

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

UROMITEXAN, omhulde tablet, 400 mg.
UROMITEXAN, omhulde tablet, 600 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

UROMITEXAN-tabletten van 400 mg en 600 mg bevatten per tablet 400 mg of 600 mg natrium-2-mercapto-ethaansulfonaat (mesna). De 400 mg tablet bevat 56 mg natrium en de 600 mg tablet bevat 84 mg natrium.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Ter voorkoming van urotheliale toxiciteit, waaronder hemorragische cystitis, microhematurie en macrohematurie, bij patiënten die worden behandeld met oxazafosforinen waaronder cyclofosfamide en ifosfamide in doseringen die worden beschouwd als urotoxisch.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Er dient voldoende mesna te worden gegeven om de patiënten adequaat te beschermen tegen de urotoxische effecten van oxazafosforinen.

De duur van de behandeling met mesna moet overeenkomen met die van de oxazafosforinetherapie verlengd met de periode die nodig is totdat de concentratie van de oxazafosforinemetabolieten in de urine is gedaald tot een niet-toxisch gehalte. Dit is meestal het geval binnen 8 – 12 uur na het einde van de oxazafosforinebehandeling, maar kan variëren afhankelijk van het schema waarin de oxazafosforine wordt toegepast.

Bij de berekening van de benodigde hoeveelheid mesna dient tot hele tabletten naar beneden te worden afgerond. De diurese moet gehandhaafd blijven op 100 ml/uur (zoals vereist bij een behandeling met oxazafosforinen) en de urine dient tijdens de behandelingsperiode te worden gecontroleerd op hematurie en proteïnurie.

Vergeleken met de IV-toediening is de beschikbaarheid van mesna in de urine na orale toepassing ongeveer 50 %. Het begin van de urinaire excretie is vertraagd tot 2 uur en is meer verlengd dan na IV-toepassing.

INTERMITTEREND TOEGEPASTE OXAZAFOSFORINETHERAPIE

UROMITEXAN-tabletten worden 2 uur vóór de toediening van het oxazafosforinepreparaat alsmede na 2 en na 6 uur toegediend, steeds in een dosis die overeenkomt met 40 % van de oxazafosforinedosis, naar beneden afgerond tot hele tabletten.

Indien UROMITEXAN in eerste instantie IV moet worden toegediend, dient de orale toediening van 2 uur vóór de toediening van het oxazafosforinepreparaat te worden vervangen door de IV-dosis (20 % van de oxazafosforinedosis) op het tijdstip van toediening van het oxazafosforinepreparaat.

Voorbeeld van UROMITEXAN-toediening bij een oxazafosforinepreparaat:

Uur	06.00	08.00	10.00	14.00
oxazafosforinedosis	--	--	1 g IV	--
UROMITEXAN-dosis	400 mg p.o.	--	200 mg IV	400 mg p.o.
	--	--	400 mg p.o.	400 mg p.o.

24 UURSINFUUS VAN IFOSFAMIDE

UROMITEXAN-tabletten dienen te worden genomen op het moment dat het gecombineerde infuus van ifosfamide en mesna is beëindigd en tevens 2 en 6 uur na het tijdstip van beëindigen. De doseringen dienen overeen te komen met telkens 40 % van de ifosfamidedosering, afgerond naar beneden tot hele tabletten.

Voorbeeld van UROMITEXAN-toediening bij 24 uursinfuus van ifosfamide:

Uur	0	24	26	30
ifosfamidedosis	5 g/m ²			
UROMITEXAN-dosis	1 g/m ² IV	2 g/m ² p.o.	2 g/m ² p.o.	2 g/m ² p.o.
	5 g/m ²			

CONTINU LANGETERMIJNINFUUS VAN IFOSFAMIDE

UROMITEXAN-tabletten dienen te worden genomen op het moment dat het gecombineerde infuus van ifosfamide en mesna is beëindigd en tevens 2 en 6 uur na het tijdstip van beëindigen. De doseringen dienen overeen te komen met 40 % van de laatste totale 24 uursdosering van ifosfamide, afgerond naar beneden tot hele tabletten.

Voorbeeld van UROMITEXAN-toediening bij continu infuus van ifosfamide:

	Dag 1		Dag 2		Dag 3		Dag 4	
	0	24	0	24	0	24	02.00	06.00
ifosfamidedosis	2 g/m ²		2 g/m ²		2 g/m ²	
UROMITEXAN-dosis	0,4 g/m ² IV		0,89 g/m ² p.o.		0,89 g/m ² p.o.		0,89 g/m ² p.o.	0,89 g/m ² p.o.
	2 g/m ²		2 g/m ²		2 g/m ²			

KINDEREN

Bij kinderen kan het in individuele gevallen noodzakelijk zijn om het interval tussen 2 doseringen UROMITEXAN te verkorten en/of het aantal doseringen te verhogen. Dit beschermt kinderen die over het algemeen een toegenomen urineproductie hebben.

OUDEREN

De verhouding van oxazafosfarines tot UROMITEXAN moet ongewijzigd blijven.

RISICOPATIËNTEN

Bij patiënten met beschadigd urothelium door voorafgaande behandeling met oxazafosforinen of door

bekkenbestraling, bij patiënten die niet adequaat zijn beschermd door UROMITEXAN in een standaarddosering en bij patiënten met een ziektegeschiedenis van het urinewegstelsel dienen de doseringen van UROMITEXAN te worden gegeven met intervallen korter dan 4 uur en/of dienen er meerdere doseringen te worden gegeven.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, andere thiolgroepen of andere mercaptoverbindingen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij de toediening van UROMITEXAN als blaasbeschermer zijn overgevoelighedsreacties gemeld. Deze omvatten:

Huidreacties gekenmerkt door symptomen zoals lokale of gegeneraliseerde urticaria of andere vormen van exantheem, pruritus, branderig gevoel, angio-oedeem en/of overmatig blozen.

Bovendien werden gevallen van ernstige bulleuze en etterende huid en mucosale reacties gemeld. Sommige reacties werden als overeenkomend met het Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse of erythema multiforme beschouwd.

Andere reacties kwamen overeen met een diagnose van fixed-drug eruption. Uitbreidende fotosensitieve rash werd ook gemeld.

In sommige gevallen gingen de huidreacties gepaard met één of meer andere symptomen zoals:

- koorts,
- hart- en vaatsymptomen (zie rubriek 4.8)
- tekenen van acute verminderde nierfunctie,
- pulmonale symptomen (zie rubriek 4.8)
- verlengde protrombinetijd (PT) en partiële tromboplastinetijd (PTT), en laboratoriumtekenen van uitgezaaide intravasculaire stolling (DIC)
- hematologische afwijkingen (zie rubriek 4.8),
- verhoogde leverenzymen,
- misselijkheid, braken,
- pijn in de extremiteiten, artralgie, myalgie, malaise,
- stomatitis en
- conjunctivitis.

Enkele anafylactische reacties.

Koorts gepaard met bv. hypotensie maar zonder huidsymptomen is ook gemeld.

Ernstige en lichte reacties werden gemeld bij het gebruik van UROMITEXAN in schema's voor de behandeling van ernstige systemische auto-immuunstoornissen en maligniteit.

In de meeste gevallen traden de reacties op tijdens of na een eerste behandeling of verschillende weken na blootstelling aan UROMITEXAN. In andere gevallen werd de eerste reactie pas enkele maanden na blootstelling waargenomen.

In vele gevallen verschenen de symptomen de dag van de blootstelling, met een tendens tot kortere intervallen na volgende blootstellingen.

Bij sommige patiënten was het optreden en/of de ernst van de reactie dosisafhankelijk.

Het terugkeren van reacties, in sommige gevallen met toenemende ernst, is gemeld bij nieuwe blootstelling. In sommige gevallen keerde een reactie echter niet terug na nieuwe blootstelling.

Sommige patiënten met een anamnese van een reactie lieten positieve vertraagde-huidtestresultaten zien. Een

negatieve uitgestelde reactie sluit overgevoeligheid aan UROMITEXAN echter niet uit. Positieve onmiddellijke huidtestresultaten zijn opgetreden bij patiënten ongeacht eerdere blootstelling aan UROMITEXAN of een voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreacties en kunnen verband houden met de voor de test gebruikte concentratie van de UROMITEXAN-oplossing.

Voorschrijvers moeten

- beseffen dat dergelijke reacties kunnen optreden en dat de reacties kunnen verergeren bij een nieuwe blootstelling en in sommige gevallen levensbedreigend kunnen zijn.
- beseffen dat overgevoeligheidsreacties op UROMITEXAN lijken op het klinische beeld van sepsis en, bij patiënten met auto-immuunstoornissen, op een exacerbatie van de onderliggende ziekte.

Bij patiënten met auto-immuunziekten werden in vergelijking met kankerpatiënten vaker anafylactische overgevoeligheidsreacties waargenomen na gebruik van UROMITEXAN, waaronder reacties van huid en slijmvliezen (vorming van blaasjes, syndroom van Lyell, syndroom van Stevens-Johnson, pruritus, urticaria, oedeem), conjunctivitis, niet-specifieke algemene verschijnselen (zoals koorts, moeheid, misselijkheid en braken), zeldzame gevallen van reacties van de bloedcirculatie zoals hypotensie en tachycardie alsook een versnelde ademhaling (tachypneu), hypertensie, verhoging van het ST-segment, myalgie en een tijdelijke verhoging van bepaalde leverfunctietests (zoals transaminasen).

De preventie van urotoxiciteit met UROMITEXAN dient bij bovenstaande patiënten te geschieden na zorgvuldige afweging van de risico's en onder strikte medische begeleiding.

Oraal toegediende mesna dient te worden vervangen door intraveneus toegediende mesna bij patiënten die braken of een chirurgische ingreep aan het maag-darmstelsel ondergaan en totdat er meer informatie beschikbaar is bij patiënten die worden behandeld met totale lichaamsbestraling in combinatie met cyclofosfamide.

Thiolverbindingen:

Mesna is een thiolverbinding, d.w.z., een organische verbinding die een sulfhydrylgroep (SH) bevat.

Thiolverbindingen vertonen gelijkenissen in hun bijwerkingenprofiel, met inbegrip van de mogelijkheid om ernstige huidreacties uit te lokken. Voorbeelden van geneesmiddelen die thiolverbindingen zijn omvatten amifostine, penicillamine en captopril.

Het is niet duidelijk of patiënten die bijwerkingen op dergelijke geneesmiddelen hebben gehad een verhoogd risico hebben op reacties of vergelijkbare reacties op een andere thiolverbinding. Wanneer eropvolgend gebruik van een andere thiolverbinding bij dergelijke patiënten wordt overwogen moet echter rekening worden gehouden met een mogelijk verhoogd risico.

De beschermende werking van mesna heeft alleen betrekking op de blaas en de lagere urinewegen.

UROMITEXAN is ontwikkeld als middel om het risico op oxazafosforinegeïnduceerde hemorragische cystitis te beperken. Het middel voorkomt of verlicht niet een van de andere bijwerkingen of vormen van toxiciteit die gepaard gaan met een oxazafosforinebehandeling.

UROMITEXAN voorkomt niet bij alle patiënten hemorragische cystitis. Daarom moet elke dag vóór de oxazafosforinebehandeling een staal ochtendurine worden onderzocht op de aanwezigheid van hematurie (microscopische sporen van erythrocyten). Als hematurie optreedt bij toediening van UROMITEXAN met oxazafosforinen volgens het aanbevolen doseringsschema, kan de dosis worden verminderd of de oxazafosforinebehandeling worden stopgezet afhankelijk van de ernst van hematurie.

Ook bij toediening van UROMITEXAN blijft het noodzakelijk dat een goede hydratietoestand van de patiënt gehandhaafd wordt.

De overige bij de behandeling met oxazafosforinen geldende waarschuwingen, voorzorgsmaatregelen en aanvullende behandelingen blijven gehandhaafd.

Verstoorde laboratoriumtests

Behandeling met UROMITEXAN kan leiden tot valspositieve tests op ketonen in de urine (zoals de Rothera-test en N-Multistix-reagensstrip) en valspositieve of valsnegatieve reacties bij dipsticktests op erythrocyten in de urine. De kleurreactie voor ketonen is eerder roodachtig purper dan purper, is minder stabiel en verdwijnt onmiddellijk na toevoeging van ijsazijnzuur. Om de aanwezigheid van erythrocyten in urine precies te

bepalen, wordt microscopisch urineonderzoek aanbevolen.

Een behandeling met UROMITEXAN kan foutpositieve reacties veroorzaken in urinescreeningstests op basis van Tillmans-reagens voor ascorbinezuur.

In farmacokinetische studies bij gezonde vrijwilligers waren de creatinefosfokinasewaarden in het serum (CPK) lager in monsters die 24 uur na toediening van UROMITEXAN werden genomen dan in monsters die vóór toediening werden genomen. Hoewel beschikbare gegevens niet volstaan om de oorzaak van dit fenomeen te bepalen, zou het als een belangrijke interferentie met enzymatische CPK-tests op basis van thiol (bv. N-acetylcysteïne) kunnen worden beschouwd.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De systemische effecten van oxazafosforinen worden niet beïnvloed door UROMITEXAN. Uit klinisch onderzoek is gebleken dat overdoseringen van UROMITEXAN de acute toxiciteit, de subacute toxiciteit, de activiteit op leukocyten en de immuunsuppressieve effectiviteit van oxazafosforinen niet verminderden. Studies bij dieren naar een groot aantal verschillende tumoren die werden behandeld met ifosfamide en cyclofosfamide, lieten zien dat UROMITEXAN de cytostatische werkzaamheid van deze preparaten niet beïnvloedt. UROMITEXAN beïnvloedt ook niet de cytostatische werkzaamheid van andere cytostatica (zoals doxorubicine, BCNU, methotrexaat en vincristine) en het therapeutisch effect van andere medicijnen zoals digitalisglycosiden.

In klinische studies zijn er geen aanwijzingen gevonden dat er een wisselwerking is tussen mesna en antiemetica.

De absorptie en de eliminatie van mesna in de urine worden niet beïnvloed door voedsel. Interacties met voedsel zijn afwezig.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van UROMITEXAN tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen van schadelijkheid bij dierproeven. Geadviseerd wordt het preparaat niet te gebruiken tijdens de zwangerschap, tenzij na overleg met de arts.

Borstvoeding

Het is niet bekend of mesna of dimesna uitgescheiden wordt in de moedermelk. Aangezien er veel geneesmiddelen uitgescheiden worden in de moedermelk en vanwege het risico op bijwerkingen bij zuigelingen als gevolg van UROMITEXAN, moet worden beslist om de borstvoeding of de toediening van het geneesmiddel stop te zetten. Daarbij moet worden rekening gehouden met het belang van het geneesmiddel voor de moeder.

Vruchtbaarheid

Er is geen adequate humane data over effect op vruchtbaarheid na gebruik van Uromitexan. Er zijn geen toxische effecten voor de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen waargenomen in dieren.

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

Patiënten die behandeld worden met UROMITEXAN kunnen last krijgen van bijwerkingen (inclusief bijvoorbeeld syncope, licht gevoel in het hoofd, lethargie/slaperigheid, duizeligheid en troebel zicht) die de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen kunnen beïnvloeden. De beslissing om te rijden of machines te bedienen dient op individuele basis gemaakt te worden.

4.8. Bijwerkingen

De frequentste bijwerkingen (> 10%) geassocieerd met het gebruik van UROMITEXAN zijn: hoofdpijn, abdominale pijn/koliek, licht gevoel in het hoofd, lethargie/suf voelen, pyrexie, rash, diarree, misselijkheid, overmatig blozen en influenza-achtige ziekte.

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

De frequentie van de bijwerkingen is op de volgende schaal gebaseerd: 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 ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Stysteem/orgaanklasse (SOC)	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Faryngitis	Vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Lymfadenopathie	Vaak
	Pancytopenie	Niet bekend
	Leukopenie	Niet bekend
	Lymfopenie	Niet bekend
	Trombocytopenie	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	Eosinofilie	Niet bekend
	Anafylaxie Overgevoeligheid	Niet bekend Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Vaak
	Gevoel van dehydratie	Vaak
Psychische stoornissen	Insomnia	Vaak
	Nachtmerrie	Vaak
	Depressie	Niet bekend
	Geïrriteerdheid	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak
	Licht gevoel in het hoofd	Zeer vaak
	Lethargie/ Suf voelen	Zeer vaak
	Duizeligheid	Vaak
	Paresthesie	Vaak
	Hyperesthesie	Vaak
	Syncope	Vaak
	Hypo-esthesie	Vaak
	Stoornis van aandacht	Vaak
	Convulsie	Niet bekend
Oogaandoeningen	Conjunctivitis	Vaak
	Fotofobie	Vaak

Systeem/orgaanklasse (SOC)	Bijwerking	Frequentie
	Gezichtsvermogen wazig	Vaak
	Periorbitaal oedeem	Niet bekend
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Vaak
	Tachycardie	Vaak
	Elektrocardiogram abnormaal	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Overmatig blozen	Zeer vaak
	Hypotensie	Vaak
	Hypertensie	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Neusverstopping	Vaak
	Hoesten	Vaak
	Pijnlijke pleuritis	Vaak
	Droge mond	Vaak
	Bronchospasme	Vaak
	Dyspneu	Vaak
	Strottenhoofdongemak	Vaak
	Bloedneus	Vaak
	Ademnood	Niet bekend
	Hypoxie	Niet bekend
Zuurstofsaturatie verlaagd	Niet bekend	
Tachypnoea	Niet bekend	
Haemoptisis	Niet bekend	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Abdominale pijn/koliek	Zeer vaak
	Misselijkheid	Zeer vaak
	Diarree	Zeer vaak
	Irritatie van het slijmvlies ¹	Vaak
	Flatulentie	Vaak
	Braken	Vaak
	Brandende pijn (substernale/epigastrische pijn)	Vaak
	Constipatie	Vaak
	Gingiva-bloeding	Vaak
	Stomatitis	Niet bekend
Slechte smaak	Niet bekend	
Lever- en galaandoeningen	Transaminasen verhoogd	Vaak
	Hepatitis	Niet bekend
	Gamma-glutamyltransferase verhoogd	Niet bekend
	Bloed alkaline fosfatase verhoogd	Niet bekend
Huid- en	Rash ²	Zeer vaak

Systeem/orgaanklasse (SOC)	Bijwerking	Frequentie
onderhuidaandoeningen	Pruritus	Vaak
	Hyperhidrose	Vaak
	Roodheid	Zeer zelden
	Vorming van blaasjes	Zeer zelden
	Syndroom van Lyell	Zeer zelden
	Toxische epidermale necrolyse	Niet bekend
	Stevens-Johnson-syndroom	Niet bekend
	Erythema multiforme	Niet bekend
	Geneesmiddeldrash*	Niet bekend
	Ulceratie en/of bullae/blaarvorming**	Niet bekend
	Angio-oedeem	Niet bekend
	Fixed-drug eruption	Niet bekend
	Uitgebreide fotosensitieve rash	Niet bekend
Urticaria	Niet bekend	
Branderig gevoel	Niet bekend	
Erytheem	Niet bekend	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie	Vaak
	Rugpijn	Vaak
	Myalgie	Vaak
	Pijn in extremiteit	Vaak
	Pijn in kaak	Vaak
Nier- en urinewegaandoeningen	Dysurie	Vaak
	Acuut nierfalen	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie	Zeer vaak
	Influenza-achtige ziekte	Zeer vaak
	Rigors	Vaak
	Vermoeidheid	Vaak
	Borstkaspijn	Vaak
	Malaise	Vaak
	Gezichtsoedeem	Niet bekend
	Perifeer oedeem	Niet bekend
	Asthenie	Niet bekend
Onderzoeken	Laboratoriumtekens van uitgezaaide intravasculaire stolling	Niet bekend
	Protrombinetijd verlengd	Niet bekend
	Geactiveerde partiële tromboplastinetijd verlengd	Niet bekend

¹Oraal, rectaal

²Met inbegrip van niet-pruritische, pruritische, erytheem/erythemateuze, eczemateuze, papulaire en/of maculaire rash.

* met eosinofilie en systemische symptomen

** mucocutaneus, mucosaal, oraal, vulvovaginaal, anorectaal

- Tijd tot begin en ervaring met nieuwe blootstelling

Bij sommige proefpersonen traden de voorvallen op na de eerste blootstelling aan UROMITEXAN en bij anderen bij de tweede of derde blootstelling. In het algemeen traden alle symptomen bij de proefpersonen op binnen een periode van enkele uren. Sommige proefpersonen ondervonden geen verdere reacties na hun eerste blootstelling terwijl anderen een exacerbatie van voorvallen ondervonden bij herhaalde toediening.

- Cutaneuze/mucosale reacties

Cutaneuze en mucosale reacties werden gemeld na intraveneuze en orale toediening van UROMITEXAN. Ongeveer een vierde van de proefpersonen met een voorval had cutaneuze/mucosale reacties met andere bijwerkingen, waaronder dyspneu, koorts, hoofdpijn, maag-darmsymptomen, suf voelen, malaise, myalgie en influenza-achtige symptomen.

Bij de interpretatie van laboratoriumresultaten dient rekening te worden gehouden met de in-vivo effecten die werden waargenomen in farmacokinetische studies bij gezonde vrijwilligers (zie 5.2 farmacokinetische eigenschappen).

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl

4.9. Overdosering

Uit meldingen van onopzettelijke overdoseringen en waarnemingen in een tolerantiestudie met hoge dosissen bij gezonde vrijwilligers blijkt dat, bij volwassenen, enkelvoudige dosissen van ongeveer 4 g tot 7 g mesna symptomen kunnen veroorzaken zoals misselijkheid, braken, abdominale pijn/koliek, diarree, hoofdpijn, vermoeidheid, pijn aan de ledematen en gewrichten, rash, overmatig blozen, hypotensie, bradycardie, tachycardie, paresthesie, koorts en bronchospasme.

Een uitgesproken verhoogd percentage van misselijkheid, braken en diarree is ook vastgesteld bij met oxazafosforine behandelde patiënten die intraveneus ≥ 80 mg/kg mesna per dag kregen vergeleken met patiënten die lagere dosissen of alleen een hydratatiebehandeling kregen.

Er is geen specifiek antidotum bekend voor mesna. Absorptieverminderende therapie (toediening van geactiveerde kool) kan overwogen worden in geval van orale toediening van een forse overdosering, en uitsluitend indien er nog geen klachten van misselijkheid of braken zijn. De voortzetting van mesnabescherming door middel van IV-toediening moet overwogen worden op individuele basis. Verder kunnen symptomen ondersteunend worden behandeld. Gezien het risico op anafylactoïde reacties zoals beschreven in rubrieken 4.4. en 4.8. moet de aanwezigheid van geschikte noodmedicatie worden verzekerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

ATC-code: V03AF01.

UROMITEXAN (mesna) is een antidotum en biedt bescherming tegen urotoxische bijwerkingen die kunnen voortkomen uit agressieve chemotherapie met oxazafosforinen bij patiënten met kanker.

Farmacologisch en toxicologisch onderzoek heeft aangetoond dat mesna geen intrinsieke farmacodynamiek heeft en een geringe toxiciteit vertoont.

Mesna reageert in de urine met toxische metabolieten van oxazafosforinecytostatica. Hierdoor worden ongevaarlijke producten gevormd en wordt het slijmvlies van urinewegen en blaas beschermd tijdens therapie met deze stoffen.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening vindt absorptie plaats in de dunne darm. Door binding aan plasma-eiwitten en vorming van zwavelbruggen aan plasma-albumine verdeelt mesna zich nauwelijks buiten het vaatweefsel.

Mesna wordt snel door oxidatie in disulfide (dimesna) omgezet.

Na glomerulaire filtratie van dimesna wordt dimesna aan het epitheel van de niertubuli gereduceerd tot mesna, dat daar en in de lagere urinewegen reageert met de toxische oxazafosforinemetabolieten.

Piekconcentraties van vrije thiolverbindingen in de urine treden 2 tot 4 uur na toediening op.

Gedurende de eerste 4 uur na toediening wordt circa 25 % van de dosis als vrije thiolverbinding uitgescheiden in de urine.

In-vivo-effect op de lymfocytentellingen

De toediening van enkelvoudige dosissen UROMITEXAN was gewoonlijk geassocieerd (frequentie van 33% gebaseerd op 3 farmacokinetische onderzoeken) met een snelle (binnen 24 uur) en in sommige gevallen uitgesproken daling van de lymfocytentelling (tot $\leq 50\%$ van de uitgangswaarde) die gewoonlijk omkeerbaar was binnen 1 week na toediening. Gegevens van studies met herhaalde toediening over verschillende dagen volstaan niet om het tijdsverloop van de veranderingen van de lymfocytentelling onder dergelijke omstandigheden te karakteriseren.

In-vivo-effect op de fosforconcentratie in het serum

De toediening van UROMITEXAN op één of verschillende dagen was in sommige gevallen (frequentie van 42% gebaseerd op 4 farmacokinetische onderzoeken) geassocieerd met matige, voorbijgaande verhogingen van de fosforconcentratie in het serum (tot $\geq 125\%$ van de uitgangswaarde).

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

- lactosemonohydraat;
- microkristallijne cellulose;
- dibasisch calciumfosfaatdihydraat;
- zetmeel;
- povidon K25;
- magnesiumstearaat;
- hydroxypropylmethylcellulose;
- polyethyleenglycol 6000;
- titaandioxide (E171);
- polydimethylsiloxaan.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Geen.

6.3. Houdbaarheid

60 maanden

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen specifieke bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

UROMITEXAN-tabletten van 400 mg en 600 mg zijn verkrijgbaar in doosjes van 10 (1 doordrukstrip van 10), 20 (2 doordrukstrips van 10) en 50 (5 doordrukstrips van 10) tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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 B.V., Kobaltweg 49, 3542 CE Utrecht, Nederland

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

UROMITEXAN, omhulde tablet, 400 mg: RVG 18357.

UROMITEXAN, omhulde tablet, 600 mg: RVG 18358.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 oktober 1995.

Datum van laatste verlenging: 2 oktober 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste wijziging betreft de opmaak: 14 juni 2016.