



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

MESNA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL, INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes detoxificantes para tratamientos antineoplásicos.

Código ATC: V03AF01.

3.1. Farmacodinamia

Mesna es un compuesto sulfidriilo sintético empleado para prevenir las reacciones urogenitales (cistitis hemorrágica y hematuria) inducidas por la quimioterapia con derivados de oxazafosforina como ifosfamida y ciclofosfamida. Interactúa a nivel renal con el metabolito urotóxico de dichos agentes (acroleína) y sus precursores (4-hidroxi-ifosfamida o 4-hidroxi-ciclofosfamida) dando lugar a complejos inactivos (4-sulfoetil-tio-ifosfamida o 4-sulfoetil-tio-ciclofosfamida) que se eliminan por la orina, sin interferir o alterar la actividad antineoplásica.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Mesna, con un grupo tiol libre, se transforma con facilidad y rapidez por auto-oxidación en su único metabolito, mesna-disulfuro (dimesna).

Distribución

Dimesna permanece en el compartimiento intravascular y es transportado rápidamente a los riñones. En el epitelio de los túbulos renales, dimesna se reduce de nuevo al compuesto tiol libre, que es entonces capaz de reaccionar químicamente en la orina con metabolitos tóxicos como la oxazafosforina.

Biotransformación / Eliminación

La eliminación (siendo casi exclusivamente renal) se inicia inmediatamente después de la administración.

No sufre metabolismo hepático y se elimina principalmente en la orina como mesna (32%) y dimesna (33%) en 24 horas. Su vida media de eliminación es de 0,36 horas y de 1,17 horas, respectivamente.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

No se han desarrollado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de mesna.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Las pruebas de genotoxicidad realizadas (ensayos *in vivo* de micronúcleos de ratón y ensayos *in vitro* de aberración cromosómica en linfocitos de mamífero y prueba de Ames) resultaron negativas.

Los estudios de reproducción en ratas y conejos expuestos a dosis orales de mesna equivalentes a 10 veces la dosis máxima recomendada en humanos no mostraron evidencias de daño fetal.

No se han estudiado sus efectos sobre la fertilidad.

4. INDICACIONES

Tratamiento de prevención de la toxicidad urotelial (micro-macro hematuria, cistitis hemorrágica) en pacientes bajo tratamiento antineoplásico con oxazafosforinas (ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida).

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos y niños mayores de 12 años

La dosis de mesna dependerá de la dosis de la oxazafosforina concomitante (ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida) que recibe el paciente y del régimen de administración que se emplee.

Administración IV

Dosis inicial de mesna (equivalente a 20% de la dosis de la oxazafosforina usada) administrada conjuntamente con ésta, seguida por 2 dosis adicionales (iguales a la anterior) administradas, respectivamente, 4 y 8 horas después de la inicial. La suma de las 3 dosis IV de mesna debe ser igual al 60% de la dosis total diaria de la oxazafosforina empleada.

Administración IV y oral

Dosis IV inicial de mesna (equivalente a 20% de la dosis de la oxazafosforina usada) administrada conjuntamente con ésta, seguida por 2 dosis adicionales por vía oral (equivalentes cada una a 40% de la dosis de la oxazafosforina) administradas, respectivamente, 2 y 6 horas después de la inicial. La suma de las 3 dosis de mesna (la intravenosa inicial y las 2 dosis orales subsiguientes) debe ser igual al 100% de la dosis total diaria de la oxazafosforina empleada.

La dosificación de mesna (en ambos regímenes) se repetirá diariamente mientras dure el tratamiento con la oxazafosforina y, si se aumenta o disminuye la dosis de ésta, deberá mantenerse en cada caso la proporcionalidad posológica descrita.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gov.ve>

5.2. Dosis máxima

Régimen de administración IV: La equivalente al 60% de la dosis total diaria de la oxazafosforina empleada.

Régimen de administración IV y oral: La equivalente al 100% de la dosis total diaria de la oxazafosforina empleada.

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis.

Insuficiencia hepática

No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Vía oral (tabletas de 400 y 600 mg)

Administrar por vía oral con agua o alguna otra bebida. Si el paciente vomita dentro de las 2 horas siguientes a la administración, repetir la dosis o considerar la administración por vía IV.

Vía IV (solución inyectable de 100 mg/mL)

Tomar del vial la dosis de mesna que corresponda y diluirla con solución de cloruro de sodio al 0,9% u otro vehículo compatible hasta una concentración final de 20 mg/mL. Administrar por inyección IV directa (bolo) o mediante infusión IV en un período de 15 a 30 minutos.

La estabilidad de la solución final resultante (20 mg/mL) será la que señale el fabricante en el prospecto del producto.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Faringitis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Linfadenopatía.

Frecuencia no conocida: Tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, leucopenia, anemia, trombocitopenia, linfopenia, granulocitopenia, eosinofilia.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Hipersensibilidad, reacciones alérgicas.

Frecuencia no conocida: Angioedema, anafilaxia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Disminución del apetito, sensación de deshidratación.

Muy raras: Anorexia.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: Aturdimiento, letargia/somnolencia.

Frecuentes: Trastornos de atención, insomnio, pesadillas.

Muy raras: Depresión, irritabilidad.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Mareo, parestesia, hiperestesia, síncope, hipoestesia.

Frecuencia no conocida: Convulsión.

Trastornos oculares

Frecuentes: Conjuntivitis, visión borrosa, fotofobia.

Frecuencia no conocida: Edema periorbital.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Palpitaciones, dolor de pecho.

Muy raras: Taquicardia,

Frecuencia no conocida: Alteraciones del electrocardiograma.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: Rubor.

Frecuencia no conocida: Hipotensión, hipertensión, edema periférico.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Congestión nasal, tos, dolor pleurítico, disnea, malestar laríngeo, epistaxis, broncoespasmo.

Muy raras: Taquipnea.

Frecuencia no conocida: Hipoxia, dificultad respiratoria, hemoptisis, rinitis, faringitis.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas, dolor abdominal/cólico, diarrea.

Frecuentes: Vómitos, sangrado gingival, xerostomía, estreñimiento, ardor y/o dolor (subesternal/epigástrico), flatulencia.

Frecuencia no conocida: Estomatitis, dispepsia, disgeusia.

Trastornos hepato biliares

Frecuentes: Aumento de las transaminasas.

Frecuencia no conocida: Hepatitis. Aumento de la Gamma-glutamyl transferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Erupción (pruriginosa y no pruriginosa, eritematosa, eccematosa, papular y/o macular).

Frecuentes: Prurito, hiperhidrosis.

Poco frecuentes: Urticaria.

Muy raras: Síndrome de Stevens-Johnson.

Frecuencia no conocida: Eritema, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, sensación de ardor, alopecia, reacción bulosa y/o ulcerativa de piel y mucosas, necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Artralgia, mialgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, dolor en la mandíbula.

Frecuentes: Edema del tejido.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Disuria.

Frecuencia no conocida: Insuficiencia renal aguda.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Pirexia, reacciones en el sitio de inyección (prurito y erupción).

Frecuentes: Malestar general, fatiga; síntomas gripales, escalofríos, reacciones en el sitio de inyección como: eritema, urticaria, dolor e hinchazón.

Frecuencia no conocida: Astenia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

No se han descrito.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Mesna puede generar resultados falsos positivos en las determinaciones de cetona en orina por métodos basados en la reacción con nitroprusiato (incluyendo los análisis con tiras reactivas), al igual que en las pruebas de detección urinaria de ácido ascórbico con el reactivo de Tillman. Así mismo, podría interferir también los ensayos de actividad de la creatina-fosfoquinasa que emplean un compuesto tiol (como la N-acetilcisteína) para reactivar la enzima, dando lugar a niveles falsamente reducidos.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Mesna no previene la nefrotoxicidad inducida por la Ifosfamida, ni las reacciones no urológicas (como mielosupresión o neurotoxicidad) asociadas a las oxazafosforinas. Tampoco evita o reduce la incidencia de hematuria debida a condiciones patológicas como trombocitopenia.

Debido a que mesna no previene la cistitis hemorrágica en todos los pacientes, se deben realizar periódicamente exámenes de orina y descartar la presencia de hematuria. Se debe mantener una adecuada hidratación del paciente durante el tratamiento y valores de gasto urinario mayor o igual que 100 mL/hora. La aparición de hematuria severa con el uso de mesna en las dosis apropiadas podría conducir a la necesidad de reducir la dosis de la oxazafosforina y, en casos graves, a suspender su administración.

Se debe tener presente que en pacientes tratados con mesna se han reportado casos de hipersensibilidad que incluyen desde manifestaciones alérgicas leves hasta reacciones sistémicas graves como anafilaxia; y que asociado a ello se ha planteado que los pacientes con enfermedades autoinmunes (p.e.: artritis reumatoide, nefritis o lupus eritematoso sistémico) que reciben ciclofosfamida, podrían resultar más susceptibles a dicha posibilidad.

Su eficacia y seguridad en pacientes pediátricos no ha sido establecida.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

8.2. Embarazo

Aunque no se ha evidenciado teratogenicidad ni daño fetal en los ensayos experimentales con mesna, no existen estudios adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que, a criterio médico, el balance beneficio/riesgo sea favorable.

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si mesna o su metabolito dimesna se distribuyen en la leche materna, ni se dispone de información sobre la seguridad del producto durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes sometidos a tratamiento con mesna pueden experimentar reacciones adversas (incluyendo, por ejemplo, síncope, aturdimiento, letargo/somnolencia, mareo y visión borrosa) que podrían afectar a la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Los pacientes deben ser informados al respecto a objeto de que tomen las previsiones pertinentes.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Los reportes de sobredosis involuntaria y los resultados de un estudio de tolerabilidad en sujetos sanos muestran que la administración de dosis simples de mesna en un rango de 4 a 7 g puede causar síntomas que incluyen: náuseas, vómitos, dolor abdominal/cólico, diarrea, cefalea, fatiga, dolor en las articulaciones y las extremidades, erupción, rubor, hipotensión, bradicardia, taquicardia, parestesia, fiebre y broncoespasmo.

10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte, según necesidad.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

11.1. Vía oral

Tabletas

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.
Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

11.2. Vía intravenosa

Solución inyectable

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACION Y POSOSLOGÍA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.
Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre de 2022

