

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

UROMITEXAN 400 mg-Filmtabletten  
UROMITEXAN 600 mg-Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

#### Uromitexan 400 mg-Filmtabletten:

1 Filmtablette enthält 400 mg Mesna.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 59,27 mg Lactosemonohydrat/Filmtablette.

#### Uromitexan 600 mg-Filmtabletten:

1 Filmtablette enthält 600 mg Mesna.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 88,91 mg Lactosemonohydrat/Filmtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.

#### Uromitexan 400 mg-Filmtabletten:

Weiß, ovale, bikonvexe Filmtablette mit Bruchrille auf einer Seite und dem Aufdruck „M4“ auf der anderen.

Uromitexan 400 mg-Filmtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

#### Uromitexan 600 mg-Filmtabletten:

Weiß, ovale, bikonvexe Filmtablette mit Bruchrille auf einer Seite und dem Aufdruck „M6“ auf der anderen.

Uromitexan 600 mg-Filmtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Verhütung der Harnwegstoxizität von Oxazaphosphorinen (Ifosfamid, Cyclophosphamid, Trofosfamid), die im Rahmen einer antineoplastischen Chemotherapie angewendet werden.

Uromitexan wird angewendet bei Erwachsenen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Bei der Berechnung der Uromitexan-Dosis sollten die Mengen auf die nächste ganze oder halbe Tablette abgerundet werden.

Die Dosierung und Art der Verabreichung von Mesna richtet sich nach der Dosis und Dauer der Therapie mit Oxazaphosphorinen. Auch beim Einsatz von Mesna zur Verhütung der Harnwegstoxizität von Oxazaphosphorinen sollte auf eine ausreichende Hydratation und eine regelmäßige Blasenentleerung geachtet werden. Es sollte eine Harnausscheidung von 100 ml/Stunde angestrebt werden. Der Urin sollte während und 1 Tag nach der Behandlung auf das Auftreten einer Hämaturie oder Proteinurie überwacht werden.

Bei intermittierender Oxazaphosphorin-Therapie (als Bolusinjektion oder Kurzinfusion):

Meist erfolgt eine Kombination von intravenöser und oraler Uromitexan-Verabreichung: Zum Zeitpunkt Null (Oxazaphosphorin-Gabe) werden gleichzeitig 20% der Oxazaphosphorin-Dosis (auf Gewichtsbasis in Milligramm berechnet) als Uromitexan i.v. injiziert. Dafür verwenden Sie bitte Uromitexan - Ampullen.

2 und 6 Stunden nach Verabreichung des Zytostatikums werden jeweils 40% der Oxazaphosphorin-Dosis als Uromitexan-Filmtabletten eingenommen.

Stunden (Uhrzeit)	0 h (8 Uhr; Beginn der Tumorthherapie)	2 h (10 Uhr)	6 h (14 Uhr)
Uromitexan i.v./orale Gabe	20% i.v.	40% oral	40% oral

Alternativ kann auch eine rein orale Verabreichung erfolgen:

2 Stunden vor sowie 2 und 6 Stunden nach der Verabreichung des Oxazaphosphorin-Zytostatikums sollten jeweils 40% der Oxazaphosphorin-Dosis als Uromitexan-Filmtabletten eingenommen werden.

Bei 24-Stunden-Infusion von Ifosfamid:

Nach einer Uromitexan-Bolusinjektion von 20% der Oxazaphosphorin-Dosis zum Zeitpunkt Null unmittelbar gefolgt von einer kombinierten Dauerinfusion aus Uromitexan (bis zu 100% der Zytostatika-Dosis) und dem Oxazaphosphorin, sollten Uromitexan-Filmtabletten das erste Mal direkt nach Beendigung sowie 2 und 6 Stunden nach dem Ende der kombinierten Ifosfamid/Uromitexan-Infusion eingenommen werden, um den uroprotektiven Schutz nach Beendigung der Infusion aufrechtzuerhalten.

Jede orale Einzeldosis beträgt 40% (Gewicht) der Ifosfamid-Tagesdosis (abgerundet). Insgesamt werden bei dieser Therapieform 240% (120% i.v. + 120% oral) der verabreichten Ifosfamid-Dosis (Gesamtdosis in Milligramm) als Uromitexan (Gesamtdosis in Milligramm) verabreicht.

In Kombination mit Ifosfamid sollte Uromitexan immer verwendet werden.

Wird Cyclophosphamid oder Trofosfamid als Zytostatikum verwendet, sollte Uromitexan immer dann zur Anwendung kommen, wenn die Oxazaphosphorin-Dosierung mehr als 10 mg/kg Körpergewicht beträgt (urotoxische Dosis) und wenn die Patienten speziellen Risikofaktoren unterliegen:

- vorangegangene Strahlenbehandlung im Bereich des kleinen Beckens,
- Zystitis bei vorangegangener Ifosfamid-, Cyclophosphamid- oder Trofosfamid-Therapie,
- Harnwegserkrankungen in der Anamnese.

Kinder und Jugendliche:

Die Anwendung von Uromitexan – Filmtabletten bei Kindern und Jugendlichen ist bisher unzureichend untersucht.

#### Ältere Patienten (älter als 65 Jahre):

Es wurden nicht ausreichend viele Patienten über 65 Jahre in die klinischen Studien eingeschlossen, um zu bestimmen, ob Patienten dieser Altersgruppe anders als junge Patienten auf Uromitexan ansprechen. Im Allgemeinen sollte die Oxazaphosphorin-Dosis bei älteren Patienten im Hinblick auf das häufigere Auftreten von eingeschränkter Leber-, Nieren- und Herzfunktion sowie von Begleiterkrankungen oder Begleitmedikationen mit Vorsicht gewählt werden. Dennoch sollte das Verhältnis der Uromitexan-Dosis zur Oxazaphosphorin-Dosis unverändert bleiben.

#### **Art der Anwendung:**

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sollen mit ausreichend Flüssigkeit unzerkaut eingenommen werden.

Die Filmtabletten sind mit einer Bruchrille versehen und teilbar. Die Dosierung kann somit der Oxazaphosphorin-Gabe gut angepasst werden.

Bei Erbrechen 1 – 2 Stunden nach Einnahme der Filmtabletten sollte Uromitexan in einer Dosis von 20% der Oxazaphosphorin-Dosis intravenös verabreicht werden. Alternativ kann Uromitexan auch in einer Dosis von 40% der Oxazaphosphorin-Dosis nochmals oral verabreicht werden.

Die Filmtabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden, da die renale Bioverfügbarkeit von Uromitexan nicht durch Nahrungsaufnahme beeinflusst wird.

#### **Dauer der Anwendung:**

Die Dauer der Uromitexan-Behandlung entspricht der Dauer der Oxazaphosphorin-Therapie plus jenem Zeitraum, der nötig ist, um die Harnkonzentration der Zytostatika-Metaboliten auf untoxische Spiegel zurückgehen zu lassen. Dies geschieht üblicherweise innerhalb von 8-12 Stunden nach dem Ende der Oxazaphosphorin-Therapie, kann aber in Abhängigkeit vom Dosierungsschema schwanken.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Mesna oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen andere Thiol-Verbindungen.

Da Uromitexan nur im Zusammenhang mit Oxazaphosphorinen angezeigt ist, sind auch die jeweiligen Gegenanzeigen von Cyclophosphamid, Ifosfamid und Trofosfamid zu beachten.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### **WARNHINWEISE**

##### *Überempfindlichkeit*

Es wurde nach Verabreichung von Mesna als Uroprotektivum über Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Mesna berichtet. Dazu gehörten unter anderem verschiedene Symptome der Haut und des Unterhautbindegewebes (siehe Abschnitt 4.8).

Außerdem wurde über Fälle von schwerwiegender Bläschenbildung und Geschwüren auf der Haut sowie der Schleimhaut berichtet. Einige Reaktionen entsprachen denen bei Stevens-Johnson-Syndrom, einer toxischen epidermalen Nekrolyse oder einem Erythema exsudativum multiforme.

In manchen Fällen wurden die Hautreaktionen von einem oder mehreren anderen Symptomen begleitet, darunter

- Fieber,
- kardiovaskuläre Symptome (Hypotonie, in manchen Fällen wurde über flüssigkeitsrefraktäre Verläufe berichtet, EKG-Zeichen entsprechend einer Perimyokarditis, Hypertonie; siehe Abschnitt 4.8),
- Anzeichen, die auf eine akute Nierenfunktionsstörung hindeuten,
- lungenspezifische Symptome (Hypoxie, Atembeschwerden, Bronchospasmus, Tachypnoe, Husten, blutiger Auswurf, siehe Abschnitt 4.8),
- hämatologische Auffälligkeiten (Laborzeichen einer Verbrauchskoagulopathie (DIC), Leukopenie, Eosinophilie, Lymphopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, siehe Abschnitt 4.8),
- erhöhte Leberenzymwerte,
- Übelkeit, Erbrechen,
- Schmerzen in den Extremitäten, Arthralgie, Myalgie, Unwohlsein,
- Stomatitis und
- Konjunktivitis.

Manche Reaktionen traten in Form einer Anaphylaxie auf.

Zudem wurde über Fieber berichtet, das z. B. von Hypotonie begleitet war, jedoch nicht von Hauterscheinungen.

Weiterhin ist zu beachten, dass das Risiko erhöht ist, allergische bzw. anaphylaktoide Reaktionen zu erleiden, wenn Autoimmunerkrankungen bestehen (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb sollte ein Schutz der Harnwege mit Uromitexan 400 mg-Filmtabletten bei solchen Patienten nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung unter ärztlicher Beobachtung erfolgen.

Im Rahmen von Behandlungsregimen für schwerwiegende systemische Autoimmunerkrankungen und Tumorerkrankungen zeigten sich bei Anwendung von Mesna schwerwiegende sowie geringfügige Reaktionen.

In den meisten Fällen traten die Reaktionen während oder nach der ersten Behandlung oder mehrere Wochen nach der Exposition gegenüber Mesna auf. In anderen Fällen wiederum kam es erst mehrere Monate nach der Exposition zur ersten Reaktion.

In vielen Fällen zeigten sich die Symptome am Tag der Exposition, wobei sie bei weiteren Expositionen tendenziell nach kürzeren Abständen auftraten.

Bei manchen Patienten schienen die Häufigkeit und/oder der Schweregrad der Reaktion dosisabhängig zu schwanken.

Bei manchen Patienten mit anamnestisch bekannten Reaktionen ergaben Hauttests auf Reaktionen vom Spättyp positive Ergebnisse. Negative Ergebnisse bei Hauttests auf Spättyp-Reaktionen schließen jedoch eine Überempfindlichkeit gegenüber Mesna nicht aus. Positive Ergebnisse bei Hauttests auf Reaktionen vom Soforttyp traten bei Patienten unabhängig von einer vorherigen Exposition gegenüber Mesna oder früher aufgetretenen Überempfindlichkeitsreaktionen auf und können auch mit der Konzentration der Mesna-Lösung zusammenhängen, die beim Test eingesetzt wurde.

Verordner sollten unbedingt

- die Möglichkeit solcher Reaktionen berücksichtigen und sich darüber im Klaren sein, dass sich diese bei Re-Exposition verschlimmern und in manchen Fällen lebensbedrohlich sein können,
- bedenken, dass Überempfindlichkeitsreaktionen auf Mesna in der Vergangenheit als klinisches Bild ähnlich einer Sepsis interpretiert wurden und bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen einer Verschlimmerung der Grunderkrankung gleichen.

*Thiol-Verbindungen:*

Mesna ist eine Thiol-Verbindung, also eine organische Verbindung, die eine Sulfanyl-(SH)-Gruppe enthält. Thiol-Verbindungen weisen einige Ähnlichkeiten ihrer Nebenwirkungsprofile auf, darunter die Möglichkeit, schwerwiegende Hautreaktionen auszulösen. Beispiele von Arzneimitteln aus Thiol-Verbindungen sind unter anderem Amifostin, Penicillamin und Captopril.

Es ist unklar, ob Patienten, bei denen nach Anwendung eines solchen Arzneimittels eine Nebenwirkung auftrat, ein erhöhtes Risiko für Reaktionen insgesamt oder ähnlicher Art auf eine andere Thiol-Verbindung tragen. Wird allerdings später erwogen, bei einem solchen Patienten eine andere Thiol-Verbindung anzuwenden, so sollte die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bedacht werden.

## **VORSICHTSMASSNAHMEN**

Mesna verhindert nicht bei allen Patienten eine hämorrhagische Zystitis. Aus diesem Grund müssen die Patienten entsprechend überwacht werden.

Auf eine ausreichende Urinausscheidung ist wie bei jeder Oxazaphosphorin-Behandlung zu achten.

*Interferenzen mit Labortests*

Die Behandlung mit Mesna führt möglicherweise zu falsch-positiven Reaktionen bei Urintests (einschließlich solcher mit Teststäbchen) auf Ketonkörper, die auf Nitroprussid-Natrium-Basis funktionieren. Die Zugabe von Eisessig kann dazu benützt werden, ein falsch-positives Ergebnis (kirsch-rote Farbe, die schwindet) von einem echt-positiven Ergebnis zu unterscheiden (rot-violette Farbe, die sich intensiviert).

Während der Mesna-Behandlung kann es zu falsch-positiven Reaktionen bei Urin-Screeningtests auf Ascorbinsäure mit Tillmans Reagenz kommen.

Bei pharmakokinetischen Studien an gesunden Freiwilligen waren die Serum-Kreatin-Phosphokinase-(CPK-)Werte von Proben, die 24 Stunden nach Verabreichung von Mesna gewonnen wurden, niedriger als die von Proben vor der Verabreichung.

Spezielle Untersuchungen zur Anwendung bei älteren Patienten wurden nicht durchgeführt.

Die schützende Wirkung von Mesna bezieht sich nur auf die Harnwege. Die übrigen, bei der Behandlung mit Oxazaphosphorinen empfohlenen Vorsichts- und Begleitmaßnahmen werden daher nicht berührt und sind auch weiterhin beizubehalten.

Die Filmtabletten enthalten Lactose (als Monohydrat). Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Da Mesna als Uroprotektor im Rahmen einer zytostatischen Therapie mit Oxazaphosphorinen angewendet wird, gelten für den Einsatz in Schwangerschaft und Stillzeit die Kriterien dieser zytostatischen Therapien. Diese Oxazaphosphorine sind während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Mesna bei Schwangeren und in der Stillzeit vor. Der Arzt muss vor Verordnung von Mesna die möglichen Risiken und Vorteile für die jeweilige Patientin sorgfältig gegeneinander abwägen.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf embryotoxische oder teratogene Wirkungen für Mesna.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Mesna oder dessen Metabolit Dimesna in die Muttermilch übergehen. Daher darf während der Behandlung nicht gestillt werden.

##### Fertilität

Derzeit liegen keine ausreichenden Daten aus kontrollierten Studien über die Beeinträchtigung der Fertilität vor.

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

Bei Patienten, die mit Mesna behandelt werden, können Nebenwirkungen auftreten, die die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen (u.a. Ohnmacht, Benommenheit, Lethargie/Schläfrigkeit, Schwindelgefühl und unscharfes Sehen). Ob der Patient ein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen kann, ist fallspezifisch zu entscheiden.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die häufigsten Nebenwirkungen bei der Anwendung von Mesna sind: Kopfschmerzen, Reaktionen an der Infusionsstelle, Bauchschmerzen/Kolik, Benommenheit, Lethargie/Schläfrigkeit, Fieber, Hautausschlag, Diarrhoe, Übelkeit, Hitzegefühl („Flushing“) und grippeähnliche Erkrankung.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen bei der Anwendung von Mesna sind: toxische Epidermis-Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Anaphylaxie sowie Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS).

Da Uromitexan-Filmtabletten gemeinsam mit Oxazaphosphorinen oder in einer Chemotherapie, die Oxazaphosphorin enthält, verabreicht werden, ist es oft schwer, die Uromitexan-verursachten Nebenwirkungen von jenen Nebenwirkungen zu unterscheiden, die durch zytostatische Begleitmedikationen hervorgerufen werden.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrundegelegt:

sehr häufig ( $\geq 1/10$ ),

häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ),

gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ),

selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ),

sehr selten ( $\leq 1/10.000$ ),

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

<b>Systemorganklasse (SOC)</b>	<b>Nebenwirkung</b>	<b>Häufigkeit</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Pharyngitis	Sehr selten
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Lymphadenopathie,	Häufig
	Panzytopenie, Leukozytopenie, Lymphopenie, Thrombozytopenie, Eosinophilie	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Überempfindlichkeitsreaktionen, hyperergische Reaktionen	Häufig
	anaphylaktoide Reaktionen, allergische Reaktionen	Selten
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Anorexie, Gefühl von Austrocknung	Häufig
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Schlaflosigkeit, Alpträume	Häufig
	Reizbarkeit, Depressionen	Sehr selten
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerzen, Benommenheit, Lethargie/Schläfrigkeit	Sehr häufig
	Schwindel, Parästhesie, Hyperästhesie, Synkope, Hypoästhesie, Aufmerksamkeitsstörung	Häufig
	Krämpfe	Nicht bekannt
<b>Augenerkrankungen</b>	Konjunktivitis, Photophobie, unscharfes Sehen	Häufig

	Periorbitales Ödem	Nicht bekannt
<b>Herzerkrankungen</b>	Herzklopfen	Häufig
	Tachykardie	Sehr selten
	anormales Elektrokardiogramm	Nicht bekannt
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Hitzegefühl	Sehr häufig
	sehr niedriger Blutdruck, hoher Blutdruck, Gesichtsrötung, Kreislaufreaktion	Selten
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	Schwellung der Nasenschleimhäute, Husten, pleuritische Schmerzen, trockener Mund, Bronchospasmus, Dyspnoe, Beschwerden im Rachenraum, Epistaxis	Häufig
	Tachypnoe	Sehr selten
	Atembeschwerden, Hypoxie, verminderte Sauerstoffsättigung, Hämoptyse	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Übelkeit, Diarrhoe, Bauchschmerzen/Kolik	Sehr häufig
	Erbrechen, Schleimhautreizung <sup>1</sup> , Flatulenz, brennende Schmerzen (substernal/epigastrisch), Obstipation, Zahnfleischbluten	Häufig
	Stomatitis, unangenehmer Geschmack	Nicht bekannt
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	erhöhte Transaminasen	Häufig
	Hepatitis, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase- Werte, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Hautausschlag <sup>2</sup>	Sehr häufig
	Juckreiz, Exantheme, Enantheme, Hyperhidrose	Häufig
	Urtikaria	Gelegentlich
	Stevens-Johnson Syndrom, Lyell-Syndrom	Sehr selten
	Erythema multiforme, Arzneimittlexanthem*, Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen,	Nicht bekannt



	Geschwüre und/oder Blasen-/Bläschenbildung**, Angioödem, Hautausschlag***, Hautausschlag mit lichtabhängigem Verteilungsmuster (Photodistribution), brennendes Gefühl, Erythem	
<b>Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen</b>	Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Kieferschmerzen	Häufig
	Lokale Gewebsschwellung	Gelegentlich
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Dysurie	Häufig
	akute Niereninsuffizienz	Nicht bekannt
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Fieber, grippeähnliche Erkrankung	Sehr häufig
	Rigor, Erschöpfung, Brustschmerzen, Unwohlsein	Häufig
	Asthenie (Kraftlosigkeit), Abgeschlagenheit, Müdigkeit	Selten
	Gesichtsödem, peripheres Ödem	Nicht bekannt
<b>Untersuchungen</b>	Anstieg der Werte von verschiedenen Leberfunktionstests	Selten
	reduzierte Blutplättchenzahl, Pulsrate > 100/min, ST-Hebung	Sehr selten
	Laborzeichen einer disseminierten intravasalen Gerinnung, verlängerte Prothrombinzeit, verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit	Nicht bekannt
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	Toxische Reaktionen	Sehr selten

<sup>1</sup>Oral, rektal

<sup>2</sup>Einschließlich Erytheme mit oder ohne Pruritus sowie erythematöse, ekzematöse, papulöse und/oder makulöse Hautausschläge.

\* mit Eosinophilie und systemischen Symptomen

\*\* mukokutan, mukosal, oral, vulvovaginal, anorektal

\*\*\* vesikulär, exfoliativ, makulapapulös, morbilliform

#### *Zeit bis zum Eintreten und Erfahrungen mit einer Re-Exposition*

Bei einigen Teilnehmern traten diese Nebenwirkungen nach der ersten Mesna-Exposition auf, bei anderen nach der zweiten oder dritten Exposition. Im Allgemeinen entwickelte sich das vollständige Symptomenspektrum eines Studienteilnehmers im Verlauf mehrerer Stunden.

Bei einigen Studienteilnehmern traten nach dem ersten Ereignis keine weiteren Reaktionen auf, während sie sich bei anderen nach erneuter Verabreichung in verschärfter Form wiederholten.

#### *Reaktionen an der Infusionsstelle*

Bei manchen Studienteilnehmern, bei denen lokale Hautreaktionen an der Infusionsstelle aufgetreten waren, kam es bei einer weiteren Exposition durch Mesna zu Hautreaktionen an anderen Stellen.

#### *Reaktionen der Haut/Schleimhaut*

Es wurde berichtet, dass sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Verabreichung von Mesna Reaktionen der Haut und Schleimhäute auftraten. Diese umfassten insbesondere Hautausschläge, Pruritus, Hitzegefühl („Flushing“), Schleimhautreizung, Pleuraschmerzen sowie Konjunktivitis. Etwa bei einem Viertel der Studienteilnehmer, bei denen ein Ereignis auftrat, kam es zu Reaktionen der Haut/Schleimhäute in Verbindung mit anderen unerwünschten Symptomen, darunter Dyspnoe, Fieber, Kopfschmerzen, gastrointestinale Symptome, Schläfrigkeit, Unwohlsein, Myalgie sowie grippeähnliche Symptome.

#### *Reaktionen des Gastrointestinaltrakts*

Reaktionen des Gastrointestinaltrakts bei gesunden Studienteilnehmern umfassten Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Bauchschmerzen/Kolik, Brennen/Schmerzen im Epigastrium, Obstipation sowie Flatulenz und traten laut Berichten sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Verabreichung von Mesna auf.

#### *In-vivo-Effekt auf Lymphozytenwerte*

Bei pharmakokinetischen Studien mit gesunden Freiwilligen kam es bei Verabreichung von Mesna-Einzeldosen häufig zu einem raschen (innerhalb von 24 h) und in manchen Fällen deutlichen Rückgang des Lymphozytenwerts, der sich im Allgemeinen innerhalb einer Woche nach der Verabreichung normalisierte. Die Daten aus Studien mit wiederholter Verabreichung über einen Zeitraum von mehreren Tagen reichen nicht aus, um den zeitlichen Verlauf von Veränderungen der Lymphozytenkonzentration unter solchen Bedingungen zu charakterisieren.

#### *In-vivo-Effekt auf die Serumphosphat-Konzentration*

Bei pharmakokinetischen Studien mit gesunden Freiwilligen führte die Verabreichung von Mesna an einem oder mehreren Tagen in manchen Fällen zu einer mäßigen vorübergehenden Erhöhung der Serumphosphat-Konzentration.

Diese Phänomene sind beim Interpretieren der Laborergebnisse zu berücksichtigen.

Klinische Studien schlossen Patienten über 65 Jahre ein, und es wurde über keine für diese Altersgruppe spezifischen Nebenwirkungen berichtet.

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
Österreich  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9 Überdosierung**

Berichte über eine versehentliche Überdosierung und Beobachtungen aus einer Hochdosis-Verträglichkeitsstudie mit gesunden Freiwilligen zeigten, dass bei Erwachsenen Einzeldosen zwischen ca. 4 g und 7 g Mesna unter anderem folgende Symptome verursachen können: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen/Kolik, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Glieder- und Gelenkschmerzen, Hautausschlag, Hitzegefühl („Flushing“), Hypotonie, Bradykardie, Tachykardie, Parästhesie, Fieber und Bronchospasmus.

Im Vergleich zu Patienten, die niedrigere Mesna-Dosen oder lediglich eine Hydrationsbehandlung erhielten, wurde bei mit Oxazaphosphorinen behandelten Patienten, denen täglich  $\geq 80$  mg Mesna pro kg KG intravenös verabreicht wurde, eine deutliche Häufung von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe festgestellt.

Im Hinblick auf die unter Abschnitt 4.8 beschriebenen möglichen anaphylaktoiden Reaktionen sollten geeignete Notfallmedikationen bereitgestellt werden.

Ein spezifisches Antidot gegen Mesna ist nicht bekannt.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Mesna ist ein Uroprotektor zur Verhütung urotoxischer Nebenwirkungen bei der Therapie maligner Tumoren mit Oxazaphosphorinen (Cyclophosphamid, Ifosfamid, Trofosfamid).

Der aktive Wirkstoff Mesna ist eine synthetische Sulfhydryl-Verbindung namens 2-Mercaptoethansulfonat-Natrium, mit Summenformel  $C_2H_5NaO_3S_2$  und Molekular-Gewicht von 164,18. Seine chemische Formel lautet:  $HS-CH_2-CH_2-SO_3-Na^+$

Der Wirkungsmechanismus des Uroprotektors Mesna beruht auf der Bildung untoxischer Additionsverbindungen mit Acrolein einerseits und der Stabilisierung der Hydroxy-Metaboliten der Oxazaphosphorine andererseits. Über diese Reaktionen wird eine regionale Detoxifizierung in der Niere und den ableitenden Harnwegen erreicht, ohne die systemischen Wirkungen der Oxazaphosphorine zu beeinträchtigen.

#### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### Resorption:

Oral verabreichtes Mesna wird im Dünndarm absorbiert. Nahrung beeinflusst die renale Bioverfügbarkeit nicht.

#### Verteilung:

Die Proteinbindung von Mesna liegt bei 69 – 75 %.

#### Biotransformation:

Mesna wird als freie Thiolverbindung verabreicht und im Serum rasch zu seinem einzig bekannten Metaboliten Mesna-Disulfid (Dimesna) oxidiert. Dimesna verbleibt im Intravasalraum und wird glomerulär filtriert. In den Tubuluszellen wird es durch Glutathion wieder zur freien Thiolverbindung Mesna reduziert, die dann im Urin mit den toxischen Oxazaphosphorin-Metaboliten reagiert und so zu deren Detoxifizierung führt.

#### Elimination:

Im Hinblick auf den Schutz der Harnblase ist das relevante Kompartiment der Urin. Im Vergleich zur intravenösen Gabe beträgt die Gesamtverfügbarkeit von Mesna im Harn nach oraler Gabe etwa 50 %. Ungefähr 18-26% der kombinierten intravenös und oral verabreichten Mesna-Dosis erscheinen im Urin als freies Mesna.

Die Urin-Spitzenkonzentration des freien Mesna ist nach 2-4 Stunden erreicht.

Die renale Ausscheidung setzt mit einer Verzögerung von bis zu 2 Stunden ein und ist im Vergleich zur intravenösen Verabreichung verlängert.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In tierexperimentellen Studien zeigten sich keine Hinweise auf mutagene, karzinogene, embryotoxische oder teratogene Wirkungen von Mesna.

Bei Ratten und Kaninchen wurden Reproduktionsstudien durchgeführt, mit oralen Dosierungen von 1000 mg/kg beim Kaninchen und 2000 mg/kg bei der Ratte (ungefähr das 10fache der maximalen empfohlenen i.v.-oral-oral-Tagesdosis beim Menschen, bezogen auf die Körperoberfläche) und haben keine Risiken für den Fötus gezeigt.

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet. Orale Dosen von 6,1 und 4,3 g/kg waren bei Mäusen respektive Ratten letal. Diese Dosierungen entsprechen ungefähr dem 15- bis 22fachen der maximal empfohlenen Tagesdosis beim Menschen, bezogen auf die Körperoberfläche. Dem Tod gingen Durchfall, Tremor, Konvulsionen, Dyspnoe und Zyanose voraus.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Kern:

Lactosemonohydrat,

Zellulose,

Calciumhydrogenphosphat, - Dihydrat

Maisstärke,

Povidon (K25),

Magnesiumstearat

Überzug:  
Hypromellose,  
Macrogol (6000),  
Titandioxid (E-171),  
Simeticon.

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Faltschachtel mit Blisterstreifen, bestehend aus: Aluminium 20 µm (Deckschicht), Polyamid 25 µm, Aluminium 40 µm, PVC 60 µm (Bodenlage). Ein Blisterstreifen enthält 10 Filmtabletten.

Packungsgröße: 10 Filmtabletten, 20 Filmtabletten

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Baxter Healthcare GmbH, 1020 Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Uromitexan 400 mg-Filmtabletten:

Z.Nr. 1-23108

Uromitexan 600 mg-Filmtabletten:

Z.Nr. 1-23107

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. Juni 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. März 2004

## **10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2014

### **REZEPTPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig