

# MESNA

Blau Farmacêutica S.A.  
Solução Injetável  
100 mg/mL

**MODELO DE BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE RDC 47/09**

**mesna**

**Medicamento Genérico Lei n° 9.787, de 1999**

**APRESENTAÇÕES**

Solução Injetável. Embalagens contendo 5, 10 e 50 ampolas com 4 mL de solução injetável na concentração de 100 mg/mL.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada ampola contém:

mesna ..... 400 mg  
 excipientes (edetato dissódico, hidróxido de sódio e água para injetáveis) q.s.p. ....4 mL

**D) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

Prevenção de toxicidade das oxazafosforinas ao nível das vias urinárias. A administração concomitante de mesna é recomendável na terapia citostática com doses altas de ifosfamida, na terapia com doses maciças (acima de 10 mg/kg) de ciclofosfamida ou trofosfamida, e em pacientes que apresentem riscos. Estes riscos compreendem principalmente: radioterapia prévia na região da pequena pelve, ocorrência de cistite durante uma terapia anterior com oxazafosforinas e portadores de distúrbios do trato urinário.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A cistite hemorrágica produzida pela ifosfamida é dependente da dose (Tabela 1). Com doses de 1,2 g/m<sup>2</sup> administradas diariamente durante 5 dias, 16% a 26% dos pacientes que receberam profilaxia urinária convencional (alta ingestão de fluídos, alcalinização da urina e administração de diuréticos) desenvolveram hematúria (<50 RBC/hpf ou macro-hematúria) (Morgan, Einhorn, Constanzi). Em contraste, nenhum dos pacientes que receberam mesna injeção junto com esta dose de ifosfamida desenvolveram hematúria (Einhorn, b). Em dois estudos randomizados (Fukuoka, Scheef), doses mais altas de ifosfamida, entre 2 e 4 g/m<sup>2</sup> administrados durante 3 a 5 dias produziram hematúria em 31% a 100% dos pacientes. Quando mesna foi administrado junto com estas doses de ifosfamida, a incidência de hematúria foi menor que 7%.

<b>Tabela 1</b>		
<b>Porcentagem de pacientes que receberam mesna e desenvolveram hematúria (≥ 50 RBC/hpf ou macro-hematúria)</b>		
<b>Estudo</b>	<b>Profilaxia Urinária Convencional (número de pacientes)</b>	<b>Regime Padrão de Mesna IV (número de pacientes)</b>
<b>Estudos Não Controlados</b>		
MORGAN*	16% (7/44)	–
COSTANZI*	26% (11/43)	–
EINHORN <sup>a</sup> *	18% (7/38)	0% (0/21)
EINHORN <sup>b</sup> *	–	0% (0/32)
<b>Estudos Controlados</b>		
FUKUOKA**	31% (14/46)	6% (3/46)
SCHEEF**	100% (7/7)	0% (0/8)
* Ifosfamida dose 1,2 g/m <sup>2</sup> d x 5		
** Ifosfamida dose 2 para 4 g/m <sup>2</sup> d x 3-5		

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**Farmacodinâmica:**

O mesna é um agente detoxificante, e protege de maneira confiável ao prevenir os efeitos colaterais urotóxicos associados às oxazafosforinas. O princípio ativo mesna é um composto sintético de sulfidril, designado como sódio-2-mercaptoetano sulfonato. Sua fórmula molecular é C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NaO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>, e seu peso molecular é 164,18. Sua fórmula estrutural é: HS-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na<sup>+</sup>.

Investigações farmacológicas e toxicológicas amplas e extensivas mostraram que a mesna não possui uma farmacodinâmica intrínseca, e tem baixa toxicidade. A mesna é inerte do ponto de vista farmacológico e toxicológico quando administrada de forma sistêmica, e seus excelentes efeitos detoxificantes no trato urinário e na bexiga ocorrem devido à natureza de sua farmacocinética. De forma análoga ao sistema cisteína-cistina, o mesna é rapidamente oxidado em seu metabólito principal, dissulfeto de mesna (dimmesna). O dissulfeto de mesna permanece no compartimento intravascular, e é rapidamente eliminado pelos rins.

Nos rins, o dissulfeto de mesna é reduzido ao composto livre de tiol, mesna, que reage quimicamente com os metabólitos urotóxicos de oxazafosforina (acroleína e 4-hidroxi-ifosfamida), o que resulta em sua detoxificação. A primeira etapa no processo de detoxificação é a ligação do mesna ao metabólito 4-hidroxi-ifosfamida formando um metabólito não-urotóxico 4-sulfo etil ifosfamida. O mesna também se liga às ligações duplas da acroleína e dos outros metabólitos urotóxicos.

Em múltiplos estudos de escopo limitado sobre modelo de tumores de roedores ou xenografts humanos, usando vias de administração IV ou IP, o mesna em combinação com ifosfamida (com taxas de dose de até 20 vezes, com tratamentos únicos ou múltiplos) não demonstrou interferência com a eficácia antitumoral.

**Farmacocinética:**

O mesna é transformado rápida e facilmente através de auto-oxidação em seu metabólito principal, dissulfeto de mesna (dimesna). O dimesna permanece no compartimento intravascular, e é rapidamente transportado aos rins. No epitélio dos túbulos renais, o dimesna é reduzido ao composto livre de tiol, que então reage quimicamente na urina com os metabólitos tóxicos de oxazafosforina.

Em doses de 2 a 4 g/m<sup>2</sup>, a meia-vida da eliminação terminal da ifosfamida é de 4 a 8 horas. Como resultado, para manter níveis adequados de mesna na bexiga urinária durante a eliminação dos metabólitos urotóxicos de oxazafosforina, doses repetidas de mesna são necessárias.

**Regime IV-IV-IV**

Após administração intravenosa de uma dose de 800 mg, as meias-vidas de mesna e dimesna no sangue são 0,36 horas e 1,17 horas, respectivamente. Aproximadamente 32% e 33% da dose administrada é eliminada na urina em 24 horas na forma de mesna e dimesna, respectivamente. A maior parte da dose recuperada foi eliminada dentro de 4 horas. O mesna tem uma depuração plasmática de 1,23 L/hora/kg.

**Regime IV-oral-oral**

Após administração oral, a absorção ocorre no intestino delgado. As concentrações de pico médias de tiois livres na urina ocorrem entre 2 a 4 horas após a administração. Aproximadamente 25 ± 10% da dose administrada aparece como mesna livre na urina nas primeiras 4 horas.

A meia-vida do mesna variou entre 1,2 e 8,3 horas após a administração intravenosa mais doses orais de mesna. A biodisponibilidade urinária do mesna oral variou entre 45% e 79% da mesna administrada intravenosamente. A alimentação não afeta a disponibilidade urinária da mesna administrada oralmente. Aproximadamente 18% a 26% da dose combinada de mesna oral e intravenosa aparecem como mesna livre na urina. Em comparação com mesna administrado via intravenosa, o regime de administração intravenoso mais oral aumenta a exposição sistêmica (150%) e fornece uma excreção mais prolongada de mesna na urina durante um período de 24 horas. Aproximadamente 5% da dose de mesna é excretada durante o intervalo de 12 a 24 horas, em comparação a quantidades insignificantes em pacientes que receberam o regime IV. A fração da dose administrada de mesna que é excretada na urina independe da dose.

**Populações Especiais****Efeito do Gênero**

Uma análise foi conduzida em 4 voluntários do sexo masculino e quatro voluntárias do sexo feminino, nenhuma diferença na farmacocinética do plasma foi detectado.

**Pediatria e Geriatria**

Dados farmacocinéticos de mesna em pacientes pediátricos e geriátricos não estão disponíveis.

**Hepática e Insuficiência Renal**

Nenhum estudo clínico foi conduzido para avaliar o efeito da insuficiência hepática ou renal sobre a farmacocinética de mesna.

**Interação Medicamentosa**

Estudos clínicos de interações medicamentosas não têm sido conduzidos com mesna.

**4. CONTRAINDICAÇÕES**

Mesna é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade comprovada à mesna ou a compostos que contenham o grupo tiol.

**Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade comprovada à mesna ou a compostos que contenham o grupo tiol.**

**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

As reações alérgicas a mesna variando de hipersensibilidade leve a reações sistêmicas anafiláticas foram relatadas. Pacientes com doenças auto-imunes que foram tratados com ciclofosfamida e mesna pareciam ter uma maior incidência de reações alérgicas. A maioria desses pacientes receberam mesna via oral.

A prevenção da urotoxicidade com mesna deve ser adotada após orientação médica e uma cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios. Mesna comprimido deve ser substituído por mesna injetável em pacientes que apresentem vômitos, ou em pacientes tratados com irradiação de corpo inteiro em combinação com altas doses de ciclofosfamida.

Mesna foi desenvolvido como um agente para reduzir o risco de cistite hemorrágica induzida por ifosfamida. Tal fato não vai impedir ou atenuar alguma das outras reações adversas ou toxicidades associadas à terapia com ifosfamida.

Mesna não impede a cistite hemorrágica em todos os pacientes. Até 6% dos pacientes tratados com mesna desenvolveram hematúria (> 50 RBC hpf / ou grau 2 da OMS e acima). Por este motivo, uma amostra (pela manhã) da urina deve ser examinada para presença de hematúria (evidência microscópica de células vermelhas do sangue) por dia antes da terapia com ifosfamida. Quando mesna é dado com ifosfamida de acordo com a posologia recomendada e houver o desenvolvimento de hematúria, a redução ou descontinuação da terapia com ifosfamida pode ser adotada, dependendo da gravidade da hematúria.

A fim de reduzir o risco de hematúria, mesna deve ser administrada com cada dose de ifosfamida conforme descrito no item **Posologia**. Mesna não é eficaz na redução do risco de hematúria devido a outras patologias, tais como trombocitopenia.

**Testes laboratoriais**

O tratamento com mesna pode causar reações falso-positivas no teste de tiras reativas para corpos cetônicos e reações falso-positivas ou falso-negativas nos testes de tira reativa para eritrócitos na urina. A reação colorida para cetonas é roxo avermelhada ao invés de roxa, é menos estável, e desaparece imediatamente após adição de ácido acético glacial. Para determinar com exatidão a presença de eritrócitos na urina, recomenda-se a realização de microscopia urinária.

**Carcinogênese, Mutagênese e Prejuízo da Fertilidade**

Carcinogênese: estudos de longa duração em animais não têm sido conduzidos para avaliar o potencial carcinogênico de mesna.

Mutagênese: mesna não foi genotóxico no ensaio in vitro de teor de mutagenicidade bacteriano Ames, no ensaio de aberrações cromossômicas de linfócitos de mamíferos ou no ensaio de micronúcleos em ratos.

Prejuízo da fertilidade: estudos sobre a fertilidade masculina ou feminina não foram conduzidos. Nenhum sinal de toxicidade para os órgãos reprodutivos do sexo masculino ou feminino foram observados em seis meses de estudos em ratos por via oral (em doses até 2000 mg/kg/dia) ou 29 semanas de estudos em cães por via oral (520 mg/kg/dia) ambos os estudos de cerca de 10 vezes superiores à dose humana máxima recomendada em um área de superfície corpórea.

### Gravidez

Como mesna é usado como um agente detoxificante no contexto do tratamento citostático com oxazafosforinas, seu uso durante a gravidez e lactação é regido pelos critérios para este tipo de terapia citostática.

Gravidez e lactação são contraindicações para o tratamento citostático, e, conseqüentemente, é pouco provável a utilização de mesna sob estas circunstâncias.

No caso de uma paciente ser submetida à terapia com oxazafosforinas durante a gestação, deve-se administrar mesna. Estudos de reprodução foram realizados em ratos e coelhos em doses orais de 1000 mg/kg em coelhos e 2000 mg/kg em ratos (aproximadamente 10 vezes da dose total IV-oral-oral máxima recomendada diariamente em humanos na área de superfície corpórea) e não revelaram nenhuma evidência de dano ao feto devido à mesna. No entanto, não há dados adequados nem estudos bem controlados com mulheres grávidas. Estudos em animais não mostraram evidências de efeitos embriotóxicos ou teratogênicos do mesna. Uma vez que os estudos reprodutivos em animais nem sempre prevêm a resposta em humanos, este medicamento deve ser usado na gravidez somente em caso de extrema necessidade.

### Lactação

Não se sabe se mesna ou dimesna é excretado no leite materno. Já que muitos medicamentos são excretados no leite materno e devido ao potencial para reações adversas de mesna em lactantes, deve-se tomar uma decisão quanto à descontinuação da lactação ou do medicamento, levando-se em conta a importância do medicamento para mãe.

### Uso Geriátrico

Os estudos clínicos de mesna não incluíram números suficientes de sujeitos com idade de 65 anos e sobre a determinação se eles respondem diferentemente de sujeitos mais jovens. Em geral, a seleção da dose para um paciente idoso deve ser cautelosa, refletindo a maior frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca e doenças concomitantes ou outra terapia medicamentosa. No entanto, a proporção de ifosfamisa a mesna deve permanecer inalterada.

### Categoria de risco na gravidez: B

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os efeitos sistêmicos das oxazafosforinas não são afetados pelo mesna. Em estudos clínicos foram demonstrados que doses altas de mesna não diminuem a toxicidade aguda, subaguda, atividade leucocitária e a eficácia imunossupressora das oxazafosforinas. Estudos em animais com ifosfamida e ciclofosfamida em diversos tipos de tumores também demonstraram que mesna não interfere com a sua atividade antineoplásica. Mesna também não afeta a eficácia antineoplásica de outros citostáticos (p. ex. adriamicina, BCNU, metotrexato, vincristina), nem o efeito terapêutico de outras drogas como os glicídios digitálicos.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mesna deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C e protegido da luz.

**Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade:** vide embalagem.

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### Características físicas e organolépticas

Solução injetável límpida, incolor a levemente rosa com odor característico.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Três injeções intravenosas ao dia, cada uma delas correspondendo a 20% da dose de oxazafosforina (ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida) empregada no tratamento. A primeira injeção é administrada ao mesmo tempo que a oxazafosforina, a segunda 4 horas mais tarde e a última 8 horas depois da administração da oxazafosforina.

Exemplo:

	Oxazafosforina (ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida)	mesna
8:00 h	1000 mg	200 mg (2 mL)
12:00 h	-	200 mg (2 mL)
16:00 h	-	200 mg (2 mL)

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Mesna raramente ocasiona efeitos colaterais se empregado corretamente. Somente quando se ultrapassa a dose individual de 60 mg/kg de peso corpóreo podem ocorrer náuseas, vômitos e diarreia.

Estes efeitos nem sempre podem ser diferenciados, com toda segurança, daqueles normalmente causados pelas oxazafosforinas.

Dados sobre as reações adversas de mesna estão disponíveis de quatro estudos de fase I em que dose única IV em bolus de 600-1200 mg de mesna injetável sem quimioterapia concomitante foram administrados em um total de 53 sujeitos e doses orais únicas de 600-2400 mg de mesna comprimidos foram administrados a um total de 82 sujeitos.

Os efeitos secundários mais frequentemente reportados (observado em dois ou mais pacientes) em pacientes que receberam doses únicas de mesna IV foram dor de cabeça, reações no local da injeção, rubor, tonturas, náuseas, vômitos, sonolência, diarreia, anorexia, febre, faringite, hiperestesia, sintomas semelhantes ao da gripe e tosse. Entre os pacientes que receberam dose única de 1200 mg em solução oral, calafrios, dor lombar, prurido, conjutivite, e artralgia também foram relatadas. Em dois estudos fase I múltipla dose onde os pacientes receberam somente mesna comprimidos ou mesna injetável seguido de repetidas doses de mesna comprimido, flatulência e rinite também foram relatadas. Além disso, constipação foi relatada por pacientes que receberam doses repetidas de mesna IV.

Considerando que mesna é usado em combinação com ifosfamida ou ifosfamida contendo regimes de quimioterapia, é difícil distinguir as reações que podem ser devido a mesna daquelas causadas pelos agentes citotóxicos administrados concomitantemente.

As reações adversas associadas com a administração de mesna IV ou oral (regimes de mesna IV-IV-IV e IV-oral-oral) em quatro estudos controlados, nos quais os pacientes receberam ifosfamida ou ifosfamida contendo regimes de quimioterapia, estão apresentados a seguir:

Reação muito comum (>1/10):

- Distúrbios gastrintestinais: náusea, vômito, constipação, dor abdominal;
- Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo: leucopenia, trombocitopenia, anemia, granulocitopenia;
- Distúrbios gerais e condições no local da administração: exaustão, astenia;
- Distúrbios gerais e condições no local da administração: febre;
- Distúrbios do metabolismo e nutrição: anorexia;
- Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: alopecia;
- Distúrbios do sistema nervoso: sonolência (para regime de mesna IV-oral-oral).

Reação comum (> 1/100 e < 1/10):

- Distúrbios respiratórios: dispneia, dor no peito, pneumonia;
- Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo: hipocalcemia, hematúria;
- Distúrbios gastrintestinais: diarreia, dispepsia;
- Distúrbios do sistema nervoso: tontura, cefaleia, sonolência (para regime de mesna IV-IV-IV), ansiedade, confusão, insônia;
- Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: aumento da transpiração, edema, edema periférico, edema facial, palidez;
- Distúrbios do tecido conjuntivo e musculoesquelético: dor nas costas;
- Distúrbios gerais e condições no local da administração: reações no local da injeção;
- Distúrbios respiratórios: tosse;
- Distúrbios vasculares: hipotensão, taquicardia (para regime de mesna IV-oral-oral);
- Distúrbios hidroeletrólíticos: desidratação;
- Distúrbios vasculares: rubor (para regime de mesna IV-oral-oral).

Reação Incomum (> 1/1000 e < 1/100)

- Distúrbios vasculares: taquicardia (para regime de mesna IV-IV-IV);
- Distúrbios vasculares: rubor (para regime de mesna IV-IV-IV).

Reações alérgicas, diminuição da contagem de plaquetas associado com reações alérgicas, hipertensão, hipotensão, aumento da frequência cardíaca, aumento das enzimas hepáticas, reações no local da injeção (incluindo dor e eritema), dores nos membros, mal-estar, mialgia, elevação do segmento ST, taquicardia e taquipnéia foram relatados na vigilância pós-comercialização.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária-NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

Não é conhecido nenhum antídoto específico para o mesna. As doses orais de 6,1 e 4,3 g/kg foram letais para camundongos e ratos, respectivamente. Estas doses são aproximadamente 15 e 22 vezes do máximo recomendado da dose humana em uma área de superfície corpórea. A morte foi precedida por diarreia, tremores, convulsões, dispneia e cianose.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## II) DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.1637.0070

Farm. Resp.: Eliza Yukie Saito - CRF-SP nº 10.878

Registrado por:

**Blau Farmacêutica S.A.**

CNPJ 58.430.828/0001-60

Rodovia Raposo Tavares km 30,5 - nº 2833 – Prédio 100

CEP 06705-030 – Cotia – SP

Indústria Brasileira

[www.blau.com.br](http://www.blau.com.br)

Fabricado por:

**Blau Farmacêutica S.A.**

CNPJ 58.430.828/0005-93

Rodovia Raposo Tavares km 30,5 - nº 2833 – Prédio 200

CEP 06705-030 – Cotia – SP

Indústria Brasileira



**Venda sob prescrição médica.**

**Uso restrito a hospitais**

7000230-07