réagir chimiquement dans l'urine avec les métabolites toxiques de l'oxazaphosphorine.

Elimination

A des doses de 2-4 g/m², la demi-vie d'élimination terminale de l'ifosfamide est d'environ 4-8 heures. En conséquence, pour maintenir un niveau adéquat de mesna dans la vessie durant l'élimination des métabolites urotoxiques de l'oxazaphosphorine, il est nécessaire d'administrer des doses répétées de mesna.

Populations spéciales

Influence du sexe

Une analyse réalisée chez quatre volontaires masculins et quatre volontaires féminins n'a montré aucune différence dans la pharmacocinétique plasmatique.

Patients pédiatriques et gériatriques

Il n'existe pas de données pharmacocinétiques pour le mesna chez les patients pédiatriques ou gériatriques.

Insuffisance hépatique et rénale

Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique du mesna.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité aiguë

Données non fournies.

Toxicité subchronique

Données non fournies.

Potentiel mutagène et tumorigène

Données non fournies.

Toxicité sur la reproduction

Des études animales n'ont pu mettre en évidence un effet embryotoxique ou tératogène du mesna. Aucun signe de toxicité sur les organes reproducteurs masculins ou féminins n'a été observé dans des études de 6 mois chez le rat (administration orale à des doses pouvant aller jusqu'à 2.000 mg/kg/j) ou dans des études de 29 semaines chez le chien (520 mg/kg/j par voie orale) (dans les deux études, la dose administrée était environ 10 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'homme sur la base de la surface corporelle).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**6.1. Liste des excipients**

Edétate de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

UROMITEXAN est incompatible IN VITRO avec les dérivés de platine et la moutarde à l'azote: c'est pourquoi l'association d'un cytostatique à base d'oxazaphosphorine et d'UROMITEXAN avec un dérivé de platine ou la moutarde à l'azote dans la même perfusion n'est pas possible.

Le mélange de mesna et d'épirubicine mène à l'inactivation de l'épirubicine et doit être évité.

Les solutions suivantes peuvent être utilisées pour l'administration d'UROMITEXAN en perfusion :

- solution de chlorure de sodium 0,9 % dans un contenant en verre ou en PVC
- solution de glucose 5 % dans un contenant en verre ou en PVC
- solution lactate-Ringer dans un contenant en verre, PVC ou PE
- solution de glucose 5 % + solution de chlorure de sodium 0.45% dans un contenant en PVC ou PE

Les solutions suivantes peuvent être utilisées pour l'administration d'UROMITEXAN en perfusion avec de l'ifosfamide:

- solution de chlorure de sodium 0,9 % dans un contenant en PVC
- solution de glucose 5 % dans un contenant en PVC
- solution lactate-Ringer dans un contenant en PVC
- solution de glucose 2.5 % + solution de chlorure de sodium 0.45% dans un contenant en PVC

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Après ouverture de l'ampoule, son contenu doit être utilisé immédiatement.

La stabilité chimique et physique au cours de l'utilisation a été démontrée pour une durée de 24 heures à une température de 25°C.

D'un point de vue microbiologique, il convient d'utiliser le produit immédiatement, à moins que la technique d'ouverture, de reconstitution ou de dilution écarte tout risque de contamination microbienne.

Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation après ouverture relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 15 ampoules de 4 ml.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Baxter S.A., Bd René Branquart 80, B-7860 Lessines, Belgique

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE120705

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 12 août 1982.

Date du dernier renouvellement: 22 mars 2004.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Février 2020.

Date d'approbation AFMPS : 04/2026