

MITEXAN
(mesna)

Baxter Hospitalar Ltda.

Comprimido revestido 400 mg: Embalagens com 20 comprimidos.

Comprimido revestido 600 mg: embalagens com 20 comprimidos.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

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.

II) 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 MITEKAN (mesna) e desenvolveram hematúria graus 3 ou 4		
Regime de Administração de MITEKAN (mesna)		
Estudo	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 **MITEKAN** (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-CH₂-SO₃-Na⁺

Investigações farmacológicas e toxológicas 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 xenógrafos 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 e 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.

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio.

Atenção: Contém Lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/ comprimido revestido.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do

seu médico ou cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade ao **MITEXAN** (mesna) após a administração de **MITEXAN** (mesna) como uroprotetor. Estes incluem vários sintomas da pele e do tecido subcutâneo.

Além disso, foram relatados casos de reações cutâneas e mucosas bolhosas e ulcerativas graves. Algumas reações foram consideradas consistentes com Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica ou eritema exudativo multiforme.

Em alguns casos, as reações cutâneas foram acompanhadas por um ou mais outros sintomas, como:

- Febre.
- Sintomas cardiovasculares (hipotensão, em alguns casos relatados como refratários a fluidos, taquicardia, sinais de ECG consistentes com perimiocardite e/ou hipertensão).
- Sinais consistentes com insuficiência renal aguda.
- Sintomas pulmonares (hipóxia, dificuldade respiratória, broncoespasmo, taquipnéia, tosse e/ou expectoração com sangue).
- Anormalidades hematológicas (sinais laboratoriais de coagulação intravascular disseminada, leucopenia, eosinofilia, linfopenia, trombocitopenia e/ou pancitopenia).
- Aumento das enzimas hepáticas.
- Náuseas, vômitos, dor nas extremidades, artralgia, mialgia, mal-estar, estomatite e conjuntivite.

Algumas reações foram apresentadas como anafilaxia.

Febre acompanhada, por exemplo, por hipotensão, mas nenhuma manifestação cutânea também foi relatada.

Reações graves, bem como reações menores foram relatadas com o uso de **MITEXAN** (mesna) em regimes para tratar doenças autoimunes sistêmicas graves e malignidade.

Na maioria dos casos, as reações ocorreram durante ou após a primeira ocasião de tratamento ou após várias semanas de exposição ao **MITEXAN** (mesna). Em outros casos, a reação inicial foi observada somente após vários meses de exposição.

Em muitos casos, os sintomas aparecem no dia da exposição, com tendência a intervalos mais curtos após as exposições subsequentes.

Em alguns pacientes, a ocorrência e / ou gravidade da reação pareceu variar com a dose administrada.

A recorrência das reações, em alguns casos com gravidade crescente, foi relatada com a reexposição. No entanto, em alguns casos, a reação não se repetiu com a reexposição.

Alguns pacientes com história de reação apresentaram resultados positivos de testes cutâneos de tipo retardado. No entanto, uma reação retardada negativa não exclui a hipersensibilidade ao **MITEXAN** (mesna). Reações positivas de teste cutâneo de tipo imediato ocorreram em pacientes, independentemente da exposição anterior à **MITEXAN** (mesna) ou história de reações de hipersensibilidade, e podem estar relacionadas à concentração da solução de **MITEXAN** (mesna) usada para o teste.

Os prescritores devem:

- Estar ciente do potencial para tais reações e que as reações podem piorar com a reexposição e podem, em alguns casos, ser fatais.
- Estar ciente de que as reações de hipersensibilidade à **MITEXAN** (mesna) foram interpretadas como semelhantes ao quadro clínico de sepse e, em pacientes com doenças autoimunes, como uma exacerbação da doença subjacente.

Compostos de tiol:

MITEXAN (mesna) é um composto tiol, isto é, um composto orgânico contendo um grupo sulfidril (SH). Os compostos de tiol apresentam algumas semelhanças em seu perfil de reações adversas, incluindo o potencial de provocar reações cutâneas graves. Exemplos de drogas que são compostos de tiol incluem amifostina, penicilamina e captopril.

Não está claro se os pacientes que experimentaram uma reação adversa a esse medicamento apresentam risco aumentado de apresentar quaisquer reações ou reações semelhantes a outro composto de tiol. No entanto, ao considerar o uso subsequente de outro composto de tiol em tais pacientes, a possibilidade de um risco aumentado deve ser levada em consideração.

MITEXAN (mesna) não previne a cistite hemorrágica em todos os pacientes. Os pacientes devem ser monitorados adequadamente.

O débito urinário suficiente deve ser mantido, conforme necessário para o tratamento com oxazafosforina.

Os comprimidos de **MITEXAN** (mesna) contêm lactose. Isso deve ser levado em consideração ao usar os comprimidos em pacientes com intolerância à lactose, má absorção de glicose-galactose ou intolerância à galactose.

As reações alérgicas a mesna variando de hipersensibilidade leve a reações sistêmicas anafiláticas foram relatadas. Pacientes com doenças autoimunes 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 em testes de urina à base de nitroprussiato de sódio (incluindo testes de fita reagente) para corpos cetônicos. A adição de ácido acético glacial pode ser usada para diferenciar entre um resultado falso positivo (cor vermelho-cereja que desbota) e um resultado positivo verdadeiro (cor vermelho-violeta que se intensifica).

O tratamento com **MITEXAN** (mesna) pode causar reações falso-positivas nos testes de triagem de urina baseados em reagentes de Tillman para ácido ascórbico.

Em estudos de farmacocinética em voluntários saudáveis, os valores da creatina fosfoquinase (CPK) sérica foram mais baixos em amostras colhidas 24 horas após a dosagem de mesna do que em amostras pré-dosagem. Embora os dados disponíveis sejam insuficientes para determinar a causa desse fenômeno, pode ser considerado que representa uma interferência significativa com testes de CPK enzimáticos dependentes de tiol (por exemplo, N-acetilcisteína).

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 uma área de superfície corpórea).

Gravidez

Como **MITEXAN** (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 **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 Pediátrico

Segurança e eficácia de **MITEXAN** (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.

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.

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

Mesna é incompatível in vitro com cisplatina, carboplatina e mostarda nitrogenada.

A mistura de mesna e epirrubicina leva à inativação da epirrubicina e deve ser evitada.

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 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.

MITEXAN (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 hematúria 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:

MITEXAN (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 **MITEXAN** (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.	-	-
MITEXAN (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 **MITEXAN** (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.	-	-

MITEXAN (mesna)	200mg I.V.	400mg V.O.	400mg V.O.
------------------------	------------	------------	------------

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

MITEXAN (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	-	-	-
MITEXAN (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:

MITEXAN (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	-	-	-
MITEXAN (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 frequente.

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 **MITEXAN** (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

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, conjuntivite, e artralgia também foram relatadas. Em dois estudos fase I múltipla dose onde os pacientes receberam somente **MITEXAN** (mesna) comprimidos ou **MITEXAN** (mesna) injetável seguido de repetidas doses de **MITEXAN** (mesna) comprimido, flatulência e rinite também foram relatadas. Além disso, constipação foi relatada por pacientes que receberam doses repetidas de **MITEXAN** (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 **MITEXAN** (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 hidroeletrolíticos: 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 taquipneia foram relatados na vigilância pós-comercialização.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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, dispneia e cianose.

Relatórios de overdose inadvertida e observações de um estudo de tolerabilidade de dose alta em voluntários saudáveis mostraram que, em adultos, doses únicas na faixa de aproximadamente 4g a 7g de mesna podem causar sintomas como náusea, vômito, dor abdominal/ cólica, diarreia, cefaleia, fadiga, dores nos membros e articulações, erupção na pele, rubor, hipotensão, bradicardia, taquicardia, parestesia, febre e broncoespasmo.

Uma taxa acentuadamente elevada de náuseas, vômitos e diarreia também foi encontrada em pacientes tratados com oxazafosforina recebendo ≥ 80 mg de mesna por kg por dia por via intravenosa em comparação com pacientes recebendo doses mais baixas ou apenas tratamento de hidratação.

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

III) DIZERES LEGAIS

Produzido por:

Baxter Oncology GmbH

Kantstrasse 2 – D-33790 Halle/Westfalen – Alemanha

Importado e Registrado por:

Baxter Hospitalar Ltda.

Av. Engº Eusébio Stevaux, 2.555 – São Paulo/SP – Brasil.

CNPJ: 49.351.786/0002-61

SAC: 0800 012 5522

www.baxter.com.br

Registro: 1.0683.0170

Baxter e Mitexan são marcas da Baxter International Inc ou de suas subsidiárias.

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 02/12/2025.



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
02/12/2025	N/A	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Contraindicações Posologia e Modo de Usar	VPS	100 MG/ML SOL INJ CT 10 AMP VD TRANS X 4 ML 400 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 600 MG COM REV CT BL AL PLAS
22/10/2024	1451236/24-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres Legais	VPS	100 MG/ML SOL INJ CT 10 AMP VD TRANS X 4 ML 400 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 600 MG COM REV CT BL AL PLAS
21/07/2021	2845063211	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Contraindicações; Advertências e Precauções; Interações Medicamentosas; Cuidados de Armazenamento do Medicamento; Reações Adversas; Superdose; Dizeres Legais	VPS	100 MG/ML SOL INJ CT 10 AMP VD TRANS X 4 ML 400 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 600 MG COM REV CT BL AL PLAS
12/10/2017	2107559170	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres Legais	VPS	100 MG/ML SOL INJ CT 10 AMP VD TRANS X 4 ML 400 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 600 MG COM REV CT BL AL PLAS

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
25/03/2015	0262008151	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres Legais	VPS	100 MG/ML SOL INJ CT 10 AMP VD TRANS X 4 ML 400 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20
10/02/2015	0125442151	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão inicial	VPS	100 MG/ML SOL INJ CT 10 AMP VD TRANS X 4 ML 400 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20

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 líquidos, 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) IV (número de pacientes)
Estudos Não Controlados		
MORGAN*	16% (7/44)	—
COSTANZI*	26% (11/43)	—
EINHORN ^a *	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		

A eficácia clínica de **MITEXAN** (mesna) foi avaliada como um agente para prevenir efeitos colaterais durante o tratamento citostático urotóxico com ciclofosfamida, ifosfamida e oxazafosforinas. Um estudo randomizado em 20 pacientes com câncer foi realizado para testar a eficácia clínica do sulfonato de sódio-2-mercaptoetano (mesna) como um agente para prevenir os efeitos colaterais urotóxicos (em particular, cistite hemorrágica) durante a terapia citostática com ciclofosfamida, oxazafosforinas e ifosfamida. Onze pacientes receberam mesna IV e nove pacientes receberam um tratamento padrão. A frequência de micro hematúria foi significativamente menor nos pacientes que receberam mesna. Uma ligeira micro hematúria foi observada em um paciente. Com o tratamento padrão, todos os nove pacientes que receberam a terapia de agente único com ifosfamida ou ciclofosfamida tiveram hematúria e três deles apresentaram macro hematúria. Mesna permite o controle da urotoxicidade após o uso de oxazafosforinas. A eficácia da terapia citostática não é diminuída de nenhuma forma. É recomendada uma dose diária de mesna 60% (p/p) da dose ifosfamida ou ciclofosfamida. Esta dose deve ser dividida em três frações iguais. A primeira administração deve ser

administrada concomitantemente com o agente citostático e as duas subsequentes administrações em 4 e 8 horas após a administração do agente citostático.¹

Referências Bibliográficas:

Scheef W, Klein HO, Brock N. Controlled clinical studies with an antidote against the urotoxicity of oxazafosporines: Preliminary results. Cancer Treat Rep 1979;63(3):501-505.

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 $C_2H_5NaO_3S_2$, e seu peso molecular é 164,18. Sua fórmula estrutural é: $HS-CH_2 - CH_2SO_3^-Na^+$.

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 xenógrafos 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 e 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.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**Hipersensibilidade**

Foram notificadas reações de hipersensibilidade ao **MITEXAN** (mesna) após a administração de **MITEXAN** (mesna) como urotetor. Estes incluem vários sintomas da pele e do tecido subcutâneo.

Além disso, foram relatados casos de reações cutâneas e mucosas bolhosas e ulcerativas graves. Algumas reações foram consideradas consistentes com Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica ou eritema exudativo multiforme.

Em alguns casos, as reações cutâneas foram acompanhadas por um ou mais outros sintomas, como:

- Febre.

- Sintomas cardiovasculares (hipotensão, em alguns casos relatados como refratários a fluidos, taquicardia, sinais de ECG consistentes com perimiocardite e/ou hipertensão).
- Sinais consistentes com insuficiência renal aguda.
- Sintomas pulmonares (hipóxia, dificuldade respiratória, broncoespasmo, taquipneia, tosse e/ou expectoração com sangue).
- Anormalidades hematológicas (sinais laboratoriais de coagulação intravascular disseminada, leucopenia, eosinofilia, linfopenia, trombocitopenia e/ou pancitopenia),
- Aumento das enzimas hepáticas.
- Náuseas, vômitos, dor nas extremidades, artralgia, mialgia, mal-estar, estomatite e conjuntivite.

Algumas reações foram apresentadas como anafilaxia.

Febre acompanhada, por exemplo, por hipotensão, mas nenhuma manifestação cutânea também foi relatada.

Reações graves, bem como reações menores foram relatadas com o uso de **MITEXAN** (mesna) em regimes para tratar doenças autoimunes sistêmicas graves e malignidade.

Na maioria dos casos, as reações ocorreram durante ou após a primeira ocasião de tratamento ou após várias semanas de exposição ao **MITEXAN** (mesna). Em outros casos, a reação inicial foi observada somente após vários meses de exposição.

Em muitos casos, os sintomas aparecem no dia da exposição, com tendência a intervalos mais curtos após as exposições subsequentes.

Em alguns pacientes, a ocorrência e / ou gravidade da reação pareceu variar com a dose administrada.

A recorrência das reações, em alguns casos com gravidade crescente, foi relatada com a reexposição. No entanto, em alguns casos, a reação não se repetiu com a reexposição.

Alguns pacientes com história de reação apresentaram resultados positivos de testes cutâneos de tipo retardado. No entanto, uma reação retardada negativa não exclui a hipersensibilidade ao **MITEXAN** (mesna). Reações positivas de teste cutâneo de tipo imediato ocorreram em pacientes, independentemente da exposição anterior à

MITEXAN (mesna) ou história de reações de hipersensibilidade, e podem estar relacionadas à concentração da solução de **MITEXAN** (mesna) usada para o teste.

Os prescritores devem:

- Estar ciente do potencial para tais reações e que as reações podem piorar com a reexposição e podem, em alguns casos, ser fatais,
- Estar ciente de que as reações de hipersensibilidade à **MITEXAN** (mesna) foram interpretadas como semelhantes ao quadro clínico de sepse e, em pacientes com doenças autoimunes, como uma exacerbação da doença subjacente.

Compostos de tiol:

MITEXAN (mesna) é um composto tiol, isto é, um composto orgânico contendo um grupo sulfidril (SH). Os compostos de tiol apresentam algumas semelhanças em seu perfil de reações adversas, incluindo o potencial de provocar reações cutâneas graves. Exemplos de drogas que são compostos de tiol incluem amifostina, penicilamina e captopril.

Não está claro se os pacientes que experimentaram uma reação adversa a esse medicamento apresentam risco aumentado de apresentar quaisquer reações ou reações semelhantes a outro composto de tiol. No entanto, ao considerar o uso subsequente de outro composto de tiol em tais pacientes, a possibilidade de um risco aumentado deve ser levada em consideração.

MITEXAN (mesna) não previne a cistite hemorrágica em todos os pacientes. Os pacientes devem ser monitorados adequadamente.

O débito urinário suficiente deve ser mantido, conforme necessário para o tratamento com oxazafosforina.

As reações alérgicas a mesna variando de hipersensibilidade leve a reações sistêmicas anafiláticas foram relatadas. Pacientes com doenças autoimunes 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 em testes de urina à base de nitroprussiato de sódio (incluindo testes de fita reagente) para corpos cetônicos. A adição de ácido acético glacial pode ser usada para diferenciar entre um resultado falso positivo (cor vermelho-cereja que desbota) e um resultado positivo verdadeiro (cor vermelho-violeta que se intensifica).

O tratamento com **MITEXAN** (mesna) pode causar reações falso-positivas nos testes de triagem de urina baseados em reagentes de Tillman para ácido ascórbico.

Em estudos de farmacocinética em voluntários saudáveis, os valores da creatina fosfoquinase (CPK) sérica foram mais baixos em amostras colhidas 24 horas após a dosagem de mesna do que em amostras pré-dosagem. Embora os dados disponíveis sejam insuficientes para determinar a causa desse fenômeno, pode ser considerado que representa uma interferência significativa com testes de CPK enzimáticos dependentes de tiol (por exemplo, N-acetilcisteína). 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 uma área de superfície corpórea).

Gravidez

Como **MITEEXAN** (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 **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 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.

MITEXAN (mesna) é incompatível in vitro com cisplatina, carboplatina e mostarda nitrogenada.

A mistura de mesna e epirrubicina leva à inativação da epirrubicina e deve ser evitada.

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 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.

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 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)	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)

Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração.

Quaisquer soluções descoloridas, turvas ou que contenham partículas visíveis não devem ser utilizadas.

O acesso intravenoso periférico pode ser realizado utilizando uma cânula de calibre 20G a 24G para adultos, e de calibre 22G a 24G em pacientes pediátricos.

Acessos venosos centrais, como PICC, cateter de Hickman ou portais implantáveis, podem ser outras opções. Os portais podem ser acessados com agulhas sem núcleo ou do tipo Huber, com calibres comuns variando de 19G a 22G.

Este medicamento deverá ser utilizado imediatamente após sua abertura.

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, conjuntivite, e artralgia também foram relatadas. Em dois estudos fase I múltipla dose onde os pacientes receberam somente **MITEXAN** (mesna) comprimidos ou **MITEXAN** (mesna) injetável seguido de repetidas doses de **MITEXAN** (mesna) comprimido, flatulência e rinite também foram relatadas. Além disso, constipação foi relatada por pacientes que receberam doses repetidas de **MITEXAN** (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 **MITEXAN** (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 taquipneia foram relatados na vigilância pós-comercialização.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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, dispneia e cianose.

Relatórios de overdose inadvertida e observações de um estudo de tolerabilidade de dose alta em voluntários saudáveis mostraram que, em adultos, doses únicas na faixa de aproximadamente 4g a 7g de mesna podem causar sintomas como náusea, vômito, dor abdominal/ cólica, diarreia, cefaleia, fadiga, dores nos membros e articulações, erupção na pele, rubor, hipotensão, bradicardia, taquicardia, parestesia, febre e broncoespasmo.

Uma taxa acentuadamente elevada de náuseas, vômitos e diarreia também foi encontrada em pacientes tratados com oxazafosforina recebendo ≥ 80 mg de mesna por kg por dia por via intravenosa em comparação com pacientes recebendo doses mais baixas ou apenas tratamento de hidratação.

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

III) DIZERES LEGAIS:

Produzido por:

Baxter Oncology GmbH

Kantstrasse 2 – D-33790 Halle/Westfalen – Alemanha

Importado e Registrado por:

Baxter Hospitalar Ltda.

Av. Engº Eusébio Stevaux, 2.555 – São Paulo/SP – Brasil.

CNPJ: 49.351.786/0002-61

SAC: 0800 012 5522

www.baxter.com.br

Registro:1.0683.0170

Baxter e Mitexan são marcas da Baxter International Inc ou de suas subsidiárias.

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 02/12/2025.



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
02/12/2025	N/A	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Contraindicações Posologia e Modo de Usar	VPS	100 MG/ML SOL INJ CT 10 AMP VD TRANS X 4 ML 400 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 600 MG COM REV CT BL AL PLAS
22/10/2024	1451236/24-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres Legais	VPS	100 MG/ML SOL INJ CT 10 AMP VD TRANS X 4 ML 400 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 600 MG COM REV CT BL AL PLAS
21/07/2021	2845063211	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Contraindicações; Advertências e Precauções; Interações Medicamentosas; Cuidados de Armazenamento do Medicamento; Reações Adversas; Superdose; Dizeres Legais	VPS	100 MG/ML SOL INJ CT 10 AMP VD TRANS X 4 ML 400 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 600 MG COM REV CT BL AL PLAS
12/10/2017	2107559170	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres Legais	VPS	100 MG/ML SOL INJ CT 10 AMP VD TRANS X 4 ML 400 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 600 MG COM REV CT BL AL PLAS

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
25/03/2015	0262008151	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres Legais	VPS	100 MG/ML SOL INJ CT 10 AMP VD TRANS X 4 ML 400 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20
10/02/2015	0125442151	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão inicial	VPS	100 MG/ML SOL INJ CT 10 AMP VD TRANS X 4 ML 400 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20