

**mesna**

Bula para profissional de saúde

Solução injetável

100 mg/mL



**Eurofarma**

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**mesna**

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

### APRESENTAÇÃO

Solução injetável 100mg/mL: embalagem com 50 ampolas de 4 mL

### VIA INTRAVENOSA

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

### COMPOSIÇÃO:

Cada 1mL de solução injetável contém:

mesna ..... 100 mg

excipientes q.s.p. .... 1 mL

Excipientes: edetato dissódico, hidróxido de sódio, água para injetáveis.

---

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

---

### 1. INDICAÇÕES

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

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A cistite hemorrágica produzida pela ifosfamida é dependente da dose (Tabela 1). Com doses de 1,2 g/m<sup>2</sup> administradas diariamente durante 5 dias, 16% a 26% dos pacientes que receberam profilaxia urinária convencional (alta ingestão de 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 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/m<sup>2</sup> administrados durante 3 a 5 dias produziram hematúria em 31% a 100% dos pacientes. Quando mesna foi administrado junto com estas doses de ifosfamida, a incidência de hematúria foi menor que 7%.

Tabela 1. Porcentagem de pacientes que receberam mesna e desenvolveram hematúria (≥50 RBC/hpf ou macro-hematúria)

Estudo	Profilaxia Urinária Convencional (número de pacientes)	Regime Padrão de mesna IV (número de pacientes)
<b>Estudos Não Controlados</b>		
MORGAN*	16% (7/44)	-
COSTANZI*	26% (11/43)	-
EINHORN <sup>a</sup> *	18% (7/38)	0% (0/21)
EINHORN <sup>b</sup> *	-	0% (0/32)
<b>Estudos Controlados</b>		

FUKUOKA**	31% (14/46)	6% (3/46)
SCHEEF**	100% (7/7)	0% (0/8)
* Ifosfamida dose 1,2 g/m <sup>2</sup> d x 5		
** Ifosfamida dose 2 - 4 g/m <sup>2</sup> d x 3-5		

A eficácia clínica de 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.<sup>1</sup>

**Referências Bibliográficas:** <sup>1</sup> 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 mesna é um agente detoxificante, e protege de maneira confiável ao prevenir os efeitos colaterais urotóxicos associados às oxazafosforinas. O princípio ativo mesna é um composto sintético de sulfidril, designado como sódio-2-mercaptoetano sulfonato. Sua fórmula molecular é C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NaO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>, e seu peso molecular é 164,18. Sua fórmula estrutural é: HS-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-Na<sup>+</sup>

Investigações farmacológicas e toxicológicas amplas e extensivas mostraram que a mesna não possui uma farmacodinâmica intrínseca, e tem baixa toxicidade. A mesna é inerte do ponto de vista farmacológico e toxicológico quando administrada de forma sistêmica, e seus excelentes efeitos detoxificantes no trato urinário e na bexiga ocorrem devido à natureza de sua farmacocinética. De forma análoga ao sistema cisteína-cistina, o mesna é rapidamente oxidado em seu metabólito principal, dissulfeto de mesna (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/m<sup>2</sup>, a meia-vida da eliminação terminal da ifosfamida é de 4 a 8 horas. Como resultado, para manter níveis adequados de mesna na bexiga urinária durante a eliminação dos metabólitos urotóxicos de oxazafosforina, doses repetidas de mesna são necessárias.

#### Regime IV-IV-IV

Após administração intravenosa de uma dose de 800 mg, as meias-vidas de mesna e dimesna no sangue são 0,36 horas e

1,17 horas, respectivamente. Aproximadamente 32% e 33% da dose administrada é eliminada na urina em 24 horas na forma de mesna e dimesna, respectivamente. A maior parte da dose recuperada foi eliminada dentro de 4 horas. O mesna tem uma depuração plasmática de 1,23 L/hora/kg.

#### **Regime IV-oral-oral**

Após administração oral, a absorção ocorre no intestino delgado. As concentrações de pico médias de tióis 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 administrada 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 mesna em pacientes pediátricos e geriátricos não estão disponíveis.

##### **Hepática e Insuficiência Renal**

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

##### **Interação Medicamentosa**

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

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Este medicamento 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.**

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

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Hipersensibilidade**

Foram notificadas reações de hipersensibilidade ao mesna após a administração de 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, hipertensão)
- sinais consistentes com insuficiência renal aguda,
- sintomas pulmonares (hipóxia, dificuldade respiratória, broncoespasmo, taquipnéia, tosse, expectoração com sangue)
- anormalidades hematológicas (sinais laboratoriais de coagulação intravascular disseminada, leucopenia, eosinofilia, linfopenia, trombocitopenia, 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 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 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 o 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 mesna. Reações positivas de teste cutâneo de tipo imediato ocorreram em pacientes, independentemente da exposição anterior ao mesna ou história de reações de hipersensibilidade, e podem estar relacionadas à concentração da solução de 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 ao 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:**

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.

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

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

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

A fim de reduzir o risco de hematúria, mesna deve ser administrada com cada dose de ifosfamida conforme descrito no item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Mesna não é eficaz na redução do risco de hematúria devido a outras patologias, tais como trombocitopenia.

#### **Testes laboratoriais**

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

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

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

Estudos de reprodução foram realizados em ratos e coelhos em doses orais de 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 mesna. Uma vez que os estudos reprodutivos em animais nem sempre preveem a resposta em humanos, este medicamento deve ser usado na gravidez somente em caso de extrema necessidade.

### **Lactação**

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

### **Uso Geriátrico**

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

### **Categoria “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 mesna. Em estudos clínicos foi demonstrado que doses altas de mesna não diminuem a toxicidade aguda, subaguda, atividade leucocitária e a eficácia imunossupressora das oxazafosforinas. Estudos em animais com ifosfamida e ciclofosfamida em diversos tipos de tumores também demonstraram que mesna não interfere com a sua atividade antineoplásica.

Mesna também não afeta a eficácia antineoplásica de outros citostáticos (p. ex. adriamicina, carmustina, metotrexato, vincristina), nem o efeito terapêutico de outras drogas como os glicídios digitálicos.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Este produto deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) em sua embalagem original. Proteger da luz.

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação

Mesna deve ser diluída com os fluidos de infusão recomendados. As soluções intravenosas devem ser preparadas no momento da infusão. Contudo, demonstrou-se que mesna é estável por 24 horas a temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) quando diluído nos seguintes fluidos de infusão intravenosa:

- Glicose 5%;
- Soro glicofisiológico;
- Soro fisiológico 0,9%.

A diluição de mesna com Solução de Ringer demonstrou-se estável por 12 horas a temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

**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.**

As condições informadas para o armazenamento das soluções reconstituídas e diluídas garantem somente os aspectos físico químicos das preparações.

Do ponto de vista microbiológico elas devem ser utilizadas imediatamente e só poderão ser armazenadas conforme condições descritas, se forem manipuladas com técnicas assépticas controladas e validadas.

A garantia das condições assépticas é de inteira responsabilidade do profissional de saúde/instituição.

Líquido límpido, incolor, isento de partículas estranhas.

**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)	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

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

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

Dados sobre as reações adversas de mesna estão disponíveis de quatro estudos de fase I em que dose única IV em bolus de 600-1200 mg de mesna injetável sem quimioterapia concomitante foram administrados em um total de 53 sujeitos e doses orais únicas de 600-2.400 mg de mesna comprimidos foram administrados a um total de 82 sujeitos.

Os efeitos secundários mais frequentemente reportados (observado em dois ou mais pacientes) em pacientes que receberam doses únicas de mesna IV foram dor de cabeça, reações no local da injeção, rubor, tonturas, náuseas, vômitos, sonolência, diarreia, anorexia, febre, faringite, hiperestesia, sintomas semelhantes ao da gripe e tosse. Entre os pacientes

que receberam dose única de 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 mesna comprimidos ou mesna injetável seguido de repetidas doses de mesna comprimido, flatulência e rinite também foram relatadas. Além disso, constipação foi relatada por pacientes que receberam doses repetidas de mesna IV.

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

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

Reação muito comum (>1/10):

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

Reação comum (> 1/100 e < 1/10):

- Distúrbios respiratórios: dispneia, dor no peito, pneumonia;
- Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo: hipocalemia, hematuria;
- 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 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  $\geq 80$  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.

**DIZERES LEGAIS**

M.S.: 1.0043.0800

Farm. Resp. Subst.: Dra. Ivanete A. Dias Assi - CRF-SP 41.116

**Uso restrito a hospitais.**

**Venda sob prescrição médica.**

Fabricado por:

**EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.**

Rod. Pres. Castello Branco, Km 35,6

Itapevi - SP

Registrado por:

**EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.**

Av. Vereador José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

**Indústria Brasileira**

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 21/07/2021.**

## Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/01/2018	0001521181	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VPS	Solução injetável 100 mg/mL
09/11/2018	1072141180	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações adversas Dizeres legais	VPS	Solução injetável 100 mg/mL
31/03/2021	1239575217	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	9. Reações adversas	VPS	Solução injetável 100 mg/mL
Não aplicável	Não aplicável	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	2. Resultados de eficácia 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 10. Superdose Dizeres Legais	VPS	Solução injetável 100 mg/mL