

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **UROMITEXAN**

(Mesna pour injection)

100 mg/mL

Agent uroprotecteur

Corporation Baxter  
Mississauga (Ontario)  
L5N 0C2

Date de révision :  
6 août 2013

Numéro de contrôle de la présentation : 164028

Baxter, Uromitexan, Procytox et Ifex sont des marques de commerce de Baxter International Inc., de ses filiales ou de ses sociétés affiliées.

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE.....	16
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	16
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	17
PRÉCAUTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION .....	17
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	17
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>18</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	18
TOXICOLOGIE .....	19
RÉFÉRENCES .....	21
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>23</b>

## Pr UROMITEXAN

(Mesna pour injection)

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme pharmaceutique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique</b>
Intraveineuse Orale	Solution pour perfusion et injection/ampoules de 400 mg et 1 g	<i>Pour une liste complète, voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>
Intraveineuse	Solution pour perfusion et injection/fioles à doses multiples de 1 g et 5 g	Alcool benzylique <i>Pour une liste complète, voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

UROMITEXAN (mesna) est indiqué pour la diminution et la prévention de la toxicité des voies urinaires (cystite hémorragique) provoquée par les oxazaphosphorines (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES** dans les monographies des produits Procytox [cyclophosphamide] et Ifex [ifosfamide]).

##### **Personnes âgées :**

Aucun renseignement précis n'est disponible.

##### **Enfants (< 16 ans)**

L'innocuité et l'efficacité d'UROMITEXAN n'ont pas été établies chez les enfants (< 16 ans).

#### CONTRE-INDICATIONS

UROMITEXAN (mesna) est contre-indiqué chez les personnes présentant une hypersensibilité connue au mesna ou à d'autres composés de thiol, ou à l'un des excipients, notamment l'alcool benzylique présent dans les fioles à doses multiples. Pour obtenir la liste complète, voir la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les fioles à doses multiples renferment de l'alcool benzylique qui peut être mortel pour les nouveau-nés et les nourrissons (voir **Populations particulières, Enfants**).

### **Généralités**

UROMITEXAN (mesna) n'exerce son action protectrice que sur les effets urotoxiques des oxazaphosphorines. Les autres mesures prophylactiques ou parallèles recommandées pendant le traitement aux oxazaphosphorines ne sont donc pas touchées et ne devraient pas être interrompues.

*In vitro*, UROMITEXAN est incompatible avec le cisplatine, le carboplatine et la moutarde azotée.

L'association d'une oxazaphosphorine cystostatique avec UROMITEXAN et le cisplatine, le carboplatine ou la moutarde azotée dans la même solution de perfusion n'est pas stable et ne doit pas être utilisée.

Le mélange d'UROMITEXAN et de l'épirubicine entraîne l'inactivation de l'épirubicine et devrait être évité.

L'alcool benzylique contenu dans les fioles à doses multiples d'UROMITEXAN pour injection peut réduire la stabilité du cyclophosphamide et de l'ifosfamide.

Les patients traités par UROMITEXAN pourraient tomber en syncope, ressentir une sensation de tête légère ou présenter une léthargie, de la somnolence, des étourdissements ou une vision trouble pouvant influencer sur leur capacité à conduire ou à utiliser des machines (voir **Interactions avec le mode de vie**).

La solution pour injection UROMITEXAN renferme environ 59 mg de sodium par 400 mg de mesna.

### **Carcinogenèse et mutagenèse**

Voir les sections **Mutagenicité** et **Carcinogénicité** sous **TOXICOLOGIE**.

### **Génito-urinaire**

UROMITEXAN ne prévient pas la cystite hémorragique chez tous les patients. Pour déterminer la présence d'érythrocytes dans l'urine, il faut obtenir des preuves microscopiques de globules rouges. Les patients doivent être surveillés en conséquence.

Un débit urinaire suffisant doit être maintenu, comme il est exigé pour le traitement au moyen d'oxazaphosphorines.

### **Sensibilité/résistance**

Des réactions d'hypersensibilité au mesna ont été signalées après l'administration d'UROMITEXAN comme uroprotecteur. Ces réactions comprennent les suivantes :

Réactions cutanées caractérisées par des symptômes comme une urticaire localisée ou généralisée ou d'autres formes d'exanthème, un prurit, une sensation de brûlure, un œdème de Quincke ou des bouffées vasomotrices.

De plus, on a signalé des cas graves de peau bulleuse et ulcérée et de réactions aux muqueuses. Certaines réactions ont évoqué le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) ou un érythème polymorphe.

D'autres réactions semblaient évoquer une éruption fixe médicamenteuse. On a également signalé une éruption photodistribuée.

Dans certains cas, les réactions cutanées étaient accompagnées d'un ou plusieurs symptômes, y compris les suivants :

- fièvre;
- symptômes cardiovasculaires (hypotension [signalée dans certains cas comme étant réfractaire aux liquides], tachycardie, signes évoquant une périmyocardite à l'ECG, hypertension; voir **Effets indésirables du médicament signalés dans le cadre de la pharmacovigilance**);
- signes évoquant une insuffisance rénale aiguë;
- symptômes pulmonaires (hypoxie, détresse respiratoire, bronchospasme, tachypnée, toux, crachat sanglant; voir **Effets indésirables du médicament signalés dans le cadre de la pharmacovigilance**);
- prolongation du temps de Quincke et du temps de thromboplastine partielle (PTT), signes de coagulopathie intravasculaire disséminée (CID) en laboratoire;
- anomalies hématologiques (leucopénie, éosinophilie, lymphocytopenie, thrombocytopenie, pancytopenie; voir **Effets indésirables du médicament signalés dans le cadre de la pharmacovigilance**);
- augmentation du taux d'enzymes hépatiques;
- nausées, vomissements;
- douleurs aux membres, arthralgie, myalgie, malaise;
- stomatite;
- conjonctivite.

Certaines réactions se sont présentées sous forme d'anaphylaxie.

On a également signalé de la fièvre accompagnée, par exemple, d'hypotension, sans aucune manifestation cutanée.

Des réactions allergiques au mesna, allant d'une légère hypersensibilité à des réactions anaphylactiques systémiques, ont été signalées avec l'utilisation du mesna dans le cadre de schémas posologiques pour traiter des troubles auto-immuns systémiques graves et le cancer. Les patients atteints de troubles auto-immuns qui ont été traités par la cyclophosphamide et le mesna semblaient présenter une incidence plus élevée de réactions allergiques.

Chez la plupart des patients, les réactions sont survenues pendant ou après le premier traitement, ou après plusieurs semaines d'exposition au mesna; chez d'autres, la réaction initiale a été observée uniquement après plusieurs mois d'exposition.

Dans bien des cas, les symptômes apparaissent la journée-même de l'exposition, et à des intervalles plus courts à la suite d'expositions subséquentes.

Chez certains patients, la présence ou la gravité de la réaction semblait varier avec la dose administrée.

Une récurrence de réactions (d'intensité plus grave dans certains cas) a été signalée à la suite d'une réexposition. Cependant, dans certains cas, la réaction n'est pas réapparue à la suite d'une réexposition.

Certains patients ayant des antécédents de réactions ont présenté des résultats positifs aux tests cutanés à lecture retardée. Toutefois, l'absence d'une réaction retardée n'exclut pas une hypersensibilité au mesna. Des réactions révélant des résultats positifs aux tests cutanés à lecture immédiate sont survenues chez des patients, sans égard à une exposition antérieure au mesna ou à des antécédents de réactions d'hypersensibilité. Ces réactions pourraient être liées à la concentration de la solution de mesna utilisée aux fins de tests.

Les prescripteurs devraient :

- être conscients du potentiel de telles réactions, et du fait que les réactions pourraient s'aggraver à la suite d'une réexposition et, dans certains cas, menacer le pronostic vital;
- être conscients que les réactions d'hypersensibilité au mesna ont été interprétées comme étant semblables au tableau clinique de la septicémie et, chez les patients atteints de troubles auto-immuns, à une exacerbation de l'affection sous-jacente.

Composés de thiol :

Le mesna est un composé de thiol c.-à-d., un composé organique comprenant un sulfhydryle (SH). Les composés de thiol présentent quelques similarités dans leur profil d'effets indésirables, notamment le potentiel de provoquer des réactions cutanées graves. Des exemples de composés de thiol comprennent les médicaments suivants : l'amifostine, la pénicillamine et le captopril.

Il est incertain si les patients ayant présenté un effet indésirable à un tel médicament présentent un risque accru d'une réaction quelconque, ou de réactions similaires, à un autre composé de thiol. Toutefois, lorsqu'on envisage l'utilisation subséquente d'un autre composé de thiol chez de tels patients, la possibilité d'un risque accru de réactions doit être prise en compte (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Fioles à doses multiples :

L'administration d'alcool benzylique par voie parentérale a été associée à des réactions systémiques d'hypersensibilité (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

## **Populations particulières**

### **Femmes enceintes :**

Il n'existe aucune étude pertinente et bien contrôlée sur l'utilisation d'UROMITEXAN chez les femmes enceintes. Les études effectuées sur des animaux n'ont révélé aucun effet embryotoxique ou mutagène (voir **TOXICOLOGIE**). Par contre, puisque les oxazaphosphorines ne sont pas recommandées durant la grossesse, le recours à UROMITEXAN devient inutile. UROMITEXAN ne doit être administré aux femmes enceintes que si les bienfaits l'emportent nettement sur tout risque possible.

### **Femmes qui allaitent :**

On ignore si le mesna ou le dimesna est excrété dans le lait maternel humain. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain et en raison d'effets indésirables potentiels chez les nourrissons, il faudra décider si on doit interrompre l'allaitement ou le traitement médicamenteux, en tenant compte de l'importance du médicament chez la mère.

### **Enfants (< 16 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité d'UROMITEXAN n'ont pas été établies chez les enfants.

Les fioles à doses multiples d'UROMITEXAN renferment 10,4 mg d'alcool benzylique par millilitre. L'alcool benzylique utilisé dans les fioles à doses multiples peut menacer le pronostic vital ou être mortel chez les nouveau-nés ou les nourrissons. En raison du risque de toxicités graves (y compris le syndrome de suffocation), les fioles à doses multiples ne doivent pas être utilisées chez les nouveau-nés et les nourrissons. En outre, ces fioles doivent être utilisées avec précaution chez les enfants plus âgés.

### **Personnes âgées (≥ 65 ans) :**

Aucun renseignement précis n'est disponible au sujet de l'utilisation d'UROMITEXAN chez les patients âgés. Les essais cliniques sur UROMITEXAN ne comprenaient pas un nombre suffisant de sujets âgés d'au moins 65 ans pour pouvoir déterminer si ce groupe de patients répondait différemment des sujets plus jeunes. En général, la sélection de la dose pour les patients âgés doit être effectuée avec précaution, afin de tenir compte de l'incidence accrue d'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladie concomitante ou d'autres traitements médicamenteux. Toutefois, le rapport ifosfamide/mesna devrait rester inchangé.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %), associés à l'utilisation d'UROMITEXAN par patient, sont les suivants : céphalées (36,05 %); réactions au point de perfusion (25,32 %); douleurs abdominales/coliques (22,09 %); sensation de tête légère (16,28 %); léthargie/somnolence (12,79 %); pyrexie (12,79 %); éruption cutanée (12,79 %); diarrhée (11,63 %); nausées (11,63 %); bouffées vasomotrices (10,47 %); et affection pseudo-grippale (10,47 %).

Les effets indésirables les plus fréquents (> 1 %), associés à l'utilisation d'UROMITEXAN par administration, sont les suivants : réactions au point de perfusion (15,35 %); céphalées (5,24 %); douleurs abdominales/coliques (4,39 %); nausées (1,72 %); diarrhée (1,53 %); éruption cutanée (1,72 %); bouffées vasomotrices (1,33 %); sensation de tête légère (1,33 %); léthargie/somnolence (1,33 %); et pyrexie (1,14 %).

Les effets indésirables les plus graves, associés à l'utilisation d'UROMITEXAN, sont les suivants : syndrome de Lyell; syndrome de Stevens-Johnson; anaphylaxie; et éruptions médicamenteuses accompagnées d'une éosinophilie et de symptômes généraux.

### **Effets indésirables du médicament lors des essais cliniques**

*Comme les essais cliniques sont menés dans des conditions très précises, les taux d'effets indésirables du médicament observés lors des essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés lors des essais cliniques d'un autre médicament. Les données concernant les effets indésirables du médicament issues des essais cliniques sont utiles pour identifier les effets indésirables associés au médicament et pour en estimer la fréquence.*

Les données suivantes concernant les effets indésirables liés à UROMITEXAN proviennent d'études pharmacocinétiques menées chez des volontaires sains qui n'ont reçu aucun médicament concomitant.

Des effets indésirables ont été signalés dans six études pharmacocinétiques sur le mesna menées chez des volontaires sains qui ont reçu UROMITEXAN sans chimiothérapie concomitante. Dans le cadre de ces études, un total de 86 sujets ont reçu des doses d'UROMITEXAN par voie orale. Parmi ces sujets, 79 ont également reçu UROMITEXAN par voie intraveineuse. Au total, on a administré 1 049 doses d'UROMITEXAN.

Quatre études portaient sur l'administration de doses uniques par voie orale (comprimés ou solution) de 600 mg à 2 400 mg. Trois de ces études portaient également sur l'administration de doses uniques par voie intraveineuse de 600 mg à 1 200 mg. Deux études étaient des études à doses multiples d'UROMITEXAN administré trois fois par jour pendant cinq jours. Dans le cadre de ces études, les doses quotidiennes totales des comprimés UROMITEXAN variaient de 1 200 mg à 2 400 mg, tandis que les doses quotidiennes totales d'UROMITEXAN par perfusion intraveineuse variaient de 334 mg à 1 800 mg.

## Effets indésirables liés à UROMITEXAN lors des essais cliniques

Classification par système organique	Effet indésirable	Par sujet N = 86		Par administration N = 1 049	
		Fréquence de l'effet indésirable	Rapport de fréquence (pourcentage)	Fréquence de l'effet indésirable	Rapport de fréquence (pourcentage)
<b>TROUBLES SANGUINS ET DU SYSTÈME LYMPHATIQUE</b>	<b>Lymphadénopathie</b>	Fréquent	3/86 (3,49 %)	Peu fréquent	3/1 049 (0,29 %)
<b>TROUBLES CARDIAQUES</b>	<b>Palpitations</b>	Fréquent	1/86 (1,16 %)	Peu fréquent	1/1 049 (0,10 %)
<b>TROUBLES DE LA VUE</b>	<b>Conjonctivite</b>	Fréquent	5/86 (5,81 %)	Peu fréquent	5/1 049 (0,48 %)
	<b>Photophobie</b>	Fréquent	3/86 (3,49 %)	Peu fréquent	5/1 049 (0,48 %)
	<b>Vision trouble</b>	Fréquent	1/86 (1,16 %)	Peu fréquent	1/1 049 (0,10 %)
<b>TROUBLES GASTRO-INTestinaux</b>	<b>Douleurs abdominales/coliques</b>	Très fréquent	19/86 (22,09 %)	Fréquent	46/1 049 (4,39 %)
	<b>Nausées</b>	Très fréquent	10/86 (11,63 %)	Fréquent	18/1 049 (1,72 %)
	<b>Diarrhée</b>	Très fréquent	10/86 (11,63 %)	Fréquent	16/1 049 (1,53 %)
	<b>Flatulences</b>	Fréquent	8/86 (9,30 %)	Peu fréquent	9/1 049 (0,86 %)
	<b>Irritation des muqueuses<sup>1</sup></b>	Fréquent	7/86 (8,14 %)	Peu fréquent	7/1 049 (0,67 %)
	<b>Vomissements</b>	Fréquent	3/86 (3,49 %)	Peu fréquent	6/1 049 (0,57 %)
	<b>Sensation de brûlure (sous-sternale/épigastrique)</b>	Fréquent	3/86 (3,49 %)	Peu fréquent	4/1 049 (0,38 %)
	<b>Constipation</b>	Fréquent	2/86 (2,33 %)	Peu fréquent	2/1 049 (0,19 %)
	<b>Saignement gingival</b>	Fréquent	1/86 (1,16 %)	Peu fréquent	1/1 049 (0,10 %)
<b>TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION</b>	<b>Réactions au point de perfusion</b>	Très fréquent	20/79 (25,32 %)	Très fréquent	68/443 (15,35 %)
	– Prurit au point de perfusion	Très fréquent	15/79 (18,99 %)	Fréquent	35/443 (7,90 %)
	– Éruption cutanée au point de perfusion	Très fréquent	11/79 (13,92 %)	Fréquent	20/443 (4,51 %)
	– Douleur au point de perfusion	Fréquent	5/79 (6,33 %)	Fréquent	5/443 (1,13 %)
	– Érythème au point de perfusion	Fréquent	3/79 (3,80 %)	Peu fréquent	3/443 (0,68 %)
	– Urticaire au point de perfusion	Fréquent	2/79 (2,53 %)	Peu fréquent	3/443 (0,68 %)
	– Œdème au point de perfusion	Fréquent	1/79 (1,27 %)	Peu fréquent	1/443 (0,23 %)
	<b>Pyrexie</b>	Très fréquent	11/86 (12,79 %)	Fréquent	12/1 049 (1,14 %)
<b>Affection pseudo-grippale<sup>2</sup></b>	Très fréquent	9/86 (10,47 %)	Inconnue	Inconnue	

## Effets indésirables liés à UROMITEXAN lors des essais cliniques

Classification par système organique	Effet indésirable	Par sujet N = 86		Par administration N = 1 049	
		Fréquence de l'effet indésirable	Rapport de fréquence (pourcentage)	Fréquence de l'effet indésirable	Rapport de fréquence (pourcentage)
	Tremblements	Fréquent	4/86 (4,65 %)	Peu fréquent	5/1 049 (0,48 %)
	Fatigue	Fréquent	3/86 (3,49 %)	Peu fréquent	3/1 049 (0,29 %)
	Douleur thoracique	Fréquent	2/86 (2,33 %)	Peu fréquent	2/1 049 (0,19 %)
	Malaise	Fréquent	2/86 (2,33 %)	Peu fréquent	3/1 049 (0,29 %)
<b>TROUBLES HÉPATO-BILIAIRES</b>	Augmentation du taux de transaminases	Fréquent	1/86 (1,16 %)	Peu fréquent	1/1 049 (0,10 %)
<b>TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS</b>	Perte d'appétit	Fréquent	7/86 (8,14 %)	Peu fréquent	7/1 049 (0,67 %)
	Sensation de déshydratation	Fréquent	1/86 (1,16 %)	Peu fréquent	1/1 049 (0,10 %)
<b>TROUBLES MUSCULO-SQUELETTIQUES ET DES TISSUS CONJONCTIFS</b>	Dorsalgie	Fréquent	7/86 (8,14 %)	Peu fréquent	9/1 049 (0,86 %)
	Arthralgie	Fréquent	6/86 (6,98 %)	Peu fréquent	7/1 049 (0,67 %)
	Myalgie	Fréquent	6/86 (6,98 %)	Peu fréquent	7/1 049 (0,67 %)
	Douleurs aux membres	Fréquent	3/86 (3,49 %)	Peu fréquent	3/1 049 (0,29 %)
	Douleurs à la mâchoire	Fréquent	1/86 (1,16 %)	Peu fréquent	1/1 049 (0,10 %)
<b>TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX</b>	Céphalées	Très fréquent	31/86 (36,05 %)	Fréquent	55/1 049 (5,24 %)
	Sensation de tête légère	Très fréquent	14/86 (16,28 %)	Fréquent	14/1 049 (1,33 %)
	Léthargie/ Somnolence	Très fréquent	11/86 (12,79 %)	Fréquent	14/1 049 (1,33 %)
	Étourdissements	Fréquent	5/86 (5,81 %)	Peu fréquent	5/1 049 (0,48 %)
	Paresthésie	Fréquent	4/86 (4,65 %)	Peu fréquent	4/1 049 (0,38 %)
	Hyperesthésie	Fréquent	2/86 (2,33 %)	Peu fréquent	2/1 049 (0,19 %)
	Syncope	Fréquent	1/86 (1,16 %)	Peu fréquent	1/1 049 (0,10 %)
	Hypo-esthésie	Fréquent	1/86 (1,16 %)	Peu fréquent	1/1 049 (0,10 %)
	Trouble de l'attention	Fréquent	1/86 (1,16 %)	Peu fréquent	1/1 049 (0,10 %)
<b>TROUBLES PSYCHIATRIQUES</b>	Insomnie	Fréquent	1/86 (1,16 %)	Peu fréquent	1/1 049 (0,10 %)
	Cauchemar	Fréquent	1/86 (1,16 %)	Peu fréquent	1/1 049 (0,10 %)
<b>TROUBLES URINAIRES ET RÉNAUX</b>	Dysurie	Fréquent	2/86 (2,33 %)	Peu fréquent	2/1 049 (0,19 %)
<b>TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASINAUX</b>	Congestion nasale	Fréquent	5/86 (5,81 %)	Peu fréquent	5/1 049 (0,48 %)
	Toux	Fréquent	3/86 (3,49 %)	Peu fréquent	3/1 049 (0,28 %)

## Effets indésirables liés à UROMITEXAN lors des essais cliniques

Classification par système organique	Effet indésirable	Par sujet N = 86		Par administration N = 1 049	
		Fréquence de l'effet indésirable	Rapport de fréquence (pourcentage)	Fréquence de l'effet indésirable	Rapport de fréquence (pourcentage)
	<b>Douleur pleurétique</b>	Fréquent	2/86 (2,33 %)	Peu fréquent	3/1 049 (0,29 %)
	<b>Sécheresse de la bouche</b>	Fréquent	2/86 (2,33 %)	Peu fréquent	2/1 049 (0,19 %)
	<b>Dyspnée</b>	Fréquent	2/86 (2,33 %)	Peu fréquent	2/1 049 (0,19 %)
	<b>Bronchospasme</b>	Fréquent	1/86 (1,16 %)	Peu fréquent	1/1 049 (0,10 %)
	<b>Gêne laryngée</b>	Fréquent	1/86 (1,16 %)	Peu fréquent	1/1 049 (0,10 %)
	<b>Épistaxis</b>	Fréquent	1/86 (1,16 %)	Peu fréquent	1/1 049 (0,10 %)
<b>TROUBLES CUTANÉS ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS</b>	<b>Éruption cutanée<sup>3</sup></b>	Très fréquent	11/86 (12,79 %)	Fréquent	18/1 049 (1,72 %)
	<b>Prurit</b>	Fréquent	4/86 (4,65 %)	Peu fréquent	6/1 049 (0,57 %)
	<b>Hyperhidrose</b>	Fréquent	2/86 (2,33 %)	Peu fréquent	3/1 049 (0,29 %)
<b>TROUBLES VASCULAIRES</b>	<b>Bouffées vasomotrices</b>	Très fréquent	9/86 (10,47 %)	Fréquent	14/1 049 (1,33 %)

Légende : La fréquence des effets indésirables du médicament a été établie selon l'échelle suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

<sup>1</sup> Administration orale, rectale

<sup>2</sup> La fréquence par administration n'a pu être établie à partir des données examinées.

<sup>3</sup> Y compris les érythèmes et les éruptions non prurigineuses, prurigineuses, érythémateuses, eczémateuses, papuleuses et/ou maculaires.

- Délai d'apparition

Dans le cadre de ces études, certains sujets ont présenté des effets indésirables après la première exposition à UROMITEXAN alors que d'autres en ont présenté après la deuxième ou troisième exposition. En général, le spectre complet des symptômes présentés par un sujet est apparu sur plusieurs heures.

- Expérience avec une réexposition

Après la première réaction, certains sujets n'ont présenté aucune autre réaction alors que d'autres sujets ont subi une exacerbation de réactions après l'administration de doses répétées.

- Réactions au point de perfusion

Chez certains sujets ayant présenté des réactions cutanées locales au point de perfusion, l'exposition subséquente à UROMITEXAN a entraîné une réaction cutanée dans d'autres régions.

- Réactions cutanées ou aux muqueuses

On a signalé des réactions cutanées et des réactions aux muqueuses après l'administration d'UROMITEXAN par voie orale et intraveineuse, y compris les suivantes : éruptions cutanées, prurit, bouffées vasomotrices, irritation aux muqueuses, douleur pleurétique et conjonctivite.

Près d'un quart des sujets ayant présenté un effet quelconque ont subi des réactions cutanées ou aux muqueuses en concomitance avec d'autres symptômes indésirables, notamment une dyspnée, de la fièvre, des céphalées, des symptômes gastro-intestinaux, de la somnolence, un malaise, une myalgie et des symptômes pseudo-grippaux.

- Réactions gastro-intestinales

Les réactions gastro-intestinales signalées chez des sujets sains après l'administration d'UROMITEXAN par voie intraveineuse et orale comprenaient les nausées, les vomissements, la diarrhée, les douleurs abdominales/coliques, les douleurs ou brûlures épigastriques, la constipation et les flatulences.

### **Anomalies des résultats biologiques et hématologiques**

#### Hématologie

<b>Test</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Numération lymphocytaire	Diminution	Lors d'études pharmacocinétiques menées chez des volontaires sains, l'administration de doses uniques de mesna a été couramment associée à une chute rapide (dans les 24 heures), et dans certains cas, une diminution marquée de la numération lymphocytaire qui a été généralement réversible dans la semaine suivant l'administration. Les données tirées d'études utilisant des doses répétées sur plusieurs jours sont insuffisantes pour déterminer l'évolution temporelle des variations de la numération lymphocytaire sous de telles conditions.  Il faut tenir compte de ce phénomène lors de l'interprétation des résultats de laboratoire.

#### Chimie clinique

<b>Test</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Taux de phosphore sérique	Élévation	Lors d'études pharmacocinétiques menées chez des volontaires sains, l'administration de mesna sur un ou plusieurs jours a été associée dans certains cas à une augmentation transitoire modérée de la concentration de phosphore sérique.  Il faut tenir compte de ce phénomène lors de l'interprétation des résultats de laboratoire.

### **Effets indésirables du médicament signalés dans le cadre de la pharmacovigilance**

Étant donné qu'UROMITEXAN est utilisé en association avec des oxazaphosphorines ou des chimiothérapies d'association renfermant des oxazaphosphorines, il est souvent difficile de faire la distinction entre les effets indésirables pouvant être attribués à UROMITEXAN et ceux causés par l'administration concomitante d'agents cytotoxiques.

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans les rapports de pharmacovigilance des

patients ayant reçu UROMITEXAN en association avec de l'oxazaphosphorine cystostatique et d'autres médicaments.

Plusieurs des effets indésirables énumérés dans la classification par système organique ci-dessous sont survenus en tant que composant d'un syndrome évoquant des réactions d'hypersensibilité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI, Sensibilité/résistance**).

**TROUBLES SANGUINS ET LYMPHATIQUES** : pancytopénie, leucopénie, lymphocytopénie, thrombocytopénie, éosinophilie

**TROUBLES CARDIAQUES** : anomalie à l'électrocardiogramme (évoquant une périmyocardite), tachycardie

**TROUBLES DE LA VUE** : œdème périorbitaire

**TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX** : stomatite, mauvais goût

**TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION** : œdème facial, œdème périphérique, asthénie, réactions au point de perfusion (thrombophlébite, irritation\*)

**TROUBLES HÉPATO-BILIAIRES** : hépatite, augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase, augmentation du taux de phosphatase alcaline sanguine

**TROUBLES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE** : anaphylaxie, hypersensibilité

**LÉSIONS, EMPOISONNEMENT ET COMPLICATIONS CHIRURGICALES** : sensibilisation professionnelle à d'autres préparations de mesna utilisées pour l'administration par inhalation (survenant sous forme d'eczéma, d'éruptions papulovésiculeuses, d'érythème, de prurit)

**EXAMENS** : signes de coagulation intravasculaire disséminée en laboratoire, prolongation du temps de Quincke et du temps de thromboplastine partielle activée

**TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX** : convulsions

**TROUBLES URINAIRES ET RÉNAUX** : insuffisance rénale aiguë

**TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASINAUX** : détresse respiratoire, hypoxie, diminution du taux de saturation en oxygène, tachypnée, hémoptysie

**TROUBLES CUTANÉS ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS** : syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, éruptions médicamenteuses accompagnées d'une éosinophilie et de symptômes généraux, ulcérations et/ou bulles/cloques (mucocutanées, muqueuses, orales, vulvovaginales, anorectales), œdème de Quincke, éruptions fixes médicamenteuses, éruptions cutanées (vésiculaires, exfoliatives, maculopapuleuses, morbilliforme), éruptions photodistribuées, urticaire, sensation de brûlure, érythème

TROUBLES VASCULAIRES : hypotension (réfractaire aux liquides dans certains cas), hypertension

\* Une irritation veineuse peut être attribuée aux propriétés physiques d'UROMITEXAN (c.-à-d. pH 6 et hypertonie de la solution). Aucune complication touchant les veines n'a été observée lorsque la solution a été administrée après dilution avec de l'eau stérile pour injection USP (solution mesna : 1 partie de mesna pour 3 parties d'eau).

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions avec d'autres médicaments**

Aucune étude clinique sur les interactions médicamenteuses n'a été menée avec UROMITEXAN.

### **Interactions avec les aliments**

Les interactions du médicament avec les aliments n'ont pas été établies.

### **Interactions avec les plantes médicinales**

Les interactions du médicament avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

### **Interactions avec le mode de vie**

Les patients traités par UROMITEXAN peuvent tomber en syncope, ressentir une sensation de tête légère ou présenter une léthargie, de la somnolence ou une vision trouble pouvant influencer sur leur capacité à conduire ou à utiliser des machines. Par conséquent, les patients devraient s'abstenir de conduire ou de faire fonctionner des machines jusqu'à ce qu'ils soient certains qu'UROMITEXAN n'influe pas sur leur capacité à conduire ou à utiliser des machines.

### **Interactions avec les examens de laboratoire**

Le traitement par UROMITEXAN (mesna) peut entraîner des réactions faussement positives dans les tests d'urine au nitroprussiate de sodium (y compris les tests rapides sur bandelette) effectués pour vérifier la présence de cétones. La couleur de la réaction indiquant la présence de cétones après une exposition au mesna est pourpre plutôt que violet. La coloration pourpre est moins stable et disparaît dès l'ajout d'acide acétique glacial.

Le traitement par UROMITEXAN peut entraîner des réactions faussement positives dans les tests de détection urinaire de l'acide ascorbique fondés sur la décoloration du réactif de Tillmans.

Selon des études pharmacocinétiques menées chez des volontaires sains, les taux de créatine kinase sérique étaient plus faibles dans les échantillons prélevés 24 heures après l'administration de mesna que dans ceux prélevés avant l'administration. Bien que les données disponibles soient insuffisantes pour déterminer la cause de ce phénomène, on croit que celui-ci pourrait interférer considérablement avec les résultats des tests enzymatiques de la créatine kinase sérique utilisant un thiol (p. ex., N-acétylcystéine).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

La dose d'UROMITEXAN (mesna) varie en fonction de la dose concomitante d'oxazaphosphorines administrée à un patient.

L'administration d'UROMITEXAN doit être effectuée le même jour que l'administration des oxazaphosphorines.

En cas d'ajustement de la dose d'oxazaphosphorines, il faut également ajuster la dose de mesna pour maintenir le rapport mesna/oxazaphosphorine.

### **Dose recommandée et adaptation posologique**

#### **Injection intraveineuse**

UROMITEXAN doit être injecté par voie intraveineuse (bolus) à une dose représentant 20 % (p/p) de celle de l'oxazaphosphorine respective au temps 0 (c.-à-d. à l'administration de l'agent cytostatique), puis 4 et 8 heures plus tard. Avec IFEX (ifosfamide), la dose habituelle d'UROMITEXAN (mesna) se chiffre entre 10 et 12 mg/kg par voie i.v. aux temps 0, 4 et 8 heures après la dose d'IFEX. La dose quotidienne totale d'UROMITEXAN équivaut à 60 % de la dose d'IFEX (voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** des monographies des produits Procytox et Ifex).

Dans le traitement des enfants, et particulièrement à raison de très fortes doses, notamment celles qui sont nécessaires à la préparation des patients à des transplantations de moelle osseuse, les doses d'UROMITEXAN doivent être administrées à 0, 1, 3, 6, 9 et 12 heures ou la posologie peut être respectivement augmentée à 30 % de la dose d'oxazaphosphorine.

#### **Voie orale – Ampoules d'UROMITEXAN uniquement**

**Les fioles à doses multiples de 10 mL et 50 mL ne devraient pas être administrées par voie orale.**

UROMITEXAN peut être administré par voie orale, à titre d'exemple, chez les patients dont les veines ne sont pas en bon état. UROMITEXAN est alors administré soit en doses calculées à 20 % de celles de l'oxazaphosphorine au temps 0 par voie parentérale suivies de doses orales à 40 % de celles de l'oxazaphosphorine après 4 et 8 heures, avalé dans du jus ou du cola, soit en 3 doses orales à 40 % de celles de l'oxazaphosphorine aux temps 0, 4 et 8 heures.

### **Administration**

En perfusion intraveineuse, le médicament peut être dilué en ajoutant la solution pour perfusion d'UROMITEXAN à l'un des liquides suivants :

- Solution injectable de dextrose à 5 % USP dans un contenant en PVC
- Solution injectable de dextrose à 5 % et de chlorure de sodium à 0,45 % USP dans un contenant en PVC

- Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % USP dans un contenant en PVC
- Solution injectable de Ringer au lactate USP dans un contenant en PVC

Par exemple : un (1) mL d'UROMITEXAN dans une fiole à doses multiples de 100 mg/mL peut être ajouté à 4 mL de l'une des solutions énumérées ci-dessus pour obtenir une concentration finale de 20 mg/mL.

## **SURDOSAGE**

Les rapports signalant des surdosages accidentels et les observations tirées d'une étude sur la tolérabilité du médicament à des doses élevées auprès de volontaires sains ont démontré que chez les adultes, des doses d'environ 4 à 7 g de mesna peuvent entraîner les symptômes suivants : nausées, vomissements, douleurs abdominales ou coliques, diarrhée, céphalées, fatigue, douleurs articulaires et aux membres, éruption cutanée, bouffées vasomotrices, hypotension, bradycardie, tachycardie, paresthésie, fièvre et bronchospasme.

Les patients traités par des oxazaphosphorines et recevant  $\geq 80$  mg/kg/jour de mesna par voie intraveineuse ont démontré une incidence nettement accrue de nausées, de vomissements et de diarrhée comparativement aux patients recevant des doses plus faibles ou un traitement par hydratation seulement.

Un antidote spécifique pour le mesna est inconnu. Tout surdosage devrait être traité avec des mesures d'appoint pour aider le patient à surmonter tout épisode de toxicité. UROMITEXAN (mesna) est administré à des doses se chiffrant entre 70 et 100 mg/kg sans aucun effet toxique sur l'hématopoïèse, les fonctions hépatique et rénale ou le système nerveux central.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mécanisme d'action**

Le mesna se transforme d'emblée par auto-oxydation en un seul métabolite, le bis-dithio-2,2 éthane sulfonate disodique<sup>1</sup> (disulfite de mesna, dimesna), formant un lien disulfure. Après une injection intraveineuse, seule une faible fraction de la dose administrée peut être décelée dans le sang sous forme de thiol réactif (mesna). Le disulfite de mesna occupe l'espace intravasculaire pour être rapidement acheminé vers les reins. Dans l'épithélium des tubules rénaux, une forte proportion du disulfite de mesna est à nouveau réduite en thiol libre, probablement grâce à la glutathion réductase. Il est alors en mesure de réagir chimiquement avec l'acroléine ou d'autres métabolites urotoxiques des oxazaphosphorines dans l'urine, exerçant ainsi son activité de détoxification.

La première étape du processus de détoxification est la plus importante. Elle consiste en la fixation du mesna à la double liaison de l'acroléine, ce qui se traduit par la formation d'un thio-éther stable, décelable dans l'urine par chromatographie. Dans la seconde étape, le mesna

ralentit la vitesse de dégradation du métabolite hydroxy-4 dans l'urine. Il se forme un produit de condensation assez stable et non urotoxique entre l'hydroxy-4-cyclophosphamide ou l'hydroxy-4-ifosfamide et le mesna. Grâce à cette stabilisation, le mesna inhibe la dégradation de l'hydroxy-4-cyclophosphamide ou celle de l'hydroxy-4-ifosfamide et, par la suite, la formation d'acroléine. Ce produit intermédiaire désactivé peut également être décelé par analyse chromatographique de l'urine.

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Les ampoules et les fioles à doses multiples d'UROMITEXAN (mesna pour injection) doivent être conservées à une température entre 15 °C à 25 °C.

### Stabilité des solutions

Les solutions pour perfusion doivent être conservées à une température entre 15 °C à 25 °C et utilisées dans les 24 heures de leur préparation.

## **PRÉCAUTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION**

Les produits médicamenteux pour usage parentéral doivent être inspectés visuellement pour déceler la présence de particules ou d'une décoloration avant l'administration.

Toute solution décolorée, trouble ou qui renferme des particules visibles ne doit pas être utilisée.

Les fioles à doses multiples d'UROMITEXAN peuvent être perforées jusqu'à quatre fois et peuvent être conservées et utilisées jusqu'à 8 jours après l'ouverture et la perforation initiale.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

UROMITEXAN (mesna pour injection) à 100 mg/mL est présenté en ampoules de 4 mL et 10 mL et en fioles à doses multiples de 10 mL et 50 mL.

Chaque ampoule d'UROMITEXAN contient : mesna, édétate disodique, hydroxyde de sodium et eau stérile pour injection.

Chaque fiole à doses multiples d'UROMITEXAN contient : mesna, édétate disodique, hydroxyde de sodium, eau stérile pour injection et alcool benzylique (104 mg dans la fiole de 10 mL et 520 mg dans la fiole de 50 mL) comme agent de conservation.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

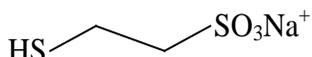
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Mesna

Nom chimique : Sodium 2 mercaptoéthanesulfonate

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_2H_5O_3S_2Na$ , 164,18

Formule développée : 

Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche ou légèrement blanc jaunâtre

Solubilité : Dans l'eau : facilement soluble; éthanol : légèrement soluble;  
cyclohexane : presque insoluble

pH : 4,5 à 6,0

Point de fusion : 240 °C

### PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le mesna et le dimesna sont absorbés dans les intestins; le dimesna subit une réduction durant l'absorption. Dans le plasma, le mesna est rapidement oxydé par une réaction dépendante d'un métal. Le mesna et le dimesna ne sont pas altérés lors de leur passage à travers la vascularisation hépatique, ne sont pas recaptés par les cellules du foie et ne sont pas excrétés dans la bile. Dans les reins, le dimesna est soumis à la filtration glomérulaire et il est réabsorbé par la suite, après quoi la réduction sous sa forme thiol pharmacologiquement active se produit dans l'épithélium tubulaire rénal; le thiol est ensuite réexcrété dans la lumière tubulaire. La réduction du dimesna se produit dans l'intestin et dans les cellules épithéliales rénales par un mécanisme faisant intervenir les enzymes thiol transférase et glutathion réductase.

#### Animaux

Chez les cobayes, la demi-vie d'élimination a été établie à 1,48 heure après l'administration intraveineuse d'une dose de 200 mg/kg, et à 3,9 heures après l'administration orale d'une dose de 200 mg/kg. Des valeurs similaires ont été déterminées chez les rats et les chiens.

Les taux sanguins ont été quantifiés après une administration par voie orale chez les 3 espèces. La demi-vie sérique a été établie à 3,5 heures chez les cobayes, à 2,6 heures chez les rats et à 2 heures chez les chiens.

La distribution de mesna dans les tissus a été déterminée chez les cobayes et les rats. Après une administration orale de 200 mg/kg, on a observé que le mesna ne pénètre pas dans tous les tissus du corps.

La perméabilité du placenta a été étudiée chez les rats après une administration par voie orale : chez les fœtus, la barrière placentaire a laissé passer dans le sang fœtal seulement 17,6 % du taux sanguin maternel.

Chez les 3 espèces animales, quelle que soit la voie d'administration, le dimesna est éliminé dans l'urine au cours des 8 premières heures à un taux de 38-45 % de la dose de mesna administrée.

### Humains

Après une administration intraveineuse de 60 mg/kg de mesna, on a établi la demi-vie à 1,08 heure. L'élimination rénale commence immédiatement après l'administration du médicament et est largement achevée au cours des 8 heures suivantes. Durant les 4 premières heures, l'excrétion se fait principalement sous la forme d'un composé SH libre. Par la suite, l'excrétion se produit presque exclusivement sous forme de disulfite.

Après l'administration orale d'une dose de 60 mg/kg, le mesna apparaît dans le sang presque entièrement sous la forme de son métabolite disulfite après un délai de 0,36 heure. Le pic sérique se produit après 1,17 heure. La demi-vie d'élimination est de 1,15 heure. Le taux d'excrétion n'est pas différent de celui observé après une administration intraveineuse.

Plus de 60 % de la dose administrée par voie orale ou intraveineuse (60 mg/kg) est récupérée dans l'urine sous la forme de mesna ou de dimesna.

## **TOXICOLOGIE**

### Toxicité aiguë

Il a été démontré que le mesna est presque entièrement non toxique. Les valeurs de la DL<sub>50</sub> sont les suivantes :

Espèce	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> mg/kg
Souris	i.v. ou i.p. voie orale	1 800-2 050 > 6 100
Rats	i.v. ou i.p. voie orale	1 225-2 080 > 4 330

Des décès ont été observés chez les chiens après l'administration de doses intraveineuses égales ou supérieures à 400 mg/kg, mais pas après l'administration de doses orales allant jusqu'à 2 000 mg/kg.

### Toxicité subaiguë

La faible toxicité du mesna a été confirmée par des tests de toxicité subaiguë. Dans une étude de 6 semaines, les rats ont toléré des doses intraveineuses quotidiennes allant jusqu'à 316 mg/kg sans démontrer de symptômes toxiques. Les premiers signes cliniques d'une toxicité ont été observés à des doses de 1 000 mg/kg, notamment une perte importante de poids corporel, une leucopénie et une anémie.

Les tubules rénaux étaient distendus et engorgés d'urine (avec une haute teneur en protéines) et des dépôts hyalins étaient présents dans les capillaires glomérulaires.

Les chiens ont toléré 12 doses intraveineuses de 200 mg/kg; des vomissements et de la diarrhée sont apparus seulement au cours des premiers jours du traitement. Dans une étude de 6 semaines, des doses intraveineuses allant jusqu'à 316 mg/kg ont été tolérées. Les seuls symptômes toxiques ont été des vomissements et de la diarrhée. Dans le groupe recevant la dose de 100 mg/kg, ces symptômes ont diminué environ 2 semaines après l'administration de la dose, alors que dans le groupe recevant la dose de 316 mg/kg, ils ont parfois persisté jusqu'à la fin de l'expérience. Les examens macroscopique et histologique n'ont révélé aucune observation liée au médicament.

### Toxicité chronique

Des tests de toxicité chronique (administration orale d'une solution à 40 %) effectués sur des rats durant 6 mois ont démontré que des doses quotidiennes allant jusqu'à 2 000 mg/kg sont tolérées sans mortalité ni morbidité liée au médicament.

Dans une étude de 7 mois menée chez des chiens, le mesna a été administré par voie orale à des doses de 31,6, 100 et 316 mg/kg/jour. La plus forte dose a ensuite été portée à 420 mg/kg/jour, puis augmentée à 560 mg/kg/jour. Un décès est survenu avec la dose de 560 mg/kg/jour. Les autres signes cliniques comprenaient des selles semi-liquides et des vomissements sporadiques (incidence liée à la dose), ainsi qu'une diminution de l'activité motrice chez tous les chiens. Une légère augmentation de la phosphatase alcaline, une légère diminution de la créatinine et une légère modification des électrolytes ont été observées chez les chiens recevant la dose moyenne et la dose élevée.

### Mutagénicité

Aucun effet mutagène lié au mesna n'a été observé avec les tests d'Ames effectués sur des souches de *Salmonella typhimurium*.

### Reproduction et tératologie

Aucune interférence dans le développement des fœtus n'a été observée à la suite d'une administration par voie orale chez les rats (doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg du jour 8 au jour 15 de la gestation) et chez les lapins (doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg du jour 7 au jour 17 de la gestation).

### Carcinogénicité

Le mesna n'a entraîné aucun effet carcinogène chez les rats.

## RÉFÉRENCES

### Cliniques

1. Klein HO, Wickramanayake PD, Coerper CL et Christian E: Experimental and clinical studies on the significance of the urophosphorylating sodium 2-mercaptoethane sulfonate (Uromitexan) in cytostatic therapy with oxazaphosphorines. In: Burkert H, Nagel GA, éd. Contributions to Oncology. S. Karger, 1980: p. 25-39.
2. Brock N, Pohl J, Stekar J et Scheef W.: Studies on the urotoxicity of oxazaphosphorine cytostatics and its prevention-III. Profile of action of sodium 2-mercaptoethane sulfonate (mesna). *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982: p. 1377-1387.
3. Pohl J.: The Toxicology, pharmacokinetics and interactions of Uromitexan. In: Burkert H, Nagel GA, éd. Contributions to Oncology. S. Karger, 1980: p. 12-20.
4. Scheulen ME, Niederle N et Seeber S. Results of a clinical phase II study on the use of ifosfamide in refractory malignant diseases. Comparison of the uroprotective effect of Uromitexan and forced diuresis with alkalization of the urine. In: Burkert H, Nagel GA, éd. Contributions to Oncology. S. Karger, 1980: p. 40-46.
5. Scheulen ME, Niederle N, Bremer K, Schutte J et Seeber S. Efficacy of ifosfamide in refractory malignant diseases and uroprotection by mesna: results of a clinical phase II-study with 151 patients. *Cancer Treat Rev* 1983; 10: p. 93-101.
6. Araujo CE et Tessler J. Treatment of ifosfamide-induced urothelial toxicity by oral administration of sodium 2-mercaptoethane sulfonate (mesna) to patients with inoperable lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19(2): p. 195-201.
7. Falkson G, Van Dyk JJ, Stapelberg R et Falkson HC. Mesna as a protector against kidney and bladder toxicity with high-dose ifosfamide treatment. *Cancer Chemother Pharmacol* 1982; 9: p. 81-84.
8. Kaplan S, Malinverni R, Varini M and Cavalli F. Prevention of genito-urinary toxicity of ifosfamide with Na 2-mercaptoethane sulfonate (mesna). In: Burkert H, Nagel GA, éd. Contributions to Oncology. S. Karger, 1980: p. 52-56.
9. Scherer HP. Clinical experience with Uromitexan in combination with Holoxan monotherapy. In: Burkert H, Nagel GA, éd. Contributions to Oncology. S. Karger, 1980: p. 52-62.
10. Klein HO, Wickramanayake P, Coerper CL, Christian E et Pohl J. High-dose ifosfamide and mesna as continuous infusion over five days-a phase I/II trial. *Cancer Treat Rev* 1983; 10: p. 167-173.

11. Scheef W, Klein HO, Brock N, Burkert H, Hoefler-Janker H, Gunther U, Mitrenga D, Schnitker J et Voigtmann R. Controlled clinical studies with an antidote against the urotoxicity of oxazaphosphorines: Preliminary results. *Cancer Treat Rep* 1979; 63(3): p. 501-505.
12. Bryant BM, Jarman M, Fort HT et Smith IE. Prevention of isophosphamide-induced urothelial toxicity with 2-mercaptoethane sulphonate sodium (mesna) in patients with advanced carcinoma. *The Lancet* 1980; sept.: p. 657-659.
13. Czownicki Z et Utracka-Hutka B. Clinical studies with Uromitexan – An antidote against urotoxicity of Holoxan. Preliminary results. *Nowotwory* 1980; 30: p. 377-383.
14. Jaeger N, Hartlapp J et Weissbach L. Ifosfamide polychemotherapy with diuresis and alkalization or Uromitexan in the treatment of metastasizing testicular tumours. In: Burkert H, Nagel GA, éd. *Contributions to Oncology*. S. Karger, 1980: p. 88-90.
15. Ritter S. Preliminary results of urinary tract prophylaxis with Uromitexan. In: Burkert H, Nagel GA, éd. *Contributions to Oncology*. S. Karger 1980: p. 60-61.
16. Scheef W et Soemer G. The treatment of solid malignant tumours with Uromitexan. In: Burkert H, Nagel GA, éd. *Contributions to Oncology*. S. Karger, 1980: p. 21-24.
17. Marti C, Steiner R et Viollier AF. High-dose ifosfamide therapy: Systemic application of Uromitexan to reduce urotoxicity. In: Burkert H, Nagel GA, éd. *Contributions to Oncology*. S. Karger, 1980: p. 57-59.

### Précliniques

1. Ormstad K, Orrenius S, Lastbom T, Uehara N, Pohl J, Stekar J et Brock N. Pharmacokinetics and metabolism of sodium 2-mercaptoethane sulfonate. *Cancer Res* 1983; 43: p. 333-338.
2. Brock N, Pohl J et Stekar J. Studies on the urotoxicity of oxazaphosphorine cytostatics and its prevention. Comparative study on the uroprotective efficacy of thiols and other sulfur compounds. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1981; 17: p. 1155-1163.
3. Brock N, Stekar J, Pohl J, Niemeyer U et Scheffler G. Acrolein, the causative of urotoxic side-effects of cyclophosphamide, ifosfamide, trofosfamide and sufosfamide. *Drug Res* 1979; 29: p. 659-661.
4. Habs MR et Schmahl D. Prevention of urinary bladder tumors in cyclophosphamide-treated rats by additional medication with uroprotectors sodium 2-mercaptoethane sulfonate (mesna) and disodium 2,2<sup>1</sup>-dithio-bis-ethane sulfonate (dimesna). *Cancer* 1983; 51: p. 606-609.

## PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATEURS

### Pr UROMITEXAN (Mesna pour injection)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'UROMITEXAN, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne fournit pas tous les renseignements pertinents au sujet d'UROMITEXAN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

UROMITEXAN (mesna) est utilisé pour la réduction et la prévention des saignements dans la vessie (cystite hémorragique) provoqués par les médicaments anticancéreux comme le cyclophosphamide et l'ifosfamide.

##### Les effets de ce médicament :

UROMITEXAN aide à protéger la muqueuse de la vessie contre les lésions provoquées par les médicaments anticancéreux. L'organisme dégrade les médicaments anticancéreux et forme des produits qui endommagent la vessie. UROMITEXAN rend ces produits de dégradation moins nocifs.

##### Quand ne pas l'employer :

UROMITEXAN ne doit pas être employé si :  
Vous avez une allergie connue au mesna, à un composé de thiol quelconque ou à l'un des ingrédients non médicinaux, en particulier l'alcool benzylique.

##### L'ingrédient médicinal est :

Mesna

##### Les ingrédients non médicinaux sont :

Ampoules : édétate disodique, hydroxyde de sodium et eau stérile pour injection.

Fioles à doses multiples : édétate disodique, hydroxyde de sodium, eau stérile pour injection et alcool benzylique (104 mg dans la fiole de 10 mL et 520 mg dans la fiole de 50 mL) comme agent de conservation.

##### Les formes pharmaceutiques sont :

UROMITEXAN (mesna pour injection) à 100 mg/mL est présenté en ampoules de 4 mL et 10 mL et en fioles à doses multiples de 1 g et 5 g.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

AVANT d'employer UROMITEXAN, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- vous avez une allergie quelconque à ce médicament ou à d'autres médicaments semblables à UROMITEXAN,

comme l'amifostine, la pénicillamine et le captopril ou l'un de ses ingrédients;

- vous avez des tests de dépistage urinaire prévus;
- vous êtes enceinte ou tentez de le devenir;
- vous allaitez un nourrisson;
- vous prévoyez conduire ou faire fonctionner des machines;
- vous avez eu des réactions antérieures à UROMITEXAN.

UROMITEXAN ne prévient pas la cystite hémorragique chez tous les patients. Communiquez immédiatement avec votre médecin ou votre infirmière si vous remarquez que votre urine est rosée, rouge ou sanguinolente.

#### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Il n'y a aucune interaction médicamenteuse connue avec UROMITEXAN.

#### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

##### Dose habituelle :

Votre médecin déterminera quelle dose d'UROMITEXAN est adaptée à votre cas et à quelle fréquence vous devrez recevoir le médicament.

UROMITEXAN peut être administré par voie intraveineuse ou orale (ampoules seulement).

##### Surdosage :

Un antidote spécifique pour le mesna est inconnu.

En cas de surdosage, contactez immédiatement un professionnel des soins de santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou un centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

##### Dose oubliée :

Si vous oubliez votre traitement prévu, communiquez avec votre médecin ou votre infirmière le plus tôt possible pour organiser votre prochain traitement.

#### EFFETS SECONDAIRES ET QUE FAIRE DANS CE CAS

Étant donné qu'UROMITEXAN est utilisé en association avec d'autres médicaments chimiothérapeutiques, il est souvent difficile de faire la distinction entre les effets secondaires pouvant être attribués à UROMITEXAN et ceux causés par d'autres médicaments.

Si vous remarquez des changements dans la façon dont vous vous sentez pendant ou après le traitement, avertissez immédiatement votre médecin ou un autre membre de votre équipe médicale.

Comme tous les médicaments, UROMITEXAN peut causer des effets secondaires, mais pas chez tous les patients.

Les effets secondaires suivants pourraient survenir avec l'utilisation de ce médicament :

Très fréquent (touche plus d'une personne sur 10) :

- Maux de tête
- Réactions au point d'application
- Douleurs abdominales (coliques)
- Sensation anormale de somnolence au cours de la journée
- Sensation de tête légère
- Fièvre
- Éruption cutanée
- Diarrhée
- Nausées
- Bouffées vasomotrices
- Symptômes pseudo-grippaux (p. ex., maux de gorge, fièvre, frissons, tremblements, toux, douleurs corporelles)

Avisez rapidement votre médecin ou votre infirmière si l'un de ces effets persiste ou s'aggrave.

UROMITEXAN peut provoquer des effets secondaires graves, notamment des éruptions cutanées graves et des réactions cutanées pouvant entraîner un décès. Bien que ces problèmes puissent se produire à tout moment au cours du traitement, ils surviennent plus fréquemment pendant ou après le premier traitement, ou après plusieurs semaines de traitement par UROMITEXAN. Parfois, la première réaction cutanée n'apparaît qu'après plusieurs mois de traitement.

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à une température comprise entre 15 °C et 25 °C. Garder hors de la portée des enfants.

## SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

- En ligne à l'adresse [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- En appelant sans frais au 1 866 234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en l'envoyant :
  - par télécopieur, au numéro sans frais : 1 866 678-6789, ou
  - par la poste : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, les formulaires de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices sur la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> au Canada à l'adresse [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.*

## POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Ce document et la monographie complète, préparée pour les professionnels de la santé, peuvent être consultés à l'adresse <http://www.baxter.ca> ou en communiquant avec le commanditaire, Corporation Baxter, au 1888 719-9955.

Ce dépliant a été préparé par Corporation Baxter.

Baxter, Uromitexan, Procytox et Ifex sont des marques de commerce de Baxter International Inc.

Dernière révision : 6 août 2013

## EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE D'APPARITION, ET QUE FAIRE DANS CE CAS

Symptôme/effet	Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien	
	Cas graves seulement	Dans tous les cas
Éruption cutanée provoquée par une réaction aux médicaments, pouvant comprendre les symptômes suivants : - Cloques - Ulcères buccaux - Enflure du visage - Toux - Fièvre		✓
Yeux rouges ou enflammés (comme une conjonctivite)		✓
Troubles hépatiques		✓
Douleur thoracique, battements cardiaques rapides		✓
Difficultés respiratoires		✓
Malaise ou impression d'avoir la grippe		✓
Fatigue		✓
Étourdissements graves		✓

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'UROMITEXAN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*