

Industria Argentina

MESEL
IBANDRONATO SÓDICO
Comprimidos recubiertos - Administración vía oral
VENTA BAJO RECETA

Ácido ibandrónico 150 mg (como ibandronato monosódico anhidro).

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Ácido ibandrónico 150 mg (como ibandronato monosódico anhidro).
Excipientes: celulosa microcristalina, estearil fumarato de sodio, povidona, croscarmelosa sódica, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, lactosa monohidrato.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Medicamentos para el tratamiento de las enfermedades óseas, bifosfonatos. Código ATC: M05BA06.

INDICACIONES

- Tratamiento y prevención de la osteoporosis en las mujeres postmenopáusicas.
- Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fractura. Se ha demostrado una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales, la eficacia en fracturas de cuello femoral no se ha establecido.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

El ácido ibandrónico pertenece al grupo de los bifosfonatos, compuestos que actúan específicamente sobre el hueso. Su acción selectiva sobre el tejido óseo se debe a la alta afinidad de los bifosfonatos por el mineral óseo. Los bifosfonatos actúan inhibiendo la actividad de los osteoclastos, aunque el mecanismo exacto de acción todavía no está claro.

In vivo, el ácido ibandrónico evita la destrucción ósea inducida experimentalmente y causada por el cese de la función gonadal, los retinoides, los tumores o los extractos tumorales. La inhibición de la resorción ósea endógena también se ha documentado mediante estudios cinéticos con ⁴⁵Ca y mediante la liberación de la tetraciclina radiactiva previamente incorporada al hueso.

El ácido ibandrónico, a dosis muy superiores a las farmacológicas, no modificó la mineralización ósea.

La resorción ósea debida a la enfermedad maligna se caracteriza por una resorción ósea excesiva que no se compensa con la formación adecuada de hueso. El ácido ibandrónico inhibe selectivamente la actividad osteoclastica, reduce la resorción ósea y, en consecuencia, disminuye las complicaciones óseas de las enfermedades malignas.

Los ensayos clínicos en pacientes con cáncer de mama y metástasis

óseas han demostrado que el efecto inhibitorio de la osteolisis, a juzgar por los marcadores de resorción ósea, depende de la dosis, al igual que todos los efectos óseos.

La prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas con ácido alendrónico 50 mg comprimidos se ha evaluado en dos ensayos de fase III, aleatorizados y controlados con placebo, de 96 semanas de duración. Mujeres con cáncer de mama y metástasis óseas confirmadas radiológicamente fueron aleatorizadas a recibir placebo (277 pacientes) o 50 mg de ácido alendrónico (287 pacientes). Los resultados de estos ensayos se resumen a continuación.

Variables principales de eficacia

La variable principal de eficacia en estos ensayos fue la tasa periódica de morbilidad esquelética (SMPR), una variable compuesta que agrupaba los siguientes acontecimientos óseos relacionados (SRE):

- radioterapia del hueso para tratar fracturas confirmadas o inminentes;
- cirugía ósea para el tratamiento de fracturas;
- fracturas vertebrales;
- fracturas no vertebrales.

El análisis de la SMPR se ajustó según el tiempo y se basó en que uno o más acontecimientos sucedidos en un período único de 12 semanas podrían estar potencialmente relacionados. Por eso, a los efectos del análisis, la presencia de varios acontecimientos se contó sólo una vez en un período determinado de 12 semanas. Los datos agrupados de estos ensayos revelaron una ventaja significativa del ácido ibandrónico 50 mg por vía oral sobre el placebo a la hora de reducir los SRE medidos por la SMPR (p=0,041). Asimismo, el riesgo de que las pacientes tratadas con ácido ibandrónico experimentaran SRE disminuyó en un 38% con respecto al grupo del placebo (riesgo relativo de 0,62; p=0,003).

Variables secundarias de eficacia

La puntuación de dolor óseo experimentó una mejoría significativa con 50 mg de ácido ibandrónico con respecto al placebo. El valor disminuyó siempre por debajo de la cifra basal durante todo el ensayo y se acompañó de un descenso significativo en el consumo de analgésicos, siempre en comparación al placebo. El deterioro de la calidad de vida y en la clase funcional de la OMS fue significativamente menor entre las pacientes tratadas con ácido ibandrónico que entre las que recibieron el placebo. Las concentraciones urinarias del marcador de resorción ósea CTx (telopéptido C-terminal liberado por el colágeno de tipo I) disminuyeron de manera significativa en el grupo de ácido ibandrónico con relación al de placebo. Este descenso de los valores urinarios de CTx se correlacionó de manera significativa con la variable principal de eficacia SMPR (tau b de Kendall [p<0,001]).

Población pediátrica (ver las secciones Posología y Farmacocinética)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ácido Ibandrónico en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción. El ácido ibandrónico se absorbe rápidamente en la zona superior del tubo digestivo tras su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se observaron entre 0,5 a 2 horas (mediana de 1 hora) en ayunas y la biodisponibilidad absoluta llegó al 0,6%. El grado de absorción se altera cuando se toma junto con alimentos o bebidas (que no

sean agua). La biodisponibilidad disminuye casi en un 90% si el ácido ibandrónico se administra con un desayuno habitual en comparación con la administración en ayunas. Si se administra 30 minutos antes de una comida, la biodisponibilidad disminuye en un 30%. La biodisponibilidad no descende de manera relevante si el ácido ibandrónico se ingiere 60 minutos antes de una comida.

La biodisponibilidad de ácido ibandrónico se redujo en un 75% cuando los comprimidos se administraron 2 horas después de una comida habitual. Así pues, se recomienda tomar los comprimidos después del ayuno nocturno (ayuno de al menos 6 horas) y guardar el ayuno durante al menos 30 minutos después de la administración (ver sección Posología).

Distribución. Después de la exposición sistémica inicial, el ácido ibandrónico se une en seguida al hueso o se excreta en la orina. El volumen de distribución terminal aparente en humanos es de al menos 90 l y la cantidad de la dosis que llega al hueso se estima que es entre el 40-50% de la dosis circulante. La unión a proteínas plasmáticas es de en torno a un 87% a concentraciones terapéuticas y, por tanto, la probabilidad de interacciones con otros medicamentos por desplazamiento es improbable.

Metabolismo. No existen evidencias de que el ácido ibandrónico se metabolice en los animales o en humanos.

Eliminación. La fracción absorbida del ácido ibandrónico desaparece de la circulación a través de la absorción ósea (40-50%, según los cálculos) y el resto se elimina por los riñones sin modificación alguna. La fracción no absorbida del ácido ibandrónico se excreta de forma inalterada por las heces.

El intervalo de las semividas aparentes observadas es amplio y depende de la dosis y de la sensibilidad analítica, pero, por regla general, la semivida terminal aparente se sitúa en el intervalo de 10 a 60 horas. Sin embargo, los valores plasmáticos iniciales descienden rápidamente, alcanzando el 10% de los valores máximos a las 3 y a las 8 horas de su administración intravenosa u oral, respectivamente.

El aclaramiento total del ácido ibandrónico es reducido, situándose los valores medios dentro del margen de 84-160 ml/min. El aclaramiento renal (aprox. 60 ml/min en mujeres posmenopáusicas sanas) comprende el 50 al 60% del aclaramiento total y se relaciona con el aclaramiento de creatinina. La diferencia entre el aclaramiento total y renal se considera que es consecuencia de la captación por el hueso.

La vía secretora de eliminación renal no parece incluir ningún sistema de transporte ácido o alcalino que intervenga en la eliminación de otros principios activos. Además, el ácido ibandrónico no inhibe las isoenzimas principales del citocromo P450 hepático humano y no induce el sistema hepático del citocromo P450 en ratas.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Sexo. La biodisponibilidad y la farmacocinética del ácido ibandrónico es similar en ambos sexos.

Raza. No hay evidencia de que existan diferencias étnicas de relevancia clínica en la disponibilidad del ácido ibandrónico por los asiáticos y los caucásicos. Hay muy pocos datos disponibles sobre pacientes de origen africano.

Pacientes con insuficiencia renal

La exposición al ácido ibandrónico en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal está relacionada con el aclaramiento de creatinina (CLCr).

Los sujetos con alteración renal grave (CLCr <30 ml/min) que recibieron 10 mg de ácido ibandrónico al día por vía oral durante 21 días presentaron concentraciones plasmáticas 2 a 3 veces mayores que aquellos con una función renal normal (CLCr ≥80 ml/min). El aclaramiento total del ácido ibandrónico se redujo hasta 44 ml/min en los sujetos con alteración renal grave comparado con los 129 ml/min en sujetos con la función renal normal. No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (CLCr ≥50 y <80 ml/min). Se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (CLCr ≥30 y <50 ml/min) o insuficiencia renal grave (CLCr <30 ml/min) (ver sección Posología).

Pacientes con insuficiencia hepática (ver sección Posología)

No hay datos farmacocinéticos del ácido ibandrónico en pacientes con insuficiencia hepática. El hígado no desempeña ningún papel importante en el aclaramiento del ácido ibandrónico ya que éste no se metaboliza, sino que se elimina mediante excreción renal y captación ósea. Por consiguiente, no es necesario ajustar la posología de las pacientes con insuficiencia hepática. Además, como el ácido ibandrónico, en concentraciones terapéuticas, se une aproximadamente en un 87% a las proteínas, no parece probable que la hipoproteinemia de las hepatopatías graves aumente de forma clínicamente relevante las concentraciones plasmáticas del fármaco libre.

Pacientes de edad avanzada (ver sección Posología)

En un análisis multivariable, la edad no resultó un factor independiente para ninguno de los parámetros farmacocinéticos examinados. Como la función renal disminuye con la edad, éste es el único factor que merece consideración (ver sección sobre insuficiencia renal).

Población pediátrica (ver las secciones Posología y Propiedades farmacodinámicas).

No hay datos acerca del uso de ácido ibandrónico en pacientes menores de 18 años.

Datos preclínicos sobre seguridad

Únicamente se observaron reacciones en los estudios preclínicos a exposiciones consideradas suficientemente superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico. Como ocurre con otros bifosfonatos, el riñón ha sido identificado como el órgano diana principal en cuanto a toxicidad sistémica se refiere.

Mutagenicidad/Carcinogenicidad. No se hallaron indicios de potencial carcinogénico. Los ensayos de genotoxicidad tampoco revelaron indicios de actividad genética del ácido ibandrónico.

Toxicidad sobre la función reproductora. Las ratas y los conejos tratados con ácido ibandrónico por vía intravenosa y oral no presentaron toxicidad fetal directa ni efectos teratógenos. En los estudios de reproducción llevados a cabo en ratas por vía oral los efectos sobre la fertilidad consistieron en un aumento de la pérdida de preimplantación a dosis de 1 mg/Kg/día y superiores. En los estudios de reproducción en ratas por vía intravenosa, el ácido ibandrónico disminuyó el recuento de semen a dosis de 0,3 y 1 mg/kg/día y disminuyó la fertilidad en varones a dosis de 1 mg/kg/día y en hembras a dosis de 1,2 mg/kg/día. Los efectos adversos del ácido ibandrónico en los estudios de toxicidad sobre la función reproductora de la rata fueron los esperados para este grupo terapéutico (bifosfonatos) e incluyeron un descenso del número de lugares de implantación, dificultades para el parto natural (distocia) y aumento de las variaciones viscerales

(síndrome de la pelvis renal y de los uréteres) así como anomalías en la dentición de la generación F1 de las ratas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis recomendada es de un comprimido recubierto de 150 mg una vez al mes. El comprimido debe tomarse preferiblemente el mismo día de cada mes.

MESEL debe tomarse después del ayuno nocturno (como mínimo, de 6 horas) y 1 hora antes del desayuno o de la primera bebida (distinta del agua) del día (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción) o de cualquier otro medicamento o suplemento por vía oral (incluido el calcio).

Se deberá indicar a las pacientes que, en caso de olvido de una dosis, tomen un comprimido de MESEL, la mañana siguiente al día que recuerden que olvidaron la dosis, a menos que les queden 7 días o menos para la administración de la siguiente dosis. Después las pacientes deberán volver a tomar su dosis el mismo día del mes que iniciaron originalmente el tratamiento. Si les quedaran de 1 a 7 días para la administración de la siguiente dosis, las pacientes deberán esperar hasta la próxima dosis y entonces continuarán tomando la dosis mensual en la fecha originalmente elegida. Las pacientes no deberán tomar dos comprimidos en una misma semana.

Si el aporte dietético es insuficiente (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), las pacientes deberían recibir suplementos de calcio y/o vitamina D.

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bisfosfonatos para la osteoporosis. La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente considerando los beneficios y riesgos potenciales de ácido ibandrónico 150 mg para cada paciente de forma individualizada, sobre todo tras 5 o más años de uso

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de MESEL en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min, debido a que la experiencia clínica es limitada (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas).

No es preciso ajustar la dosis de los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada si el aclaramiento de creatinina es mayor o igual a 30 ml/min.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Población de edad avanzada. (>65 años)

No es preciso ajustar la posología (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Población pediátrica

No hay un uso relevante de ácido ibandrónico en niños menores de 18 años, y el ácido ibandrónico no ha sido estudiado en esta población (ver las

secciones Propiedades famacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas)

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida al ácido ibandrónico o a alguno de los excipientes de la formulación.
- Hipocalcemia.
- Imposibilidad de permanecer de pie o sentarse erguido durante al menos 60 minutos.
- Anormalidades del esófago que retrasen el vaciado esofágico como la estenosis o la acalasia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Hipocalcemia

Antes de iniciar el tratamiento con MESEL, hay que corregir la hipocalcemia; así como deben tratarse de manera adecuada otros trastornos del metabolismo óseo y mineral. El aporte suficiente de calcio y vitamina D es esencial para todas las pacientes.

Irritaciones gastrointestinales

La administración oral de bifosfonatos puede causar irritación local de la mucosa del tracto gastrointestinal superior. Debido a estos posibles efectos irritantes y a un empeoramiento de la enfermedad subyacente, se debe tener precaución al administrar MESEL en aquellos pacientes con problemas en el tracto gastrointestinal superior (por ejemplo, esófago de Barret diagnosticado, disfagia, otras enfermedades esofágicas, gastritis, duodenitis o úlceras). Se han notificado reacciones adversas tales como esofagitis, úlceras esofágicas y erosiones esofágicas en algunos casos son graves y requieren hospitalización, raramente con sangrado o seguido de estenosis o perforación han sido reportados en pacientes que toman bifosfonatos por vía oral. El riesgo de sufrir reacciones adversas esofágicas parece ser mayor en pacientes que no cumplen con las instrucciones posológicas y/o quienes continúan tomando bisfosfonatos orales después de desarrollar síntomas que sugieren irritación esofágica. Los pacientes deben prestar especial atención y ser capaces de cumplir con las instrucciones posológicas (ver sección Posología). Los médicos han de estar atentos a cualquier signo o síntoma que indiquen una posible reacción esofágica y los pacientes deben recibir instrucciones precisas para suspender el tratamiento con MESEL y acudir al médico si desarrollan disfagia, odinofagia, dolor retroesternal o pirosis reciente o progresiva.

Aunque durante los ensayos clínicos controlados publicados no se observó un aumento del riesgo, se han notificado casos tras la comercialización de úlceras gástricas y duodenales con el uso de bifosfonatos orales, algunas graves y con complicaciones.

Como los Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs) y los bisfosfonatos se asocian, ambos, a irritación gastrointestinal, se recomienda tener precaución cuando se administren concomitantemente.

Osteonecrosis mandibular

Se han notificado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) de forma muy rara durante la experiencia poscomercialización en pacientes tratados con ácido ibandrónico para la osteoporosis (ver sección Reacciones adversas). Se debe retrasar el inicio del tratamiento o de un nuevo ciclo de tratamiento en pacientes con lesiones abiertas sin cicatrizar en los tejidos blandos en la

boca.

En pacientes con factores de riesgo concomitantes se recomienda un examen dental con odontología preventiva y una valoración beneficio-riesgo individual antes del tratamiento con ácido ibandrónico. Cuando se evalúe el riesgo de un paciente de desarrollar ONM, se deben tener en cuenta los siguientes factores de riesgo:

- la potencia del medicamento que inhibe la resorción ósea (riesgo más elevado para compuestos altamente potentes), la vía de administración (riesgo más elevado para administración parenteral) y la dosis acumulativa del tratamiento para la resorción ósea;
- cáncer, condiciones co-mórbidas (por ejemplo anemia, coagulopatías, infección), paciente fumador;
- tratamientos concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia en cabeza y cuello;
- higiene bucal pobre, enfermedad periodontal, prótesis dentales mal ajustadas, antecedentes de enfermedad dental, procedimientos dentales invasivos, por ejemplo, extracciones dentales.

Se debe recomendar a todos los pacientes que mantengan una buena higiene bucal, que se sometan a chequeos dentales rutinarios y que notifiquen inmediatamente cualquier síntoma bucal, tales como, movilidad dental, dolor o hinchazón, dificultad en la curación de las úlceras o secreción durante el tratamiento con MESEL. Durante el tratamiento, los procedimientos dentales invasivos se deben realizar solamente después de considerarlo detenidamente y se deben evitar cuando la administración de ONM sea muy próxima.

Para pacientes que desarrollan MESEL el médico o dentista o cirujano con experiencia deben establecer un curso de acción. Siempre que sea posible, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con ácido ibandrónico hasta que esta situación se resuelva y se mitiguen los factores de riesgo que contribuyen.

Osteonecrosis del conducto auditivo externo

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bisfosfonatos, principalmente asociado con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia; existen también factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben bisfosfonatos y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

Fracturas atípicas de fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocanterías y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bisfosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. Estas fracturas se producen después de un traumatismo mínimo o en ausencia de él y algunos pacientes tienen dolor en el muslo o en la ingle, a menudo asociado con imágenes características de fracturas por sobrecarga, semanas a meses antes de que se presente la fractura femoral completa. Las fracturas son generalmente bilaterales; por lo

tanto, el fémur del lado opuesto debe ser examinado en los pacientes tratados con bisfosfonatos que hayan tenido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha notificado un bajo índice de consolidación de estas fracturas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos, valorando de forma individualizada el balance beneficio/riesgo, en aquellos pacientes en los que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación.

Durante el tratamiento con bisfosfonatos debe advertirse a los pacientes que notifiquen cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle. En cualquier paciente que presente dichos síntomas deberá valorarse si existe una fractura de fémur incompleta.

Insuficiencia renal

Debido a la limitada experiencia clínica, no se recomienda el uso de ácido ibandrónico en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Precauciones de los excipientes

Los comprimidos contienen lactosa y no deben ser administrados a pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Interacción entre los medicamentos y los alimentos

La biodisponibilidad oral del ácido ibandrónico disminuye en general con la ingesta de alimentos. En concreto, los productos que contienen calcio, incluida la leche y otros cationes multivalentes (como aluminio, magnesio y hierro), pueden interferir en la absorción de MESEL, como se ha demostrado en los estudios con animales. Así pues, se recomienda ayuno nocturno (como mínimo, de 6 horas) antes de tomar MESEL y su mantenimiento durante una hora después (ver sección Posología).

Interacciones con otros medicamentos

Puesto que el ácido ibandrónico no inhibe las isoenzimas principales del citocromo P450 hepático humano, las interacciones metabólicas son consideradas poco probables. Se ha demostrado la no inducción del sistema hepático del citocromo P450 en ratas (ver sección Propiedades farmacocinéticas). El ácido ibandrónico es eliminado por vía renal y no experimenta ninguna biotransformación.

Suplementos de calcio, antiácidos y algunos medicamentos orales que contienen cationes multivalentes

Es muy probable que los suplementos de calcio, los antiácidos y otros medicamentos para administración oral que contienen cationes multivalentes (como aluminio, magnesio y hierro) dificulten la absorción de ácido ibandrónico. Por eso, las pacientes no deben tomar ningún otro medicamento por vía oral desde, por lo menos, 6 horas antes hasta 1 hora después de administrar MESEL, ácido acetilsalicílico y AINES.

Dado que el ácido acetilsalicílico, medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) y los bisfosfonatos se asocian con irritación gastrointestinal, se debe tener precaución durante la administración

concomitante (ver sección Advertencias y precauciones).

Bloqueadores H2 o inhibidores de la bomba de protones

De las 1.500 pacientes incluidas en el ensayo BM 16549 publicado, en el que se comparaban las pautas posológicas de la administración mensual con la administración diaria de ácido ibandrónico, un 14% y un 18% de estas pacientes tomaban antihistamínicos (H2) o inhibidores de la bomba de protones tras uno y dos años, respectivamente. Dentro de este grupo de pacientes, la incidencia de acontecimientos en el tracto gastrointestinal superior fue similar, independientemente de si habían recibido ácido ibandrónico 150 mg una vez al mes o diariamente 2,5 mg de ácido ibandrónico.

La ranitidina administrada por vía intravenosa aumentó la biodisponibilidad del ácido ibandrónico en varones voluntarios sanos y de mujeres posmenopáusicas en un 20%, probablemente por el descenso de la acidez gástrica. Sin embargo, dado que este aumento se encuentra dentro del intervalo normal de variación en la biodisponibilidad del ácido ibandrónico, no es necesario un ajuste de la dosis de MESEL cuando se administre con antagonistas H2 o con otros principios activos que aumente el pH del estómago.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

MESEL es solo para uso en mujeres postmenopáusicas y no lo deben tomar mujeres en edad fértil.

No existen datos suficientes sobre la utilización del ácido ibandrónico en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en ratas han mostrado la existencia de toxicidad reproductiva (ver sección Datos preclínicos sobre la seguridad). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Por lo tanto, MESEL no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si el ácido ibandrónico se excreta en la leche humana. Los estudios realizados en ratas lactantes mostraron la presencia de niveles bajos de ácido ibandrónico en la leche tras su administración intravenosa. No se debe utilizar MESEL durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre los efectos de ácido ibandrónico en humanos. En estudios sobre la reproducción en ratas usando la vía oral, ácido ibandrónico disminuyó la fertilidad. En estudios en ratas usando la vía intravenosa, ácido ibandrónico disminuyó la fertilidad a dosis superiores (ver sección Datos preclínicos sobre la seguridad).

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR O UTILIZAR MÁQUINAS

Se espera que el ácido ibandrónico tenga una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas en cuanto al perfil farmacodinámico y farmacocinético y en las reacciones adversas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más graves notificadas son la reacción anafiláctica/shock, fracturas atípicas del fémur, osteonecrosis mandibular, irritación

gastrointestinal, inflamación ocular, (ver las secciones Descripción de reacciones adversas seleccionadas y Advertencias y precauciones).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron artalgia y síntomas pseudogripales.

Estos síntomas están típicamente en asociación con la primera dosis, generalmente son de duración corta, de intensidad leve a moderada y generalmente se resuelven durante la continuación del tratamiento sin necesidad de medidas adicionales (ver la sección Enfermedad pseudogripal). Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y por categoría de frecuencia MedDRA. Se definen las categorías de frecuencia usando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico		Exacerbación de asma	Reacciones de hipersensibilidad	Reacción/shock anafiláctico*†
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipocalcemia†		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos		
Trastornos oculares			Inflamación ocular*†	
Trastornos gastrointestinales*	Esofagitis, gastritis, reflujo gastroesofágico, dispepsia, diarrea, dolor abdominal, náuseas	Esofagitis incluyendo ulceraciones o estenosis esofágicas y disfagia, vómitos, flatulencia	Duodenitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea		Angioedema, edema facial, urticaria	Síndrome de Stevens-Johnson†, Eritema multiforme†, dermatitis bullosa†
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artalgia, mialgia, dolor musculoesquelético, calambres musculares, rigidez musculoesquelética	Dolor de espalda	Fracturas femorales atípicas subtrocanterías y diafisarias †	Osteonecrosis mandibular*†, osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos)†
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga		
*Ver abajo más información †Identificados en la experiencia postcomercialización				

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas gastrointestinales

En el ensayo de tratamiento con la dosis mensual se incluyeron las pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal incluyendo las pacientes con úlcera péptica sin sangrado reciente u hospitalización y las pacientes con dispepsia o reflujo controlado con medicación. No se observó diferencia en la incidencia de los acontecimientos adversos en el tracto gastrointestinal superior entre las pacientes tratadas con ácido ibandrónico 150 mg dosis mensual y las tratadas con dosis diarias de 2,5 mg de ácido ibandrónico.

Enfermedad pseudogripal

El síndrome pseudogripal incluye todos los acontecimientos producidos durante la fase aguda de la reacción y síntomas como mialgia, artalgia, fiebre, escalofríos, fatiga, náuseas, pérdida del apetito o dolor óseo.

Osteonecrosis mandibular

Se han notificado casos de osteonecrosis en la mandíbula, predominantemente en pacientes con cáncer tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, como ácido ibandrónico (ver sección Advertencias y precauciones). Se han notificado casos de ONM durante la experiencia poscomercialización de ácido ibandrónico.

Inflamación ocular

Se han notificado casos de inflamación ocular como uveítis, episcleritis y escleritis con el tratamiento con ácido ibandrónico. En algunos casos estos acontecimientos no se resolvieron hasta que se interrumpió el tratamiento con ácido ibandrónico.

Reacción/shock anafiláctico

Se han notificado casos de reacción/shock anafiláctico, incluyendo los acontecimientos fatales en pacientes tratados con ácido ibandrónico por vía intravenosa.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 cualquier sospecha de eventos adversos a **FINADIET S.A.C.I.F.I.** al teléfono **(011) 4981-5444 / 4981-5544** o en la página **www.finadiet.com.ar**, y/o a través del sistema nacional de farmacovigilancia, en la página de ANMAT:

<https://primaryreporting.who-umc.org/AR>
o llamar a **ANMAT responde 0800-333-1234**

SOBREDOSIS

No hay información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con MESEL. Sin embargo, basados en el conocimiento de esta clase de compuestos, la sobredosis oral puede resultar en hipocalcemia, hipofosfatemia, y eventos adversos del tracto gastrointestinal superior, tales como malestar estomacal, dispepsia, esofagitis, gastritis o úlcera. Deberían darse leche o antiácidos para ligarse a MESEL. Debido al riesgo de irritación esofágica, no debería inducirse a vómitos y el paciente debería permanecer en posición erecta. La diálisis no es beneficiosa.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología, en especial:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, tel. (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas, tel. (011) 4654-6648/4658-7777.
Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), tel. (011) 4300-2115.
Hospital de Pediatría Sor María Ludovica, La Plata, tel. (0221) 451-5555.
Optativamente a otros centros de intoxicaciones.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, en su envase original.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

No utilizar el medicamento si el envase está dañado.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DE LA VISTA Y ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PRESENTACIONES

Envases con 1 o 2 comprimidos recubiertos.

Especialidad medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 53.405
Dirección Técnica: Diego F. Saubermann, Farmacéutico

Fecha de última revisión: v02/nov22, autorizada por Disposición ANMAT Nº DI-2023-2444-APN-ANMAT#MS (04abr23).

FINADIET S.A.C.I.F.I.
Hipólito Yrigoyen 3.769/71 (C1208ABE)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
TE (54-11) 4981-5444/5544/5644
www.finadiet.com.ar

