

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Uromitexan 100 mg/ml solución inyectable y para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución inyectable contiene 100 mg de mesna

Cada ampolla de 4 ml de solución inyectable contiene 400 mg de mesna

Cada ampolla de 10 ml de solución inyectable contiene 1000 mg de mesna

Excipiente(s) con efecto conocido:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Uromitexan está indicado para la prevención de la toxicidad urotelial incluyendo cistitis hemorrágica, microhematuria y macrohematuria en pacientes tratados con oxazafosforinas (ifosfamida, ciclofosfamida, trofosfamida) en dosis que se consideran urotóxicas.

Corrector de cistitis en terapias con citostáticos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosificación de mesna es dependiente de la dosis de la oxazafosforina concomitante que recibe el paciente.

Se debe administrar las cantidades suficientes de Uromitexan para proteger adecuadamente al paciente de los efectos urotóxicos de la oxazafosforinas.

Cuando se administre ifosfamida o ciclofosfamida como bolo IV: Se administrará Uromitexan simultáneamente mediante una inyección intravenosa durante 15-30 minutos al 20% peso/peso (p/p) de la oxazafosforina. Repetir la misma dosis de Uromitexan después de 4 y 8 horas. La dosis total de mesna es 60% p/p de la dosis oxazafosforina.

Repetir esta posología cada vez que se utilizan los agentes citotóxicos.

Ejemplo de dosificación

Ejemplo	0 horas	4 horas	8 horas
Ciclofosfamida/Ifosfamida	2 g	-	-

Uromitexan	400 mg	400 mg	400 mg
------------	--------	--------	--------

Si la dosis de la oxazafosforina es modificada, la dosis mesna también debe ser modificada para mantener la relación entre ambos fármacos.

La duración del tratamiento debe ser igual a la duración del tratamiento con oxazafosforina, más el tiempo necesario para que la concentración urinaria de los metabolitos oxazafosforina disminuya a niveles no tóxicos, lo que ocurre dentro de las 8-12 horas después del final del tratamiento oxazafosforina, pero puede variar dependiendo de la programación de oxazafosforina.

La producción de orina debe mantenerse a un ritmo de 100 ml/h (como se requiere para el tratamiento con oxazafosforina) y debe monitorizarse la posible aparición de hematuria y la proteinuria durante todo el período de tratamiento.

Población pediátrica

Los niños suelen orinar con más frecuencia que los adultos y por lo tanto, puede ser necesario acortar el intervalo entre las dosis y/o aumentar el número de dosis individuales.

Pacientes de edad avanzada

No hay información específica disponible. Los ensayos clínicos han incluido a pacientes de 65 años sin que se notificasen reacciones adversas específicas para este grupo de edad.

Forma de administración

Administrar por vía intravenosa, acto seguido de la administración de oxazafosforina a la dosis del 20% de ésta según se indica en posología. Repetir la inyección de Uromitexan a esta misma dosis a la hora cuarta y octava.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración.

Cualquier solución que esté decolorada, turbia o contenga partículas visibles, no debe ser utilizada.

4.3 Contraindicaciones

Uromitexan está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al mesna y a cualquier compuesto que contenga el grupo tiol o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Hipersensibilidad

Los pacientes con enfermedades autoinmunes que fueron tratados con ciclofosfamida y Uromitexan parecen tener una mayor incidencia de reacciones de hipersensibilidad: reacciones en piel y mucosa de diversa extensión y gravedad (erupción, picazón, enrojecimiento, vesículas, síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson); inflamación del tejido local (edema urticarial); conjuntivitis; casos raros de hipotensión asociada con las reacciones circulatorias y taquicardia por encima de 100 pulsaciones/min, así como aumento de la frecuencia respiratoria (taquipnea) debido a las reacciones agudas graves de hipersensibilidad (reacciones anafilactoides), hipertensión; elevación del segmento ST; mialgia; y un aumento transitorio en ciertas pruebas de la función hepática (por ejemplo, las transaminasas). Por lo tanto,

la protección del tracto urinario con mesna, sólo se deberá llevar a cabo en este tipo de pacientes tras el análisis de riesgo-beneficio y una cuidadosa supervisión médica.

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad a mesna después de su administración como uroprotector. Estos incluyen síntomas en la piel y el tejido subcutáneo (ver sección 4.8):

Además, se han comunicado casos graves de piel y mucosas bullosa y ulcerosa. Algunas reacciones se consideran compatibles con el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, o eritema exudativo multiforme.

En algunos casos, las reacciones de la piel fueron acompañados por uno o más de otros síntomas, como:

- fiebre,
- síntomas cardiovasculares (hipotensión, en algunos casos notificada como refractaria a líquidos, taquicardia, signos electrocardiográficos compatibles con perimicarditis, ver sección 4.8),
- signos compatibles con insuficiencia renal aguda,
- síntomas pulmonares (hipoxia, disnea, broncoespasmo, taquipnea, tos, expectoración con sangre, ver sección 4.8)
- alteraciones hematológicas (signos en laboratorio de coagulación intravascular diseminada, leucopenia, eosinofilia, linfopenia, trombocitopenia, pancitopenia, ver sección 4.8),
- aumento de las enzimas hepáticas,
- náuseas, vómitos,
- dolor en las extremidades, artralgia, mialgia, malestar general,
- estomatitis y
- conjuntivitis.

Algunas reacciones se han presentado como anafilaxia.

También se ha notificado fiebre acompañada de, por ejemplo, hipotensión, pero sin manifestaciones cutáneas.

Se notificaron reacciones graves, así como menores con el uso de Uromitexan en regímenes para tratar tanto trastornos autoinmunes sistémicos graves, como tumores malignos.

En la mayoría de los casos, las reacciones se produjeron durante o después del primer tratamiento o después de varias semanas de exposición al mesna. En otros casos, la reacción inicial se observó sólo después de varios meses de exposición.

En muchos casos, los síntomas aparecieron en el día de la exposición, con una tendencia a intervalos más cortos tras exposiciones posteriores.

En algunos pacientes, la ocurrencia y/o gravedad de la reacción pareció ser variable con la dosis administrada.

La recurrencia de las reacciones, en algunos casos con aumento de la gravedad, se ha notificado con una nueva exposición. Sin embargo, en algunos casos, no volvió a aparecer una reacción con la re-exposición.

Algunos pacientes con historial de una reacción han mostrado resultados positivos a la prueba cutánea de tipo retardada. Sin embargo, una reacción retardada negativa no excluye la hipersensibilidad al mesna. Se han producido reacciones positivas a la prueba cutánea de forma inmediata en pacientes, independientemente de la exposición anterior a mesna o historial de reacciones de hipersensibilidad, y podrían estar relacionadas con la concentración de la solución de mesna utilizada para la prueba.

Los médicos deben

- ser conscientes de la posibilidad de tales reacciones y de que las reacciones pueden empeorar con la reexposición, pudiendo, en algunos casos, ser mortal,
- ser conscientes de que las reacciones de hipersensibilidad a mesna pueden malinterpretarse al parecerse al cuadro clínico de la sepsis y de que, en pacientes con trastornos autoinmunes, se asemejan a una exacerbación de la enfermedad subyacente.

Compuestos de tiol:

Mesna es un compuesto de tiol, es decir, un compuesto orgánico conteniendo grupos sulfhidrilo (SH). Los compuestos de tiol muestran algunas similitudes en su perfil de reacciones adversas, incluyendo un potencial de provocar reacciones graves en la piel. Como ejemplos de fármacos que son compuestos de tiol, se incluyen amifostina, penicilamina y captopril.

No está claro si los pacientes que experimentaron una reacción adversa a tales medicamentos están en mayor riesgo de cualquier reacción o reacciones similares, a otro compuesto de tiol. Sin embargo, cuando se considere el uso posterior de éstos en tales pacientes, se debe tomar en consideración la posibilidad de un aumento del riesgo.

Precauciones

Uromitexan no impide la cistitis hemorrágica en todos los pacientes, por lo que se deben realizar los controles convenientes.

Debe mantenerse una producción de orina suficiente, como se requiere para el tratamiento con oxazafosforinas.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ml, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”

Interferencias en pruebas de laboratorio

El tratamiento con Uromitexan puede causar falsos positivos para los cuerpos cetónicos en los análisis de orina con base de sodio nitroprusiato (incluyendo análisis de tiras reactivas). Se puede utilizar la adición de ácido acético glacial para diferenciar entre un resultado falso positivo (color rojo cereza que se desvanece) y un resultado positivo verdadero (color rojo-violeta que se intensifica).

También puede haber falsos positivos en las pruebas de detección del ácido ascórbico en orina con reactivo de Tillman.

En estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos, los valores de creatina fosfoquinasa sérica (CPK) fueron menores en las muestras tomadas 24 horas después de la dosificación de Uromitexan que en las muestras pre-dosis. Aunque los datos disponibles no son suficientes para determinar la causa de este fenómeno, podría ser considerado como representativo de una interferencia significativa en los ensayos CPK enzimáticos dependientes de tiol (por ejemplo, n-acetilcistefna).

Ver la sección 4.8 para obtener información sobre las anomalías de laboratorio observadas en los estudios farmacocinéticos.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Uromitexan en pacientes pediátricos (<16 años) no se ha establecido en estudios clínicos. Sin embargo, en la literatura médica se hace referencia al uso de mesna en los pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

En general, la dosis para un paciente anciano debe ser elegida con cautela, reflejando la mayor frecuencia de disminución hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otra terapia con medicamentos. La relación de oxazafosforina a mesna debe permanecer sin cambios.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los efectos sistémicos de oxazafosforinas no se ven afectados por Uromitexan. En los ensayos clínicos se ha demostrado que las sobredosis de mesna no disminuyen la toxicidad aguda, toxicidad subaguda, la actividad leucocitaria, y la eficacia inmunosupresora de las oxazafosforinas. Los estudios en animales con ifosfamida y ciclofosfamida en una variedad de tumores también han demostrado que mesna no interfiere con su actividad antineoplásica.

Uromitexan tampoco afecta a la eficacia antineoplásica de otros citostáticos (por ejemplo, adriamicina, BCNU (carmustina), metotrexato, vincristina), ni al efecto terapéutico de otros medicamentos como los glucósidos digitálicos.

La comida no influye en la absorción y la eliminación urinaria de Uromitexan.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de Uromitexan en mujeres embarazadas o en período de lactancia. El médico debe considerar cuidadosamente los riesgos y los beneficios potenciales para cada paciente en particular, antes de prescribir Uromitexan.

El embarazo, la fertilidad y la lactancia son contraindicaciones para el tratamiento citostático, por lo que no es probable que Uromitexan se utilice en estas circunstancias.

En caso de que una paciente individual puede estar con una terapia con oxazafosforinas durante el embarazo, se deberá administrar Uromitexan a esta paciente.

Las madres no deben dar lactancia mientras están siendo tratadas con estos medicamentos. Los estudios en animales no han mostrado evidencia de efectos embriotóxicos o teratogénicos de Uromitexan.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes sometidos a tratamiento con Uromitexan pueden experimentar reacciones adversas (incluyendo, por ejemplo, síncope, aturdimiento, letargo / somnolencia, mareos y visión borrosa) que podrían afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. La decisión de conducir o utilizar máquinas debe valorarse para cada caso individual.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes (> 10%) asociados con el uso de Uromitexan son: dolor de cabeza, reacciones en el sitio de infusión, dolor abdominal/cólicos, aturdimiento, letargo/adormecimiento, fiebre, erupción, diarrea, náuseas, rubor y síntomas gripales.

Las reacciones adversas más graves asociadas con el uso de Uromitexan son: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, anafilaxia y erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Debido a que Uromitexan se utiliza en combinación con oxazafosforinas o con quimioterapia de combinación con oxazafosforina, a menudo es difícil distinguir las reacciones adversas que puedan ser debidas a mesna de los causados por los agentes citotóxicos administrados de forma concomitante.

La frecuencia de las reacciones adversas se basa en la siguiente escala: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$), frecuencia no conocida (reacciones adversas reportadas en la experiencia post-comercialización).

Clasificación de órganos del sistema (SOC)	Término preferido de MedDRA	Frecuencia
--	-----------------------------	------------

Clasificación de órganos del sistema (SOC)	Término preferido de MedDRA	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfadenopatía Pancitopenia Leucopenia Linfopenia Trombocitopenia Eosinofilia	Frecuente No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Anafilaxia Hipersensibilidad	No conocida No conocida
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Disminución del apetito Sensación de deshidratación	Frecuente Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio Pesadillas	Frecuente Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Aturdimiento Letargo /Modorra Mareo Parestesia Hiperestesia Síncope Hipoestesia Alteración de la atención Convulsión	Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente No conocida
Trastornos oculares	Conjuntivitis Fotofobia Visión borrosa Edema periorbitario	Frecuente Frecuente Frecuente No conocida
Trastornos cardiacos	Palpitaciones Electrocardiograma anormal Taquicardia	Frecuente No conocida No conocida
Trastornos vasculares	Rubor Hipotensión Hipertensión	Muy frecuentes No conocida No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal Tos Dolor pleurítico Sequedad en la boca Broncoespasmo Disnea Molestias laringe Epistaxis Hipoxia Dificultad respiratoria Disminución de la saturación de oxígeno Taquipnea Hemoptisis	Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida

Clasificación de órganos del sistema (SOC)	Término preferido de MedDRA	Frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal/ cólico Náusea Diarrea Iritación de la mucosa ¹ Flatulencia Vómitos Dolor ardiente (subesternal / epigástrico) Estreñimiento Sangrado gingival Estomatitis Mal sabor	Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente No conocida No conocida
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las transaminasas Hepatitis Aumento de la Gamma-glutamil transferasa, Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente No conocida No conocida No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ² Prurito Hiperhidrosis Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme Erupción por medicamentos* Ulceraciones y/o bullas / ampollas** Angioedema Erupción fija por medicamentos Erupción fotodistribuida Urticaria Sensación de ardor Eritema	Muy frecuentes Frecuente Frecuente No conocida No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia Dolor de espalda Mialgia Dolor en las extremidades Dolor en la mandíbula	Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Disuria Insuficiencia renal aguda	Frecuente No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de infusión - prurito en el sitio de infusión - erupción en el sitio de infusión - dolor en el lugar de infusión - eritema en el sitio de infusión - urticaria en el sitio de infusión - hinchazón en el sitio de infusión Pirexia Síntomas gripales ³ Escalofríos Fatiga Dolor de pecho Malestar Edema facial Edema periférico Astenia Reacciones en el lugar de infusión ***	Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente No conocida No conocida No conocida No conocida

Clasificación de órganos del sistema (SOC)	Término preferido de MedDRA	Frecuencia
Investigaciones	Signos de laboratorio de coagulación intravascular diseminada Tiempo de protrombina prolongado Tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado	No conocida No conocida No conocida

¹ oral, rectal

² incluyendo no pruriginosa, pruriginosa, eritema / eritematosa, eccematosa, papular, y/o erupciones maculares

* con eosinofilia y síntomas sistémicos

** muco-cutánea, mucosa oral, vulvovaginal, anorrectal

*** tromboflebitis, irritación

• Hora de inicio y experiencia con la re-exposición

En estos estudios, algunos sujetos experimentaron sus reacciones adversas en su primera exposición a mesna y otros después de la segunda o la tercera. En general, el espectro completo de los síntomas experimentados por un sujeto, se desarrollaron a lo largo de un período de varias horas. Algunos sujetos no experimentaron más reacciones después de su episodio inicial, mientras que otros experimentaron una exacerbación de las reacciones adversas después de dosis repetidas.

• Reacciones en el lugar de infusión

En algunos sujetos que experimentan reacciones cutáneas locales en el lugar de infusión, la exposición posterior a Uromitexan da lugar a una reacción cutánea en otras áreas.

• Reacciones cutáneas / mucosas

Se notificaron reacciones cutáneas y de las mucosas que se produjeron tanto en la administración intravenosa como en la oral. Estas reacciones incluyen erupciones cutáneas, prurito, enrojecimiento, irritación de las mucosas, dolor pleurítico y conjuntivitis. Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con alguna reacción adversa experimentaron reacciones cutáneas / mucosas junto con otros síntomas adversos, que incluyeron, disnea, fiebre, dolor de cabeza, síntomas gastrointestinales, somnolencia, malestar general, mialgias y síntomas de tipo gripal.

• Reacciones gastrointestinales

Las reacciones gastrointestinales comunicadas en sujetos sanos fueron náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal/cólicos, dolor/ardor epigástrico, estreñimiento y flatulencia tanto en la administración intravenosa como en la oral.

• Efecto in vivo en el recuento de linfocitos

En estudios de farmacocinética en voluntarios sanos, la administración de dosis únicas de Uromitexan se asoció comúnmente con una rápida (dentro de las 24 horas) y, en algunos casos marcada disminución en el recuento de linfocitos, que era generalmente reversible a la semana de la administración. Los datos de los estudios con dosis repetidas durante varios días, son insuficientes para caracterizar el curso temporal de los cambios en el recuento de linfocitos bajo tales condiciones.

• Efecto in vivo sobre los niveles de fósforo sérico

En estudios de farmacocinética en voluntarios sanos, la administración de mesna en días únicos o múltiples se asociaba en algunos casos con aumentos moderados transitorios en la concentración de fósforo sérico.

Estos fenómenos deben ser tenidos en cuenta al interpretar los resultados de laboratorio.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación, incluido en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, www.notificaram.es.

4.9 Sobredosis

Los informes de sobredosis involuntaria y observaciones de un estudio de tolerabilidad a dosis alta en voluntarios sanos, mostraron que, en los adultos, las dosis individuales en el intervalo de aproximadamente 4 g a 7 g de mesna pueden causar síntomas tales como náuseas, vómitos, dolor abdominal /cólico, diarrea, dolor de cabeza, fatiga, dolor en las articulaciones y las extremidades, erupción cutánea, enrojecimiento, hipotensión, bradicardia, taquicardia, parestesia, fiebre y broncoespasmos.

También se ha encontrado un marcado aumento de la frecuencia de las náuseas, vómitos y diarrea en los pacientes tratados con oxazafosforina que reciben ≥ 80 mg mesna por kg por día por vía intravenosa, en comparación con los pacientes que reciben dosis más bajas de tratamiento o sólo hidratación.

No se conoce un antídoto específico para Uromitexan.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes detoxificantes para tratamientos antineoplásicos, código ATC: V03A F01

Uromitexan es un agente desintoxicante, y ofrece una prevención eficaz de los efectos urotóxicos secundarios asociados con oxazafosforinas. El principio activo mesna, es un compuesto sulfhidrido sintético denominado sodio-2-sulfonato mercaptoetano con una fórmula molecular de $C_2H_5NaO_3S_2$ y un peso molecular de 164.18. Su fórmula estructural es la siguiente:



Investigaciones farmacológicas y toxicológicas extensas y de gran alcance han mostrado que mesna no tiene una farmacodinamia intrínseca y posee baja toxicidad. Las inercias farmacológica y toxicológica de mesna administrado por vía sistémica y su excelente efecto desintoxicante en el tracto urinario eferente y en la vejiga, se deben a la naturaleza de su farmacocinética.

Análoga al sistema fisiológico cisteína-cistina, mesna se oxida rápidamente a su principal metabolito, el disulfuro de mesna (dimesna). Éste permanece en el compartimiento intravascular y se elimina rápidamente por los riñones.

En el riñón, el disulfuro de mesna se reduce al compuesto tiol libre, mesna, que reacciona químicamente con los metabolitos urotóxicos de las oxazafosforinas (acroleína y 4-hidroxi-ifosfamida o 4-hidroxi-ciclofosfamida, respectivamente), provocando su desintoxicación. El primer paso en el proceso de desintoxicación es la unión de mesna al metabolito 4-hidroxi- con la formación de un metabolito no urotóxico, el 4-sulfoetiltio. Mesna también se une a los dobles enlaces de la acroleína y otros metabolitos urotóxicos.

En múltiples xenotrasplante humanos o en estudios de modelo de tumores en roedores de alcance limitado, utilizando las vías de administración intravenosa o intraperitoneal, mesna en combinación con ifosfamida (a las proporciones de dosis de hasta 20 veces única o múltiple) no pudo demostrar interferencia con la eficacia antitumoral.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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.

La eliminación (siendo casi exclusivamente renal) se inicia inmediatamente después de la administración. La excreción es como tiol libre (mesna) en las primeras 4 horas después de una dosis única y casi exclusivamente como el disulfuro (dimesna). La eliminación renal es casi completa después de aproximadamente 8 horas.

Aproximadamente el 30% de una dosis intravenosa es biodisponible como tiol libre (mesna) en la orina.

A dosis de 2-4 g/m², la semivida de eliminación terminal de la ifosfamida es de 4-8 horas. Por ello y con el fin de mantener niveles adecuados de mesna en la vejiga urinaria durante el curso de la eliminación de los metabolitos tóxicos de la oxazafosforina, son necesarias dosis repetidas de mesna.

La unión a proteínas de mesna está en un rango moderado (69-75%).

Tras la administración intravenosa de una dosis de 800 mg, la vida media de mesna y dimesna en la sangre es de 0,36 horas y 1,17 horas, respectivamente. Alrededor del 32% y 33% de la dosis administrada se elimina en la orina en 24 horas como mesna y dimesna, respectivamente. La mayoría de la dosis recuperada fue eliminada en 4 horas. Mesna tiene un aclaramiento plasmático de 1,23 l/hora/kg.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Mesna es un compuesto tiólico farmacológica y fisiológicamente inerte y no tóxico que se excreta rápidamente por los riñones y no se distribuye a los tejidos. Dado que su actividad detoxificante está limitada a las vías urinarias, mesna no tiene influencia sobre las reacciones adversas sistémicas y la actividad antitumoral de las oxazafosforinas. Los estudios en animales no mostraron evidencias de que mesna pueda presentar propiedades mutagénicas, carcinogénicas o teratogénicas.

Los estudios de reproducción han sido realizados a dosis orales de 1000 mg/kg en conejos, y 2000 mg/kg en ratas (aproximadamente 10 veces la dosis máxima recomendada diaria total iv-oral-oral de la dosis humana basada en el área de su superficie corporal) y no han revelado evidencia de daño para el feto debido a mesna.

Las dosis orales de 6,1 y 4,3 g/kg fueron letales para los ratones y ratas, respectivamente. Estas dosis son aproximadamente 15 y 22 veces la dosis máxima recomendada en humanos en un organismo de acuerdo al área de su superficie corporal. La muerte fue precedida por la diarrea, temblores, convulsiones, disnea y cianosis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Edetato sódico
Hidróxido sódico
Nitógeno
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Uromitexan es incompatible *in vitro* con cisplatino, carboplatino y la mostaza nitrogenada.

La mezcla de mesna y epirrubicina produce la inactivación de la epirrubicina, por lo que debe ser evitada.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Mantener el envase en el embalaje exterior.

La solución debe administrarse en el momento de la apertura de la ampolla inyectable, ya que esta solución está envasada en atmósfera protectora de su actividad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ampolla de vidrio, neutro transparente de clase hidrolítica I, de 5 ml (conteniendo 4 ml de solución) y 10 ml (conteniendo 10 ml de solución) de capacidad, cerrada con rama de bola y punto de rotura.

Caja con 5 ampollas de 4 ml
Caja con 10 ampollas de 4 ml
Caja con 5 ampollas de 10 ml
Caja con 10 ampollas de 10 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para la administración intravenosa Uromitexan puede diluirse en cualquiera de las siguientes soluciones para perfusión, para obtener una concentración final de 20 mg/ml de mesna: Glucosa 5%, Solución glucosalina, Cloruro sódico 0.9% y Solución de Ringer lactato.

Por ejemplo, un mililitro de Uromitexan 100 mg/ml puede ser adicionado a 4 ml de cualquiera de las soluciones anteriores para conseguir una concentración final de 20 mg/ml de mesna.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida y/o las soluciones diluidas se deben utilizar de inmediato. En caso de no utilizarse inmediatamente, el tiempo de conservación y las condiciones de uso son responsabilidad del usuario y normalmente no debería superar las 24 horas entre 2 y 8°C si la dilución se ha realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Las soluciones parenterales deben ser inspeccionadas visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxter S.L.
Pouet de Camilo, 2, 46394 Ribarroja del Turia (Valencia)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Febrero 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2019