

MITEXAN
(mesna)

Baxter Hospitalar Ltda.

Comprimido revestido 400 mg: embalagens com 20 comprimidos.

Comprimido revestido 600 mg: embalagens com 20 comprimidos.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

MITEXAN
mesna

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido 400 mg: embalagens com 20 comprimidos.
Comprimido revestido 600 mg: embalagens com 20 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de **MITEXAN** 400 mg contém:

mesna.....400 mg

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, amido, iodopovidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e simeticona.

Cada comprimido revestido de **MITEXAN** 600 mg contém:

mesna.....600 mg

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, amido, iodopovidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e simeticona.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

MITEXAN (mesna) é usado na prevenção da toxicidade urotelial, incluindo cistite hemorrágica, micro-hematúria e macro-hematúria, em pacientes tratados com ifosfamida e ciclofosfamida em doses consideradas urotóxicas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos comparando os regimes de administração recomendados de mesna oral e intravenoso demonstraram $\leq 5\%$ de incidência de hematúria graus 3 e 4. O Estudo D07093-0018 foi um estudo aberto, randomizado, cruzado de duas vias que comparou três doses IV com uma dose IV inicial, seguidas de duas doses orais de mesna em pacientes com câncer tratados com ifosfamida em doses entre 1,2 e 2,0 g/m² durante 3 a 5 dias. O estudo MED504 foi um estudo randomizado e multicêntrico em pacientes com câncer, que receberam doses de 2,0 mg/m² de ifosfamida durante 5 dias. Em ambos os estudos, o desenvolvimento de hematúria graus 3 e 4 foi o parâmetro de avaliação de eficácia primária deste estudo. A porcentagem de pacientes que desenvolveu hematúria em cada um destes estudos é apresentada na Tabela abaixo:

Porcentagem de Pacientes que receberam MITEXAN (mesna) e desenvolveram hematúria graus 3 ou 4		
Estudo	Regime de Administração de MITEXAN (mesna)	
	Regime IV Padrão (número de pacientes)	Regime IV + Oral (número de pacientes)
D07093-0018	0% (0/30)	3,6% (1/28)
MED504	3,7% (1/27)	4,3% (1/23)

O estudo farmacocinético com cruzamento suporta a baixa incidência da hematúria grau 3 ou 4 com regimes de administração recomendadas de mesna oral ou intravenoso usado nos dois estudos controlados.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica:

O **MITEXAN** (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 C₂H₅NaO₃S₂, e seu peso molecular é 164,18. Sua fórmula estrutural é: HS-CH₂-CH₂SO₃-Na⁺

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 (dimesna). 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 i.v. ou i.p., 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/m², 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 $25 \pm 10\%$ 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 i.v. 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 **MITEXAN** (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 **MITEXAN** (mesna).

Interação Medicamentosa

Estudos clínicos de interações medicamentosas não têm sido conduzidos com **MITEXAN** (mesna).

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

MITEXAN (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.

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

Testes laboratoriais

O tratamento com **MITEEXAN** (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 **MITEEXAN** (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 **MITEEXAN** 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 **MITEEXAN** (mesna) sob estas circunstâncias.

No caso de uma paciente ser submetida à terapia com oxazafosforinas durante a gestação, deve-se administrar **MITEEXAN** (mesna).

Estudos de reprodução foram realizados em ratos e coelhos em doses orais de 1000mg/kg em coelhos e 2000mg/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 **MITEEXAN** (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 Pediátrico

Segurança e eficácia de **MITEEXAN** (mesna) comprimidos revestidos não foi estabelecida.

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 ifosfamida a mesna deve permanecer inalterada.

Categoria "B" de risco na gravidez.

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

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os efeitos sistêmicos das oxazafosforinas não são afetados pelo **MITEEXAN** (mesna). Em estudos clínicos foi demonstrado que doses altas de **MITEEXAN** (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 **MITEEXAN** (mesna) não interfere com a sua atividade antineoplásica.

MITEEXAN (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.

A alimentação não influencia a absorção ou a eliminação urinária de **MITEEXAN** (mesna).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente (15°C-30°C) em sua embalagem original. Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 60 meses após a data de fabricação impressa na embalagem do produto.

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.

MITEEXAN (mesna) é um comprimido revestido branco, oblongo, biconvexo com sulco divisional.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Deve-se administrar mesna em quantidade suficiente para proteger o paciente dos efeitos urotóxicos das oxazafosforinas.

A duração do tratamento com mesna deve ser igual ao tratamento com oxazafosforinas mais o tempo levado para a concentração dos metabólitos da oxazafosforina cair a níveis não tóxicos. Isto ocorre normalmente 8 a 12 horas após o final da terapia com oxazafosforinas, mas pode variar de acordo com o esquema posológico da oxazafosforina. Ao calcular-se a dose de mesna, esta deve ser arredondada para baixo, para o comprimido de dosagem mais próxima. A excreção urinária deve ser mantida em 100 mL/hora (como é necessário para o tratamento com oxazafosforinas) e a urina monitorizada com relação à hematuria e proteinúria durante o período de tratamento.

Comparada com a administração intravenosa, a biodisponibilidade total da mesna na urina após administração oral é de aproximadamente 50% e o início da excreção urinária sofre um atraso de até 2 horas e é mais prolongado do que com a administração intravenosa.

Para terapia intermitente com oxazafosforinas:

MITEKAN (mesna) comprimidos deve ser administrado na dose de 40% da dose (em peso) de oxazafosforina. Ao calcular-se a dose de mesna, esta deve ser arredondada para baixo, para o comprimido de dosagem mais próxima. A administração oral de **MITEKAN** (mesna) deve ser realizada 2 horas antes da administração da oxazafosforina e repetida após 2 e 6 horas.

Por exemplo:

	- 2 horas	0 hora	2 horas	6 horas
Oxazafosforina	-	1g I.V.	-	-
MITEKAN (mesna)	400mg V.O.	-	400mg V.O.	400mg V.O.

Alternativamente, pode-se administrar uma dose inicial intravenosa de mesna (20% da dose (em peso) de oxazafosforina) junto com a dose de oxazafosforina. Nesse caso, a administração de **MITEKAN** (mesna) comprimidos deve ser feita 2 e 6 horas após a administração intravenosa de oxazafosforina.

Por exemplo:

	0 hora	2 horas	6 horas
Oxazafosforina	1g I.V.	-	-
MITEKAN (mesna)	200mg I.V.	400mg V.O.	400mg V.O.

Para terapias com ifosfamida e mesna em infusão de 24 horas:

MITEKAN (mesna) comprimidos deve ser administrado na dose de 40% da dose (em peso) de ifosfamida. A administração deve ser feita ao término da infusão e repetida após 2 e 6 horas. Ao calcular-se a dose de mesna, esta deve ser arredondada para baixo, para o comprimido de dosagem mais próxima.

Por exemplo:

	0 hora	0-24 horas	24 horas	26 horas	30 horas
Ifosfamida	-	Infusão de 5g/m ²	-	-	-
MITEKAN (mesna)	1g/m ² I.V.	Infusão de 5g/m ²	2g/m ² V.O.	2g/m ² V.O.	2g/m ² V.O.

Para terapias com ifosfamida em infusão contínua:

MITEKAN (mesna) comprimidos deve ser administrado na dose de 40% da dose (em peso) de ifosfamida administrada nas últimas 24 horas de infusão após o término desta e repetida após 2 e 6 horas. Ao calcular-se a dose de mesna, esta deve ser arredondada para baixo, para o comprimido de dosagem mais próxima.

Por exemplo:

	Dia 1		Dia 2	Dia 3		Dia 4	
	0 hora	0-24 horas	0-24 horas	0-24 horas	24 horas	2 horas	6 horas
Ifosfamida	-	Infusão de 2g/m ²	Infusão de 2g/m ²	Infusão de 2g/m ²	-	-	-
MITEKAN (mesna)	0,4g/m ² I.V.	Infusão de 2g/m ²	Infusão de 2g/m ²	Infusão de 2g/m ²	0,8g/m ² V.O.	0,8g/m ² V.O.	0,8g/m ² V.O.

Doses maiores de mesna podem ser administradas se ocorrer toxicidade urotelial.

- Crianças

Em crianças pode ser necessário diminuir o intervalo entre as doses e/ou aumentar o número de doses individuais. Este esquema protege as crianças, que geralmente tem micção mais freqüente.

- Pacientes de alto risco

Pacientes que tiveram o urotélio danificado em tratamentos prévios com oxazafosforinas ou irradiação pélvica, ou que não são protegidos adequadamente por **MITEKAN** (mesna) na dose padronizada, como, por exemplo, pacientes com histórico de doença do trato urinário: a dose de 40% da dose de oxazafosforina deve ser administrada em intervalos menores do que 4 horas e/ou número de doses aumentado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

MITEKAN (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 **MITEXAN** (mesna) estão disponíveis de quatro estudos de fase I em que dose única IV em bolus de 600-1200 mg de **MITEXAN** (mesna) injetável sem quimioterapia concomitante foram administrados em um total de 53 sujeitos e doses orais únicas de 600-2.400 mg de **MITEXAN** (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 **MITEXAN** (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 1200mg 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 **MITEXAN** comprimidos ou **MITEXAN** injetável seguido de repetidas doses de **MITEXAN** comprimido, flatulência e rinite também foram relatadas. Além disso, constipação foi relatada por pacientes que receberam doses repetidas de **MITEXAN** 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 **MITEXAN** 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 gastrointestinais: 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: dispnéia, dor no peito, pneumonia;
- Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo: hipocalemia, hematúria;
- Distúrbios gastrointestinais: diarreia, dispepsia;
- Distúrbios do sistema nervoso: tontura, cefaléia, 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 caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em 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 **MITEXAN** (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, dispnéia e cianose.

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

DIZERES LEGAIS:

Reg. MS nº 1.0683.0170
Farm. Resp.: Jônia Gurgel Moraes
CRF-SP nº 10.616

Importado por:

Baxter Hospitalar Ltda.
Rua Henri Dunant, 1.383
Torre B, 12º andar, conj 1201 e 1204 – São Paulo – SP – Brasil.
C.N.P.J.: 49.351.786/0001-80

Fabricado por:

Temmler Pharma GmbH & Co. KG

Marburg – Alemanha

MITEXAN é marca de Baxter Healthcare S/A
Baxter é marca de Baxter International Inc.

SAC - Serviço de Atendimento ao Consumidor
Tel.: 08000125522
www.baxter.com.br

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 25/03/2015.



Histórico de Alterações de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/02/2015	0125442/15-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12					Inclusão inicial	VPS	Comprimido revestido 400 mg: embalagens com 20 comprimidos. Comprimido revestido 600 mg: embalagens com 20 comprimidos.
25/03/2015	NA	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula - RDC 60/12					Dizeres Legais	VPS	Comprimido revestido 400 mg: embalagens com 20 comprimidos. Comprimido revestido 600 mg: embalagens com 20 comprimidos.

MITEXAN
(mesna)

Baxter Hospitalar Ltda.

Solução injetável 100mg/mL: embalagem com 10 ampolas de 4 mL.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

MITEXAN
mesna

APRESENTAÇÕES

Solução injetável 100mg/mL: Embalagem com 10 ampolas de 4 mL.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola contém:

mesna..... 400 mg
veículo q.s.p. 4 mL
Excipientes: edetato dissódico, hidróxido de sódio, água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Prevenção de toxicidade das oxazafosforinas ao nível das vias urinárias. A administração concomitante de **MITEXAN** (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/m² 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) desenvolveu hematúria (<50 RBC/hpf ou macro-hematúria) (Morgan, Einhorn, Constanzi). Em contraste, nenhum dos pacientes que recebeu **MITEXAN** (mesna) Injeção junto com esta dose de ifosfamida desenvolveu hematúria (Einhorn, b). Em dois estudos randomizados (Fukuoka, Scheef), doses mais altas de ifosfamida, entre 2 e 4 g/m² administrados durante 3 a 5 dias produziram hematúria em 31% a 100% dos pacientes. Quando **MITEXAN** (mesna) foi administrado junto com estas doses de ifosfamida, a incidência de hematúria foi menor que 7%.

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica:

O **MITEXAN** (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 sulfidrina, designado como sódio-2-mercaptoetano sulfonato. Sua fórmula molecular é C₂H₅NaO₃S₂, e seu peso molecular é 164,18. Sua fórmula estrutural é: HS-CH₂-CH₂SO₃-Na⁺

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 (dimesna). 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 i.v. ou i.p., 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/m², 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 tióis 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 i.v. 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 **MITEXAN** (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 **MITEXAN** (mesna).

Interação Medicamentosa

Estudos clínicos de interações medicamentosas não têm sido conduzidos com **MITEXAN** (mesna).

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

MITEXAN (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.

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

Testes laboratoriais

O tratamento com **MITEXAN** (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 **MITEXAN** (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 **MITEXAN** 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 **MITEXAN** (mesna) sob estas circunstâncias.

No caso de uma paciente ser submetida à terapia com oxazafosforinas durante a gestação, deve-se administrar **MITEXAN** (mesna). Estudos de reprodução foram realizados em ratos e coelhos em doses orais de 1000mg/kg em coelhos e 2000mg/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 **MITEXAN** (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 ifosfamida a mesna deve permanecer inalterada.

Categoria "B" de risco na gravidez.

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 **MITEXAN** (mesna). Em estudos clínicos foi demonstrado que doses altas de **MITEXAN** (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 **MITEXAN** (mesna) não interfere com a sua atividade antineoplásica.

MITEXAN (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

Conservar o produto em temperatura ambiente (15°C-30°C) em sua embalagem original. Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 60 meses após a data de fabricação impressa na embalagem do produto.

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.

Solução estéril, apirrogênica, límpida e incolor em ampolas de vidro incolor.

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 endovenosas 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)	MITEXAN (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

MITEXAN (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 **MITEXAN** (mesna) estão disponíveis de quatro estudos de fase I em que dose única IV em bolus de 600-1200 mg de **MITEXAN** (mesna) injetável sem quimioterapia concomitante foram administrados em um total de 53 sujeitos e doses orais únicas de 600-2.400 mg de **MITEXAN** (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 **MITEXAN** (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 1200mg 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 **MITEXAN** comprimidos ou **MITEXAN** injetável seguido de repetidas doses de **MITEXAN** comprimido, flatulência e rinite também foram relatadas. Além disso, constipação foi relatada por pacientes que receberam doses repetidas de **MITEXAN** 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 **MITEXAN** 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 gastrointestinais: 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: dispnéia, dor no peito, pneumonia;
- Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo: hipocalemia, hematúria;
- Distúrbios gastrointestinais: diarreia, dispepsia;
- Distúrbios do sistema nervoso: tontura, cefaléia, 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 hidroeletrólitos: 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 caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em 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 **MITEXAN** (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, dispnéia e cianose.

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

III - DIZERES LEGAIS:

Reg. MS nº 1.0683.0170

Farm. Resp.: Jônia Gurgel Moraes

CRF-SP nº 10.616

Importado por:

Baxter Hospitalar Ltda.

Rua Henri Dunant, 1.383

Torre B, 12º andar, conj 1201 e 1204 – São Paulo – SP – Brasil.

C.N.P.J.: 49.351.786/0001-80

Fabricado por:

Baxter Oncology GmbH

Kantstrasse 2 – D-33790 Halle/Westfalen – Alemanha

MITEXAN é marca de Baxter Healthcare S/A

Baxter é marca de Baxter International Inc.

SAC - Serviço de Atendimento ao Consumidor

Tel.: 08000125522

www.baxter.com.br

Uso restrito a hospitais.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 25/03/2015.



Histórico de Alterações de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/02/2015	0125442/15-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12					Inclusão inicial	VPS	Solução injetável 100mg/mL: embalagem com 10 ampolas de 4 mL
25/03/2015	NA	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula - RDC 60/12					Dizeres Legais	VPS	Solução injetável 100mg/mL: embalagem com 10 ampolas de 4 mL.