



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN Nº 0364

BUENOS AIRES, 18 ENE 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-021329-11-2 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, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS CON CUBIERTA GASTROPROTECTORA 100 mg, autorizado por el Certificado Nº 38.471.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 138 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

*[Handwritten marks]*



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 0364

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 69 a 134, desglosando de fojas 69 a 90, para la Especialidad Medicinal denominada AMINOMUX / PAMIDRONATO DISÓDICO, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS CON CUBIERTA GASTROPROTECTORA 100 mg, 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° 1-0047-0000-021329-11-2

DISPOSICIÓN N°

0364

js

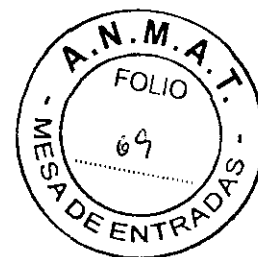
  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

9

9

Proyecto de prospecto propuesto

0364



AMINOMUX®

PAMIDRONATO DISODICO 100 mg

Cápsulas con cubierta gastroprotectora

Venta bajo receta

Industria Argentina

### COMPOSICION

Cada cápsula contiene:

Pamidronato disódico anhidro (APD)	100 mg
Excipientes:	
Lecitina de soja	4,95 mg
Aceite vegetal hidrogenado	12,00 mg
Cera de abejas	2,40 mg
Aceite de soja c.s.p.	290,00 mg

### ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la resorción ósea, anti-osteoporótico.

Dependiendo del nivel de dosis y la duración del tratamiento, el pamidronato puede ocasionar dos diferentes clases de efectos sobre el hueso.

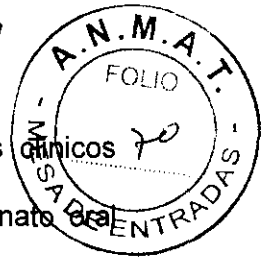
En dosis de 100 a 200 mg/día (se citan como de 150 a 300 mg/día cuando se refieren a las formas hidratadas) por vía oral, ocasiona en el período inicial del tratamiento una inhibición parcial de la resorción ósea, que determina un balance positivo en favor de la formación de hueso. Antes del año de tratamiento con estas dosis se produce un nuevo equilibrio entre la resorción y la formación ósea, aunque ahora con menor grado de actividad total. En estas condiciones, la estructura esquelética resulta preservada de una excesiva destrucción, que resulta en un balance positivo de calcio y consiguientemente, un aumento continuo de la densidad mineral esquelética tanto en áreas trabeculares como corticales, comprobable en su conjunto por absorciometría dual de rayos X. Estos efectos revierten el proceso

81

GADOR S.A.  
ADELMO F. ABENIACAP  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.088

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

0364



destruccion del hueso, comun a todas las formas de osteoporosis. En estudios clinicos controlados y randomizados vs. placebo, el tratamiento de 3 años con pamidronato oral produjo una reduccion de nuevas fracturas vertebrales del 67%, siendo el riesgo relativo de 0.33% (95% IC 0,14-0,77). La ganancia de densidad mineral osea (DMO) luego de 3 años de tratamiento diario es de 9,02 ± 1,34% en columna lumbar y de 1,60 ± 0,66% en cuello de femur. Si se continua el tratamiento hasta por 5 años la DMO agregada es del 14,34 ± 2,24% en columna lumbar y de 2,92 ± 1,32% en cuello de femur (Fig. 1). Las respuestas son similares en mujeres y varones.

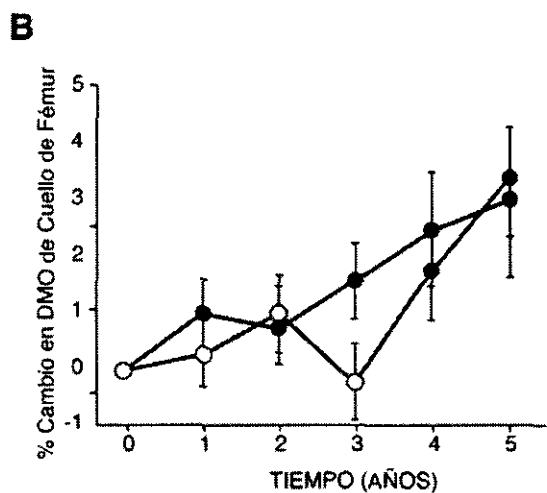
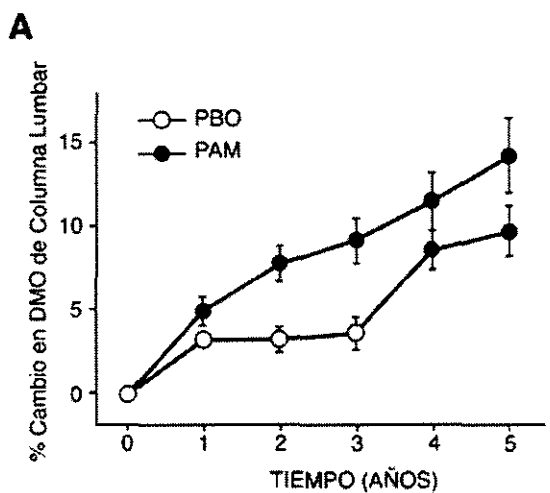


Fig. 1 Variación de la DMO

promedio ± E.E. en pacientes tratados con pamidronato oral diario (circ. negros) vs. pacientes que recibieron placebo (circ. blancos) durante 3 años y luego completaron 2 años más con pamidronato oral diario.

En tratamientos más prolongados (3 a 6 años), se ha demostrado en estudios controlados utilizando dosis similares, una disminucion de aproximadamente el 50% en la tasa de fracturas vertebrales y perifericas, principalmente del radio y la cadera. En un estudio abierto de carácter epidemiológico, la tasa de fracturas de cadera observada en pacientes tratadas con Aminomux® durante un promedio de 4 años, fue aproximadamente unas 7 veces menor a la esperada en pacientes no tratadas. Con las dosis de 100 a 300 mg diarios en tratamientos prolongados no se ha observado osteomalacia ni perturbaciones en la homeostasis del calcio.

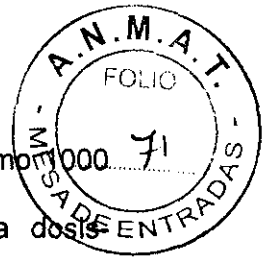
Handwritten mark on the left side of the page.

Handwritten initials 'G'.

GADOR S.A.  
ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TECNICA  
MAT N° 9997  
Handwritten signature of Olga Noemi Greco.

0364



Utilizando niveles de dosis más altos que los anteriores (400 a 600 mg/día, máximo 1000 mg/día) por vía oral, se obtiene una supresión franca de la resorción ósea dosis dependiente, resultando efectos terapéuticos distintos a los obtenidos con dosis menores. Las dosis altas son utilizadas principalmente para el tratamiento de la osteítis de Paget y las osteólisis maligna. En estos casos, el grado de fuerte inhibición de la resorción ósea obtenida con el tratamiento puede comprobarse mediante los marcadores bioquímicos específicos de resorción ósea. Secundariamente a la supresión de la resorción ósea, se produce una disminución de la actividad osteoblástica que afecta tanto a las lesiones líticas como a las blásticas del esqueleto.

**INDICACIONES**

Aminomux® en cápsulas para administración oral está indicado en el tratamiento de los trastornos sistémicos o regionales del metabolismo óseo que cursan con un balance negativo del contenido óseo de calcio, como ocurre en las formas comunes de *osteopenia* -definida en la columna lumbar o en el cuello del fémur como la disminución de la densidad mineral ósea, determinada por absorciometría dual de rayos X, entre -1 y -2,5 D.E. con respecto al promedio de controles adultos jóvenes- y en la *osteoporosis* -definida como la disminución de la densidad mineral ósea con una absorciometría dual de rayos X con una disminución que supere los valores de -2,5 D.E. con respecto al promedio de controles adultos jóvenes. Asimismo, la presencia de fracturas no traumáticas o dolor crónico, principalmente por aplastamiento vertebral definen la osteoporosis.

El pamidronato por vía oral también puede estar indicado en condiciones caracterizadas por una intensa actividad resortiva regional, como sucede en la *osteítis de Paget* activa con aumento en los niveles séricos de fosfatasa alcalina superiores al doble del límite máximo considerado normal o presencia de dolor o fractura inminente y como opción a la vía inyectable en las *hipercalcemias malignas* (leves o moderadas), *metástasis esqueléticas* y

A

2

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9997

0284



en el *mieloma múltiple* con o sin hipercalcemia, lesiones esqueléticas, riesgo de fractura inminente o dolor óseo.

**ACCION FARMACOLOGICA**

El pamidronato pertenece a la clase de los amino-bisfosfonatos. Aunque no se conoce con exactitud su mecanismo de acción, se acepta que estos compuestos actúan principalmente por inhibición de la resorción ósea. El pamidronato se adsorbe a la superficie mineralizada expuesta en las superficies de erosión del hueso, a las que cubre anclando su grupo geminal P-C-P en la hidroxiapatita y orientando su grupo amino hacia los osteoclastos, las células responsables de la osteólisis. La presencia de pamidronato impide la adhesión de los osteoclastos a la superficie de erosión y su activación y con ello disminuye la cantidad y la profundidad de las excavaciones en el tejido mineralizado (lagunas de Howship). En los esquemas de administración oral, el pamidronato inhibe la función resortiva del osteoclasto, sin afectar su vitalidad (acción no citotóxica), preservando la modulación fisiológica de la actividad de las células óseas. Se postula que la carencia de actividad citotóxica sobre el osteoclasto permite corregir los trastornos metabólicos del hueso sin perturbar la calidad del tejido mineralizado.

En osteopenias y osteoporosis

La disminución de la actividad osteoclástica ocasionada por la administración de niveles de dosis de pamidronato parcialmente inhibitorios de la resorción ósea (ver Acción Terapéutica) inhibe por efecto de retroalimentación, la actividad del osteoblasto. Sin embargo, bajo el tratamiento con pamidronato, el balance mineral total se vuelve positivo, probablemente debido a la expresión de factores locales que estimulan la formación del hueso. El tejido óseo formado después de la administración de pamidronato cubre la superficie donde este compuesto había sido anteriormente adsorbido, inactivando su efecto y reteniéndolo en el esqueleto por un tiempo prolongado -la vida media de eliminación ósea del pamidronato se estima en un año- hasta que un nuevo proceso de resorción/acidificación lo libera hacia la

A

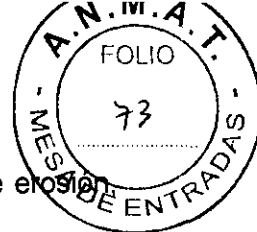
2

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAP  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 2957

0364



circulación. Dado que en el hueso se abren y cierran continuamente superficies de erosión, se entiende que en la osteoporosis el tratamiento con Aminomux® también debe ser continuo, sin interrupciones, especialmente cuando existe recambio óseo muy elevado.

#### En osteítis de Paget

La administración de pamidronato en dosis francamente supresoras de la resorción ósea, retrotrae a sus características de normalidad el proceso anárquico de resorción/formación ósea, característico de esta enfermedad. El compuesto debe ser administrado en la osteítis de Paget durante tiempo suficiente, unos 6 meses, hasta obtener una meseta en la inhibición de la resorción ósea detectable por la disminución en la excreción urinaria de marcadores como la hidroxiprolina, los n-telopéptidos o las piridinolinas. Secundariamente, el nivel de actividad de la formación de hueso, expresada por los niveles séricos de fosfatasa alcalina, tenderá a normalizarse en forma proporcional al grado de inhibición de la resorción previamente lograda con el bisfosfonato. Por lo general, el período de remisión bioquímica de los marcadores de resorción/formación de hueso dura aproximadamente unos 2 años, con amplias variaciones individuales. La respuesta a nuevos tratamientos requiere dosis mayores de pamidronato o el empleo de la vía intravenosa.

#### En patologías malignas

En estos casos se prefiere comenzar el tratamiento con pamidronato por vía inyectable. La administración de pamidronato en dosis inhibitorias de la resorción ósea corrige la hipercalcemia, el dolor óseo y puede modificar las lesiones líticas. Las lesiones malignas del hueso, líticas o blásticas, tanto locales como a distancia son mayormente mediadas por el péptido relacionado en la parathormona (PTHrp), que a su vez activa al osteoclasto. La resorción ósea provocada por el osteoclasto aumenta el flujo de calcio desde el hueso hacia la sangre. La presencia de PTHrp generalmente agrega un componente renal en los casos de hipercalcemia. El pamidronato se opone a la actividad de la PTHrp o de activadores similares en el hueso (TNF, IL-1, IL-6, etc.), sin afectar el curso de la enfermedad de base pero disminuyendo la morbilidad esquelética asociada.

A

8

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
OLGA NOEM GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. Nº 995

### En calcificaciones extraesqueléticas

A diferencia con otros bisfosfonatos, el pamidronato en las dosis recomendadas no actúa sobre los depósitos mineralizados extraesqueléticos.

### **FARMACOCINETICA**

Los bisfosfonatos presentan características cinéticas particulares. Dado que no existe relación entre los niveles plasmáticos de la droga y su actividad terapéutica, los datos cinéticos no deben utilizarse para guiar los esquemas terapéuticos, sino para prever en casos particulares una acumulación indeseable.

Absorción. Administrados por vía oral, los bisfosfonatos son poco solubles en el tracto digestivo y de baja biodisponibilidad, alrededor del 1% para pamidronato, en condiciones de ayuno, presentando importantes variaciones inter e intraindividuales. Como ocurre con otros bisfosfonatos, la fracción de absorción es proporcional a la cantidad de moléculas administradas por dosis. Las cápsulas de Aminomux<sup>®</sup> tienen una película externa que resiste a medios ácidos, por lo cual el compuesto se libera a partir del duodeno. Administrando una dosis de 300 mg en cápsulas, el pico máximo de absorción se observa en promedio a las 2,3 horas, alcanzando una concentración media de 62 mcg/l (medida por HPLC). El área bajo la curva de concentraciones plasmáticas es de 232 mcg/l/hora en el período de 24 horas, señalando la magnitud del pulso diario de pamidronato biodisponible.

Distribución y retención. La cantidad de pamidronato absorbida en el tubo digestivo pasa a la circulación, ligándose hasta en un 30% en forma lábil a las proteínas del plasma. La fracción remanente es rápidamente captada por las superficies del hueso con la matriz mineralizada expuesta, las que presentan una afinidad por el pamidronato unas 6-7 veces mayor que los tejidos blandos y es especialmente mayor en los tejidos de alto recambio metabólico como en los maxilares y en focos osteolíticos recientes. La fracción neta de retención esquelética ha sido estimada en 30-40 % en humanos, sin embargo la misma tiende a disminuir en la medida en que, debido a la propia acción del compuesto, se reduce

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9997



0364



la superficie de hueso en proceso de erosión. El pamidronato se distribuye rápidamente por los tejidos blandos habiéndose descrito en modelos experimentales, acumulación transitoria en hígado, bazo y riñón.

Excreción. La vida media de eliminación plasmática del pamidronato es de unas 2,5 hs. El compuesto se excreta en forma intacta por filtración renal, no conociéndose sistemas enzimáticos que lo metabolicen.

Influencia de condiciones especiales. En individuos adultos, la edad, el sexo o raza no influyen en la farmacocinética de pamidronato. Solamente el aumento en el tamaño de la superficie total de erosión ósea, estimable por el nivel anterior al tratamiento de los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo o de la calcemia, puede aumentar el grado de captación ósea y por ello requerirse mayores dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (creatinina plasmática > 5 mg/dl) disminuye la excreción. En hemodializados la extracción es del  $31,6 \pm 10,1\%$  por sesión (aclaramiento  $69,3 \pm 16,6$  mL/min). No se dispone de información en casos de insuficiencia hepática, aunque no se esperan cambios cinéticos en esta condición.

## POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

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

Osteoporosis: administrar 200 mg (2 cápsulas) por día en forma continua sin períodos de descanso. Los mejores resultados se obtienen con tratamientos prolongados, durante períodos de 3 a 4 años. En estas condiciones los estudios con absorciometría dual de rayos X demuestran ganancias significativas en la densidad mineral vertebral luego de un año de tratamiento. Sin embargo, algunas personas pueden responder más lentamente aún. Algunos estudios muestran que pueden ser efectivas dosis menores, por ejemplo una cápsula al día.

6

78

GADOR S. A.  
ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

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

Osteítis de Paget: administrar dosis de 300 a 600 mg/día (máximo 1000 mg/día), según el grado de alteración basal de los índices bioquímicos del metabolismo óseo, hasta revertir las anomalías en los estudios de laboratorio. Pueden utilizarse las dosis menores (300-400 mg/día) cuando la concentración de la fosfatasa alcalina sérica se encuentra entre 2 y 3 veces el valor máximo de referencia. En la mayoría de los casos es suficiente un período de tratamiento de 6 meses. El tratamiento de las recaídas puede requerir dosis mayores a las halladas efectivas en el primer ciclo o puede ser necesario optar por la vía intravenosa de administración.

Osteólisis malignas (metástasis, mieloma múltiple): En investigaciones clínicas no controladas se han administrado por vía oral dosis de 300 a 600 mg por día durante períodos prolongados, en busca de la recalcificación de las lesiones líticas, alivio del dolor óseo y prevención de la hipercalcemia.

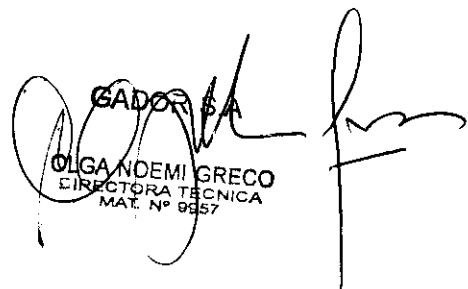
Hipercalcemias: En casos de hipercalcemia severa ( $> 13,5$  mg/dl), comenzar con la vía intravenosa en infusiones conteniendo de 30 a 60 mg por día (máximo 90 mg), hasta normalizar los niveles de la calcemia. Por lo general, ello ocurre luego de 5 a 10 días de tratamiento. En los casos de hipercalcemias leves a moderadas (entre 12 y 13,5 mg/dl) puede utilizarse la vía oral, la dosis inicial elegida deberá guardar relación con el nivel de la calcemia, habiéndose utilizado desde 300 a 900 (hasta 1200) mg por vez.

**FORMA DE ADMINISTRACION:** La dosis total diaria por vía oral, puede ser administrada en 1 sola toma, preferentemente una hora antes de la cena o de la principal comida del día. Si se requiere una mayor cantidad de cápsulas se puede dividir en 2 ó 3 tomas, siempre alejadas de las comidas por un lapso no menor de 1 hora. La toma de las cápsulas debe realizarse con uno o dos vasos de agua, evitándose cualquier otro tipo de bebida. A diferencia de otros bisfosfonatos Aminomux® posee una cubierta protectora de las mucosas digestivas altas pudiendo ingerirse en forma independiente del decúbito.



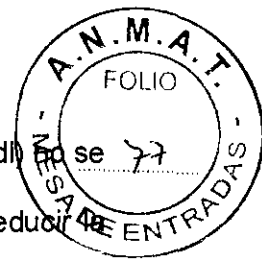
GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086



GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. Nº 9357

03641



En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (creatinina plasmática < 5 mg/dl) se requiere el ajuste posológico. En casos de insuficiencia mayor es recomendable reducir la dosis total a la mitad.

**CONTRAINDICACIONES**

Anormalidades del esófago que demoran el vaciado esofágico tales como la estenosis o acalasia. Incapacidad para mantenerse de pie o sentado erguido durante por lo menos 30 minutos.

Hipersensibilidad conocida a los bisfosfonatos. Úlcera gastroduodenal activa.

**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**

Osteonecrosis de mandíbula. 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.

Sin embargo, este efecto nunca ha sido visto en los tratamientos con formas orales de pamidronato como Aminomux®. La mayoría de los casos reportados de bisfosfonatos asociados a osteonecrosis han sido de pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos intravenosos, incluyendo pamidronato, aunque algunos han ocurrido en pacientes con osteoporosis postmenopáusica que recibían otros bisfosfonatos.

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 encuentran bajo una terapia con bisfosfonatos deberían recibir atención de un Cirujano

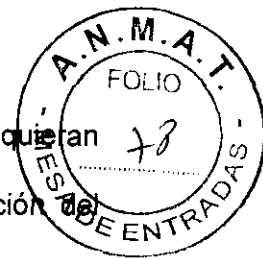
9

8

GADOR S.A.  
ADELMO F. ABENIACAP  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 4957

3364



Dental. La cirugía dental puede exacerbar la situación. Para los pacientes que requieren 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 intravenoso 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.

Reacciones adversas gastrointestinales. Aminomux®, al igual que otros bisfosfonatos de administración oral, puede provocar eventualmente irritación local de la mucosa digestiva superior. En pacientes que recibieron tratamiento con bisfosfonatos se han registrado experiencias adversas, tales como esofagitis, úlceras y erosiones esofágicas, ocasionalmente con hemorragia y raramente seguidas por estenosis esofágica. Dado que en algunos casos estas experiencias han sido severas, los médicos deberán advertir a los pacientes que ante cualquier signo o síntoma que indique una posible reacción adversa esofágica (disfagia, odinofagia, dolor retroesternal o aparición de acidez o empeoramiento de la misma), deben suspender la administración de Aminomux® y solicitar atención médica. Aparentemente, el riesgo de desarrollar efectos adversos esofágicos severos es mayor en aquellos pacientes que se recuestan después de tomar bisfosfonatos, que no logran ingerirlo con suficiente agua, o bien que continúan ingiriendo la droga posterior al desarrollo de síntomas indicativos de irritación esofágica. En consecuencia, es muy importante que el paciente cumpla con las instrucciones para la administración del producto. En aquellos pacientes que no puedan cumplir con las mismas debido a una incapacidad mental, se deberá realizar el tratamiento con bisfosfonatos bajo estricta supervisión.

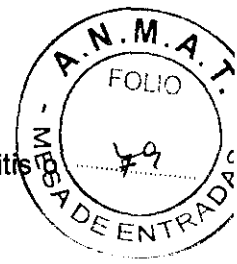
Debido a los posibles efectos irritantes de los bisfosfonatos sobre la mucosa del aparato digestivo superior y a un posible empeoramiento de la enfermedad subyacente, se debe tener precaución al administrar Aminomux® a pacientes con trastornos activos del aparato

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAP  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. N° 3957

Handwritten marks on the left side of the page.



gastrointestinal superior (tales como disfagia, alteraciones esofágicas, gastritis, duodenitis, úlceras).

La formulación de Aminomux® presenta una cubierta, pH dependiente, protectora del esófago y del estómago, que evita la exposición de partículas de bisfosfonato en disgregación a las respectivas mucosas. Sin embargo, no puede descartarse por completo que en algún paciente se produzcan síntomas o signos de irritación gastroesofágica como ha sido descrito para formulaciones con pamidronato distintas a Aminomux®.

Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias femorales. 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 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.

G A D O R S. A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

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

Dolor Músculo-esquelético. Se ha informado dolor severo y ocasionalmente incapacitante 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 pacientes mejoraron con la discontinuación del tratamiento, y un subgrupo tuvo recurrencias de los síntomas al reincorporar la droga u otro bisfosfonato.

Insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal es aconsejable adaptar la dosis al grado de depuración plasmática renal según los niveles de creatinina (ver Forma de Administración). Los datos clínicos obtenidos en pacientes con hipercalcemia maligna, muestran un mejoramiento secundario de la función renal en personas que presentaban un deterioro previo. En pacientes hemodializados no se han realizado estudios formales con pamidronato por vía oral.

En pacientes en tratamiento con pamidronato disódico intravenoso se ha reportado deterioro renal, progresión a falla renal y diálisis en pacientes luego de la dosis inicial o una única dosis. También se ha reportado en pacientes tratados con pamidronato disódico intravenoso, 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.

Hiperparatiroidismo secundario. Cuando se utilizan dosis altas y en pacientes que consumen poco calcio, conviene agregar al tratamiento 1 g de calcio elemental/día; para evitar el riesgo de hiperparatiroidismo secundario, excepto que el paciente presente riesgo previo de nefrolitiasis.

Hematología. Se han descrito algunos efectos clínicos (ver Reacciones Adversas), generalmente en condiciones distintas a la osteoporosis. Es conveniente controlar periódicamente el hemograma (hematocrito, hemoglobina y recuento de glóbulos rojos, blancos y plaquetas), especialmente en las primeras semanas de tratamiento y en aquellos

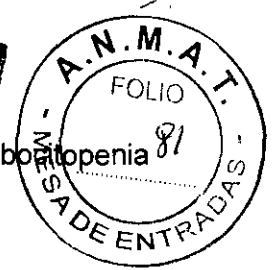
GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

0364



pacientes que previamente presenten antecedentes de anemia, leucopenia, trombocitopenia o un cuadro febril.

Hipo/aclorhidria. En estos pacientes las cápsulas de Aminomux® puede disolverse prematuramente en el estómago y ocasionar efectos irritativos.

Generales. 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 farmacológicas:** Una parte variable de la fracción absorbida de pamidronato es rápidamente captada por el tejido mineralizado y el remanente es rápidamente eliminado por vía renal, siendo su vida media plasmática de 2,5 horas. Debido a estas características farmacocinéticas la probabilidad de interacciones extraesqueléticas es muy baja. Por el contrario, Aminomux® se comporta en el tracto digestivo como un quelante de diversas sustancias, principalmente minerales, afectando su absorción, por lo que se recomienda su administración alejada de cualquier otro medicamento o alimento.

Agentes que se ligan a proteínas o afectan el transporte de calcio. 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.

Calciterapia. La terapia con pamidronato es compatible con la de vitaminas D y sales de calcio. Sin embargo, para evitar alteraciones en la absorción de pamidronato no es

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

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

0364



aconsejable su administración simultánea con alimentos, bebidas o medicamentos particularmente ricos en calcio, como leche o antiácidos.

Antiácidos. El uso de agentes que elevan el pH gástrico puede afectar la cubierta entérica y disgregar la cápsula antes de lo deseado. Por ello, es aconsejable administrar los antiácidos alejados de las tomas de Aminomux®.

Hormonas. El pamidronato 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.

Antiinflamatorios y quimioterápicos. No se han descrito interacciones con los antiinflamatorios comunes ni con agentes quimioterápicos.

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

**Teratogénesis y Mutagénesis.** Los estudios realizados en animales de experimentación (en ratas tratadas con 30, 60 y 90 mg/kg) no evidenciaron potencial teratogénico y las pruebas mutagénicas (Prueba de Ames, prueba del micronúcleo, prueba de actividad clastogénica y potencial mutagénico en linfocitos humanos) resultaron todas negativas. El compuesto marcado con 99m-Tc aparece en la leche materna, según se observó en modelos experimentales.

**Embarazo y amamantamiento.** Embarazo: Categoría D. El pamidronato disódico puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas.

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 hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAP  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9997



374



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

**Fertilidad.** No se han descrito alteraciones en humanos. El pamidronato carece de efectos hormonales. En estudios experimentales, en ratas de distinto sexo, tratadas por vía oral con 10 y 20 mg/kg no se observaron alteraciones en el estro y la reproducción.

**Empleo en pediatría.** En los niños, el pamidronato ha sido utilizado limitadamente en casos de osteodistrofias hereditarias, osteogénesis imperfecta y osteoporosis juvenil severa, no habiéndose observado efectos adversos para el hueso en crecimiento. En todas estas condiciones debe considerarse la relación individual riesgo/beneficio para su administración, dado que en ellas el margen de seguridad de los bisfosfonatos no está claramente establecido por estudios clínicos formales.

**Empleo en geriatría.** Los ancianos no requieren ajustes posológicos.

## REACCIONES ADVERSAS

Debido a la elevada afinidad por el tejido óseo, característica de su estructura bisfosfonato, y su rápida eliminación del plasma, los principales órganos o sistemas se exponen muy brevemente a Aminomux®, careciendo por ello de intolerancia sistémica cuando se lo administra a las dosis indicadas.

Las acciones colaterales se limitan al sistema digestivo cuando se lo administra por vía oral y a probables interacciones con citoquinas que pueden afectar el número o la redistribución de las células sanguíneas, como una manifestación que se asocia a su mecanismo de acción. Otros efectos descriptos no presentan una relación causal definida.

Digestivos. La administración por vía oral puede producir intolerancia digestiva de grado variable, desde síntomas dispépticos leves, pérdida del apetito, constipación o diarrea hasta dolor abdominal intenso, náuseas y vómitos. En 779 pacientes tratados con cápsulas de Aminomux® en condiciones de práctica clínica, el 8,7% presentó dolor abdominal, 7,8%

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. Nº 9957



náuseas, el 5,3% ardor epigástrico y el 3,9% dispepsia, siendo del 21,8% la probabilidad total de experimentar algún tipo de molestia gastrointestinal.

Por lo general, las molestias son de carácter leve y transitorio, y suelen presentarse en las primeras semanas de la administración de pamidronato, sin relación definida con el número de cápsulas ingeridas. En algunos casos (10,9%), puede requerir discontinuar temporaria o definitivamente el medicamento.

Hemáticos. Ocasionalmente (7,4%) se comprobó un descenso continuo y progresivo de los glóbulos blancos, que no excedía los límites de referencia, de carácter transitorio y reversible. Sin embargo en algunos casos, se consideró necesario como medida precautoria discontinuar el tratamiento, aunque nunca fueron informadas consecuencias clínicas adversas. En algunos estudios se ha descrito un descenso progresivo y reversible en el número de plaquetas o eritrocitos (2%).

Generales. Rara vez y sin que se conozca la relación causal con el tratamiento se han descrito fatiga, insomnio, mareos o cefalea.

Inmunológicos. Se ha señalado, especialmente cuando se emplea la vía intravenosa y muy raramente la vía oral, escalofríos e hipertermia leve (37-37,5°C), asociados a cambios en el número y la fórmula de los leucocitos (descenso en el número de neutrófilos y aumento en el número de linfocitos). Se trata de una reacción de fase aguda, probablemente mediada por citoquinas, autolimitada y que no requiere modificar el tratamiento. Rara vez se ha comunicado "rash" cutáneo y/o prurito.

Músculo-esquelético. Por perfusión intravenosa, en algunos pacientes con metástasis óseas u osteítis de Paget grave, puede observarse una exacerbación del dolor durante las primeras horas postinfusión. Luego el dolor cede espontáneamente al inhibirse el proceso edematoso asociado al sitio de resorción ósea.

Sensoriales. Se han descrito sólo al utilizar la vía intravenosa uveítis, conjuntivitis, iritis, escleritis, epiescleritis o xantopsia reversible con la discontinuación del tratamiento.

9)

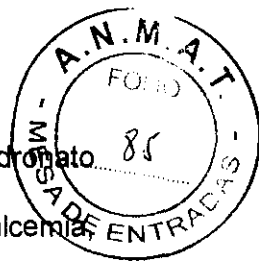
9)

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.088

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 8957

0336



Las siguientes reacciones adversas han sido informadas con la utilización de pamidronato disódico intravenoso, *frecuentemente*: dolor generalizado, anorexia, hipocalcemia, hipofosfatemia (sólo clínicamente significativa en pacientes con hipercalcemia inducida por tumores), hipokalemia, hipomagnesemia. *Ocasionalmente*: moniliasis, hipotiroidismo, uremia, hemorragia gastrointestinal, somnolencia, convulsiones, psicosis, aumento de la presión arterial, fibrilación auricular, síncope y taquicardia, rales, infección respiratoria alta, rinitis. *Raramente*: astenia, edema, mialgias, dolor esquelético, estomatitis, aleteo auricular, falla cardíaca, disnea, hipercalcemia, hiponatremia, pruebas anormales de la función hepática, aumento de la creatinina plasmática y de la urea en sangre.

Además, en la experiencia post-comercialización del pamidronato disódico intravenoso se observaron las siguientes reacciones adversas: reactivación de Herpes Simplex y Herpes Zoster, síntomas símil 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**

Aminomux® presenta un amplio margen de seguridad. Las DL50 por vía oral son respectivamente de 1510 mg/kg en ratas y 1290 mg/kg en conejos; es decir, superiores en aproximadamente 300 a 1500 veces las dosis efectivas en el humano.

Sobredosis. Ocasionalmente puede producirse hipocalcemia, que es interpretada como signo de sobredosis relativa, que se corrige ajustando la dosis, discontinuando el tratamiento o agregando calcio y vitamina D. El pamidronato puede potenciar el efecto sobre la calcemia de la calcitonina u otros agentes hipocalcemiantes.

Handwritten marks: a vertical line on the left and a scribble at the top left.

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. Nº 9957

0364



Consumo accidental. No se han descripto casos de intoxicación por ingestión accidental. Sin embargo deben esperarse signos y síntomas de irritación del tracto digestivo superior y eventualmente signos y síntomas de hipocalcemia.

Tratamiento sugerido. Efectuar lavado gástrico y/o administrar leche para favorecer la quelación del bisfosfonato y evitar su absorción. Mantener una ventilación respiratoria adecuada y monitorear los niveles séricos de calcio. En casos extremos controlar la función renal.

*"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".**

## ALMACENAMIENTO

A temperatura ambiente, libre de humedad.

## PRESENTACIONES

Aminomux® cápsulas: envases con 30, 60 y 90 cápsulas conteniendo 100 mg de pamidronato disódico cada una.

**MANTENER TODOS 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](http://www.gador.com.ar)

o solicítela por correo electrónico: [info@gador.com.ar](mailto:info@gador.com.ar)

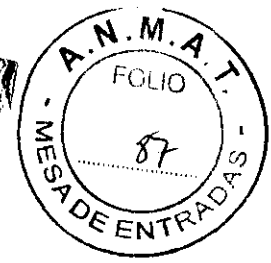
23

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. N° 4937

38471



**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, Paraguay y República Dominicana.

Fecha de última revisión: \_\_/\_\_/\_\_

**INFORMACION PARA EL PACIENTE**

¿Que es Aminomux®? **Aminomux®** es pamidronato disódico, un medicamento que actúa sólo en los huesos para prevenir que estos se deterioren por diversas enfermedades, como la osteoporosis, la enfermedad ósea de Paget y otras.

¿Cómo actúa? **Aminomux®** ayuda a detener algunos procesos que llevan a la excesiva pérdida de los materiales que forman los huesos y facilita su recuperación cuando se han perdido, y previene las fracturas por fragilidad ósea y otros trastornos asociados, como el dolor. Este último es provocado por la actividad exagerada de células que corroen el hueso y por ello no calma con los analgésicos comunes sino que sólo lo hace con **Aminomux®**.

¿Cómo ayudar a la medicación? Como sucede con todos los medicamentos, los resultados dependen de que el tratamiento con **Aminomux®** sea correctamente respetado, tomando todos los días la dosis indicada por el médico. Es importante tomar las cápsulas con 1 o 2 vasos de agua y especialmente, respetar el periodo de 1 hora de ayuno antes de las comidas o de la toma de cualquier otro medicamento. Si el médico le ha recetado calcio, también es importante que cumpla con este tratamiento pero *nunca tome el calcio junto con Aminomux®*, ya que en el aparato digestivo puede anularse el efecto de ambos. Deje pasar unas dos horas, al menos, entre la toma de **Aminomux®** y la del calcio. Continuar el tratamiento por el tiempo que su médico aconseje. Si el tratamiento se cumple correctamente es posible comprobar en pocas semanas que la actividad destructiva del

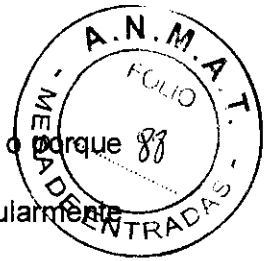
Handwritten marks: a scribble and the number '83'.

**GADOR S. A.**

**ADELMO F. ABENIACAR**  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

Handwritten signature of Olga Noemi Greco over a stamp that reads: **GADOR S.A.**  
**OLGA NOEMI GRECO**  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

0364



hueso ha disminuido considerablemente, ya sea porque sus dolores han calmado o porque el médico lo comprueba mediante análisis bioquímicos. Al año de consumir regularmente **Aminomux®** ya pueden detectarse cambios en el calcio contenido en el esqueleto, cuya densidad mineral aumenta en un 60-80% de los sitios estudiados. El grado de calcificación del esqueleto no depende sólo de **Aminomux®** sino de la participación de otros factores como el ejercicio. Con el tiempo, es posible prevenir fracturas, principalmente los aplastamientos vertebrales y la de cadera, comunes en las personas con osteoporosis. **Aminomux®** mejora la función metabólica del esqueleto y con ello tiende a corregir las principales secuelas de la osteoporosis.

¿Durante cuánto tiempo se debe tratar? El tiempo de tratamiento varía según la enfermedad. En el caso de la osteoporosis debe considerarse que el esqueleto se renueva lentamente, entre un 15% y un 25% cada año. **Aminomux®** puede mejorar la calidad del hueso que se está renovando, de modo que para asegurar que una buena proporción del esqueleto haya sido convenientemente renovada **Aminomux®** debiera consumirse durante 3 a 4 años al menos. Su médico puede indicarle períodos mayores de tratamiento, no habiendo inconvenientes para hacerlo, dado que los efectos de la medicación son suaves a las dosis indicadas. En otras afecciones, las dosis pueden ser mayores y los períodos de administración más cortos por ejemplo, pueden ser suficientes alrededor de 6 meses en la osteítis de Paget, o sólo días a semanas en otras enfermedades caracterizadas por sitios de alta velocidad metabólica.

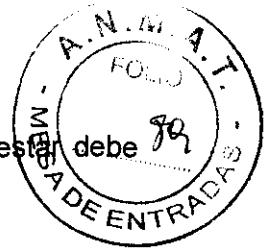
Riesgos del tratamiento. **Aminomux®** no provoca hábito ni altera su condición psicofísica. No tiene efectos hormonales ni se le conocen riesgos cancerígenos. La aparición de alergia es muy rara y se limita a enrojecimiento y picazón de la piel. A las dosis indicadas presenta un amplio margen de seguridad por lo que no surgen problemas en la mayoría de los pacientes. No se conocen inconvenientes especiales en los consumidores habituales de alcohol, tabaco o café. Sin embargo, no debe ingerirse **Aminomux®** conjuntamente con ninguna otra bebida que no sea agua natural, ello favorece su máxima absorción. Tampoco

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 8987

0364



debe tomarse junto con otras medicaciones y/o vitaminas. Si ocurre algún malestar debe consultarse siempre al médico quien le indicará la conducta a seguir.

Aparición de efectos adversos. Si se presenta malestar general o en el aparato digestivo, como ardor de estómago, náuseas o vómitos, suspenda preventivamente la medicación y consulte al médico, quien determinará el origen de los síntomas. Si los síntomas son provocados por **Aminomux®** suelen ser transitorios y son generalmente revertidos por recursos médicos que le permitirán continuar con el tratamiento. Si en algún análisis de rutina aparece una disminución de glóbulos blancos, rojos o plaquetas, advierta al médico que está tomando **Aminomux®**.

En caso de haber consumido varias cápsulas juntas. **Aminomux®** es un medicamento seguro, sin embargo ante la eventualidad de un consumo mayor al indicado por su médico o la sospecha de ingesta accidental, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los centros de Toxicología. En la República Argentina llamar a:

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez, teléfonos: (011) 4962-6666/2247**

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

**Optativamente otros Centros de Toxicología”.**

Olvido de dosis. Si olvida tomar una dosis, puede recuperarla durante el día, pero no la acumule con la toma del día siguiente.

Si ocurre embarazo. Ante la sospecha de embarazo suspenda preventivamente la medicación y consulte de inmediato al médico.

Mantenimiento del envase. El envase de **Aminomux®** puede mantenerse a temperatura ambiente cuidando de no exponerlo a la humedad. Si nota un mal mantenimiento del envase, no consuma el medicamento, consulte con su farmacéutico. Controle la fecha de vencimiento.

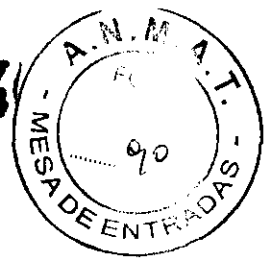
Para optimizar el tratamiento consulte con su médico cada vez que:

- \* Padezca una enfermedad concomitante.
- \* No haya podido cumplir con los controles indicados.

GADOR S. A.  
ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

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

0364



\* Se le agregue otra medicación por cualquier motivo.

Otros consejos útiles.

**MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Evite la automedicación.

No consuma medicinas no autorizadas.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. Nº 9957