

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEODRIN CD BITERAPIA
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS/CÁPSULAS**

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene:

Alendronato de sodio trihidrato 91,35 mg
(equivalente a 70 mg de ácido alendrónico)

Excipientes: **Según lo aprobado en registro sanitario**

Cada cápsula contiene:

- Carbonato de calcio de concha ostras 1289 mg
(equivalente a 500 mg de Calcio)

- Colecalciferol 8 mg
(equivalente a 800 UI de Vitamina D₃)

Excipientes: **Según lo aprobado en registro sanitario**

CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA:

Inhibidor de la resorción ósea / Suplemento de Calcio y Vitamina D₃.

Código ATC: M05BB05

FARMACOLOGÍA:

Ácido alendrónico:

El ácido alendrónico actúa como un potente inhibidor específico de la resorción ósea mediada por los osteoclastos. Este fármaco es altamente selectivo en su acción, ya que se une a la hidroxiapatita del hueso e inhibe específicamente la actividad de los osteoclastos, impidiendo la resorción celular, sin alterar la mineralización ósea.

Estudios en animales han indicado que, a nivel celular, el ácido alendrónico muestra una localización preferencial en los sitios de resorción ósea, donde inhibe la actividad osteoclástica, pero no interfiere con el reclutamiento o adhesión osteoclástica.

Estudios en ratas sobre la localización de [³H]alendronato radioactivo mostraron que la recaptación sobre las superficies osteoclásticas es aproximadamente 10 veces mayor que sobre las superficies osteoblásticas.

El examen óseo en los días 6 y 49 después de la administración de [³H]alendronato en ratas y ratones, respectivamente, determinó que la masa ósea normal fue formada en el pic de ácido alendrónico, incorporándolo en la matriz ósea. El ácido alendrónico no es farmacológicamente activo cuando es incorporado en el hueso, por lo tanto, debe ser administrado continuamente para

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEODRIN CD BITERAPIA
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS/CÁPSULAS**

suprimir los osteoclastos sobre las superficies de resorción nuevamente formadas. Estudios histomorfométricos en mandriles y ratas indicaron que el tratamiento con ácido alendrónico reduce el recambio óseo (es decir, el número de sitios en los cuales el hueso es reconstruido). Además, la formación de hueso excede la resorción de hueso en estos sitios de reconstrucción, lo que conduce a una ganancia progresiva de masa ósea.

Datos obtenidos a partir de estudios a largo plazo en animales indican que el hueso formado durante la terapia con ácido alendrónico es de calidad normal.

La evidencia clínica ha demostrado que la administración de 70 mg de ácido alendrónico 1 vez a la semana es equivalente al régimen de administración de 10 mg 1 vez al día, con respecto a los beneficios farmacológicos. Además, la tolerancia de ambos regímenes de administración es equivalente, ya que no se han registrado diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de efectos adversos GI entre ambos tipos de dosificación.

Calcio:

El aporte de calcio es esencial para la integridad funcional de diversos sistemas en el organismo.

El calcio es el mineral fundamental del metabolismo óseo, siendo la dieta su fuente principal. Prácticamente el 99% del calcio total del organismo (alrededor de 1000 gramos en un adulto) forma parte del esqueleto óseo, reemplazándose en un 20% cada año. Junto con el fósforo, representan el 75% de todos los minerales.

Luego de ingerido, el calcio se absorbe en el intestino en forma de iones solubles asociados a determinadas proteínas. El porcentaje de absorción varía entre el 25 y el 40% de lo ingerido. Esta cifra depende de la cantidad de vitamina D presente en el organismo.

La fracción principal de calcio en el organismo está en la estructura esquelética primaria, principalmente como hidroxapatita. El calcio de los huesos está en constante intercambio con el calcio plasmático. Debido a que las funciones metabólicas del calcio son esenciales para la vida, cuando se produce una alteración en el equilibrio del calcio, por una deficiencia de la dieta u otras causas, las reservas de calcio en los huesos pueden disminuir para cubrir las necesidades agudas del organismo, llevando a una desmineralización ósea.

La carencia de calcio desmineraliza el hueso y estimula a la glándula paratiroides para que produzca paratohormona e inhiba la producción de calcitonina, lo que acarrea una hiperreabsorción ósea que conlleva a la osteoporosis. Por otro lado, la hipocalcemia estimula también la producción de 1,25 dihidroxi-colecalciferol, el cual contribuye con la absorción intestinal de calcio.

El calcio participa en el funcionamiento de los sistemas nervioso, muscular y esquelético. Juega un rol importante en las funciones cardíaca, renal, respiración, coagulación sanguínea y en la funcionalidad de la membrana celular y en la permeabilidad capilar. Ayuda a regular la liberación y almacenamiento de los neurotransmisores y de las hormonas, y está relacionado con la captación y unión de aminoácidos, absorción de Vitamina B₁₂ y secreción de gastrina.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEODRIN CD BITERAPIA
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS/CÁPSULAS**

Una disminución permanente en los niveles plasmáticos de calcio puede producir en el organismo profundas y diversas consecuencias que incluyen convulsiones, tetania, alteraciones en la personalidad y en el comportamiento. También se puede producir un retardo mental, alteración en el crecimiento y deformidad en los huesos. Las alteraciones óseas más comunes que se producen son: raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos.

Las causas más comunes de hipocalcemia y de alteraciones en la estructura ósea son: síndrome de malabsorción, hipoparatiroidismo, deficiencia de vitamina D, insuficiencia renal con deterioro de la activación de la vitamina D, terapia prolongada con anticonvulsivantes (se incrementa la inactivación de la vitamina D) y estados que aumentan los requerimientos como los períodos de crecimiento, embarazo, lactancia y en individuos de edad avanzada.

El aporte adicional de calcio es importante en la menopausia, con el fin de evitar la osteoporosis.

Colecalciferol (Vitamina D₃):

La vitamina D₃ se produce en la piel por conversión del 7-dehidrocolesterol a vitamina D₃ mediante la luz ultravioleta. En ausencia de una exposición adecuada a la luz del sol, la vitamina D₃ es un nutriente alimenticio esencial. La vitamina D₃ se convierte en el hígado en 25-hidroxivitamina D₃, donde es almacenada. La conversión a la hormona movilizadora de calcio activa, la 1,25-dihidroxivitamina D₃ (calcitriol), ocurre en el riñón y está muy regulada. La principal acción de la 1,25-dihidroxivitamina D₃ es aumentar la absorción intestinal, tanto de calcio como de fosfato, así como regular el calcio sérico, la excreción renal de calcio y fosfato, la formación de hueso y la resorción ósea.

La vitamina D₃ es requerida para la formación normal del hueso. La insuficiencia de vitamina D se desarrolla cuando tanto la exposición a la luz del sol, como la ingesta en la dieta, son inadecuadas. La insuficiencia se asocia con un balance negativo de calcio, pérdida de hueso y un mayor riesgo de fractura ósea. En casos graves, la deficiencia resulta en hiperparatiroidismo secundario, hipofosfatemia, debilidad muscular proximal y osteomalacia, además de aumentar el riesgo de caídas y fracturas en individuos con osteoporosis.

Las recomendaciones acerca de la utilización de una terapia combinada para el tratamiento de la osteoporosis se basan en las principales guías internacionales de práctica clínica para la prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, las cuales indican que los pacientes que se encuentran bajo terapia de antirresorción ósea, como es el caso del ácido alendrónico, deben tener una ingesta adecuada de calcio y un status óptimo de vitamina D como requisito indispensable para maximizar los beneficios del tratamiento. Al respecto, se ha determinado que los efectos son más evidentes cuando se utiliza una suplementación de 800 a 1000 UI al día de vitamina D₃ complementada con una dosis de 1000 a 1200 mg al día de calcio elemental.

Específicamente, las recomendaciones de ingesta diaria de calcio y vitamina D son las

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEODRIN CD BITERAPIA
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS/CÁPSULAS**

siguientes:

Edad	Calcio	Vitamina D
19 - 50 años	1000 mg	400 UI
> 50 años	1200 - 1500mg	800 - 1000 UI

Una dieta normal aporta aproximadamente 500 mg de calcio, no obstante, las recomendaciones actuales para las mujeres postmenopáusicas sugieren una ingesta de hasta 1500 mg de calcio elemental al día. Es por esta razón que se recomienda utilizar una suplementación de 1000 a 1200 mg de calcio elemental en este tipo de pacientes.

En cuanto a la vitamina D, ésta se produce en la piel por conversión del 7-dehidrocolesterol a vitamina D mediante la luz ultravioleta. En ausencia de una exposición adecuada a la luz del sol, la vitamina D es un nutriente alimenticio esencial. Como esta vitamina no se encuentra ampliamente disponible en las fuentes alimenticias naturales, la mayor parte de ésta se obtiene a partir de la terapia de suplementación. Es así como en la práctica clínica se ha determinado que los niveles inadecuados de vitamina D constituye un problema generalizado entre las mujeres postmenopáusicas que padecen osteoporosis, por lo que los expertos consideran imprescindible añadir vitamina D al tratamiento de esta afección, en dosis de al menos 800 a 1000 UI diarios.

FARMACOCINÉTICA:

Ácido alendrónico:

Absorción: El ácido alendrónico se absorbe escasamente desde el tracto GI (1 a 5% de la dosis) y la absorción es disminuida por los alimentos o bebidas.

Estudios en humanos mostraron que la biodisponibilidad promedio oral del ácido alendrónico en mujeres fue del 0,64%, para dosis que van desde los 5 a 70 mg, cuando este medicamento fue administrado después de un ayuno nocturno y 2 horas antes de un desayuno estandarizado. La biodisponibilidad oral en hombres fue del 0,59% después de la administración de una dosis de 10 mg 2 horas antes de la primera comida del día. En mujeres postmenopáusicas, la biodisponibilidad disminuyó en aproximadamente un 40% cuando 10 mg de ácido alendrónico fueron administrados 30 minutos ó 1 hora antes de un desayuno estandarizado, comparado con dosis administradas 2 horas antes de comer. En estudios de tratamiento y prevención de la osteoporosis, el ácido alendrónico fue eficaz cuando se administró al menos 30 minutos antes del desayuno. La biodisponibilidad fue casi indetectable cuando el ácido alendrónico fue administrado con o hasta 2 horas después de un desayuno estandarizado. La administración concomitante con café o jugo de naranja redujo la biodisponibilidad en aproximadamente un 60%.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEODRIN CD BITERAPIA
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS/CÁPSULAS**

Distribución: Estudios en ratas machos, a las cuales se les administró una dosis intravenosa de 1 mg/kg, mostraron que el ácido alendrónico fue transitoriamente distribuido a los tejidos blandos, pero que luego fue rápidamente redistribuido al hueso o excretado en la orina. El volumen de distribución promedio al estado de equilibrio, exclusivo del hueso, es al menos de 28 L en humanos.

Su unión a las proteínas plasmáticas es alta (aproximadamente el 80% en el plasma humano). No hay evidencias de que el ácido alendrónico sufra un proceso de metabolización, ya sea en humanos o animales. La vida media plasmática es sólo de 15 a 60 minutos con grandes variabilidades interindividuales.

Eliminación: La vía de eliminación es renal. Aproximadamente el 50% de una dosis intravenosa es excretada en la orina dentro de 72 horas, con una cantidad mínima de la dosis recuperada en las heces. Después de la administración de una dosis única i.v. de 10 mg, el clearance renal del ácido alendrónico es de 71 ml/min; el clearance sistémico no excede los 200 ml/min. Después de la administración i.v., las concentraciones plasmáticas disminuyen en más del 95% dentro de 6 horas. En contraste con la vida media plasmática, se ha estimado que la vida media terminal del ácido alendrónico en el hueso excede los 10 años, reflejando la liberación del ácido alendrónico a partir del esqueleto.

La farmacocinética del ácido alendrónico y la teoría de reconstrucción ósea predice una eficacia similar para las pautas de administración de 1 vez a la semana y 1 vez al día, siempre y cuando la dosis acumulativa sea la misma.

Una vez que la droga se une al hueso, la vida media de eliminación inicial del ácido alendrónico en la superficie ósea es de varias semanas, lo cual excede la duración promedio de la fase de resorción en los sitios de reconstrucción individuales. Así, la administración semanal del ácido alendrónico tiene efectos comparables sobre la resorción ósea con respecto a la administración diaria de la misma dosis acumulativa. Sin embargo, dosis a intervalos mucho mayores a 1 semana pueden llevar a un control subóptimo de la reconstrucción ósea y, por lo tanto, a un beneficio clínico menor.

Calcio:

El calcio administrado por vía oral se absorbe parcialmente en el intestino delgado y la absorción depende de la presencia de los metabolitos de la Vitamina D, del pH luminal, de la cantidad de proteínas en la dieta y de los factores dietarios (consumo de fibras o fitatos). La absorción de calcio aumenta en caso de deficiencia de calcio o en individuos que consumen una dieta baja en calcio. En pacientes con aclorhidria o hipoclorhidria la absorción de calcio puede ser reducida, especialmente a partir de la sal carbonato. La absorción de calcio a partir de suplementos también es influenciada por el tipo de sal utilizada.

El calcio se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (45%) y se elimina principalmente

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEODRIN CD BITERAPIA
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS/CÁPSULAS**

por las heces (80%), el que corresponde principalmente al calcio no absorbido, con sólo una pequeña cantidad excretada de calcio fecal endógeno. La excreción renal es del orden del 20%, la cual varía con el grado de absorción de calcio o en el caso de una pérdida excesiva de hueso o falla de la conservación renal.

Colecalciferol (Vitamina D₃):

La vitamina D se absorbe rápidamente desde el intestino delgado (proximal o distal); el colesteciferol se absorbe más rápida y completamente que el ergocalciferol, el cual requiere la presencia de sales biliares.

La vitamina D se une a alfa globulinas específicas para su transporte y se almacena principalmente en el hígado y otros depósitos grasos.

La activación metabólica del colesteciferol ocurre en dos etapas, la primera en el hígado y la segunda en los riñones, lo que lleva a la formación de la 1,25-dihidroxitamina D₃, que representa la forma biológicamente activa. La degradación ocurre parcialmente en los riñones. La eliminación es por vía biliar/renal.

INDICACIONES:

Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

POSOLOGÍA:

Vía de administración: Oral. Los comprimidos de ácido alendrónico no se deben masticar ni disolver en la boca debido al riesgo potencial de ulceración orofaríngea.

Dosis habitual en adultos:

La dosis recomendada es de 1 comprimido de ácido alendrónico 70 mg 1 vez a la semana, el que se debe tomar en la mañana (en ayunas) y como mínimo 30 minutos antes del primer alimento, bebida o medicamento del día y 1 cápsula de Calcio 500 mg/ Vitamina D₃ 800 UI 1 vez al día administrado 1 a 1½ horas después de las comidas.

El día de la semana en que se deban administrar ambos medicamentos, se debe tener presente que el suplemento de calcio / vitamina D debe ser administrado como mínimo 1 hora después de tomar el ácido alendrónico.

La absorción del ácido alendrónico mejora cuando se toma en la mañana, al menos 30 minutos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEODRIN CD BITERAPIA
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS/CÁPSULAS**

antes de consumir el primer alimento, bebida, suplemento o medicamento del día (incluyendo los antiácidos, suplementos de calcio y vitaminas) y únicamente con un vaso lleno de agua pura. Otras bebidas (agua mineral, café, té o jugo de frutas), alimentos y algunos medicamentos pueden disminuir la absorción del ácido alendrónico.

No se debe tomar este medicamento al acostarse ni antes de levantarse por la mañana.

Además, para facilitar la liberación del ácido alendrónico en el estómago y reducir el riesgo potencial de irritación esofágica, los pacientes no deben acostarse (deben mantenerse en posición erguida, de pie o sentados) por lo menos durante los 30 minutos posteriores a la administración de este medicamento y hasta después de consumir el primer alimento del día.

Debido a la naturaleza del proceso de la osteoporosis, este medicamento está dirigido para usarse a largo plazo.

En aquellos pacientes con una dieta inadecuada, la administración diaria de suplementos de calcio y vitamina D es altamente recomendable.

En caso de olvido de una dosis de ácido alendrónico, se debe tomar un comprimido a la mañana siguiente de recordarlo. No se deben tomar dos comprimidos en un mismo día y se debe seguir el esquema de administración de un comprimido una vez a la semana, en el mismo día originalmente elegido.

En caso de olvido de una dosis del suplemento de calcio/vitamina D₃, ésta se debe tomar lo antes posible y luego, se debe seguir con el esquema habitual de dosificación.

Poblaciones especiales:

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en pacientes de edad avanzada ni en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina de 35 a 60 mL/min). No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 35 mL/min).

Niños y adolescentes:

No es recomendado el uso de este medicamento en niños ni adolescentes.

CONTRAINDICACIONES:

Su uso se encuentra contraindicado en los siguientes casos:

Ácido alendrónico:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEODRIN CD BITERAPIA
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS/CÁPSULAS**

- Enfermedades gastrointestinales, tales como duodenitis, disfagia, anormalidades del esófago que retardan el vaciamiento esofágico (estenosis esofágica, acalasia), pirosis frecuente, gastritis, reflujo gastroesofágico, hernia hiatal o úlceras.
- Incapacidad del individuo de permanecer de pie o sentado durante al menos 30 minutos, luego de la administración del ácido alendrónico.
- Insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 35 ml/min).
- Hipocalcemia (esta condición debe ser corregida ante de iniciar la terapia con el ácido alendrónico).
- Antecedentes de hipersensibilidad al ácido alendrónico o a cualquiera de los componentes de la formulación.

Calcio / Vitamina D₃:

- Hipercalcemia primaria o secundaria.
- Hipercalciuria.
- Hipervitaminosis D.
- Litiasis cálcica.
- Sarcoidosis.
- Osteodistrofia renal con hiperfosfatemia.
- Antecedentes de hipersensibilidad a los suplementos de calcio y/o vitamina D o a cualquiera de los componentes de la formulación.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- Embarazo y lactancia: No se recomienda el uso del ácido alendrónico durante el embarazo o lactancia, ya que no se han realizado estudios adecuados en humanos.
En cuanto al calcio y vitamina D, la ingesta diaria no debe superar los 1200 mg de calcio y 400 UI de vitamina D durante el embarazo y lactancia.
No se han descrito problemas en humanos cuando se ingieren las necesidades diarias normales de vitamina D, sin embargo, la sobredosificación de vitamina D se ha asociado con anomalías fetales en animales. En la mujer embarazada se debe evitar la sobredosis de vitamina D, ya que una hipercalcemia prolongada puede conducir a retraso mental y físico, estenosis aórtica y retinopatía en el niño.
Después de la administración oral, los metabolitos de la vitamina D y los suplementos de calcio son excretados en la leche materna en pequeñas proporciones. Hasta la fecha no se han documentado efectos adversos en el lactante atribuibles a la excreción materna de estos principios activos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEODRIN CD BITERAPIA
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS/CÁPSULAS**

- Niños y adolescentes: No se recomienda el uso del ácido alendrónico en niños y adolescentes, ya que la seguridad y eficacia no han sido establecidas en estos grupos etarios.
- Ancianos: En los pacientes ancianos, se recomienda un monitoreo regular de la función renal mediante la medición de la creatinina sérica.
- Se debe tener precaución cuando se administra el ácido alendrónico a pacientes con problemas gastrointestinales superiores activos (tales como disfagia, enfermedades esofágicas, gastritis, duodenitis o úlceras), debido a los posibles efectos irritantes de este fármaco sobre la mucosa gastrointestinal superior y a su efecto potencial de empeoramiento de una enfermedad subyacente.
- El riesgo de reacciones adversas esofágicas graves es mayor en los pacientes que no permanecen en posición erguida después de tomar el medicamento, que olvidan tomarlo con un vaso lleno de agua y/o quienes continúan tomando el ácido alendrónico después de desarrollar síntomas sugerentes de irritación esofágica.
- Si se desarrollan síntomas de enfermedad esofágica (dificultad o dolor al tragar, dolor retroesternal o pirosis) se debe suspender el tratamiento y consultar un médico.
- La hipocalcemia debe ser corregida antes de iniciar la terapia con el ácido alendrónico. Otras alteraciones que afectan el metabolismo mineral (tales como deficiencia de vitamina D) también deben ser eficazmente tratadas. En este tipo de pacientes, el calcio sérico y los síntomas de hipocalcemia deben ser monitoreados durante la terapia.
- La vitamina D₃ puede aumentar el grado de hipercalcemia y/o hipercalciuria cuando se administra a pacientes con enfermedades asociadas con sobreproducción no regulada de calcitriol (por ej., leucemia, linfoma, sarcoidosis). En estos pacientes deben controlarse los niveles de calcio en el suero y en la orina.
- Insuficiencia renal: El ácido alendrónico debe ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.
- Durante los tratamientos prolongados o en pacientes con deterioro leve a moderado de la función renal o con antecedentes de cálculos renales, es necesario controlar la calciuria y reducir o interrumpir momentáneamente el tratamiento de Calcio/ Vitamina D₃, si ésta supera los 7,5 mmol / 24 horas (300 mg / 24 horas).
En caso de insuficiencia renal, se debe controlar regularmente la calcemia, calciuria y evitar la administración de dosis altas.
Los pacientes con insuficiencia renal presentan una alteración del metabolismo de la vitamina D. Si son tratados con colecalciferol, deberá realizarse un estricto control del balance fosfocálcico.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEODRIN CD BITERAPIA
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS/CÁPSULAS**

- Se debe calcular la ingesta diaria total de vitamina D cuando se estén administrando tratamientos concomitantes que contengan esta vitamina. Al respecto, se ha determinado que es necesaria una suplementación de hasta 800 - 1000 UI de vitamina D₃ como parte de la prevención y tratamiento de la osteoporosis, en pacientes con una inadecuada ingesta de vitamina D₃ y/o calcio.
- En los pacientes propensos a la formación de cálculos renales, se recomienda una mayor ingesta de líquidos.
- La administración de dosis excesivas de vitamina D o la sensibilidad aumentada a las cantidades fisiológicas de colecalciferol pueden conducir a una hipervitaminosis D, manifestada por hipercalcemia.
- Debe evaluarse la relación riesgo-beneficio en las siguientes situaciones clínicas: deshidratación o desbalance electrolítico, diarrea crónica, síndrome de malabsorción, antecedentes de cálculos renales, disfunción renal crónica, aclorhidria o hipoclorhidria, arteriosclerosis, disfunción cardíaca, hiperfosfatemia, enfermedad de la glándula paratiroides.
- Se ha reportado osteonecrosis de la mandíbula en pacientes que toman bifosfonatos, generalmente asociada a extracciones dentales y/o infecciones locales. La mayoría de los casos reportados corresponden a pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos intravenosos, pero también se han descrito en mujeres postmenopáusicas en tratamiento con bifosfonatos de administración oral.
- En aquellos pacientes con factores de riesgo concomitantes, tales como diagnóstico de cáncer, terapias concomitantes (por ej., quimioterapia, radioterapia, corticosteroides) y trastornos comórbidos (por ej., anemia, coagulopatía, infección, enfermedad dental pre-existente), antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos deberá considerarse la realización de un examen dental con una odontología preventiva apropiada.
- En la medida de lo posible, los pacientes deben evitar procesos dentales invasivos durante el tratamiento. La cirugía dental puede agravar la situación de los pacientes que desarrollen osteonecrosis mandibular durante la terapia con bifosfonatos.
- Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bifosfonatos, 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEODRIN CD BITERAPIA
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS/CÁPSULAS**

bilaterales; por lo tanto, el fémur del lado opuesto debe ser examinado en los pacientes tratados con bifosfonatos 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 bifosfonatos, evaluando de forma individualizada la relación beneficio/riesgo, en aquellos pacientes en los que exista sospecha de fractura atípica de fémur.

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

INTERACCIONES:

Se ha descrito que pueden ocurrir interacciones con los siguientes medicamentos:

Ácido alendrónico:

- Suplementos dietarios (vitaminas, minerales, incluyendo el calcio), alimentos, bebidas (incluida el agua mineral) o medicamentos orales (incluyendo los antiácidos): El uso simultáneo puede interferir con la absorción del ácido alendrónico, por lo que los pacientes que están tomando este medicamento deben esperar al menos 30 minutos antes de tomar cualquier otro alimento, bebida, suplemento o medicamento.
- Ranitidina: La administración de ranitidina intravenosa puede duplicar la biodisponibilidad del ácido alendrónico; se desconoce el significado clínico de este aumento de biodisponibilidad.
- Salicilatos o compuestos que contienen salicilato: Se ha reportado un aumento de la incidencia de efectos adversos gastrointestinales superiores en individuos que toman más de 10 mg de ácido alendrónico al día concomitantemente con salicilatos o compuestos que contienen salicilato.
- AINEs: Aunque el ácido alendrónico puede ser administrado a pacientes que toman AINEs, se debe tener precaución durante el uso concomitante, ya que el uso de estos últimos está asociado con irritación gastrointestinal.

Calcio / Vitamina D₃:

- Tetraciclinas: El calcio disminuye la absorción de las tetraciclinas. En caso de administración simultánea, se debe respetar un intervalo de al menos tres horas entre ambos.
- Fenitoína: El uso concomitante disminuye la absorción, tanto de la fenitoína como del calcio, por lo que se recomienda esperar a lo menos 3 horas a partir de la administración de la fenitoína, antes de tomar el suplemento de calcio.
- Alcohol, cafeína, tabaco: El uso excesivo de alcohol, cafeína (más de 8 tazas de café al día) y tabaco puede disminuir la absorción de calcio.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEODRIN CD BITERAPIA
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS/CÁPSULAS**

- Agentes bloqueadores de los canales de calcio: El uso simultáneo de medicamentos que contienen calcio, en cantidades suficientes para elevar las concentraciones plasmáticas de calcio por sobre los valores normales, puede reducir la respuesta del paciente al verapamilo y probablemente a otros bloqueadores de los canales de calcio.
- Otras preparaciones que contienen calcio y magnesio: El uso simultáneo con suplementos de calcio puede aumentar las concentraciones plasmáticas de calcio o magnesio en pacientes susceptibles, principalmente aquellos con disfunción renal, provocando hipercalcemia o hipermagnesemia, respectivamente.
- El uso concomitante de la vitamina D con antiácidos que contienen magnesio puede provocar una hipermagnesemia, especialmente en pacientes con insuficiencia renal crónica.
- Estrógenos orales o contraceptivos que contienen estrógenos: El uso concomitante con suplementos de calcio puede aumentar la absorción de calcio, lo cual es usado como una ventaja terapéutica cuando los estrógenos son prescritos para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.
- Diuréticos tiazídicos: El uso simultáneo con grandes dosis de calcio o vitamina D puede provocar hipercalcemia, debido a la excreción reducida de este elemento.
- Etidronato: El uso simultáneo con suplementos de calcio puede evitar la absorción del etidronato. Los pacientes deben ser aconsejados a fin de no ingerir etidronato hasta que transcurra un lapso de dos horas entre la administración de ambos medicamentos.
- Fibras o fitatos: El uso concomitante de grandes cantidades de fibras o fitatos puede reducir la absorción de calcio por formación de complejos no absorbibles.
- Fluoruro de sodio: El uso simultáneo con suplementos de calcio puede provocar la complejación de los iones calcio con el fluoruro, inhibiendo la absorción del calcio y fluoruro. Sin embargo, si el fluoruro de sodio es usado junto con el suplemento de calcio, debería transcurrir un lapso de una a dos horas entre la administración de ambos medicamentos.
- Fosfato de potasio o fosfato de sodio y potasio: El uso concomitante con suplementos de calcio puede aumentar el potencial para que ocurra la calcificación de los tejidos blandos, si el calcio ionizado plasmático es alto.
- Anticonvulsivantes y barbitúricos: Estos medicamentos pueden acelerar el metabolismo de la vitamina D, reduciendo su eficacia.
- Colestiramina, colestipol, aceite mineral u orlistat: El uso simultáneo puede afectar la absorción intestinal de la vitamina D, ya que se ha reportado que estos medicamentos reducen la absorción intestinal de las vitaminas liposolubles. Los requerimientos de la vitamina D pueden aumentar en los pacientes que reciben estos medicamentos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEODRIN CD BITERAPIA
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS/CÁPSULAS**

REACCIONES ADVERSAS:

Ácido alendrónico:

La experiencia clínica ha demostrado que el perfil de seguridad y tolerancia de la administración de 70 mg de ácido alendrónico 1 vez a la semana es similar al observado con el régimen de administración de 10 mg diarios.

Las reacciones adversas que requieren asistencia médica son las siguientes:

Incidencia más frecuente: Dolor abdominal.

Incidencia menos frecuente: Disfagia (dificultad o dolor al tragar); pirosis; irritación, dolor o ulceración del esófago; dolor muscular.

Incidencia rara: Rash cutáneo; angioedema; osteonecrosis de mandíbula.

También se pueden producir los siguientes efectos adversos que normalmente no requieren atención médica, a menos que sean demasiado molestos o no desaparezcan durante el curso del tratamiento:

Incidencia menos frecuente: Distensión abdominal, constipación, diarrea, flatulencia, dolor de cabeza, náuseas.

Calcio / Vitamina D₃:

Se han descrito ocasionalmente ligeras alteraciones digestivas (distensión abdominal, constipación, flatulencia, náuseas y vómitos), las cuales no requieren atención médica, a menos que sean demasiado molestas o no desaparezcan durante el curso del tratamiento.

Por otra parte, existe una mayor probabilidad de reacciones adversas más serias cuando este medicamento es administrado en dosis mucho mayores que las recomendadas (dosis de calcio mayores de 2000 a 2500 mg al día), por períodos de tiempo prolongados o cuando es administrado a pacientes con disfunción renal o con síndrome de leche alcalina.

Se ha reportado que este medicamento puede estimular la formación de cálculos renales en aquellos pacientes con la función renal alterada. Además, los tratamientos prolongados a dosis altas pueden producir una hipercalcemia, la cual se caracteriza por la siguiente sintomatología:

Síntomas precoces de hipercalcemia:

Constipación severa; sequedad de la boca; dolor de cabeza continuo; sed aumentada; irritabilidad; pérdida del apetito; depresión mental; sabor metálico; cansancio o debilidad inusuales.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEODRIN CD BITERAPIA
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS/CÁPSULAS**

Síntomas tardíos de hipercalcemia:

Confusión; somnolencia; presión arterial alta; aumento de la sensibilidad de la piel y ojos a la luz, especialmente en pacientes sometidos a hemodiálisis; latidos cardíacos rápidos, lentos o irregulares; náuseas y vómitos; aumento inusual del volumen de orina o aumento de la frecuencia de micción.

Nota: En la hipercalcemia severa, los cambios en el ECG consisten en el acortamiento de los intervalos Q-T.

SOBREDOSIS:

Ácido alendrónico:

No existe información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con ácido alendrónico.

La sobredosis oral podría provocar hipocalcemia, hipofosfatemia y efectos adversos gastrointestinales superiores, tales como trastornos estomacales, pirosis, esofagitis, gastritis y úlcera.

En caso de sobredosis, se recomiendan las siguientes medidas terapéuticas:

- Buscar asistencia médica inmediatamente.
- Impedir cuanto antes la absorción mediante lavado gástrico o la administración de carbón activado.
- Aplicar medidas de apoyo y sintomáticas contra las complicaciones.
- Administrar leche o antiácidos para secuestrar el ácido alendrónico y evitar su absorción.

Nota: Debido al riesgo de irritación esofágica, no se debe inducir el vómito y además, el paciente debe permanecer en posición completamente vertical.

Calcio / Vitamina D₃:

La sobredosificación puede acarrear una elevada concentración de calcio en el plasma, por sobre los valores normales, producto del aumento de la absorción en el tracto gastrointestinal. Esto está asociado generalmente a pacientes con insuficiencia renal.

La ingestión de dosis excesivas de vitamina D por períodos prolongados puede producir una toxicidad severa. La hipercalcemia inducida por la vitamina D puede provocar una calcificación vascular generalizada, nefrocalcinosis y otras calcificaciones de los tejidos blandos, que pueden llevar a una hipertensión e insuficiencia renal. Es más probable que ocurran estos efectos cuando la hipercalcemia es acompañada por hiperfosfatemia.

El tratamiento a seguir debe estar dirigido a bajar la concentración de calcio en el plasma,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEODRIN CD BITERAPIA
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS/CÁPSULAS**

aumentando su excreción a través de la orina y disminuyendo la resorción ósea.

PRESENTACION:

Envases con xx comprimidos recubiertos de Ácido alendrónico 70 mg + xx cápsulas de Calcio 500 mg / Vitamina D₃ 800 UI.

ALMACENAMIENTO:

Almacenar a no más de 30°C, protegido de la luz y fuera del alcance de los niños.

BIBLIOGRAFIA

- “Drug @ FDA, Center for Drug Evaluation and Research”, FDA Approved Drug Products, Label Information FOSAMAX[®] (alendronate sodium) tablets, for oral use, Label approved on 11/30/2015.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020560s069,021575s0251bl.pdf
- Folleto de Información al Profesional y Folleto de Información al Paciente aprobado por el ISP para el producto “Leodrin DUO biterapia comprimidos recubiertos / cápsulas Reg ISP N° E-15/13. Resolución Exenta RW N° 23736/13 del 11 de noviembre de 2013.
- European Medicines Agency concludes class review of bisphosphonates and atypical fractures Rare atypical fractures of the femur: a class effect of bisphosphonates
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/04/WC500105281.pdf
- European Medicines Agency concludes class review of bisphosphonates and atypical fractures Rare atypical fractures of the femur: a class effect of bisphosphonates
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/04/WC500105281.pdf