



**SOLUCION INYECTABLE**  
Venta bajo receta  
Industria Argentina

## MESTIAN®

### MESNA 200 mg/2 mL

**COMPOSICION:** Cada mL de solución inyectable contiene:  
MESNA (2-Mercaptoetan sulfonato sódico) ..... 100 mg  
Excipientes: EDTA disódico, Hidróxido de sodio c.s.p. pH 6.5- 8.5, Agua para inyectables ..... c.s.

**CODIGO ATC:** V03AF01.  
**ACCION TERAPEUTICA:** Antitóxico.

**INDICACIONES:** MESTIAN® está indicado como un agente profiláctico para reducir la frecuencia de cistitis hemorrágica inducida por Ifosfamida.

**FARMACOLOGIA CLINICA:**

**Mecanismo de acción:** Mesna se desarrolló como un agente profiláctico para reducir el riesgo de cistitis hemorrágica inducida por Ifosfamida. Análogo al sistema fisiológico cisteína-cistina, Mesna se oxida rápidamente a su metabolito principal, Mesna bisulfito (dimesna). El Mesna bisulfito permanece en el compartimiento intravascular y se elimina rápidamente por los riñones.

En el riñón, Mesna disulfuro se reduce al compuesto tiol libre, 2-mercaptoetano sulfonato, que reacciona con los metabolitos urotóxicos de la Ifosfamida (acroleína y 4-hidroxiifosfamida), con la consecuente detoxificación. El primer paso del proceso de detoxificación resulta de la unión de Mesna a la 4-hidroxiifosfamida para formar el 4-sulfoetil-tiofosfamida. Mesna también se liga al doble enlace de la acroleína y otros metabolitos urotóxicos.

En estudios múltiples de xenoinjertos humanos o modelos tumorales en roedores de espectro limitado, usando rutas IV o IP de administración, la combinación de Mesna con Ifosfamida (con índices de dosis de hasta 20 veces como cursos únicos o múltiples) no pudo demostrar la interferencia con la eficacia antitumoral.

**Farmacocinética:** Con dosis de 2-4 g/m<sup>2</sup>, la vida media terminal de eliminación de Ifosfamida es de alrededor de 4-8 horas. Como consecuencia, para mantener niveles adecuados de Mesna en la vejiga durante la eliminación de los metabolitos urotóxicos de la Ifosfamida, se requiere repetir las dosis de Mesna.

**Administración intravenosa:** Luego de la administración intravenosa de una dosis de 800 mg, las vidas medias de Mesna y dimesna en la sangre son 0,36 horas y 1,17 horas, respectivamente. Aproximadamente, el 32% y 33% de la dosis administrada se elimina dentro de las 4 hs. El Mesna tiene una depuración plasmática de 1,23 l/h/kg.

**Administración Intravenosa combinada con dosis orales:** La vida media de Mesna tuvo un rango de 1.2- 8.3 horas después de la administración intravenosa y de dosis orales de Mesna. La biodisponibilidad urinaria del Mesna oral fue del 45-79% del Mesna administrado intravenosamente. La comida no afecta la disponibilidad urinaria del Mesna administrado oralmente. Aproximadamente el 18-

26% de la dosis intravenosa y oral combinada de Mesna aparece como Mesna libre en la orina. Cuando se lo compara con el Mesna administrado intravenosamente, el régimen de dosificación intravenosa y oral aumenta la exposición sistémica (150%) y ofrece mayor excreción sostenida de Mesna en la orina a lo largo de un período de 24 horas. Aproximadamente el 5% de la dosis de Mesna se excreta durante el intervalo de 12 a 24 hs, en comparación con cantidades insignificantes en pacientes que recibieron el régimen IV. La fracción de la dosis administrada de Mesna excretada en la orina es independiente de la dosis. La unión proteica de Mesna se encuentra en un rango moderado de 69-75%.

**Poblaciones especiales. Efecto del género:** Se realizó un análisis con Mesna en cuatro voluntarios masculinos y cuatro femeninos; no se detectaron diferencias en la cinética plasmática.

**Pacientes pediátricos y geriátricos:** No se disponen de datos farmacocinéticos de Mesna en pacientes pediátricos y geriátricos.

**Insuficiencia hepática y renal:** No se realizaron estudios clínicos para evaluar el efecto de la disfunción hepática o renal en la farmacocinética de Mesna.

**Interacción farmacológica:** No se realizaron estudios de interacción medicamentosa clínica con Mesna.

**POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:** Para la profilaxis de la cistitis hemorrágica inducida por Ifosfamida, MESTIAN® puede administrarse en un régimen fraccionado de tres inyecciones intravenosas en bolo o una única inyección en bolo seguida de dos administraciones orales de comprimidos de Mesna.

**Administración intravenosa:** MESTIAN® se administra como inyecciones intravenosas en bolo con una dosificación igual al 20% de la dosificación de Ifosfamida (p/p) al momento de la administración de la Ifosfamida y 4 y 8 horas después de cada dosis de Ifosfamida. La dosis total diaria de Mesna es 60% de la dosis de Ifosfamida. Tabla 1: Plan de administración sugerido

	0 horas	4 horas	8 horas
Ifosfamida	1,2 g/m <sup>2</sup>	-	-
MESTIAN®	240 mg/m <sup>2</sup>	240 mg/m <sup>2</sup>	240 mg/m <sup>2</sup>

**Administración intravenosa + administración oral:** MESTIAN® Inyectable se administra como inyecciones intravenosas en bolo con una dosificación igual al 20% de la dosificación de Ifosfamida (p/p) al momento de la adm-

**Reportes post-marketing:** Reacciones alérgicas, disminución del recuento de plaquetas asociadas con reacciones alérgicas, hipertensión, hipotensión, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de enzimas hepáticas, reacciones en el sitio de la inyección (incluyendo dolor y eritema), dolor de miembros superiores/inferiores, malestar, mialgia, elevación del segmento ST, taquicardia y taquipnea.

**SOBREDOSIFICACION:**

No se conoce antídoto para el Mesna, las dosis orales de 6.1 y 4.3 g/kg fueron letales en ratones y ratas, respectivamente. Estas dosis fueron 15 y 22 veces las dosis máximas humanas recomendadas, sobre una base del área de la superficie corporal. Antes del fallecimiento se observaron casos de diarrea, temblor, convulsiones, disnea y cianosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ:

(011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/ 4658-7777

HOSPITAL FERNANDEZ (011) 4801-7767/ 4808-2665

**CONSERVACION:**

Mantener a temperatura ambiente (15°C-30°C).

**Solución Inyectable:** Las soluciones diluidas son estables por 24 horas, conservadas a 25°C.

**PRESENTACION:**

Envases conteniendo 1, 5, 10, 50 y 100 frascos ampolla, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

**"Este medicamento debe administrarse sólo bajo prescripción médica, y no puede repetirse sin una nueva receta."**

**"Este medicamento ha sido recetado sólo para su problema médico actual. No se lo recomienda a otras personas." "Mantener fuera del alcance de los niños."**

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha de revisión última: Febrero de 2011.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 44.776.



Absolutamente Confiable

Laboratorio LKM S.A.

Artilleros 2438, (C1428AUN) Ciudad Aut. de Bs. As., Argentina.

Dir. Téc.: Mario Malaspina, Farmacéutico.

Elab. en: Monroe 1378, Ciudad Aut. de Bs. As. Argentina.

nistración de la Ifosfamida. Los comprimidos de Mesna se administran por vía oral con una dosificación igual al 40% de la dosificación de Ifosfamida 2 y 6 horas después de cada dosis de Ifosfamida. La dosis diaria total de Mesna equivale al 100% de la dosis de Ifosfamida. En la tabla 2 se describe un régimen de dosificación sugerido.

Tabla 2: Plan de administración sugerido

	0 horas	2 horas	6 horas
<b>IFOSFAMIDA</b>	1,2 g/m <sup>2</sup>	-	-
<b>MESTIAN® IV</b>	240 mg/m <sup>2</sup>	-	-
<b>MESTIAN® ORAL</b>	-	480 mg/m <sup>2</sup>	480 mg/m <sup>2</sup>

Si el paciente vomita dentro de las dos horas de tomar Mesna oral deberán repetir la dosis o recibir Mesna por vía intravenosa. La eficacia y seguridad de esta relación de Mesna IV/oral no se ha establecido como efectiva para dosis diarias de Ifosfamida mayores que 2,0 g/m<sup>2</sup>. El plan de dosificación deberá repetirse cada día que se administre Ifosfamida. Cuando se ajusta la dosificación de Ifosfamida (ya sea que aumente o disminuya), se deberá mantener la relación de Mesna/Ifosfamida.

**Preparación de las soluciones intravenosas:** Para la administración intravenosa, la droga puede diluirse adicionando la solución de Mesna a cualquiera de los siguientes diluyentes, para obtener concentraciones finales de 20 mg de Mesna/mL:

- 5% Dextrosa para inyección.
- 5% Dextrosa y 0,2% Cloruro de Sodio para inyección.
- 5% Dextrosa y 0,33% Cloruro de Sodio para inyección.
- 5% Dextrosa y 0,45% Cloruro de Sodio para inyección.
- 0,92% Cloruro de Sodio para inyección.
- Ringer lactato para inyección.

Las soluciones diluidas son estables por 24 horas conservadas a temperatura de 25°C.

Las drogas parenterales deben ser inspeccionadas visualmente por partículas y decoloración antes de la administración.

Estudios clínicos: La cistitis hemorrágica provocada por Ifosfamida es dependiente de la dosis. Con una dosis de 1,2 g/m<sup>2</sup> de Ifosfamida administrada diariamente por 5 días, el 16-26% de los pacientes que recibieron tratamiento convencional (ingesta importante de fluidos, alcalinización de la orina y administración de diuréticos) desarrollaron hematuria (>50 hematíes/campo) o hematuria macroscópica. En cambio, ninguno de los pacientes que recibieron Mesna inyectable conjuntamente con Ifosfamida desarrolló hematuria. En otros estudios, dosis más altas de Ifosfamida, de 2 a 4 g/m<sup>2</sup> durante 3 a 5 días, produjeron hematuria en 31-100% de los pacientes. Cuando Mesna se administró junto con estas dosis de Ifosfamida, la frecuencia de la hematuria fue menor de 7%. Ver tabla 3.

Tabla 3: Porcentaje de pacientes tratados con Mesna que han desarrollado hematuria (>50 hematíes/campo) o hematuria macroscópica.

Estudio	Tratamiento convencional	Régimen IV de Mesna	Régimen IV + oral
<b>Estudios en control</b>			
Morgan	16% (7/44)	-	-
Costanzi	26% (11/43)	-	-
Einhorn*	18% (7/39)	0% (0/21)	-
Einhorn*	-	0% (0/52)	-
<b>Estudios controlados</b>			
Faluzka**	31% (14/46)	6% (3/46)	-
Scheer**	100% (7/7)	0% (0/6)	-
DD70663-0018***	-	0% (0/60)	3,6% (1/28)
Mesozo****	-	3,7% (1/27)	4,3% (1/23)

\* dosis de Ifosfamida de 1,2 g/m<sup>2</sup> día por 5 días.  
 \*\* dosis de Ifosfamida de 2 a 4 g/m<sup>2</sup> día por 3-5 días.  
 \*\*\* dosis de Ifosfamida 1,2 - 2,0 g/m<sup>2</sup> durante 3-5 días.  
 \*\*\*\* dosis de Ifosfamida 2,0 g/m<sup>2</sup> por 5 días.

**CONTRAINDICACIONES:**

Mesna esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a otros compuestos que contengan algún grupo tiol.

**ADVERTENCIAS:**

Se han informado reacciones alérgicas a Mesna que variaron desde hipersensibilidad leve a reacciones anafilácticas sistémicas. Los pacientes con trastornos del sistema inmune que recibieron tratamiento con ciclofosfamida y Mesna parecieron tener una frecuencia mayor de reacciones alérgicas que los pacientes con tumores. Se observaron reacciones cutáneas y de las mucosas (enrojecimiento cutáneo, urticaria, exantemas, enanemas), aumento de las transaminasas, como asimismo síntomas generales e inespecíficos como fiebre, decaimiento, náusea y vómito. En casos aislados se han registrado trastornos circulatorios con hipotensión y taquicardia. Por estas razones, la protección de las vías urinarias con Mesna en esos pacientes, deberá efectuarse solamente después de sopesar estrictamente los beneficios y los riesgos de esta terapia y la administración del producto deberá tener lugar bajo estrecha supervisión profesional. El efecto uroprotector de Mesna rige exclusivamente para las vías urinarias. Todas las demás precauciones y medidas coadyuvantes recomendadas para el tratamiento con oxazafosforinas no cambian al administrar el producto y, por consiguiente, deben seguir cumpliéndose sin modificaciones.

**MESTIAN®** se ha desarrollado como agente para reducir el riesgo de cistitis hemorrágica inducida por Ifosfamida. No previene ni alivia cualquiera de las otras reacciones adversas o toxicidades asociadas con el tratamiento con Ifosfamida.

**MESTIAN®** no previene la cistitis hemorrágica en todos los pacientes. Hasta un 6% de los pacientes bajo tratamiento con Mesna desarrollaron hematuria (>50 RBC/hpf o grado 2 o mayor según la OMS). Como resultado, se deberá proceder a examinar una muestra de orina tomada por la mañana para verificar la presencia de hematuria cada día antes del tratamiento con Ifosfamida. Si se desarrollara hematuria cuando se administra Mesna con Ifosfamida siguiendo el programa de dosificación recomendado, dependiendo de la gravedad de la hematuria, se deberán reducir o discontinuar las dosificaciones.

**MESTIAN®** no es efectivo para reducir el riesgo de hema-

turia debido a otras condiciones patológicas tales como la trombocitopenia.

**PRECAUCIONES:**

**Generales:** Los profesionales tratantes deberán avisar a sus pacientes que los mismos deberán ingerir al menos, 1/4 litro de líquidos por día. Se debe informar a los pacientes que, en caso de vomitar dentro de las dos horas luego de haber ingerido Mesna o si saltean una dosis de Mesna por vía oral, deben informar si el color de la orina es de un color rosa o rojo.

**Tests de laboratorio:** Un análisis falso positivo para las cetonas urinarias puede darse en pacientes que reciban Mesna. En este test, se desarrolla un color rojo-violeta que, cuando se le agrega ácido acético glacial, vuelve al color violeta.

**Interacciones medicamentosas:** No se realizaron estudios clínicos con medicamentos.

**Carcinogénesis, mutagénesis y disfunción de la fertilidad:** No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de Mesna.

**Mutagénesis:** Mesna no fue genotóxico en el ensayo *in vitro* de mutagenicidad Ames bacteriano, el ensayo *in vitro* de aberración cromosómica de linfocitos mamíferos o el ensayo *in vivo* de micronúcleo del ratón.

**Disfunción de la fertilidad:** No se realizaron estudios sobre la fertilidad masculina o femenina. No se observaron signos de toxicidad de los órganos reproductivos masculinos o femeninos en estudios orales en ratas a lo largo de seis meses (con dosis de hasta 2000 mg/kg/día) o estudios orales en perros a lo largo de 29 semanas (520 mg/kg/día); ambos estudios aproximadamente 10 veces mas que la dosis humana máxima recomendada sobre la base de una superficie corporal.

**Embarazo:** Categoría B. Estudios de reproducción en ratas y conejos con dosis orales de 1000 mg/kg en conejos y 2000 mg/kg en ratas (aproximadamente 10 veces la dosis diaria total IV oral humana recomendada sobre la base de una superficie corporal) y no revelaron evidencia de daño para el feto debido a Mesna. No obstante, no se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción llevados a cabo en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, esta droga deberá utilizarse durante el embarazo únicamente en casos de ser estrictamente necesario.

**Lactancia:** Se desconoce si Mesna o dimesna se excretan en la leche humana. Dado el potencial de reacciones adversas serias en infantes, debe decidirse si se discontinúa la lactancia antes de iniciar el tratamiento con el producto, tomando en consideración la importancia de la droga para la madre.

**Uso pediátrico:** No se han establecido la seguridad y efectividad de Mestian en pacientes pediátricos. Dado el contenido de alcohol bencílico de la inyección de Mestian, el frasco ampolla de dosis múltiples no debería usarse en recién nacidos o en infantes y deberá utilizarse con cuidado en pacientes pediátricos mayores.

**Uso geriátrico:** Los estudios clínicos de Mesna no incluyeron cantidades suficientes de individuos mayores de 65 años que puedan determinar si responden de mane-

ra diferente a los individuos jóvenes. La elección de la dosis para un paciente anciano deberá ser cuidadosa y deberá reflejar la mayor frecuencia de insuficiencia hepática, renal o cardíaca, como así también deberá tener en cuenta alguna enfermedad concomitante u otro tratamiento con drogas. Sin embargo la relación de Ifosfamida/Mesna deberá permanecer sin alteraciones.

**REACCIONES ADVERSAS:**

Ya que los pacientes reciben simultáneamente potentes agentes citostáticos, es difícil definir el perfil de efectos adversos de Mesna. La tabla siguiente muestra los principales efectos adversos registrados tras la administración de Mesna.

Tabla 4

Régimen con Mesna	Intravenoso		Intravenoso oral		Intravenoso		Intravenoso oral	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Efecto Adverso								
Náuseas	65 (84,6)	64 (53,8)	Aumento de sudoración	9 (7,6)	2 (1,7)			
Vómitos	35 (29,4)	45 (37,8)	Dolor de espalda	6 (6,7)	6 (5,0)			
Constipación	28 (23,5)	21 (17,6)	Hematuria*	6 (6,7)	7 (5,9)			
Leucopenia	25 (21,0)	21 (17,6)	Reacción en el lugar de la inyección	8 (6,7)	10 (8,4)			
Fatiga	24 (20,2)	24 (20,2)	Edema	8 (6,7)	9 (7,6)			
Fiebre	24 (20,2)	18 (15,1)	Edema periférico	6 (6,7)	6 (5,0)			
Anorexia	21 (17,6)	19 (16,0)	Somnolencia	6 (6,7)	12 (10,1)			
Trombocitopenia	21 (17,6)	16 (13,4)	Ansiedad	7 (5,9)	4 (3,4)			
Anemia	20 (16,8)	21 (17,6)	Confusión	7 (5,9)	6 (5,0)			
Granulocitopenia	16 (13,4)	15 (12,6)	Edema facial	6 (5,9)	5 (4,2)			
Adenita	15 (12,6)	21 (17,6)	Insomnio	6 (5,0)	11 (9,2)			
Dolor abdominal	14 (11,8)	18 (15,1)	Tos	5 (4,2)	10 (8,4)			
Aloppecia	12 (10,1)	13 (10,9)	Dispepsia	4 (3,4)	6 (5,0)			
Disnea	11 (9,2)	11 (9,2)	Hipotensión	4 (3,4)	6 (5,0)			
Dolor de pecho	10 (8,4)	9 (7,6)	Fálsico	4 (3,4)	6 (5,0)			
Hipocalcemia	10 (8,4)	11 (9,2)	Deshidratación	3 (2,5)	7 (5,9)			
Diarrea	9 (7,6)	17 (14,3)	Neumonía	2 (1,7)	8 (6,7)			
Mareos	9 (7,6)	5 (4,2)	Taquicardia	1 (0,8)	7 (5,9)			
Cefalea	9 (7,6)	13 (10,9)	Rubor	1 (0,8)	6 (5,0)			
Edema	9 (7,6)	10 (8,4)	Dolor de espalda	6 (6,7)	5 (4,2)			
Sudoración	9 (7,6)	2 (1,7)						

\* Todos los grados