

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **PrMesna pour injection**

Solution

100 mg / mL

Pour usage intraveineux

Stérile

Agent uroprotecteur

**Fresenius Kabi Canada Ltée**  
165 Galaxy Blvd, bureau 100  
Toronto, ON M9W 0C8

Date de révision :  
30 juillet 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 228242

## 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.....	3
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE.....	15
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	16
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	16
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>24</b>

## PrMesna pour injection

Solution

Stérile

### 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	Solution pour perfusion / 100 mg / mL en fioles à doses multiples de 10 mL	Alcool benzylique, édétate disodique, eau pour injection et hydroxyde de sodium.

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Mesna pour injection est indiqué pour la diminution et la prévention de la toxicité des voies urinaires (cystite hémorragique) provoquée par les oxazaphosphorines. [Voir EFFETS INDÉSIRABLES dans les monographies des produits Procytox (cyclophosphamide) et Ifex (Ifosphamide).]

##### **Personnes âgées :**

Aucun renseignement précis n'est disponible.

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

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

#### CONTRE-INDICATIONS

Le Mesna pour injection (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 <u>Populations particulières</u> , Enfants).
--

## **Généralités**

Le Mesna pour injection (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*, le mesna est incompatible avec le cisplatine, le carboplatine et la moutarde azotée.

L'association d'une oxazaphosphorine cystostatique avec le Mesna pour injection 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 du Mesna pour injection et de l'épirubicine entraîne l'inactivation de l'épirubicine et devrait être évité.

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

Les patients traités par le Mesna pour injection 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).

## **Carcinogenèse et mutagenèse**

Voir les sections Mutagenicité et Carcinogénicité sous TOXICOLOGIE.

## **Génito-urinaire**

Le Mesna pour injection 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 de Mesna pour injection 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 péricardite 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 apparaissaient 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 du mesna 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 au Mesna pour injection devient inutile. Le Mesna pour injection 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.

#### **Pédiatrie (< 16 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité du mesna n'ont pas été établies chez les enfants.

Les fioles à doses multiples de Mesna pour injection 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 qui ne devraient pas être utilisées chez les nouveau-nés et les nourrissons, doivent être utilisées avec précaution chez les enfants plus âgés.

#### **Gériatrie (≥ 65 ans) :**

Aucun renseignement précis n'est disponible au sujet de l'utilisation du mesna chez les patients âgés. Les essais cliniques sur mesna ne comprenaient pas un nombre suffisant de sujets âgés d'au moins 65 ans pour pouvoir déterminer si ce groupe de patients répondaient 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 du mesna 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 du mesna 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 du mesna, 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 au mesna 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 mesna sans chimiothérapie concomitante. Dans le cadre de ces études, un total de 86 sujets ont reçu des doses du mesna par voie orale. Parmi ces sujets, 79 ont également reçu mesna par voie intraveineuse. Au total, on a administré 1 049 doses de mesna.

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 du mesna administré trois fois par jour pendant cinq jours. Dans le cadre de ces études, les doses quotidiennes totales des comprimés mesna variaient de 1 200 mg à 2 400 mg, tandis que les doses quotidiennes totales de mesna par perfusion intraveineuse variaient de 334 mg à 1 800 mg.

### Effets indésirables liés au mesna 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>	Lymphadénopathie	Fréquent	3/86 (3,49 %)	Peu fréquent	3/1 049 (0,29 %)
<b>TROUBLES CARDIAQUES</b>	Palpitations	Fréquent	1/86 (1,16 %)	Peu fréquent	1/1 049 (0,1 %)
<b>TROUBLES DE LA VUE</b>	Conjonctivite	Fréquent	5/86 (5,81 %)	Peu fréquent	5/1 049 (0,48 %)
	Photophobie	Fréquent	3/86 (3,49 %)	Peu fréquent	5/1 049 (0,48 %)
	Vision trouble	Fréquent	1/86 (1,16 %)	Peu fréquent	1/1 049 (0,1 %)
<b>TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX</b>	Douleurs abdominales/coliques	Très fréquent	19/86 (22,09 %)	Fréquent	46/1 049 (4,39 %)
	Nausées	Très fréquent	10/86 (11,63 %)	Fréquent	18/1 049 (1,72 %)
	Diarrhée	Très fréquent	10/86 (11,63 %)	Fréquent	16/1 049 (1,53 %)



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)
	Flatulences	Fréquent	8/86 (9,3 %)	Peu fréquent	9/1 049 (0,86 %)
	Irritation des muqueuses <sup>1</sup>	Fréquent	7/86 (8,14 %)	Peu fréquent	7/1 049 (0,67 %)
	Vomissements	Fréquent	3/86 (3,49 %)	Peu fréquent	6/1 049 (0,57 %)
	Sensation de brûlure (sous-sternale/épigastrique)	Fréquent	3/86 (3,49 %)	Peu fréquent	4/1 049 (0,38 %)
	Constipation	Fréquent	2/86 (2,33 %)	Peu fréquent	2/1 049 (0,19 %)
	Saignement gingival	Fréquent	1/86 (1,16 %)	Peu fréquent	1/1 049 (0,1 %)
<b>TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION</b>	Réactions au point de perfusion	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 (7,9 %)
	– 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 (3,8 %)	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 %)
	Pyrexie	Très fréquent	11/86 (12,79 %)	Fréquent	12/1 049 (1,14 %)
	Affection pseudo-grippale <sup>2</sup>	Très fréquent	9/86 (10,47 %)	Inconnue	Inconnue
	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 (0,1 %)
<b>TROUBLES MÉTABOLIQUES ET</b>	Perte d'appétit	Fréquent	7/86 (8,14 %)	Peu fréquent	7/1 049 (0,67 %)

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>NUTRITIONNELS</b>	Sensation de déshydratation	Fréquent	1/86 (1,16 %)	Peu fréquent	1/1 049 (0,1 %)
<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 (0,1 %)
<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 (0,1 %)
	Hypoesthésie	Fréquent	1/86 (1,16 %)	Peu fréquent	1/1 049 (0,1 %)
	Trouble de l'attention	Fréquent	1/86 (1,16 %)	Peu fréquent	1/1 049 (0,1 %)
	<b>TROUBLES PSYCHIATRIQUES</b>	Insomnie	Fréquent	1/86 (1,16 %)	Peu fréquent
Cauchemar		Fréquent	1/86 (1,16 %)	Peu fréquent	1/1 049 (0,1 %)
<b>TROUBLES URINAIRES ET RÉNAUX</b>	Dysurie	Fréquent	2/86 (2,33 %)	Peu fréquent	2/1 049 (0,19 %)
<b>TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX</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 %)
	Douleur pleurétique	Fréquent	2/86 (2,33 %)	Peu fréquent	3/1 049 (0,29 %)
	Sécheresse de la bouche	Fréquent	2/86 (2,33 %)	Peu fréquent	2/1 049 (0,19 %)
	Dyspnée	Fréquent	2/86 (2,33 %)	Peu fréquent	2/1 049 (0,19 %)
	Bronchospasme	Fréquent	1/86 (1,16 %)	Peu fréquent	1/1 049 (0,1 %)
	Gêne laryngée	Fréquent	1/86	Peu fréquent	1/1 049

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)
			(1,16 %)		(0,1 %)
	Épistaxis	Fréquent	1/86 (1,16 %)	Peu fréquent	1/1 049 (0,1 %)
<b>TROUBLES CUTANÉS ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS</b>	Éruption cutanée <sup>3</sup>	Très fréquent	11/86 (12,79 %)	Fréquent	18/1 049 (1,72 %)
	Prurit	Fréquent	4/86 (4,65 %)	Peu fréquent	6/1 049 (0,57 %)
	Hyperhidrose	Fréquent	2/86 (2,33 %)	Peu fréquent	3/1 049 (0,29 %)
<b>TROUBLES VASCULAIRES</b>	Bouffées vasomotrices	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 au mesna 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 au mesna 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 de mesna 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 de mesna 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 que le mesna 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 au mesna 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 le mesna en association avec de l'oxazaphosphorine cytotatique 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 : pancytopenie, leucopénie, lymphocytopénie,

thrombocytopénie, éosinophilie

**TROUBLES CARDIAQUES :** anomalie à l'électrocardiogramme (évoquant une péri myocardite), 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, morbilliformes), 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 du mesna (c.-à-d. pH de 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 de 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 le mesna.

### **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 le mesna 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 que le mesna n'influe pas sur leur capacité à conduire ou à utiliser des machines.

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

Le traitement par le 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 le mesna 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 de Mesna pour injection varie en fonction de la dose concomitante d'oxazaphosphorines administrée à un patient.

L'administration du Mesna pour injection 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**

Le Mesna pour injection doit être injecté par voie intraveineuse en doses habituellement à 20 % de celles des oxazaphosphorines 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 de Mesna pour injection se chiffre entre 10 et 12 mg / kg par voie intraveineuse aux temps 0, 4 et 8 heures après la dose d'Ifex. La dose quotidienne totale d' Mesna pour injection équivaut à 60 % de la dose d'Ifex. (Voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION des monographies des produits Procytox et Ifex.)

Dans le traitement des enfants, à raison de très fortes doses, notamment celles qui nécessitent la préparation des patients à des transplantations de moelle osseuse, les doses de Mesna pour injection 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.

Le mesna peut être administré par voie orale, à titre d'exemple, chez les patients dont les veines ne sont pas en bon état. Le mesna est alors administré soit en doses calculées à 20 % de celles de l'oxazaphosphorine au temps 0 par voie parentérale suivie 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.

Le Mesna pour injection à 100 mg / mL est réservé à l'administration par la voie intraveineuse (i.v.) uniquement. **Ne pas l'administrer par aucune autre voie.**

#### **Administration**

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

- Solution injectable de dextrose à 5 % USP
- Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % USP

Par exemple : un (1) mL de Mesna pour injection 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. Le 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 (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 thioéther 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**

Conserver les fioles entre 15 °C et 30 °C. Les fioles doivent être jetées 28 jours suivant leur ponction initiale.



### **Stabilité des solutions**

**Conservation :** Les solutions pour perfusion doivent être utilisées dans les 24 heures de leur préparation, lorsqu'elles sont conservées à une température inférieure à 25 °C, ou dans les 48 heures lorsqu'elles sont conservées au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

### **PRÉCAUTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION**

Comme pour tous les produits pour usage parentéral, il faut examiner la solution pour injection avant de l'administrer afin d'en vérifier la limpidité et d'y déceler la présence de particules, précipités, altération de la couleur ou fuite. Jeter toute portion inutilisée.

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

#### **Composition :**

**Un mL de Mesna pour injection contient :** 100 mg de mesna, 10,4 mg d'alcool benzylique, de l'édétate disodique et, pour ajuster le pH, de l'hydroxyde de sodium dans de l'eau pour injection.

### **PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES**

Le Mesna pour injection à 100 mg / mL est présenté en fioles à doses multiples de 10 mL comme suit :

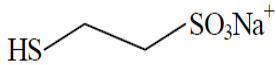
C730310      Fioles de 10 mL en boîtes de 10.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

**Nom propre :** Mesna  
**Nom chimique :** Sodium 2 mercaptoéthanesulfonate

**Formule développée :**   
**Formule moléculaire :** C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>Na  
**Masse moléculaire :** 164,18 g / mol

**Description :** Le mesna est une poudre cristalline ou microcristalline, blanche à légèrement crème, ayant une odeur caractéristique. Très soluble dans l'eau, elle est légèrement soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans les solvants organiques usuels.

### 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 :

<b>Espèce</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>DL<sub>50</sub> (mg/kg)</b>
Souris	intraveineuse ou intrapéritonéale.	1800-2050
	orale	> 6100
Rat	intraveineuse ou intrapéritonéale	1225-2080
	orale	> 4330

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 2000 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 1000 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 2000 mg/kg sont tolérées sans mortalité ni morbidité liées 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.

### **Mutagenicité**

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 2000 mg/kg du jour 8 au jour 15 de la gestation) et chez les lapins (doses allant jusqu'à 2000 mg/kg du jour 7 au jour 17 de la gestation).

### **Cancérogénicité**

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

## RÉFÉRENCES

### Cliniques

1. Klein HO, Wickramanayake PD, Coerper CL and Christian E: Experimental and clinical studies on the significance of the urophosphorylactic sodium 2-mercaptoethane sulfonate (Uromitexan) in cytostatic therapy with oxazaphosphorines. In: Burkert H, Nagel GA, eds. Contributions to Oncology. S. Karger, 1980:25-39.
2. Brock N, Pohl J, Stekar J and 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;18:1377-87.
3. Pohl J. The toxicology, pharmacokinetics and interactions of Uromitexan. In: Burkert H, Nagel GA, eds. Contributions to Oncology. S. Karger, 1980:12-20.
4. Scheulen ME, Niederle N, and 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, eds. Contributions to Oncology. S. Karger, 1980:40-6.
5. Scheulen ME, Niederle N, Bremer K, Schutte J and 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;10:93-101.
6. Araujo CE and Tessler J. Treatment of ifosfamide-induced urothelial toxicity by oral administration of sodium 2-mercaptoethane sulphonate (mesna) to patients with inoperable lung cancer. Eur J Cancer Clin Oncol 1983;19(2):195-201.
7. Falkson G, Van Dyk JJ, Stapelberg R and Falkson HC. Mesna as a protector against kidney and bladder toxicity with high-dose ifosfamide treatment. Cancer Chemother Pharmacol 1982; 9:81-4.
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, eds. Contributions to Oncology. S. Karger, 1980:52-6.
9. Scherer HP. Clinical experience with Uromitexan in combination with Holoxan monotherapy. In: Burkert H, Nagel GA, eds. Contributions to Oncology. S. Karger, 1980:52-62.
10. Klein HO, Wickramanayake P, Coerper CL, Christian E and Pohl J. High-dose ifosfamide and mesna as continuous infusion over five days - a phase I/II trial. Cancer Treat Rev 1983;10: 167-173.

11. Scheef W, Klein HO, Brock N, Burkert H, Hofer-Janker H, Gunther U, Mitrenga D, Schnitker J and Voigtmann R. Controlled clinical studies with an antidote against the urotoxicity of oxazaphosphorines: Preliminary results. *Cancer Treat Rep* 1979;63(3):501-5.
12. Bryant BM, Jarman M, Fort HT and Smith IE. Prevention of isophosphamide-induced urothelial toxicity with 2-mercaptoethane sulphonate sodium (mesna) in patients with advanced carcinoma. *The Lancet* 1980; Sept:657-9.
13. Czownicki Z and Utracka-Hutka B. Clinical studies with Uromitexan - An antidote against urotoxicity of Holoxan. Preliminary results. *Nowotwory* 1980; 30 : 377-383.
14. Jaeger N, Hartlapp J and Weissbach L. Ifosfamide polychemotherapy with diuresis and alkalization or Uromitexan in the treatment of metastasizing testicular tumours. In: Burkert H, Nagel GA, eds. *Contributions to Oncology*. S. Karger, 1980:88-90.
15. Ritter S. Preliminary results of urinary tract prophylaxis with Uromitexan. In: Burkert H, Nagel GA, eds. *Contributions to Oncology*. S. Karger, 1980:60-1.
16. Scheef W and Soemer G. The treatment of solid malignant tumours with Holoxan and Uromitexan. In: Burkert H, Nagel GA, eds. *Contributions to Oncology*. S. Karger, 1980:21-4.
17. Marti C, Steiner R and Viollier AF. High-dose ifosfamide therapy: Systemic application of Uromitexan to reduce urotoxicity. In: Burkert H, Nagel GA, eds. *Contributions to Oncology*. S. Karger, 1980:57-9.

### **Précliniques**

1. Ormstad K, Orrenius S, Lastbom T, Uehara N, Pohl J, Stekar J and Brock N. Pharmacokinetics and metabolism of sodium 2-mercaptoethane sulfonate. *Cancer Res* 1983;43:333-338.
2. Brock N, Pohl J and Stekar J. Studies on the urotoxicity of oxazaphosphorine cytostatics and its prevention. 2. Comparative study on the uroprotective efficacy of thiols and other sulfur compounds. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1981;17:1155-63.
3. Brock N, Stekar J, Pohl J, Niemeyer U and Scheffler G. Acrolein, the causative of urotoxic side-effects of cyclophosphamide, ifosfamide, trofosfamide and sufosfamide. *Drug Res* 1979;29:659-661.
4. Habs MR and 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;51:606-9.

## **Générale**

1. Monographie du produit Uromitexan, Baxter Corporation, 6 août 2013, n° de contrôle : 16402.

### **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

#### **Pr 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 du Mesna pour injection, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne fournit pas tous les renseignements pertinents au sujet du Mesna pour injection. 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 :**

Le Mesna pour injection 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 :**

Le Mesna pour injection 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. Le Mesna pour injection rend ces produits de dégradation moins nocifs.

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

Le Mesna pour injection 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 :**

édétate disodique, hydroxyde de sodium, eau stérile pour injection et alcool benzylique comme agent de conservation.

##### **Les formes pharmaceutiques sont :**

Le Mesna pour injection à 100 mg /mL est présenté en fioles à doses multiples de 10 mL.

#### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

AVANT d'employer le Mesna pour injection, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- vous avez une allergie quelconque à ce médicament ou à d'autres médicaments semblables au mesna, comme l'amifostine, la pénicillamine et le captopril, ou à 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 au mesna.

Le Mesna pour injection 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 le Mesna pour injection.

#### **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

##### **Dose habituelle :**

Votre médecin déterminera quelle dose de Mesna pour injection est adaptée à votre cas et à quelle fréquence vous devrez recevoir le médicament.

Le mesna peut être administré par voie intraveineuse ou orale

Le Mesna pour injection à 100 mg / mL est réservé à l'administration par la voie intraveineuse (i.v.) uniquement. **Ne pas l'administrer par aucune autre voie.**

##### **Surdosage :**

Un antidote spécifique pour le mesna est inconnu.

Si vous croyez avoir pris trop de Mesna pour injection, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas 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 que le Mesna pour injection est utilisé en association avec d'autres médicaments chimiothérapeutiques, il est souvent difficile de faire la distinction entre les effets secondaires pouvant être attribués au mesna 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, le Mesna pour injection 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.

Le Mesna pour injection 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 mesna. Parfois, la première réaction cutanée n'apparaît qu'après plusieurs mois de traitement.

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE D'APPARITION, ET QUE FAIRE DANS CE CAS</b>		
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 du Mesna pour injection, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- En téléphonant sans frais 1 866 234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver les fioles entre 15 °C et 30 °C. Les fioles doivent être jetées 28 jours suivant leur ponction initiale. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de le Mesna pour injection, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le consommateur. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), le site Web du Fresenius Kabi Canada Ltée, (<https://www.fresenius-kabi.com/fr-ca>), ou en téléphonant le 1-877-821-7724.

Le présent dépliant a été préparé par :

Fresenius Kabi Canada Ltée  
165 Galaxy Blvd, bureau 100  
Toronto, ON M9W 0C8

Dernière révision : 30 juillet 2019