

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

UROMITEXAN 400 mg/4 ml, oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Mesna 400 mg/4 ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1. Therapeutische indicaties**

Preventie en controle van blaas- en urinaire toxiciteit van oxazafosforinen (cyclofosfamide, trofosfamide en ifosfamide).

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel is uitsluitend bestemd voor ziekenhuisgebruik.

Dosering

INTRAVENEUZE injectie van een dosis UROMITEXAN die overeenkomt met 20 % van de dosis oxazafosforine, ten minste driemaal per dag, d.w.z. gelijktijdig met de toediening van het cytostaticum, na 4 uur en na 8 uur. De totale dagelijkse dosering van UROMITEXAN komt overeen met 60% van de dosis oxazafosforine. Vanwege de snellere uitscheiding van UROMITEXAN in vergelijking met oxazafosforinen en hun actieve metabolieten, moet de intraveneuze injectie ten minste driemaal per dag worden herhaald. Voorbeeld : Indien om 8.00 uur 's morgens 2 g oxazafosforine moeten worden toegediend, wordt terzelfder tijd alsook om 12.00 uur en 16.00 uur 400 mg UROMITEXAN geïnjecteerd via intraveneuze weg.

In bepaalde gevallen kan een dosisverhoging van UROMITEXAN worden aanbevolen :

- Bij patiënten die zeer hoge doses ifosfamide toegediend krijgen (bv. 100 mg/kg), moet soms tot 30 % UROMITEXAN worden toegediend.
- Bij kinderen die bijzonder hoge doses cyclofosfamide toegediend krijgen, zoals de toe te dienen doses ter voorbereiding van een beenmergtransplantatie, wordt het noodzakelijk geacht dat de intervallen verkort worden (3 uur in plaats van 4 uur) en extra doses UROMITEXAN toegediend worden (in dat geval mag tot 40 % UROMITEXAN worden toegediend).
- Bij risicopatiënten, vooral in geval van een medische voorgeschiedenis van urinewegaandoeningen, het optreden van cystitis of endotheelbeschadiging als gevolg van voorafgaande behandelingen met oxazafosforinen of bestraling van het bekken.

Bij gebruik van ifosfamide of cyclofosfamide als bolus: UROMITEXAN wordt gedurende een periode van 15 tot 30 minuten via een intraveneus infuus toegediend en komt overeen met 20% van de dosis oxazafosforine die gelijktijdig wordt toegediend in verhouding tot het gewicht (m/m). Dezelfde dosis UROMITEXAN wordt na 4 en 8 uur herhaald. De totale dosis UROMITEXAN vertegenwoordigt 60% (m/m) van de dosis oxazafosforine. Deze wordt herhaald telkens er cytotoxica gebruikt worden.

Voorbeeld van een toedieningsschema

	0 uur	4 uur	8 uur
Cyclofosfamide/ifosfamide	2 g	-	-
UROMITEXAN	400 mg	400 mg	400 mg

Indien nodig kan de dosis UROMITEXAN verhoogd worden tot 40% van de dosis oxazafosforine die 4 keer wordt toegediend met een tussentijd van telkens 3 uur (0, 3, 6 en 9 uur) (totale dosis = 160% (m/m) van de dosis oxazafosforine). Deze sterkere dosis wordt aangeraden bij kinderen, patiënten van wie het urotheel beschadigd kan zijn door een eerdere behandeling met oxazafosforine of bestraling van het bekken, of bij patiënten die niet voldoende beschermd zijn met een standaarddosis UROMITEXAN.

Voorbeeld van een toedieningsschema

	0 uur	3 uur	6 uur	9 uur
Cyclofosfamide/ifosfamide	2 g	-	-	-
UROMITEXAN	800 mg	800 mg	800 mg	800 mg

Bij continue infusie van ifosfamide gedurende 24 uur kan UROMITEXAN op hetzelfde moment worden geïnfundeerd. Het wordt aanbevolen dat eerst een bolusinjectie uitgevoerd wordt van een dosis UROMITEXAN die overeenkomt met 20 % van de totale dosis ifosfamide. Deze bolusinjectie vindt plaats na voorafgaande hydratatie van de patiënt en VÓÓR het begin van de infusie. De infusie wordt bereid door een dosis UROMITEXAN die overeenkomt met (maximum) 60 % tot 100 % van de dosis ifosfamide, te mengen met een fysiologische serumoplossing met 5 % dextrose. Het totale volume van de oplossing voor infusie bedraagt 3000 ml. Wanneer de infusie van 24 uur beëindigd is, moet een nieuwe dosis UROMITEXAN die overeenkomt met 60 % van de dosis ifosfamide, worden toegediend gedurende 6 tot 12 uur. De totale dosis UROMITEXAN stemt overeen met 140 – 180% van de dosis ifosfamide.

Voorbeeld van een toedieningsschema

	0 uur	0-24 uur	24 uur	28 uur	32 uur	36 uur
Ifosfamide	-	5 g/m ² lichaams-oppervlak	-	-	-	-
UROMITEXAN	1 g/m ² lichaams-oppervlak	Tot 5 g/m ² lichaams-oppervlak	← 3 g/m ² lichaams-oppervlak →			
				1 g/m ² lichaams-oppervlak	1 g/m ² lichaams-oppervlak	1 g/m ² lichaams-oppervlak

Bij gebruik van ifosfamide als een langdurig infuus: een aanvangsdosis UROMITEXAN die overeenkomt met 20% (m/m) van de dosis ifosfamide die tijdens de eerste 24 uur toegediend wordt, wordt als intraveneuze bolus toegediend, bij het opstarten van het infuus. Vervolgens wordt elk infuus met ifosfamide gedurende een periode van 24 uur op hetzelfde moment toegediend als het infuus met UROMITEXAN (100% m/m) gedurende een periode van 24 uur. Een infuus met UROMITEXAN gedurende een periode van 12 uur (60% (m/m) van de laatste dosis ifosfamide gedurende 24 uur) moet worden opgestart wanneer het infuus met ifosfamide/UROMITEXAN afloopt.

Voorbeeld van een toedieningsschema

	Dag 1		Dag 2	Dag 3		Dag 4		
	0 uur	0-24 uur	0-24 uur	0-24 uur	24 uur	4 uur	8 uur	12 uur
Ifosfamide	-	2 g/m ² lichaams-oppervlak	2 g/m ² lichaams-oppervlak	2 g/m ² lichaams-oppervlak	-	-	-	-
UROMITEXAN	0,4 g/m ² lichaam oppervlak	2 g/m ² lichaams-oppervlak	2 g/m ² lichaams-oppervlak	2 g/m ² lichaams-oppervlak	← 1,2 g/m ² lichaams-oppervlak →			
						0,4 g/m ² lichaam s-oppervlak	0,4 g/m ² lichaam s-oppervlak	0,4 g/m ² lichaams-oppervlak

Het laatste 12 uur durende infuus met UROMITEXAN na een langdurig infuus of een 24 uur durend infuus met ifosfamide kan vervangen worden door bolusinfusen na 28, 32 en 36 uur, waarbij elk infuus overeenstemt met 20% (m/m) van de dosis ifosfamide.

UROMITEXAN kan in dezelfde infuuszak als ifosfamide gemengd worden.

Speciale aanbevelingen voor de dosering:
Pediatrische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid van MESNA bij pediatrische patiënten zijn nog niet vastgesteld in klinische studies die door Baxter uitgevoerd zijn. Bij kinderen kan het nodig zijn om de tussentijd tussen de doses te verminderen en/of het aantal individuele innames te verhogen omdat kinderen doorgaans vaker moeten plassen. Klinische ervaring met de gebruikelijke doses heeft aangetoond dat de toediening van UROMITEXAN met kortere tussentijden (bv. om de drie uur, totale dosis UROMITEXAN = 60% van de dosis oxazafosforine) in bepaalde gevallen gunstig is. In het geval van een behandeling met oxazafosforinen in heel sterke doses (bv. voorafgaand aan een beenmergtransplantatie) kunnen de bolusinjecties met UROMITEXAN met kortere tussentijden toegediend worden (bv. 20% na 0, 1, 3, 6, 9 en 12 uur). In plaats van een bolusinjectie kunnen korte injecties van elk 15 minuten overwogen worden.

Ouderen

Klinische studies met MESNA hebben onvoldoende patiënten van 65 jaar en ouder opgenomen om te kunnen bepalen of hun respons op de behandeling anders is dan de respons die is waargenomen bij jongere patiënten. Doorgaans moet de dosis oxazafosforine bij een oudere patiënt zorgvuldig worden gekozen omdat er vaker al een verminderde lever-, nier- of hartfunctie is en ook gelijktijdige ziekten of andere behandelingen met geneesmiddelen. De verhouding tussen UROMITEXAN/oxazafosforinen mag echter niet gewijzigd worden.

Patiënten met een hoog risico

Bij patiënten met beschadigd urotheel als gevolg van een eerdere behandeling met oxazafosforinen of van een bestraling van het bekken, of die niet voldoende beschermd zijn met een standaarddosis UROMITEXAN (bv. bij patiënten met een voorgeschiedenis van urinewegaandoeningen), dient een dosis toegediend te worden die overeenstemt met 40% van de dosis oxazafosforine met een tussentijd van minder dan 4 uur en/of dient het aantal toegediende doses verhoogd te worden.

Nier-/leverinsufficiëntie

Er bestaan momenteel geen aanbevelingen voor specifieke doseringen voor het gebruik van mesna bij patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie. Bij deze patiënten moet de dosering van mesna gebaseerd zijn op de dosering van ifosfamide of cyclofosfamide.

Stabiliteit

De injectie van mesna is compatibel met een oplossing van glucose 5%, glucose 5% en natriumchloride 0,45%, natriumchloride 0,9% of Ringer-lactaat. Na verdunning tot een concentratie van 20 mg/ml in één van deze i.v. oplossingen blijft mesna chemisch en fysisch stabiel gedurende 24 uur bij een temperatuur van 25 °C.

De injectie van mesna gemengd met ifosfamide is compatibel met een oplossing van natriumchloride 0,9%, een oplossing van glucose 5,0%, een oplossing van Ringer-lactaat of een oplossing van glucose 2,5% + natriumchloride 0,45% (zie rubriek 6.2).

Wijze van toediening

Bij de eerste toediening mag UROMITEXAN niet worden gemengd met het oxazafosforinepreparaat.

UROMITEXAN moet onmiddellijk na het openen van de ampul worden gebruikt. UROMITEXAN wordt uitsluitend via INTRAVENEUZE weg geïnjecteerd bij voorkeur als infuus na extemporaneuze verdunning in een fysiologische serumoplossing.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.2.

Geneesmiddelen voor parenterale toediening dienen visueel geïnspecteerd te worden om deeltjes of een verkleuring te detecteren voorafgaand aan elke toediening. Elke oplossing die er verkleurd of troebel uitziet, of die zichtbare deeltjes bevat, mag niet worden gebruikt.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere thiolverbindingen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**Overgevoeligheidsreacties**

Er zijn overgevoeligheidsreacties op UROMITEXAN gemeld na de toediening ervan als uroprotector. Deze reacties zijn onder andere:

- Huidreacties die gekenmerkt worden door symptomen als gelokaliseerde of gegeneraliseerde urticaria, andere vormen van exantheem, pruritus, brandwonden, angio-oedeem en/of overmatig blozen.
- Bovendien werden er ter hoogte van de huid en de slijmvliezen gevallen van ernstige bulleuze en ulcereuze reacties gemeld. Van bepaalde reacties werd geacht dat ze vergelijkbaar waren met het syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse of erythema exsudativum multiforme.
- Andere reacties leken overeen te stemmen met een diagnose van fixed-drug eruption. Ook werd fotodistributie van een rash gemeld.
- In bepaalde gevallen gingen huidreacties gepaard met een of meerdere andere symptomen, zoals:
 - koorts
 - cardiovasculaire symptomen (zie rubriek 4.8)
 - tekenen die wijzen op een acute nierinsufficiëntie
 - longsymptomen (zie rubriek 4.8)
 - verlengde protrombinetijd (PT) en verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT), tekenen van gedissemineerde intravasale bloedstolling (DIC) op de laboratoriumtests
 - hematologische anomalieën (zie rubriek 4.8)
 - verhoogde leverenzymen
 - nausea, braken
 - pijn in extremiteiten, artralgie, myalgie, misselijk gevoel
 - stomatitis en
 - conjunctivitis
- Bepaalde reacties hebben zich geuit in de vorm van anafylaxie. Vanwege de kans op anafylactoïde reacties moet ervoor worden gezorgd dat er een aangewezen spoedbehandeling beschikbaar is.
- Overgevoeligheidsreacties die gedeeltelijk verband houden met een orgaan (hyperergische reacties) zijn gemeld na een behandeling met UROMITEXAN.

- Er zijn ook meldingen gemaakt van koorts die gepaard ging met bijvoorbeeld hypotensie, maar geen enkel maakte gewag van gelijktijdige huidmanifestaties.

In het kader van de behandelingsschema's voor zowel systemische auto-immuunziekten als kwaadaardige neoplasmata werden er zowel ernstige als lichte reacties gemeld met het gebruik van UROMITEXAN.

In de meeste gevallen zijn de reacties opgetreden tijdens of na de eerste toediening van de behandeling, of zelfs na meerdere weken van blootstelling aan UROMITEXAN. In andere gevallen is de eerste reactie pas waargenomen na meerdere maanden van blootstelling. Bij tal van patiënten zijn de symptomen de dag zelf van de blootstelling opgetreden. Bij latere blootstellingen ontstond de tendens waarbij de symptomen steeds vroeger optraden. Bij bepaalde patiënten bleken het optreden en/of de ernst van de reactie te schommelen naargelang van de toegediende dosis.

Bij een nieuwe blootstelling werden die reacties opnieuw gemeld, waarbij ze in bepaalde gevallen ernstiger bleken te zijn. Een nieuwe blootstelling betekende echter niet dat de reactie systematisch opnieuw optrad. Bepaalde patiënten die al een reactie gehad hebben, vertoonden positieve resultaten op de allergologische huidtesten van het vertraagde type. Een late negatieve reactie sluit echter een overgevoeligheid voor UROMITEXAN niet uit. Er zijn positieve reacties opgetreden op de allergologische huidtesten van het onmiddellijke type bij patiënten, of ze nu al dan niet al aan UROMITEXAN blootgesteld zijn of een voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreacties hebben. Er kan een verband zijn met de concentratie van de oplossing UROMITEXAN die werd gebruikt om de testen uit te voeren. De voorschrijvers moeten zich ervan bewust zijn dat dergelijke reacties kunnen optreden, en dat die reacties steeds erger kunnen worden bij elke volgende blootstelling tot zelfs levensbedreigend. De voorschrijvers moeten ook weten dat de waargenomen overgevoeligheidsreacties op UROMITEXAN vergelijkbaar waren met het klinisch beeld van een sepsis en, bij patiënten met auto-immuunziekten, met een exacerbatie van de onderliggende ziekte.

Patiënten met auto-immuunziekten die worden behandeld met cyclofosfamide en met UROMITEXAN lijken een hogere incidentie van overgevoeligheidsreacties te hebben: huidreacties en slijmvliesreacties van wisselende omvang en ernst (huidruptie, jeuk, roodheid, vorming van blaasjes, Lyell-syndroom, Stevens-Johnson-syndroom), plaatselijke zwelling van weefsels (urticaria-oedeem), conjunctivitis, zeldzame gevallen van hypotensie bij reacties van de bloedsomloop en een toename van de hartslag tot meer dan 100 slagen per minuut (tachycardie), evenals een toename van de ademhalingsfrequentie (tachypneu) als gevolg van acute, ernstige overgevoeligheidsreacties (anafylactoïde reacties), hypertensie, verhoging van het ST-segment, myalgie, en een tijdelijke verhoging van de waarden bij bepaalde leverfunctietesten (bijv. transaminasen). Daarom mag bescherming van de urinewegen door UROMITEXAN bij patiënten met auto-immuunziekten alleen worden opgestart onder medisch toezicht, na een zorgvuldige afweging van de risico's tegen de voordelen.

Thiolverbindingen: UROMITEXAN is een thiolverbinding, d.w.z. een organische verbinding die uit een thiol-SH-groep bestaat (sulfhydryl). De thiolverbindingen vertonen gelijkenissen op het vlak van bijwerkingenprofiel, met name de neiging om ernstige huidreacties uit te lokken. Zo zijn bijvoorbeeld amifostine, penicillamine en captopril farmaceutische specialiteiten van het type 'thiolverbindingen'. Bij patiënten die een ongewenste reactie hebben gehad op een dergelijk geneesmiddel werd er geen duidelijkheid verschaft over een eventuele verhoging van het risico op reacties, vergelijkbare of andere, wanneer ze worden blootgesteld aan een andere thiolverbinding. Bij de beslissing om aan deze patiënten later een andere thiolverbinding toe te dienen, moet echter rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een hoger risico.

Voorzorgsmaatregelen met betrekking tot de primaire cytostatische behandeling

De beschermende werking van UROMITEXAN beperkt zich uitsluitend tot de blaas en de lagere urinewegen. Alle andere waarschuwingen, voorzorgsmaatregelen en aanvullende behandelingen tijdens een behandeling met oxazafosforinen blijven van toepassing.

Aangezien elke primaire cytostatische behandeling kan leiden tot nierbeschadiging, wordt het noodzakelijk geacht dat de nierfunctie zorgvuldig opgevolgd wordt. Zoals vereist door een behandeling met oxazafosforine, moet er voldoende urine geproduceerd worden.

Hemorragische cystitis wordt door UROMITEXAN niet bij alle patiënten voorkomen. Vóór elke

behandeling met oxazafosforinen moet daarom een ochtendurinestaal worden geanalyseerd om hematurie op te sporen. Als er hematurie ontstaat terwijl de patiënt wordt behandeld met UROMITEXAN en oxazafosforinen volgens het aanbevolen doseringsprogramma, is het mogelijk dat (afhankelijk van de ernst van de hematurie) de dosis oxazafosforinen verlaagd moet worden of dat de behandeling met oxazafosforinen gestaakt moet worden.

Natriumgehalte

De oplossing voor injectie UROMITEXAN bevat ongeveer 59 mg natrium voor 400 mg mesna. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten met een zoutarm dieet.

Voorzorgsmaatregelen bij geriatrische patiënten

MESNA werd gebruikt bij geriatrische patiënten in het kader van klinische studies. Het aantal patiënten van 65 jaar of ouder dat is opgenomen in deze studies is echter niet voldoende om te bepalen of de respons van geriatrische patiënten anders is dan de respons van jongere volwassenen. Mesna moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij oudere patiënten omdat er vaker al een verminderde lever-, nier- of hartfunctie is en ook gelijktijdige ziekten of andere behandelingen met geneesmiddelen. De verhouding tussen oxazafosforine/MESNA mag echter niet gewijzigd worden.

Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie

Er is geen enkele klinische studie uitgevoerd om de impact van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van UROMITEXAN te evalueren.

Gebruik bij patiënten met leverinsufficiëntie: Er is geen enkele klinische studie uitgevoerd om de impact van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van UROMITEXAN te evalueren.

Laboratoriumtest interferentie

Behandeling met UROMITEXAN kan een vals-positief resultaat opleveren bij het opsporen van ketonlichamen in de urine, en ook vals-positieve of -negatieve resultaten bij urinestriptesten om erythrocyten in de urine op te sporen. Bij opsporing van ketonlichamen is de eerder rode dan purpere kleur echter weinig stabiel en verkleurt de kleur onmiddellijk na toevoeging van ijskoud acetaatzuur. Om de aanwezigheid van erythrocyten in de urine nauwkeurig te kunnen bepalen, moet er een microscopisch onderzoek van de urine worden uitgevoerd.

Behandeling met UROMITEXAN kan vals-positieve resultaten opleveren op de testen die op basis van het Tillmans-reagens ascorbinezuur opsporen in de urine.

In de farmacokinetische studies die werden uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers bleken de creatinefosfokinasewaarden (CPK) in het serum lager te liggen in de monsters die 24 uur na de toediening van UROMITEXAN zijn afgenomen dan in de monsters die voorafgaand aan de toediening zijn afgenomen. Ook al zijn de beschikbare gegevens onvoldoende om te bepalen wat dit fenomeen veroorzaakt, toch kan dit geacht worden een significante interferentie te hebben met de enzymatische tests van de thiolafhankelijke CPK (bv. N-acetylcysteïne).

Hoge doses

Bij volwassenen kunnen doses hoger dan 80 mg/kg/dag de ongewenste reacties erger maken (zie rubriek 4.9).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid bij kinderen werden niet bestudeerd tijdens klinische studies.

Patiënten met een hoog risico

Bij patiënten met beschadigd urotheel als gevolg van een eerdere behandeling met oxazafosforinen of van een bestraling van het bekken dient de dosis UROMITEXAN toegediend te worden met een tussentijd van minder dan 4 uur en/of dient het aantal toegediende doses verhoogd te worden (zie rubriek 4.2).

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Klinische studies hebben aangetoond dat UROMITEXAN de cytostatische werking van oxazafosforinen en andere antineoplastische middelen zoals adriamycine, doxorubicine, BCNU, methotrexaat en vincristine niet wijzigd. De therapeutische werking van digitalis wordt evenmin beïnvloed.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van mesna bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. De artsen moeten zorgvuldig de mogelijke risico's en voordelen voor elke patiënte bestuderen voordat ze mesna voorschrijven.

Zwangerschap

Als een patiënte tijdens de zwangerschap met oxazafosforinen behandeld moet worden, dient ze mesna te krijgen.

Borstvoeding

Moeders mogen geen borstvoeding geven tijdens een behandeling met deze geneesmiddelen.

Vruchtbaarheid

Er is geen enkel onderzoek uitgevoerd naar de vruchtbaarheid van mannen of vrouwen.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten die behandeld worden met UROMITEXAN kunnen bijwerkingen vertonen (waaronder syncope, licht gevoel in het hoofd, lethargie/zich suf voelen, duizeligheid en wazig zien) die hun rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen, kunnen beïnvloeden. UROMITEXAN heeft een matige invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. De beslissing om een voertuig te besturen of machines te bedienen, moet individueel genomen worden.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen die vaak worden waargenomen tijdens klinische studies en/of die spontaan worden gemeld zijn: misselijkheid, braken, gasvorming, diarree, constipatie, kolieken (bijv. abdominale pijn), anorexie, griepreacties, koorts, stijfheid, roodheid, hoesten, faryngitis, licht gevoel in het hoofd, slaperigheid, hoofdpijn, lumbalgie en artralgie. Bepaalde andere vaak voorkomende bijwerkingen zoals leukopenie, granulocytopenie, anemie, alopecia en pneumonie kunnen niet worden toegeschreven aan de inname van UROMITEXAN, maar moeten worden beschouwd als bijwerkingen van de gelijktijdig toegediende cytotoxica.

De ernstigste bijwerkingen die geassocieerd worden met het gebruik van UROMITEXAN zijn de volgende: toxische epidermale necrolyse, syndroom van Stevens-Johnson, anafylaxie, en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS).

Aangezien UROMITEXAN wordt gebruikt in combinatie met oxazafosforinen of met een chemokuur die uit verschillende werkzame bestanddelen bestaat waaronder een oxazafosforine, is het vaak moeilijk om uit te maken welke bijwerkingen te wijten kunnen zijn aan UROMITEXAN en welke aan de gelijktijdig toegediende cytotoxica.

Overzichtstabel van de bijwerkingen

De bijwerkingen werden gemeld tijdens klinische studies (met i.v. injecties en/of andere formuleringen) en tijdens de postmarketingsurveillance.

De frequentie van de ongewenste voorvallen is gebaseerd op de volgende schaal: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), frequentie niet bekend (bijwerkingen die zijn gemeld in het kader van de geneesmiddelenbewaking).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
BLOED- EN LYMFESTELSELAANDOENINGEN	Lymfadenopathie	Vaak
	Pancytopenie	Frequentie niet bekend
	Leukopenie	Frequentie niet bekend
	Lymfopenie	Frequentie niet bekend
	Trombocytopenie	Frequentie niet bekend
	Eosinofilie	Frequentie niet bekend
IMMUUNSYSTEEMAANDOENING EN	Anafylaxie	Frequentie niet bekend
	Overgevoeligheid	Frequentie niet bekend
VOEDINGS- EN STOFWISSELINGSSTOORNISSEN	Verminderde eetlust	Vaak
	Gevoel van dehydratie	Vaak
PSYCHISCHE STOORNISSEN	Insomnia	Vaak
	Nachtmerrie	Vaak
ZENUWSTELSELAANDOENINGEN	Hoofdpijn	Zeer vaak
	Licht gevoel in het hoofd	Zeer vaak
	Lethargie/zich suf voelen	Zeer vaak
	Duizeligheid	Vaak
	Paresthesie	Vaak
	Hyperesthesie	Vaak
	Syncope	Vaak
	Hypo-esthesie	Vaak
	Stoornis van aandacht	Vaak
	Convulsie	Frequentie niet bekend
OOGAANDOENINGEN	Conjunctivitis	Vaak
	Fotofobie	Vaak
	Wazig zien	Vaak
	Periorbitaal oedeem	Frequentie niet bekend
HARTAANDOENINGEN	Hartkloppingen	Vaak
	Elektrocardiogram abnormaal	Frequentie niet bekend
	Tachycardie	Frequentie niet bekend
BLOEDVATAANDOENINGEN	Overmatig blozen	Zeer vaak
	Hypotensie	Frequentie niet bekend
	Hypertensie	Frequentie niet bekend
ADEMHALINGSSTELSEL-, BORSTKAS- EN MEDIASTINUMAANDOENINGEN	Verstopte neus	Vaak
	Hoest	Vaak
	Pleurapijn	Vaak
	Droge mond	Vaak

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
	Bronchospasme	Vaak
	Dyspneu	Vaak
	Strottenhoofdongemak	Vaak
	Bloedneus	Vaak
	Ademnood	Frequentie niet bekend
	Hypoxie	Frequentie niet bekend
	Zuurstofsaturatie verlaagd	Frequentie niet bekend
	Tachypneu	Frequentie niet bekend
	Haemoptysis	Frequentie niet bekend
MAAGDARMSTELSELAANDOENINGEN	Abdominale pijn/koliek	Zeer vaak
	Nausea	Zeer vaak
	Diarree	Zeer vaak
	Irritatie van de slijmvliezen *	Vaak
	Flatulentie	Vaak
	Braken	Vaak
	Branderig gevoel (substernaal /epigastrisch)	Vaak
	Constipatie	Vaak
	Gingivabloeding	Vaak
	Stomatitis	Frequentie niet bekend
	Slechte smaak in de mond	Frequentie niet bekend
LEVER- EN GALAANDOENINGEN	Transaminasen verhoogd	Vaak
	Hepatitis	Frequentie niet bekend
	Gamma-glutamyltransferase verhoogd	Frequentie niet bekend
	Bloed alkalische fosfatase verhoogd	Frequentie niet bekend
HUID- EN ONDERHUIDAANDOENINGEN	Rash ^a	Zeer vaak
	Pruritus	Vaak
	Hyperhidrose	Vaak
	Toxische epidermale necrolyse	Frequentie niet bekend
	Syndroom van Stevens-Johnson	Frequentie niet bekend
	Erythema multiforme	Frequentie niet bekend
	Geneesmiddelenuitslag **	Frequentie niet bekend
	Ulceraties en/of blaren/blaarvorming***	Frequentie niet bekend
	Angio-ødeem	Frequentie niet bekend
	Fixed-drug eruption	Frequentie niet bekend
	Fotodistributie van een rash	Frequentie niet bekend
	Urticaria	Frequentie niet bekend

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
	Branderig gevoel	Frequentie niet bekend
	Erytheem	Frequentie niet bekend
SKELETSPIERSTELSEL- EN BINDWEEFSELAANDOENINGEN	Artralgie	Vaak
	Dorsalgie	Vaak
	Myalgie	Vaak
	Pijn in extremiteiten	Vaak
	Kaakpijn	Vaak
NIER- EN URINEWEGAANDOENINGEN	Dysurie	Vaak
	Acute nierinsufficiëntie	Frequentie niet bekend
ALGEMENE AANDOENINGEN EN TOEDIENINGSPLAATSTOORNISSEN	Reactie op infuusplaats - Pruritus op infuusplaats - Rash op infuusplaats - Pijn op de plaats van het infuus - Infuusplaatserytheem - Urticaria op infuusplaats - Zwelling op de plaats van het infuus	Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Vaak Vaak Vaak Vaak
	Koorts	Zeer vaak
	Influenza-achtige ziekte	Zeer vaak
	Koude rillingen	Vaak
	Vermoeidheid	Vaak
	Borstkaspijn	Vaak
	Misselijk gevoel	Vaak
	Oedeem in het gezicht	Frequentie niet bekend
	Perifeer oedeem	Frequentie niet bekend
	Asthenie	Frequentie niet bekend
	Reactie op infuusplaats ****	Frequentie niet bekend
ONDERZOEKEN	Tekenen van gedissemineerde intravasale coagulopathie op de biochemische analyses	Frequentie niet bekend
	Protrombinetijd verlengd	Frequentie niet bekend
	Geactiveerde partiële tromboplastinetijd verlengd	Frequentie niet bekend

^aWaaronder niet-pruritische en pruritische rash, erytheem/erythemateuze rash, eczemateuze rash, papulaire en/of maculaire huiduitslag

* buccaal, rectaal

** met eosinofilie en systemische symptomen

*** mucocutaan, mucosaal, buccaal, vulvovaginaal, anorectaal

**** tromboflebitis, irritatie

Periode waarbinnen de voorvallen optreden

In deze studies hebben bepaalde patiënten voorvallen vertoond vanaf de eerste blootstelling aan UROMITEXAN, terwijl anderen ze pas vertoonden na de tweede of derde blootstelling. Over het algemeen

heeft het volledige spectrum van de symptomen die een patiënt vertoont zich ontwikkeld over een periode van meerdere uren.

Ervaring in het geval van een hernieuwde blootstelling

Bepaalde patiënten hebben geen enkele bijkomende reactie vertoond na het eerste voorval; bij anderen zijn de voorvallen erger geworden tijdens de toediening van herhaalde doses.

Reacties op de infuusplaats

Bij bepaalde patiënten die lokale huidreacties hebben vertoond op de infuusplaats heeft een latere blootstelling aan UROMITEXAN een huidaandoening veroorzaakt ter hoogte van andere zones.

Reacties ter hoogte van de huid/slijmvliezen

Verslagen maakten gewag van reacties die zich hebben voorgedaan ter hoogte van de huid en de slijmvliezen na de intraveneuze toediening van UROMITEXAN. Deze reacties waren onder andere: rash, pruritus, overmatig blozen, irritatie van de slijmvliezen, pleurapijn en conjunctivitis. Ongeveer een kwart van de patiënten die het een of ander voorval hebben ervaren, heeft reacties vertoond ter hoogte van de huid/slijmvliezen samen met andere ongewenste symptomen, waaronder dyspneu, koorts, hoofdpijn, gastrointestinale symptomen, zich suf voelen, misselijk gevoel, myalgie en griepsymptomen.

Gastrointestinale reacties

De gastrointestinale reacties die zijn gemeld bij gezonde personen waren onder andere: nausea, braken, diarree, abdominale pijn/koliek, epigastrische pijn/epigastrisch brandend gevoel, constipatie en flatulentie. De verslagen wijzen erop dat deze reacties optreden na een intraveneuze toediening met UROMITEXAN.

In-vivo-effect op de aantallen lymfocyten

In het kader van farmacokinetische studies bij gezonde vrijwilligers werd de toediening van eenmalige doses UROMITEXAN vaak in verband gebracht met een snelle daling (binnen de 24 uur) en in bepaalde gevallen een uitgesproken daling van het aantal lymfocyten, een fenomeen dat doorgaans omkeerbaar is tijdens de eerste week van de toediening. De gegevens die afkomstig zijn van studies met herhaalde doses verspreid over meerdere dagen zijn niet voldoende om te schetsen hoe het aantal lymfocyten in dergelijke omstandigheden in de loop van de tijd wijzigt.

In-vivo-effect op de fosforwaarden in het serum

In het kader van farmacokinetische studies bij gezonde vrijwilligers bleek de toediening van UROMITEXAN verspreid over een of meerdere dagen in bepaalde gevallen een verband te vertonen met een tijdelijke matige verhoging van de fosforconcentratie in het serum.

Met deze fenomenen dient rekening te worden gehouden bij het interpreteren van de biochemische analyseresultaten.

Pediatrische patiënten

We verwachten dat de frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen dezelfde zullen zijn bij kinderen dan bij volwassenen.

Andere speciale populaties

Er bestaan geen referentiegegevens.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via :

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97

B-1000 Brussel Madou

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9. Overdosering

Symptomen

Uit verslagen van een accidentele overdosis en observaties afkomstig van een tolerantiestudie met hoge doses bij gezonde vrijwilligers bleek dat bij volwassenen eenmalige doses UROMITEXAN van ongeveer 4 tot 7 g konden leiden tot symptomen als misselijkheid, braken, abdominale pijn/koliek, diarree, hoofdpijn, vermoeidheid, pijn ter hoogte van de ledematen of de gewrichten, rash, overmatig blozen, hypotensie, bradycardie, tachycardie, paresthesie, koorts en bronchospasme.

Er is ook vastgesteld dat het aantal gevallen van nausea, braken en diarree duidelijk hoger lag bij patiënten die behandeld werden met oxazafosforine en die ≥ 80 mg i.v. UROMITEXAN per kg per dag kregen dan bij patiënten die lagere doses kregen of die enkel gehydrateerd werden. Vanaf de 2e of de 3e dag na de toediening van hoge doses bij gezonde vrijwilligers werden depressie en prikkelbaarheid vastgesteld bij de zes deelnemers aan de tolerantiestudie.

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum. Een symptomatische behandeling moet worden ingesteld, waarbij rekening gehouden wordt met het chemotherapeutische schema. Medicatie moet worden verminderd, aangepast of gestaakt, afhankelijk van de therapeutische reactie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : Detoxificatiebestanddeel bij antineoplastische therapie.

ATC-code : V03AF01.

UROMITEXAN is een uroprotector, een antidotum van acroleïne, een metaboliet gevormd tijdens de biotransformatie van oxazafosforinen (cyclofosfamide, ifosfamide) die het blaasslijmvlies irriteert. Door binding met toxische metabolieten van oxazafosforinen kan UROMITEXAN letsels van het blaasslijmvlies voorkomen.

Werkingsmechanisme

UROMITEXAN is een ontgiftingsmiddel dat een betrouwbare bescherming biedt tegen de urotoxische bijwerkingen van oxazafosforinen. Het werkzame bestanddeel mesna is een synthetische sulfhydrylverbinding die wordt aangeduid met de naam natrium-2-mercapto-ethaansulfonaat. De chemische formule ervan is $C_2H_5NaO_3S_2$ en het moleculaire gewicht bedraagt 164,18. De structuurformule is als volgt: $HS-CH_2-CH_2SO_3-Na^+$.

Farmacodynamische effecten

Uit grootschalige, gedetailleerde farmacologische en toxicologische onderzoeken blijkt dat mesna geen intrinsieke farmacodynamiek heeft en een geringe toxiciteit vertoont. De farmacologische en toxicologische inertie van mesna dat via systemische weg is toegediend en het uitstekende ontgiftende effect ervan in de afvoerende urinewegen en de blaas zijn toe te schrijven aan de aard van de farmacokinetiek van het middel. Net als het fysiologische cysteïne-cystine-systeem wordt mesna snel geoxideerd tot mesnadisulfide (dimesna), de belangrijkste metaboliet ervan. Mesnadisulfide blijft in het intravasculaire compartiment en wordt snel geëlimineerd door de nieren.

In de nieren wordt mesnadisulfide gereduceerd tot een vrije thiolverbinding (mesna) die chemisch reageert met de urotoxische metabolieten van oxazafosforine (respectievelijk acroleïne en 4-hydroxy-ifosfamide of 4-hydroxy-cyclofosfamide), wat leidt tot de detoxificatie ervan. De eerste stap van het detoxificatieproces bestaat uit de binding van mesna aan de 4-hydroxy-metaboliet waaruit een niet-urotoxische 4-sulfo-

ethylthio-metaboliet ontstaat. Mesna bindt zich ook aan de dubbele bindingen van acroleïne en aan de andere urotoxische metabolieten.

Dit detoxificatieproces verhindert het optreden van hemorragische cystitis en voorkomt letsels van het blaasslijmvlies die zich kunnen voordoen na toediening van cyclofosfamide, trofosfamide en ifosfamide, zonder echter de cytostatische werking van deze stoffen te beïnvloeden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In meerdere kleinschalige studies van xenotransplantaten bij mensen of muriene tumormodellen heeft de i.v. of i.p. toediening van mesna in combinatie met ifosfamide (waarbij de dosisverhoudingen tot 20 x kunnen bedragen, als eenmalige of meervoudige toediening) geen interferentie met de werkzaamheid tegen tumoren aan het licht gebracht.

Pediatrische patiënten

Er is enkel een beperkt aantal pediatrische patiënten opgenomen in de klinische studies van mesna.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intraveneuze toediening van een dosis van 800 mg hebben mesna en dimesna een halfwaardetijd in het bloed van respectievelijk 0,36 u en 1,17 u. Ongeveer 32% en 33% van de toegediende dosis werden uitgescheiden via de urine binnen de 24 uur, respectievelijk in de vorm van mesna en dimesna. Het grootste deel van de gerecupereerde dosis is geëlimineerd binnen een periode van 4 uur. Mesna vertoont een plasmaklaring van 1,23 l/uur/kg.

Na orale toediening werden de piekconcentraties in het plasma bereikt tussen respectievelijk 1,5 en 4 uur en 3 tot 7 uur voor vrije mesna en totale mesna (mesna plus dimesna en gemengde disulfiden). De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid bedraagt 58% (45 tot 71%) voor vrije mesna en 89% (74 tot 104%) voor totale mesna op basis van de AUC-gegevens in het plasma afkomstig van 8 gezonde vrijwilligers die 1200 mg oraal of intraveneus hebben gekregen.

Distributie

De eiwitbinding van mesna is matig (69-75%); het Vd is 0,652 l/kg.

Biotransformatie

Mesna wordt via auto-oxidatie vlot en vlug omgezet in de belangrijkste metaboliet ervan, mesnadisulfide (dimesna). Dimesna blijft in het intravasculaire compartiment en wordt snel naar de nieren gevoerd. In het epitheel van de niertubuli wordt dimesna gereduceerd tot een vrije thiolverbinding die dan chemisch kan reageren in de urine met de toxische metabolieten van oxazafosforine.

Eliminatie

In doses van 2-4 g/m² bedraagt de terminale eliminatiehalfwaardetijd van ifosfamide ongeveer 4-8 uur. Om de hoeveelheid mesna in de blaas op peil te houden tijdens de eliminatie van de urotoxische metabolieten van oxazafosforine moeten bijgevolg herhaalde doses mesna toegediend worden.

Speciale populaties

Invloed van het geslacht

Een analyse die is uitgevoerd bij vier mannelijke en vier vrouwelijke vrijwilligers heeft geen enkel verschil opgeleverd in de farmacokinetiek in het plasma.

Pediatrische en geriatrische patiënten

Er bestaan geen farmacokinetische gegevens voor mesna bij pediatrische of geriatrische patiënten.

Lever- en nierinsufficiëntie

Er is geen enkele klinische studie uitgevoerd om het effect van lever- of nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van mesna te evalueren.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit

Geen gegevens bezorgd.

Subchronische toxiciteit

Geen gegevens bezorgd.

Mogelijke mutageniteit en tumorigeniciteit

Geen gegevens bezorgd.

Reproductieve toxiciteit

Dierproeven hebben geen embryotoxisch of teratogeen effect van mesna aan het licht kunnen brengen. Er werd geen enkel toxisch verschijnsel waargenomen op de mannelijke of vrouwelijke voortplantingsorganen in 6 maanden durende studies bij ratten (orale toediening in doses die kunnen gaan tot 2000 mg/kg/d) of in 29 weken durende studies bij honden (520 mg/kg/d oraal) (in beide studies lag de toegediende dosis ongeveer 10 keer hoger dan de maximale aanbevolen dosis voor mensen op basis van het lichaamsoppervlak).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Natriumedetaat, natriumhydroxide, water voor injecties.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

IN VITRO is UROMITEXAN onverenigbaar met platinaderivaten en stikstofmosterd. Daarom is de combinatie van een cytostaticum op basis van oxazafosforine en UROMITEXAN met een platinaderivaat of stikstofmosterd in dezelfde infusie onmogelijk.

Het mengen van mesna en epirubicine geeft aanleiding tot de inactivering van epirubicine en moet daarom vermeden worden.

Voor het toedienen van UROMITEXAN via infusie kunnen de volgende oplossingen worden gebruikt:

- oplossing van natriumchloride 0,9 % in een glazen of PVC recipiënt
- oplossing van glucose 5 % in een glazen of PVC recipiënt
- Ringer lactaat oplossing in een glazen, PVC of PE recipiënt
- oplossing van glucose 5 % + oplossing van natriumchloride 0,45 % in een PVC of PE recipiënt

Voor het toedienen van UROMITEXAN via infusie met ifosfamide kunnen de volgende oplossingen worden gebruikt:

- oplossing van natriumchloride 0,9 % in een PVC recipiënt
- oplossing van glucose 5 % in een PVC recipiënt
- Ringer lactaat oplossing in een PVC recipiënt
- oplossing van glucose 2,5 % + oplossing van natriumchloride 0,45 % in een PVC recipiënt

6.3. Houdbaarheid

5 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

Na het openen van de ampul moet de inhoud onmiddellijk worden gebruikt.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 24 uur bij 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij opening/reconstitutie/verdunding op een dusdanige manier heeft plaatsgevonden dat het risico van microbiële contaminatie is uitgesloten.

Indien het geneesmiddel niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de omstandigheden waarin het geneesmiddel wordt bewaard na opening.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 15 ampullen van 4 ml.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE120705

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 augustus 1982.

Datum van laatste verlenging: 22 maart 2004.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Februari 2020.

Goedkeuringsdatum FAGG : 04/2026