



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **8644**

BUENOS AIRES, 22 DIC 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019394-11-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto AMINOMUX / PAMIDRONATO DISÓDICO ANHIDRO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, 30 mg/10 ml; 90 mg/10 ml, autorizado por el Certificado N° 38.471.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 117 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **8 6 4 4**

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA
DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 60 a 113, desglosando de fojas 60 a 77, para la Especialidad Medicinal denominada AMINOMUX / PAMIDRONATO DISÓDICO ANHIDRO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, 30 mg/10 ml; 90 mg/10 ml, propiedad de la firma GADOR S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.471 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-019394-11-5

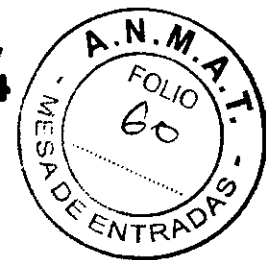
DISPOSICIÓN N°

8 6 4 4

nc

W. Ang...
**Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**

8644



PROYECTO DE PROSPECTO PROPUESTO

AMINOMUX® 30-90

PAMIDRONATO DISODICO 30 mg y 90 mg

Liofilizado para infusión intravenosa

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICION

Cada frasco ampolla con liofilizado contiene: **AMINOMUX® 30** **AMINOMUX® 90**

Pamidronato disódico	30,00 mg	90,00 mg
----------------------	----------	----------

Manitol	226,00 mg	166,00 mg
---------	-----------	-----------

Cada ampolla con disolvente contiene:

Agua estéril para inyectables	10,00 ml	10,00 ml
-------------------------------	----------	----------

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la resorción ósea. Antihipercalemiante.

El exceso en la resorción ósea, llevada a cabo por los osteoclastos, es el mecanismo patogénico común a osteopatías médicas de diversa etiología, como la osteitis de Paget, algunas hipercalemias o las osteólisis malignas. Cuando se utiliza AMINOMUX® por vía intravenosa lenta, se inhibe la resorción ósea en forma dosis dependiente, según se comprueba mediante el seguimiento con marcadores bioquímicos específicos. Secundariamente a la inhibición de la resorción, disminuye la actividad osteoblástica, afectando tanto a las lesiones líticas como a las blásticas del esqueleto. En los estados de hipercalemia maligna reduce el flujo de calcio desde las áreas de resorción ósea anormal hacia la circulación, disminuyendo los niveles séricos de calcio total e iónico.

INDICACIONES

GADOR S.A.

ADELMO E. BERNACCH
 D.B.N. 10491086

GADOR S.A.
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957

8644



El pamidronato disódico por infusión intravenosa lenta está indicado para el tratamiento de los trastornos del metabolismo óseo causados por una excesiva resorción local o regional tales como:

- Osteítis de Paget

El tratamiento con pamidronato disódico por infusión intravenosa lenta está indicado en los pacientes con enfermedad ósea de Paget de grado moderado a severo, incluyendo aquellos casos que han fallado a tratamientos anteriores, o que han dejado de responder a los mismos, incluyendo a los bisfosfonatos por vía oral. En la osteítis de Paget, el pamidronato disódico inhibe la velocidad del recambio óseo, que se traduce en la mejoría de los síntomas y en la disminución de los niveles séricos de los marcadores bioquímicos de resorción y formación ósea.

- Hipercalcemias malignas

La infusión intravenosa lenta con pamidronato disódico está indicada en casos de hipercalcemia sintomática de grado moderado a severo relacionadas con tumores malignos, con o sin metástasis óseas, que no hayan respondido a medidas previas como hidratación o diuréticos del asa. En estos casos, el pamidronato disódico debe ser administrado conjuntamente con una adecuada hidratación.

Aunque existen experiencias aisladas, la eficacia del pamidronato por vía intravenosa lenta en hiperparatiroidismo o hipercalcemias no tumorales no ha sido demostrada en pruebas clínicas controladas.

- Metástasis Osteolíticas del Cáncer de Mama. Mieloma Múltiple

En estos casos, el tratamiento con pamidronato disódico por infusión intravenosa lenta está indicado en asociación con la terapia oncológica estándar.

ACCION FARMACOLOGICA

El pamidronato es un amino-bisfosfonato que actúa inhibiendo la resorción ósea por el siguiente mecanismo: el compuesto administrado se adsorbe por la porción P-C-P de

ADRIANO E. SPINACAR
DIRECTOR
0111 41021086

GADOR SIA
OLGANCHEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
0111 N° 9667



su estructura a las superficies minerales del endostio que quedan expuestas durante los procesos de erosión, a las que recubre dejando orientado el grupo amino hacia los osteoclastos. En estas condiciones, los osteoclastos pierden la capacidad de adherirse a la superficie y activarse disminuyendo, de este modo, la cantidad y profundidad de las excavaciones en el tejido mineralizado e inhibiendo el flujo del calcio hacia la circulación. El pamidronato disódico inhibe la actividad resorptiva del osteoclasto, célula responsable de la destrucción ósea, sin afectar su vitalidad (acción no citotóxica), preservando la modulación fisiológica de las células óseas. Esto permite normalizar los trastornos metabólicos del hueso sin perturbar la calidad del tejido mineralizado. A través del mecanismo de retroalimentación, la menor actividad osteoclástica lleva a la disminución secundaria de los osteoblastos. Al final del proceso de resorción-formación de hueso, el tejido neomineralizado recubre la superficie que contiene el pamidronato adsorbido, aislando e inactivando el efecto del compuesto y reteniéndolo en el esqueleto por tiempo prolongado (la vida media de eliminación ósea se estima en un año) hasta que un nuevo proceso de resorción/acidificación lo libera hacia la circulación.

En la osteítis de Paget existe un metabolismo de resorción/formación regionalmente anárquico el que es normalizado con pamidronato disódico al inhibir la actividad de las células óseas, sin que la medicación afecte las áreas sanas de hueso. En estos casos la administración por infusión intravenosa lenta es apropiada para los casos resistentes a tratamientos anteriores o a la administración oral de bisfosfonatos. Los estudios clínicos demuestran una variedad de esquemas inyectables efectivos que pueden ser indicados para obtener una máxima inhibición de la resorción (ver *Posología*).

La actividad del compuesto puede ser monitoreada selectivamente por los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, como por ejemplo la hidroxiprolina o las piridinolinas urinarias.

GADOR S.A.
ADELMO E. BENIAGAI
CALLE 1210
N.º 1099-1084

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N.º 9957



Posteriormente, la inhibición de la formación de hueso, expresada por el descenso de los niveles séricos de fosfatasa alcalina o su isoenzima ósea, tiende a normalizarse en forma proporcional al grado de inhibición de la resorción obtenida previamente. La probabilidad de remisión de la enfermedad y la duración del período libre de síntomas se relacionan con el grado de inhibición metabólica conseguido. Por lo general, el período de remisión bioquímica luego de la administración de pamidronato disódico dura aproximadamente 2 años con amplias variaciones individuales, y generalmente en los tratamientos posteriores es necesario incrementar las dosis para obtener respuesta.

En patologías malignas, tanto la hipercalcemia, como el dolor óseo, las lesiones líticas o blásticas locales o a distancia son mayormente provocadas por la activación del osteoclasto inducida por un péptido con acción similar a la parathormona (PTH) conocido como PTHrp. La resorción llevada a cabo por el osteoclasto aumenta el flujo de calcio desde el hueso hacia la sangre sostenida por la acción de la PTHrp, mientras la secreción de la PTH es inhibida por el exceso en la concentración de calcio sérico. A través de la inhibición de la actividad osteoclástica, el pamidronato disódico se opone a la acción de la PTHrp o de activadores similares de la resorción del hueso (TNF, IL-1, IL-6, etc.), sin afectar el curso de la enfermedad, aunque disminuyendo la morbilidad esquelética asociada, como los episodios de dolor, la hipercalcemia, los requerimientos de radioterapia y analgésicos o las fracturas, etc.

En las calcificaciones heterotópicas, a diferencia de otros bisfosfonatos, a las dosis recomendadas de pamidronato disódico no se obtiene desmineralización de tejidos extraesqueléticos.

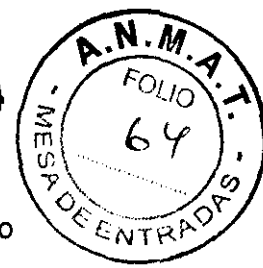
FARMACOCINÉTICA

Distribución y retención

Una fracción de hasta el 30% del pamidronato disódico inyectado se liga en forma lábil a las proteínas del plasma. Otros estudios indican hasta 54% de ligadura. La fracción

ADRIANO F. BENIACAP
MAT. N° 9957

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



remanente es rápidamente captada por las superficies mineralizadas del hueso (velocidad de difusión $T_{1/2} = 21$ minutos), que presentan una afinidad 6 -7 veces mayor que la de los tejidos blandos. La fracción neta de retención esquelética ha sido estimada en 30 - 40% en humanos, sin embargo, la misma tiende a disminuir en la medida que, por la propia acción del compuesto, se reduce la superficie de erosión en el hueso. El pamidronato se distribuye rápidamente por los tejidos blandos habiéndose descrito en modelos experimentales una concentración transitoria en hígado, bazo y riñón. La fracción no adsorbida por el hueso es rápidamente eliminada por vía renal, siendo la vida media plasmática de distribución del pamidronato de 2,5 horas.

Excreción

Con dosis bajas de 2,6 mg, la vida media de eliminación plasmática es de 2,5 hs. Sin embargo, estudios realizados con dosis de hasta 90 mg muestran una $T_{1/2}$ de 28 horas y una segunda vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 300 días. El compuesto se excreta en forma intacta por simple filtración renal, no conociéndose sistemas metabólicos enzimáticos. Posteriormente a la administración de 30, 60 y 90 mg de pamidronato por infusión intravenosa durante 4 y 24 hs., el $46 \pm 14\%$ de la droga fue eliminado inalterado con la orina en 120 horas.

Influencia de condiciones especiales

En adultos, la edad, el sexo o raza del paciente no influyen en la farmacocinética de pamidronato disódico. Solamente el tamaño de la superficie total de erosión (estimable por el nivel de los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo o de la calcemia antes del tratamiento) puede aumentar el grado de captación ósea y por ello requerirse mayores dosis. La excreción del bisfosfonato disminuye en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (creatinina plasmática > 5 mg/dl); sin embargo, las dosis de 90 mg de pamidronato, suministradas por infusión de 4 horas, en forma mensual, no producen acumulación en pacientes con insuficiencia renal. En hemodializados la extracción es del $31,6 \pm 10,1 \%$ por sesión (aclaramiento $69,3 \pm 16,6$ ml/min). No se

GADDO S.A.

ADELMA E. GONZALEZ
 FARMACIA GADDO S.A.
 BUENOS AIRES

GADDO S.A.

OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TECNICA
 MAT. N° 9957

8644



dispone de información en casos de insuficiencia hepática, pero no se esperan cambios cinéticos en esta condición.

POSOLOGIA

El pamidronato disódico debe administrarse por infusión intravenosa lenta. No debe ser inyectado en bolo porque puede irritar los tejidos en el sitio de la inyección (flebitis) o aumentar los riesgos de daño renal.

La dosis y la vía de administración están relacionadas con la condición metabólica del paciente. A continuación se exponen dosis medias descriptas en estudios clínicos:

Osteítis de Paget

La dosis recomendada de AMINOMUX® en pacientes con enfermedad severa de Paget es de 30 mg diarios, administrados en una infusión de 4 horas durante 3 días consecutivos, resultando una dosis total de 90 mg.

Hipercalcemia Moderada

La dosis recomendada de AMINOMUX® en hipercalcemia moderada (calcemia corregida entre 12 y 13,5 mg/dl) es de 60 a 90 mg administrados en una única dosis de infusión intravenosa durante 2 a 24 horas, ya que infusiones largas (ej. mayores a 2 horas) pueden reducir el riesgo de toxicidad renal, especialmente en pacientes con insuficiencia renal pre-existente.

Hipercalcemia Severa

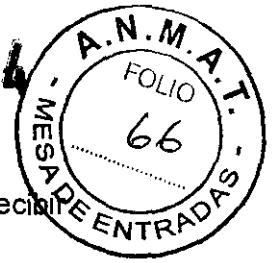
La dosis recomendada de AMINOMUX® en hipercalcemia severa (calcemia corregida > 13,5 mg/dl) es de 90 mg administrados en una única dosis de infusión intravenosa durante 2 a 24 horas, ya que infusiones largas (ej. mayores a 2 horas) pueden reducir el riesgo de toxicidad renal, especialmente en pacientes con insuficiencia renal pre-existente.

Osteólisis Malignas

GADSOR S.A.
ADELMO F. CARRASCAR
PROPIETARIO
D. N. I. N.º 4.098.086

GADSOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N.º 9657

8644



Los pacientes con marcada proteinuria Bence-Jones y deshidratación deberían recibir hidratación adecuada, previa a la infusión.

La información disponible en cuanto al uso de AMINOMUX® en pacientes con mieloma con creatinina sérica ≥ 3.0 mg/dL es limitada.

Lesiones óseas líticas del mieloma múltiple

La dosis recomendada de AMINOMUX® en pacientes con lesiones óseas osteolíticas de mieloma múltiples es de 90 mg administrados en infusión de 4 horas sobre una base mensual.

Metástasis óseas líticas del cáncer de mama

La dosis recomendada de AMINOMUX® en pacientes con metástasis ósea osteolítica es de 90 mg en infusión de 2 horas administrados cada 3 - 4 semanas.

FORMA DE ADMINISTRACION

En condiciones de asepsia, reconstituir el liofilizado del frasco ampolla con la dosis a administrar, agregando el contenido de la ampolla disolvente. Agitar vigorosamente hasta lograr la disolución completa.

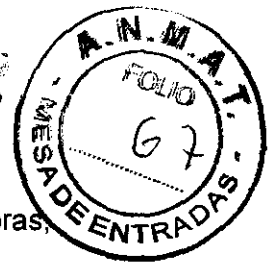
Posteriormente diluir la solución reconstituida en solución fisiológica al 0,45% ó 0,9% o dextrosada al 5% en los volúmenes recomendados para cada indicación: *hipercalcemia maligna*: 1000 ml; *enfermedad ósea de Paget y mieloma múltiple*: 500 ml; *osteólisis malignas*: 250 ml.

La solución reconstituida con agua destilada presenta un pH de 6 a 7,4 y se mantiene estable durante 24 hs. si es conservada en la heladera (2° a 8° C) mientras que la solución diluida se debe utilizar inmediatamente. La solución para infusión intravenosa no debe mezclarse con soluciones que contengan calcio, como las de Ringer o Hartmann. La infusión no debe realizarse conjuntamente con otras drogas, en caso de necesidad, debe utilizarse otra vía de acceso.

GADOR S.A.
ADELMO E. LOSANACAR
D. N.º 12.357

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N.º 3957

8644



La administración se realiza por infusión intravenosa lenta, durante 1 a 4 horas, evitando la extravasación.

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (creatinina plasmática <5 mg/dl) no se requiere el ajuste posológico, con la precaución de no infundir más de 20 mg de principio activo por hora. En casos de insuficiencia mayor es recomendable reducir la dosis total a la mitad.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al pamidronato disódico y a los bisfosfonatos. Embarazo.

ADVERTENCIAS

Debido a riesgos significativos de deterioro de la función renal, la infusión no debe superar la dosis de 90 mg. Se ha reportado deterioro renal, progresión a falla renal y diálisis en pacientes luego de la dosis inicial o una única dosis de pamidronato.

También se ha reportado en pacientes tratados con pamidronato disódico, gloméruloesclerosis focal y segmentaria con o sin síndrome nefrítico, que puede conducir a falla renal, particularmente en pacientes con mieloma y cáncer de mama. Algunos presentaron mejoría al discontinuar la medicación.

El pamidronato disódico inyectable debe administrarse bajo supervisión médica. Previo a su dilución debe inspeccionarse visualmente el contenido de la ampolla y desechar la misma si se detectan partículas o cambios de coloración.

Los pacientes con hipersensibilidad a otros bisfosfonatos pueden presentar sensibilidad cruzada al pamidronato.

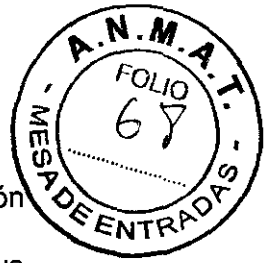
Habiéndose descrito en algunos casos confusión o somnolencia se debe evitar conducir vehículos u operar máquinas peligrosas inmediatamente después de la

infusión de pamidronato.

GADSER S.A.

3
ADELMO E. BUSTACAR
DIRECCIÓN GENERAL
TEL. 410 221986

GADSER S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957
f



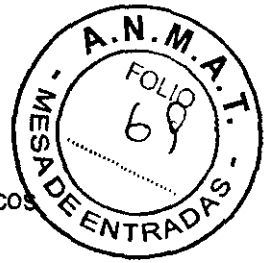
Ha sido reportada osteonecrosis de mandíbula, generalmente asociada con extracción y/o infección local dental, frecuentemente con demora en la curación en pacientes que toman bisfosfonatos. La mayoría de los casos reportados de bisfosfonatos asociados a osteonecrosis han sido de pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos intravenosos, aunque algunos han ocurrido en pacientes con osteoporosis postmenopáusica. y muchos de estos pacientes recibieron tratamiento con quimioterápicos y corticosteroides. Factores de riesgo conocidos para la osteonecrosis incluyen: diagnóstico de cáncer, terapias concomitantes (Ej. quimioterapia, radioterapia, corticoesteroides), mala higiene oral y trastornos comórbidos (Ej. Enfermedad dental pre-existente, anemia, coagulopatía, infección). Se ha notado una mayor frecuencia en los reportes de Osteonecrosis de mandíbula dependiendo del tipo de tumor (cáncer de mama avanzado, mieloma múltiple) y el estado dental (extracción dental, enfermedad periodontal, trauma local incluyendo prótesis mal ajustadas). Los pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula mientras se encuentren bajo una terapia con bisfosfonatos deberían recibir atención de un Cirujano Dental. La cirugía dental puede exacerbar la situación. Para los pacientes que requieran procedimientos dentales, no hay datos disponibles para sugerir si la discontinuación del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula. Mientras se encuentren en tratamiento estos pacientes deberían evitar, de ser posible, los procedimientos dentales invasivos. La opinión clínica del Médico tratante debería guiar el plan a continuar en cada paciente basado en la valoración de los riesgos y beneficios individuales.

En algunos pacientes tratados con bisfosfonatos se han informado fracturas atípicas, de baja energía o por traumatismo de bajo impacto, de la diáfisis femoral. Estas fracturas pueden ocurrir en cualquier porción de la diáfisis del fémur, desde justo por debajo del trocánter menor hasta el área supracondílea; tienen orientación transversal o son cortas y oblicuas y no hay evidencia de pulverización. No se ha establecido una

ADRIANO F. BENIACAR
FOLIO 67
DENTISTA
C.I. 10.034.088

[Handwritten mark]

[Handwritten signature]
DOLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT N° 9957



relación causal, ya que estas fracturas también ocurren en pacientes osteoporóticos que no han sido tratados con bisfosfonatos.

Las fracturas atípicas del fémur pueden ser bilaterales y comúnmente ocurren sin que haya impacto o luego de un impacto mínimo en el área afectada. Muchos pacientes refieren dolor prodrómico en el área afectada, que generalmente se presenta como un dolor sordo en el muslo semanas a meses antes de que ocurra una fractura completa. Algunos reportes notan que los pacientes afectados también estaban bajo tratamiento con glucocorticoides (por ejemplo, prednisona) al momento de producirse de la fractura.

En todo paciente con antecedente de exposición a bisfosfonatos que presente dolor en el muslo o en la ingle, debe sospecharse una fractura atípica y debe realizarse una evaluación para descartar fractura de fémur. Los pacientes con fracturas atípicas también deben ser examinados para verificar si hay signos o síntomas de fractura en el miembro contralateral. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos hasta que los riesgos y beneficios puedan ser evaluados en forma individual.

PRECAUCIONES

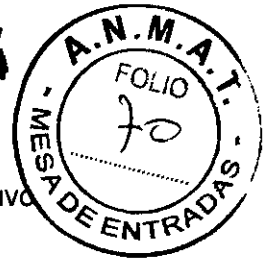
Cuando se utilizan dosis elevadas, y en pacientes que consumen poco calcio o presentan mala absorción, es conveniente administrar diariamente 1 g de calcio elemental, para evitar el riesgo de hiperparatiroidismo secundario, excepto que el paciente presente riesgo de nefrolitiasis.

Se ha informado dolor severo y ocasionalmente incapacitante, a nivel de huesos, articulaciones y músculos, en pacientes en tratamiento con bisfosfonatos. Sin embargo tales reportes han sido infrecuentes. El tiempo de comienzo de estos síntomas puede variar desde un día a meses de haber comenzado tratamiento. La mayoría de estos

ADILDO K...

ADELMO...
DIRECTOR...

GADOR SIA
DILGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 3957



pacientes mejoraron con la discontinuación del tratamiento, y un subgrupo tuvo recurrencias de los síntomas al reincorporar la droga u otro bisfosfonato.

Es conveniente controlar periódicamente el hemograma, especialmente en las primeras semanas de tratamiento y en aquellos pacientes que presenten un cuadro febril o antecedentes de anemia, leucopenia o trombocitopenia.

El pamidronato disódico es excretado intacto por el riñón, y el riesgo de reacciones adversas renales puede ser mayor en pacientes con función renal dañada. Los pacientes que reciban AMINOMUX® deben tener la creatinina sérica determinada previamente para cada tratamiento. Los pacientes en tratamiento con pamidronato por metástasis óseas deben interrumpir el mismo si la función renal se ha deteriorado. Para otras indicaciones el juicio clínico debe determinar si el beneficio potencial sobrepasa los potenciales riesgos en cada paciente.

Además, deben ser controlados cuidadosamente el calcio sérico, electrolitos, fosfato, magnesio, potasio, hematocrito y hemoglobina. Se han reportado casos de hipocalcemia, hipofosfatemia, hipokalemia, hipomagnesemia en pacientes tratados con pamidronato disódico. Es rara la presentación sintomática de hipocalcemia (tetania) en asociación con pamidronato. Si se presentara hipocalcemia puede ser necesaria la terapia a corto plazo con suplementos de calcio. En la enfermedad de Paget, el 17% de los pacientes en tratamiento con pamidronato disódico mostró valores de calcio por debajo de 8 mg/dl. Pacientes con antecedentes de cirugía tiroidea pueden tener hipoparatiroidismo relativo que puede predisponer a hipocalcemia con pamidronato.

Interacciones con otras drogas

Como con cualquier compuesto que afecte el metabolismo de calcio, a pesar de no haberse informado inconvenientes, debe ser utilizado con precaución en los pacientes que concomitantemente estén recibiendo anticoagulantes orales, hipoglucemiantes orales o compuestos que interactúan con el transporte del calcio iónico.

GABOR S.A.
ADELMO E. VILLANAR
DIRECTOR TÉCNICO

GABOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



En las hipercalcemias, la administración concomitante de formulaciones conteniendo calcio o vitamina D, incluyendo calcifediol, alfacalcidol o calcitriol, puede antagonizar los efectos del pamidronato.

Se advierte precaución cuando se administra pamidronato con otras drogas potencialmente nefrotóxicas.

En pacientes con mieloma múltiple, el riesgo de disfunción renal puede incrementarse cuando el pamidronato disódico es usado con talidomida.

La coadministración de antiácidos y suplementos orales de hierro con pamidronato puede reducir la absorción de éste último.

La administración concomitante de aminoglucósidos y bisfosfonatos incrementa el riesgo de hipocalcemia.

El pamidronato disódico puede actuar sinérgicamente con la calcitonina en el tratamiento de la hipercalcemia maligna. No se han descrito interacciones con los corticoides, salvo el antagonismo de la osteopenia provocado por estos últimos.

No se han descrito interacciones con los antiinflamatorios habituales ni con agentes quimioterápicos.

Carcinogénesis y tumorigénesis

No se ha evidenciado carcinogénesis ni tumorigénesis en ratones. Sin embargo, se ha descrito la aparición de feocromocitoma benigno dosis-dependiente en ratas macho con la administración oral de pamidronato en un lapso mayor a 2 años en dosis mayores que las terapéuticas.

Mutagénesis y teratogénesis

Las pruebas mutagénicas (prueba de Ames, prueba del micronúcleo, prueba de actividad clastogénica y potencial mutagénico en linfocitos humanos) fueron negativas.

Los estudios realizados en animales de experimentación (ratas tratadas con pamidronato por vía oral a razón de 30, 60 y 90 mg/kg de peso corporal) no evidenciaron potencial teratogénico.

GADORSA
ADELMO F. BERNAGAR
SECRETARIO
D. F. 10.107.10.1

GADORSA
D. G. NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957



Embarazo y lactancia

Categoría D: el pamidronato disódico puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Estudios intravenosos en bolo realizados en ratas y conejos determinaron que pamidronato produce toxicidad materna y efectos embriofetales cuando es administrado en el período de organogénesis en dosis de 0.6 a 8.3 veces la dosis máxima recomendada en humanos para una aplicación de infusión intravenosa. Como se ha demostrado que pamidronato puede atravesar la placenta en ratas y ha producido marcados efectos maternos y no-teratogénicos embriofetales en ratas y conejos, no debe ser administrado a mujeres durante su embarazo. Estudios en ratas jóvenes han demostrado la disrupción en la formación de la dentina con dosis únicas y multidosis de bifosfonatos.

No se conoce si el pamidronato disódico es excretado en la leche materna. Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche materna, deberá usarse con precaución en mujeres que están amamantando.

Reproducción

No se han descrito alteraciones en humanos. El pamidronato disódico carece de efectos hormonales.

En estudios experimentales, ratas macho o hembra, tratadas por vía oral con 10 y 20 mg/kg de pamidronato no presentaron alteraciones en el estrógeno y la reproducción.

Empleo en pediatría

La seguridad y eficacia de pamidronato disódico no han sido establecidas en los pacientes pediátricos.

Empleo en geriatría

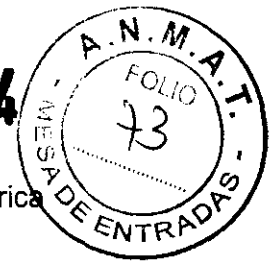
Si bien no se han establecido limitaciones en la infusión del compuesto, debe administrarse con precaución en pacientes hipertensos o con insuficiencia ventricular,

ADRIANO E. BENJARAÍN
MAT. N° 041086

S

GADOR SA
OLGA NOEM GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8644



para evitar alteraciones en la presión sanguínea atribuibles a la sobrecarga hídrica producida por la infusión.

Sin embargo, la elección de la dosis inicial debe realizarse con precaución, usualmente, comenzando por la dosis mas baja recomendada, para reducir la posibilidad de daño en la función hepática, renal o cardíaca y/o enfermedad concomitante o tratamiento con otra droga.

Empleo en pacientes con insuficiencia renal

No se han atribuido al pamidronato alteraciones de la función renal, siempre que la dosis no exceda los 90 mg por infusión. Sin embargo, es aconsejable monitorearla en los casos en que las infusiones se repitan durante períodos prolongados. En pacientes con insuficiencia renal es preferible adaptar la dosis al grado de depuración renal de la creatinina (ver *Forma de Administración*). Los datos clínicos obtenidos de pacientes con hipercalcemia maligna demuestran un mejoramiento secundario de la función renal en personas que presentaban deterioro previo. No se han realizado estudios formales con pamidronato en hemodializados.

REACCIONES ADVERSAS

Debido a la elevada afinidad por el tejido óseo, característica de su estructura bisfosfonato, y su rápida eliminación del plasma, los tejidos blandos y órganos son expuestos a la acción de pamidronato disódico durante lapsos muy breves. Los efectos adversos consisten en irritación local en el sitio de la inyección, interacciones con citoquinas capaces de afectar el número o la redistribución de las células sanguíneas o efectos metabólicos asociados a su mecanismo de acción. Otros efectos descriptos no presentan una relación causal definida.

Generales

Frecuentemente, hipertermia leve (véase *Inmunológicos*), dolor generalizado, fatiga.

MADELMO E. GARCIA
DIRECTOR GENERAL
MAT N° 9857

GADOR SA
DIGNA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT N° 9857



Ocasionalmente: moniliasis. Rara vez, y sin que se conozca la relación causal con el tratamiento se han descrito fatiga, astenia. Edema.

Locales

Ocasionalmente, dolor a la palpación, enrojecimiento e inflamación de la piel, flebitis o tromboflebitis en el sitio de la ~~inyección~~-inserción del cateter.

Metabólicos

Ocasionalmente, hipocalcemia (ver *Sobredosis y tratamiento*), hipofosfatemia e hipomagnesemia y rara vez hipocalemia e hipernatremia. Algunos cambios electrolíticos pueden relacionarse con convulsiones descritas en pacientes con hipercalcemia. Hipotiroidismo.

Inmunológicos

Se ha señalado, especialmente cuando se emplea la vía intravenosa y muy raramente por vía oral, escalofríos e hipertermia leve (37 - 37,5°C), asociados a cambios en el número y la fórmula de glóbulos blancos (descenso en el número de neutrófilos y aumento en el número de linfocitos). Se trata de reacciones de fase aguda, probablemente mediadas por citoquinas, autolimitadas y que no requieren modificación del tratamiento. Rara vez se ha comunicado "rash" cutáneo y/o prurito, reactivación de enfermedad herpética o infección viral.

Músculo-esquelético

Raramente: Mialgias. Dolor esquelético. En algunos pacientes con metástasis óseas o Paget severo puede *ocasionalmente* observarse una exacerbación del dolor durante las primeras horas post-infusión. Luego el dolor cede espontáneamente al inhibirse el proceso edematoso asociado al sitio de resorción ósea.

Urinarios

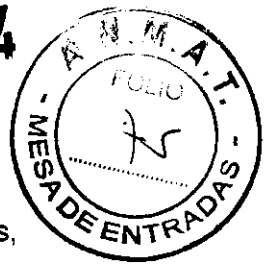
Infección del tracto urinario. Además, se describen casos aislados de hematuria, aumento de la creatininemia y/o urea y deterioro de enfermedad renal preexistente.

Ocasionalmente: uremia.

ADRIANO R. SANTIAGO
DIRECTOR TÉCNICO

S

GADORSA
ORGANOEM GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 1957



Digestivos

Frecuentes: anorexia, náuseas. *Ocasionalmente* se han observado: vómitos, constipación, dispepsia, hemorragia gastrointestinal. Más *raramente* se ha descrito diarrea, dolor abdominal y estomatitis.

Hemáticos

Anemia. *Ocasionalmente* se comprobó un descenso continuo y progresivo de los glóbulos blancos, que no excede los límites normales, de carácter transitorio y reversible. Sin embargo, en algunos casos se consideró necesario como medida precautoria discontinuar el tratamiento, pero nunca se informaron consecuencias clínicas adversas. En algunos pacientes se ha descrito un descenso progresivo y reversible en el número de plaquetas o eritrocitos periféricos.

Sistema Nervioso

Ocasionalmente, se han descrito mareos, cefalea, somnolencia, convulsiones, psicosis. *Raramente:* insomnio.

Sistema cardiovascular

Ocasionalmente se ha descrito aumento de la presión arterial, fibrilación auricular, síncope y taquicardia. *Raramente:* aleteo auricular, falla cardíaca.

Respiratorios

Ocasionalmente se han informado rales, infección respiratoria alta y rinitis. *Raramente* se ha descrito disnea.

Sensoriales

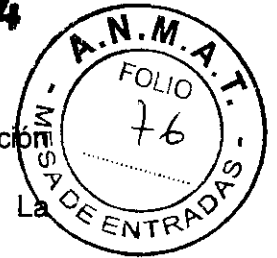
Con la administración inyectable de pamidronato, se ha descrito una variedad de efectos como uveítis, conjuntivitis, iritis, escleritis, epiescleritis o xantopsia, reversible con la discontinuación del tratamiento.

Variables bioquímicas

Frecuentes: hipocalcemia, hipofosfatemia (sólo clínicamente significativa en pacientes con hipercalcemia inducida por tumores), hipokalemia, hipomagnesemia. *Ocasionales:*

ADJUNTO F. BERNACAF
1084.088

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 2987



Raros: hipercalcemia, hiponatremia. *Casos aislados:* pruebas anormales de la función hepática, aumento de la creatinina plasmática y de la urea en sangre. La administración concomitante de líquidos y diuréticos puede provocar sobrecarga hídrica, hipocalcemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia.

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han informado luego de la comercialización: reactivación de Herpes Simplex y Herpes Zoster, síntomas simil Influenza, confusión, alucinaciones visuales, rash, prurito, conjuntivitis, glomeruloesclerosis focal y segmentaria incluyendo la variante colapsante, síndrome nefrótico, hiperkalemia, hipernatremia, hematuria. Raramente manifestaciones alérgicas como hipotensión, disnea o angioedema y más raro aún shock anafiláctico. Casos de osteonecrosis, involucrando principalmente la mandíbula, en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos intravenosos.

SOBREDOSIFICACION

La hipocalcemia resultante de la sobredosis con bisfosfonatos o de la potenciación del efecto de otros agentes hipocalcemiantes, como la calcitonina, debe ser tratada mediante la administración oral o intravenosa de calcio. Las hipocalcemias agudas sintomáticas (tetania) requieren la administración parenteral de sales de calcio (acetato, cloruro, gluconato, etc.) capaces de lograr un rápido incremento del calcio iónico sérico. Las hipocalcemias de grado leve no sintomáticas pueden ser tratadas mediante la administración oral de suplementos de calcio, con o sin el agregado de Vitamina D.

Las reacciones asociadas con trastornos de tipo inmunológico con fiebre elevada (39°C) e hipotensión pueden ser corregidas mediante la administración de corticoesteroides.

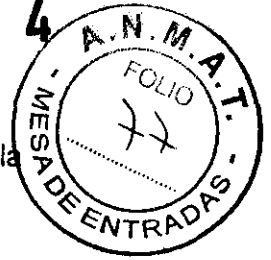
Luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de medicación ingerida y

ADRIANA E. AGUIAR
MAT. N° 3957

↳

GABOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 3957

8644



descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros Centros de Toxicología".

PRESENTACIONES

Aminomux® 30 - 90: envases conteniendo 1, 4 y 6 frascos ampollas con 1, 4 y 6 ampollas disolventes.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

A temperatura ambiente, menor a 30°C.

"MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Gador

Al Cuidado de la Vida

Obtenga mayor información visitando nuestro sitio en internet: www.gador.com.ar

o solicítela por correo electrónico: info@gador.com.ar

GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI, Buenos Aires - Tel: 4858-9000

Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 38.471

Producto registrado en Bolivia, Chile, Paraguay y República Dominicana

Fecha de última revisión: __/__/__

GADOR S.A.
ADELMO E. GONZALEZ
DIRECTOR GENERAL

GADOR S.A.
OLGA NOEM GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA