



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-9841-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 12 de Septiembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000- 015372-16-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000- 015372-16-2 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 e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: AMINOMUX / PAMIDRONATO DISÓDICO ANHIDRO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, PAMIDRONATO DISÓDICO ANHIDRO 30 mg / 10 ml y 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, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase los proyectos de prospectos obrantes en el documento DI-2017-

17469061-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrantes en el documento DI-2017-17468780-APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada: AMINOMUX / PAMIDRONATO DISÓDICO ANHIDRO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, PAMIDRONATO DISÓDICO ANHIDRO 30 mg / 10 ml y 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 presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

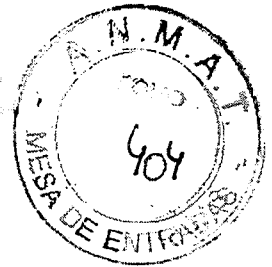
Expediente N° 1-0047-0000- 015372-16-2

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.09.12 11:48:34 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.12 11:48:43 -0300

ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO

AMINOMUX® 30-90

PAMIDRONATO DISODICO ANHIDRO 30 mg y 90 mg

Liofilizado para infusión intravenosa

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICION

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

Pamidronato disódico anhidro.....30 mg

Manitol226 mg

Cada ampolla con disolvente contiene:

Agua estéril para inyectables.....10 ml

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

Pamidronato disódico anhidro.....90 mg

Manitol.....166 mg

Cada ampolla con disolvente contiene:

Agua estéril para inyectables.....10 ml

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la resorción ósea. Código ATC: M05B A 03.

INDICACIONES

AMINOMUX® (pamidronato disódico) por infusión intravenosa lenta está indicado para el tratamiento de los trastornos del metabolismo óseo causados por una excesiva resorción ósea local o regional, tales como:

- Osteítis de Paget

El tratamiento con AMINOMUX® por infusión intravenosa lenta está indicado en los pacientes con enfermedad ósea de Paget de grado moderado a severo, incluyendo

1
GADOR S.A.
SOLICITADO
13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957
DI-2017-17469061-APN-DERM#ANMAT



aquellos casos que han fallado a tratamientos anteriores, o que han dejado de responder a los mismos, incluyendo los bisfosfonatos por vía oral.

- Hipercalcemias malignas

La infusión intravenosa lenta con AMINOMUX® está indicada en casos de hipercalcemia sintomática de grado moderado a severo relacionados con tumores malignos, con o sin metástasis óseas.

- Metástasis osteolíticas del cáncer de mama y lesiones osteolíticas en el mieloma múltiple

La infusión intravenosa lenta con AMINOMUX® está indicada para la prevención de acontecimientos óseos relacionados (fracturas patológicas, compresión de la médula espinal, radiación o cirugía ósea, hipercalcemia y dolor óseo) en pacientes con cáncer de mama con metástasis óseas, o con mieloma múltiple con lesiones óseas, sumado a la terapia oncológica estándar.

ACCION FARMACOLOGICA

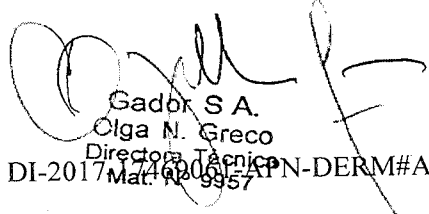
El exceso en la resorción ósea, llevada a cabo por los osteoclastos, es el mecanismo patogénico común a osteopatías médicas de diversa etiología, como la osteítis de Paget, algunas hipercalcemias o las osteólisis malignas.

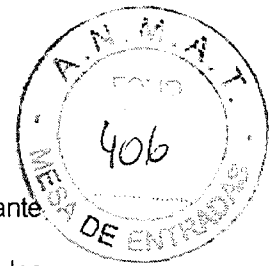
Cuando se utiliza AMINOMUX® (pamidronato disódico) por vía intravenosa lenta, se inhibe la resorción ósea en forma dosis dependiente, según se comprueba mediante el seguimiento con marcadores bioquímicos específicos. Secundariamente a la inhibición de la resorción, disminuye la actividad osteoblástica, afectando tanto a las lesiones líticas como a las blásticas del esqueleto. En los estados de hipercalcemia 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.

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

2


GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
DI-2017-1776906-ATN-DERM#ANMAT
Mar. 92-9957



su estructura a las superficies minerales del endostio que quedan expuestas durante los procesos de erosión, y 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 ósea 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. En esta enfermedad, 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.

Los estudios clínicos demuestran una variedad de esquemas inyectables efectivos que pueden ser indicados para obtener una máxima inhibición de la resorción.

3

GADOR S.A.
GUSTAVO G. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 6957

DI-2017-17469061-APN-DERM#ANMAT



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

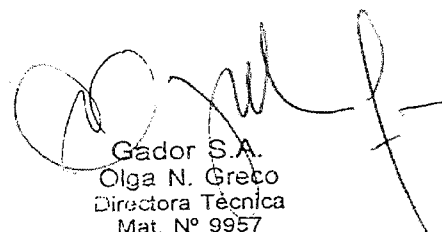
Posteriormente, la inhibición de la formación de hueso, expresada por el descenso de los niveles séricos de fosfatasa alcalina o su isoenzima ósea, tiende a normalizarse en forma proporcional al grado de inhibición de la resorción obtenida previamente. La probabilidad de remisión de la enfermedad y la 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 usualmente 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 (por ejemplo, TNF, IL-1 e IL-6), 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.

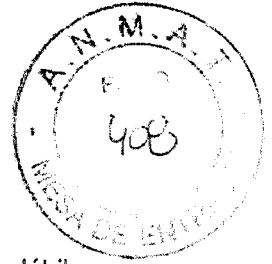
En las calcificaciones heterotópicas, a diferencia de otros bisfosfonatos, a las dosis recomendadas de pamidronato disódico no se obtiene desmineralización de tejidos extra-esqueléticos.

4

GADOR S.A.
GUSTAVO A. OSTON
APODERADO
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

DI-2017-17469061-APN-DERM#ANMAT



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 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.

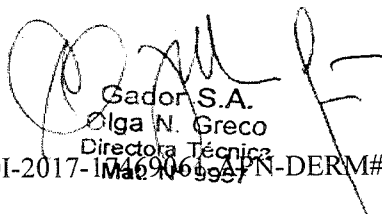
Excreción

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

5
GADON S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713


Gadon S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
DI-2017-17469061-APN-DERM#ANMAT



renal moderada a severa; 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 pacientes con requerimiento de hemodiálisis 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, pero no se esperan cambios cinéticos en esta condición.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

AMINOMUX® 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 solución reconstituida debe ser diluida antes de emplearse (ver luego).

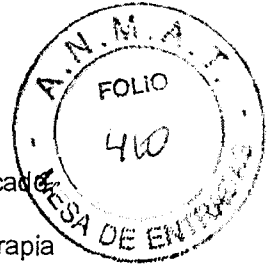
La velocidad de infusión no debe superar los 60 mg/hora (1 mg/min), y la concentración de pamidronato disódico en la solución de infusión no debe exceder los 90 mg/250 ml. En pacientes con insuficiencia renal establecida o sospechada (por ejemplo, aquellos con hipercalcemia inducida por el tumor o mieloma múltiple), se recomienda que la velocidad de infusión no exceda los 22 mg/hora. Con el fin de minimizar las reacciones locales en el sitio de infusión, la cánula se debe insertar cuidadosamente en una vena relativamente grande. Una sola dosis de 90 mg debería habitualmente ser administrada durante un período de 2 horas en 250 ml de solución de infusión. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal establecida o sospechada (por ejemplo, aquellos con hipercalcemia inducida por el tumor o mieloma múltiple), se recomienda no administrar más de 90 mg en 500 ml de solución de infusión durante un período de 4 horas.

Osteítis de Paget

La dosis recomendada de AMINOMUX® en pacientes con osteítis de Paget moderada a severa es de 30 mg diarios, administrados en una infusión de 4 horas durante 3 días

6
GADOR S.A.
GUSTAVO I. OSTONI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
DI-2017-17469061-APP-13 DER#ANMAT



consecutivos, resultando una dosis total de 90 mg. Cuando esté clínicamente indicado los pacientes deberían recibir un nuevo curso de tratamiento con la dosis de la terapia inicial.

Hipercalcemias malignas

Junto con el tratamiento con AMINOMUX® se debe iniciar una hidratación salina vigorosa, manteniendo, de ser posible, una producción de orina de aproximadamente 2 litros/día a lo largo de la terapia.

Los pacientes que reciben AMINOMUX® deben contar con una evaluación de la creatinina sérica antes de cada tratamiento. El tratamiento debe suspenderse en caso de deterioro de la función renal.

La dosis total de AMINOMUX® a emplearse durante un curso de tratamiento depende de los niveles iniciales del calcio sérico del paciente. Las siguientes pautas derivan de los datos clínicos de valores de calcio no corregidos. Sin embargo, las dosis dentro de los rangos exhibidos también aplican a valores de calcio corregidos por proteínas o albúmina séricas en pacientes rehidratados. -----

Calcio sérico inicial		Dosis total recomendada
(mmol/litro)	(mg %)	(mg)
hasta 3.0	Hasta 12.0	15-30
3,0-3,5	12,0-14,0	30-60
3,5-4,0	14,0-16,0	60-90
>4.0	>16.0	90

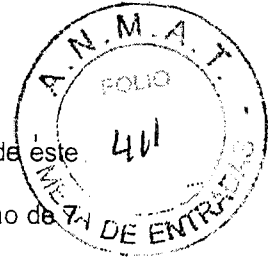
La dosis total de pamidronato disódico se puede administrar en una infusión única o en infusiones múltiples durante 2-4 días consecutivos. La dosis máxima por cada curso de tratamiento es de 90 mg, tanto para el curso inicial como para los cursos repetidos. Generalmente se observa un descenso significativo en el calcio sérico 24-48 horas después de la administración de pamidronato disódico, que usualmente se normaliza

7

GADOR S.A.
APODERADO
D.N.I. 13.853.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

DI-2017-17469061-APN-DERM#ANMAT



dentro de los 3 -7 días posteriores. Si no se alcanza la normocalcemia dentro de este período, se podrá administrar una nueva dosis. Se recomienda un plazo mínimo de 7 días entre tratamientos para permitir una respuesta completa a la dosis inicial. El nuevo tratamiento se administra de modo idéntico a la terapia inicial.

La duración de la respuesta puede variar de un paciente a otro, y el tratamiento podrá repetirse toda vez que la hipercalcemia recurra. La experiencia clínica a la fecha indica que el pamidronato disódico puede perder efectividad a medida que aumenta el número de tratamientos..

Metástasis osteolíticas del cáncer de mama y lesiones osteolíticas en el mieloma múltiple

Metástasis óseas líticas del cáncer de mama

La dosis recomendada de AMINOMUX® en pacientes con metástasis óseas líticas es de 90 mg en infusión de 2 horas, administrados cada 3 a 4 semanas. Se desconoce la duración óptima del tratamiento.

Lesiones óseas líticas del mieloma múltiple

La dosis recomendada de AMINOMUX® en pacientes con lesiones osteolíticas del mieloma múltiple es de 90 mg administrados en infusión de 4 horas cada 4 semanas.

Los pacientes con marcada proteinuria de Bence-Jones y deshidratación deberían recibir hidratación adecuada antes de la infusión.

La información disponible es limitada en relación al uso de pamidronato disódico en pacientes con mieloma múltiple y creatinina sérica $\geq 3,0$ mg/dl.

Se desconoce la duración óptima del tratamiento.

Los pacientes que reciben AMINOMUX® deben contar con una evaluación de la creatinina sérica antes de cada tratamiento. El tratamiento debe suspenderse en caso de deterioro de la función renal.

8
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

DI-2017-17469061-APN-DERM#ANMAT



Preparación de la solución

En condiciones de asepsia, se debe reconstituir el liofilizado del frasco ampolla agregando el contenido de la ampolla disolvente, resultando una solución de ya sea 30 mg/10 ml o 90 mg/10 ml. Agitar vigorosamente hasta lograr la disolución completa. La solución reconstituida posee un pH de 6 a 7,4, y se mantiene estable por hasta 24 horas si es conservada en la heladera (2° a 8° C).

Para la administración endovenosa, se debe diluir el volumen apropiado de AMINOMUX® reconstituido, utilizando una técnica aséptica, con las soluciones indicadas a continuación.

Dilución para la administración endovenosa

Osteítis de Paget

La dosis diaria recomendada de 30 mg de AMINOMUX® debe ser diluida en 500 ml de solución estéril para inyección, ya sea de cloruro de sodio al 0,45% o al 0,90%, o de dextrosa al 5%, y administrarse en infusión de 4 horas durante 3 días consecutivos.

Hipercalcemias malignas

La dosis diaria recomendada de AMINOMUX® debe ser administrada por infusión intravenosa durante un período de al menos 2 horas y por hasta 24 horas. Esto es aplicable a ambas dosis, de 60 y 90 mg. La dosis recomendada de AMINOMUX® debe ser diluida en 1.000 ml de solución estéril para inyección, ya sea de cloruro de sodio al 0,45% o al 0,90%, o de dextrosa al 5%. Esta solución para infusión es estable por hasta 24 horas a temperatura ambiente (temperatura no superior a 25°C).

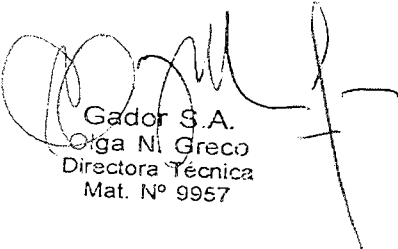
Metástasis óseas líticas del cáncer de mama

La dosis recomendada de AMINOMUX® de 90 mg debe ser diluida en 250 ml de solución estéril para inyección, ya sea de cloruro de sodio al 0,45% o al 0,90%, o de dextrosa al 5%, y administrada en infusión de 2 horas, cada 3 a 4 semanas.

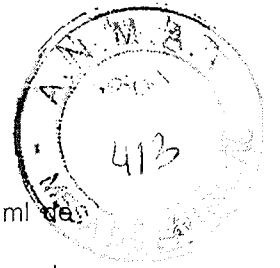
Lesiones óseas líticas del mieloma múltiple

9

GADOR S.A.
GUSTAVO H. GRECO
APODERADO
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga Ni Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

DI-2017-17469061-APN-DERM#ANMAT



La dosis recomendada de AMINOMUX® de 90 mg debe ser diluida en 500 ml de solución estéril para inyección, ya sea de cloruro de sodio al 0,45% o al 0,90%, o de dextrosa al 5%, y administrada en infusión de 4 horas cada 4 semanas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina estimada de 30 a 90 ml/min) no se requiere el ajuste posológico, con la precaución de no infundir más de 20 mg de principio activo por hora.

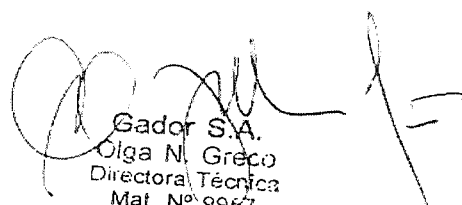
AMINOMUX® no debe ser administrado a pacientes con deterioro severo de la función renal (depuración de creatinina estimada <30 ml/min), excepto que se trate de una hipercalcemia inducida por tumor que suponga una amenaza a la vida del paciente, en cuyo caso el beneficio supera los riesgos potenciales. Dado que la experiencia clínica con pamidronato disódico en estos pacientes es limitada, no es posible efectuar una recomendación de dosis para esta población particular.

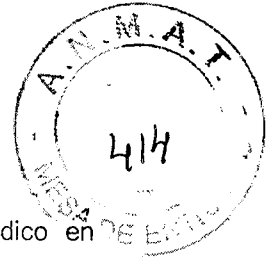
Al igual que para otros bisfosfonatos administrados por vía endovenosa, se recomienda el monitoreo de la función renal (por ejemplo, la determinación de la creatinina sérica antes de cada dosis de AMINOMUX®). En los pacientes que reciban AMINOMUX® para el tratamiento de metástasis óseas o del mieloma múltiple y presenten evidencia de deterioro de la función renal, se deberá interrumpir el tratamiento hasta que los valores de la función renal vuelvan a estar dentro del 10% del valor basal.

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada. El pamidronato disódico no ha sido estudiado en pacientes con disfunción hepática severa; por lo tanto, se debe tener precaución al administrar AMINOMUX® a pacientes con insuficiencia hepática grave.

10
GADOR S.A.
GUSTAVO JUSTIN
APODERADO
D.N.I. 13.853.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9987
DI-2017-17469061-APN-DERM#ANMAT



Población pediátrica

Existen datos limitados de eficacia y de seguridad de pamidronato disódico en pacientes pediátricos. No se recomienda el empleo de AMINOMUX® en esta población.

Población geriátrica

Si bien no se han establecido limitaciones en la infusión del compuesto, debe administrarse con precaución en pacientes hipertensos o con insuficiencia ventricular, para evitar alteraciones en la presión sanguínea atribuibles a la sobrecarga hídrica producida por la infusión.

En general, la elección de la dosis en pacientes de edad avanzada debe realizarse con precaución, usualmente comenzando por la dosis más baja recomendada, dada la mayor frecuencia de alteraciones en las funciones hepática, renal o cardíaca y/o enfermedad concomitante o tratamientos con otros medicamentos en esta población.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida o sospechada al pamidronato disódico, a alguno de los excipientes o a otros bisfosfonatos.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Generales

AMINOMUX® debe administrarse bajo supervisión médica.

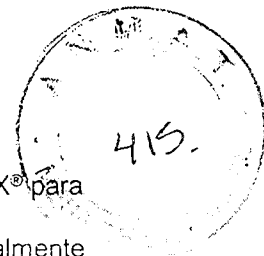
Previo a su dilución debe inspeccionarse visualmente el contenido de la ampolla y desechar la misma si se detectan partículas o cambios de coloración.

AMINOMUX® no debe administrarse nunca como inyección en bolo, debido al riesgo de ocurrencia de reacciones locales severas y tromboflebitis. Debe siempre diluirse y administrarse como infusión intravenosa lenta.

11

GADOR S.A.
APORTEADO
C.N.I. 13.650.710

Gador S.A.
Olga N. Greco
DI-2017-1746906-1-APN-
Mat. N° 9957



Los pacientes deben ser evaluados antes de la administración de AMINOMUX® para asegurarse de que estén adecuadamente hidratados; esto es especialmente importante en pacientes que reciben tratamiento con diuréticos.

Es de fundamental importancia que en el tratamiento inicial de la hipercalcemia inducida por tumor se instituya una rehidratación intravenosa adecuada a fin de mantener la diuresis; los pacientes deben ser hidratados de modo conveniente durante el tratamiento pero evitando la sobrecarga hídrica.

En pacientes con enfermedad cardíaca, especialmente en individuos de edad avanzada, una sobrecarga adicional de solución salina puede provocar insuficiencia cardíaca (insuficiencia ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca congestiva). Debe evitarse la sobrehidratación particularmente en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca. La fiebre (síntomas similares a la gripe) puede contribuir a este deterioro.

Los pacientes con anemia, leucopenia o trombocitopenia deben tener evaluaciones hematológicas periódicas.

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

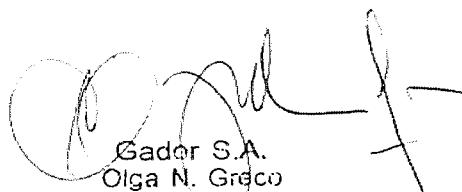
Deterioro de la función renal y uso en pacientes con disfunción renal

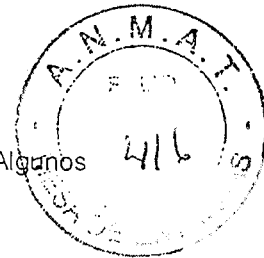
Debido al riesgo significativo de deterioro de la función renal, la dosis individual de AMINOMUX® no debe superar los 90 mg, y debe respetarse el tiempo recomendado de la infusión.

Los bisfosfonatos, incluyendo el pamidronato disódico, han sido asociados con toxicidad renal manifestada como deterioro de la función renal e insuficiencia renal. Se ha reportado deterioro de la función renal, progresión a insuficiencia renal y requerimiento de diálisis en pacientes luego de la dosis inicial o una única dosis de pamidronato disódico. También se ha observado en pacientes tratados con pamidronato disódico glomeruloesclerosis focal y segmentaria, manifestada como

12

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.853.713


Gador S.A.
Olga N. Graco
Directora Técnica
DI-2017-17469061-APN-DERM#ANMAT



síndrome nefrítico, deterioro de la función renal e insuficiencia renal. Algunos pacientes presentaron mejoría al discontinuar la medicación.

El pamidronato disódico se excreta sin modificaciones fundamentalmente por vía urinaria, por lo que el riesgo de efectos no deseados a nivel renal puede ser mayor en pacientes con alteraciones de la función renal.

Se debe evaluar la función renal antes de cada tratamiento, especialmente en pacientes que reciben infusiones frecuentes de pamidronato disódico y durante un período de tiempo prolongado, y en aquellos con enfermedad renal preexistente o con predisposición al daño renal (por ejemplo, pacientes con mieloma múltiple y/o hipercalcemia inducida por tumor). Se debe controlar cuidadosamente el balance hídrico en el paciente bajo tratamiento. Suspender la infusión en caso de deterioro de la función renal durante la terapia con AMINOMUX®, hasta el retorno al estado basal.

La experiencia con pamidronato en pacientes con disfunción renal severa es limitada. Si el criterio médico determina que los beneficios potenciales superan los riesgos en tales casos, AMINOMUX® deberá emplearse con cautela y la función renal deberá ser estrechamente monitoreada.

La experiencia con la utilización de pamidronato disódico en pacientes que requieren hemodiálisis es muy limitada.

Alteraciones electrolíticas y suplementos con calcio y vitamina D

En pacientes tratados con pamidronato disódico se han reportado casos de hipocalcemia, hipofosfatemia, hipocalcemia e hipomagnesemia. Es rara la presentación sintomática de hipocalcemia (tetania) en asociación con la terapia con pamidronato disódico.

Se deben controlar los niveles séricos de calcio, fosfato, magnesio y potasio luego del inicio del tratamiento con AMINOMUX®. Si se presentara hipocalcemia puede ser necesaria la terapia a corto plazo con suplementos de calcio.

Gustavo H. Ostein
GUSTAVO H. OSTIEN
APODERADO
D.N.I. 13.653.718

13

Olga N. Greco
Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

DI-2017-17469061-APN-DERM#ANMAT



Los pacientes con antecedentes de cirugía tiroidea pueden ser especialmente propensos a desarrollar hipocalcemia debido al hipoparatiroidismo asociado.

Se han observado convulsiones en algunos pacientes con hipercalcemia inducida por tumor debido a los cambios electrolíticos vinculados con esta condición y su efectivo tratamiento.

En ausencia de hipercalcemia, en los pacientes con lisis ósea predominante o mieloma múltiple, con riesgo de déficit de calcio o vitamina D, y en los pacientes con enfermedad ósea de Paget, se debe administrar suplementos de calcio oral y vitamina D para minimizar el riesgo de hipocalcemia.

Insuficiencia hepática

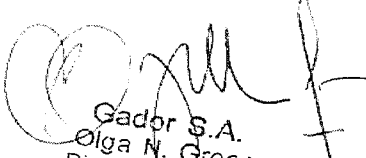
No se dispone de información suficiente en relación al empleo de pamidronato disódico en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que no pueden ofrecerse recomendaciones específicas para esta población; se requiere precaución con el uso de AMINOMUX® en este grupo de pacientes.

Osteonecrosis de mandíbula

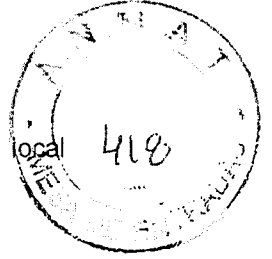
Ha sido reportada la ocurrencia de osteonecrosis de mandíbula, predominantemente en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos endovenosos, incluyendo el pamidronato disódico. Muchos de estos pacientes recibían tratamiento con quimioterápicos y corticosteroides. La mayoría de los casos reportados estaban asociados con procedimientos dentales tales como extracción dental, y presentaban signos de infección local, incluyendo osteomielitis. Factores de riesgo para la ocurrencia de este evento incluyen: cáncer, terapias concomitantes (por ejemplo quimioterapia, radioterapia, corticoesteroides), mala higiene oral y trastornos comórbidos (por ejemplo enfermedad dental preexistente, 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

14

GADOR S.A.
GUSTAVO M. OSTUN
APODERADO
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
1746906396

DI-2017-1746906396-PN-DERM#ANMAT



múltiple) y el estado dental (extracción dental, enfermedad periodontal, trauma local incluyendo prótesis mal ajustadas).

Los pacientes deberán mantener una buena higiene dental y realizar un examen odontológico con fines preventivos antes de iniciar el tratamiento con AMINOMUX®. Mientras se encuentren bajo tratamiento con AMINOMUX® estos pacientes deberían evitar, de ser posible, los procedimientos dentales invasivos. En los pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula mientras se encuentren bajo tratamiento con AMINOMUX®, la cirugía dental puede agravar 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. 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.

Osteonecrosis del conducto auditivo externo

Se ha reportado la ocurrencia de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el empleo de bisfosfonatos, principalmente con el uso prolongado. Los factores de riesgo posibles para este evento incluyen la utilización de esteroides y la quimioterapia, y/o factores de riesgo locales como trauma o infección. La posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo debe ser considerada en pacientes que reciben bisfosfonatos y que presenten síntomas óticos incluyendo infecciones crónicas del oído.

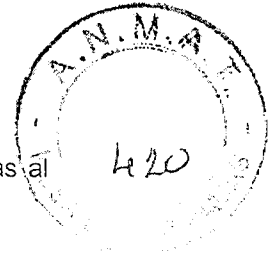
Fracturas atípicas de fémur

En algunos pacientes tratados con bisfosfonatos, incluyendo pamidronato disódico, se han informado fracturas atípicas, de baja energía o por traumatismo de bajo impacto, de la diáfisis femoral, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. 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.

15

Gador S.A.
SISTEMA DE STAMP
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Oficina N.º 001
DI-2017-17469001-APN-DERM#ANMAT
Directora Técnica
Mat. N.º 9957



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

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

El pamidronato disódico ha sido administrado concomitantemente con medicamentos oncológicos de uso habitual (incluyendo cisplatino, corticoesteroides, ciclofosfamida, citarabina, doxorubicina, etopósido, fluorouracilo, megestrol, melfalán, metotresate, mitoxantrona, paclitaxel, tamoxifeno, vinblastina y vincristina) sin interacciones significativas.

AMINOMUX® no debe ser utilizado en combinación con otros bisfosfonatos dado que no se han evaluado los efectos del pamidronato disódico en estas circunstancias.

Si se emplean conjuntamente otros agentes que reducen los niveles de calcio, podría producirse hipocalcemia significativa. En pacientes con hipercalcemia severa, el pamidronato ha sido utilizado exitosamente combinado tanto con calcitonina como con mitramicina para acelerar y potenciar el efecto hipocalcemiante.

La administración concomitante de diuréticos de asa no ejerce efectos sobre la acción reductora de los niveles de calcio del pamidronato disódico.

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.

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

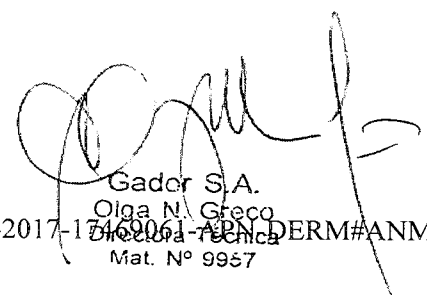
En pacientes con mieloma múltiple, el riesgo de disfunción renal puede incrementarse cuando el pamidronato disódico es usado con talidomida.

Dado que el pamidronato se une al hueso, podría en teoría interferir con las evaluaciones óseas por centellografía.

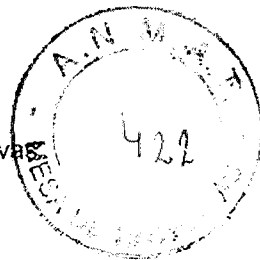
Incompatibilidades, inspección antes de su empleo

17

GADOR S.A.
MIS ASESORES
APODERADO
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

DI-2017-174006-APN DERM#ANMAT



Las pruebas mutagénicas y genotóxicas habituales y estandarizadas fueron negativas para evidenciar mutaciones genéticas y daño cromosómico.

Empleo en el embarazo

No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en relación al empleo de pamidronato disódico en mujeres embarazadas. No se cuenta con evidencia inequívoca de teratogenicidad a partir de estudios con animales.

AMINOMUX® puede suponer un riesgo para el feto/niño recién nacido por su acción farmacológica sobre la homeostasis del calcio. Cuando se administra pamidronato disódico durante el período completo de gestación en animales pueden observarse defectos en la mineralización ósea, especialmente en huesos largos, provocando una distorsión angular. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

AMINOMUX® no debe administrarse a mujeres embarazadas, excepto en casos graves de hipercalcemia con riesgo vital para la paciente y que no pueda ser controlada por otros medios.

Si AMINOMUX® se empleara durante el embarazo o la paciente quedara embarazada durante el tratamiento, deberán ser comunicados a la paciente los riesgos potenciales para el feto.


Empleo durante la lactancia

Se desconoce si el pamidronato se excreta en la leche humana. Se dispone de experiencia muy limitada que indica que se hallan niveles de pamidronato en la leche materna por debajo del límite de detección. La biodisponibilidad oral es pobre, por lo que no es probable la absorción total de pamidronato por el lactante. Sin embargo, debido a la experiencia extremadamente limitada y al potencial de pamidronato de tener un impacto importante sobre la mineralización ósea, durante la terapia con AMINOMUX® no se recomienda la lactancia.

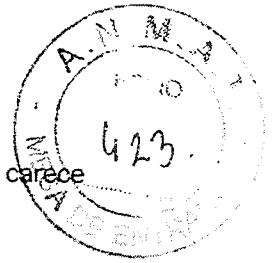
Reproducción

19

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

DI-2017-17469061-APN-DERM#ANMAT



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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes deben ser advertidos sobre la ocurrencia de algunos casos confusión, somnolencia y/o mareos tras la infusión de pamidronato disódico. Se debe evitar conducir vehículos, operar máquinas peligrosas o llevar a cabo actividades que requieran un estado especial de alerta inmediatamente después de la infusión de AMINOMUX®. Estos efectos raramente persisten más allá de 24 horas.

Empleo en otras poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia del pamidronato en niños no han sido establecidas. AMINOMUX® sólo se recomienda para su uso en pacientes adultos.

Pacientes de edad avanzada

Si bien no se han establecido limitaciones en la infusión del compuesto, debe administrarse con precaución en pacientes hipertensos o con insuficiencia ventricular, para evitar alteraciones en la presión sanguínea atribuibles a la sobrecarga hídrica producida por la infusión.

Sin embargo, en general, la elección de la dosis en pacientes de edad avanzada debe realizarse con precaución, usualmente comenzando por la dosis más baja recomendada, dada la mayor frecuencia de alteraciones en las funciones hepática, renal o cardíaca y/o enfermedad concomitante o tratamientos con otros medicamentos en esta población.

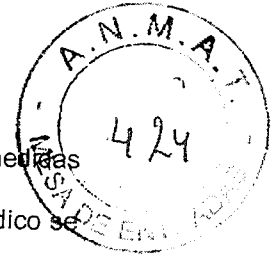
Mujeres con capacidad reproductiva

Las mujeres con capacidad reproductiva deben evitar el embarazo durante el tratamiento con AMINOMUX®. Se debe advertir a las mujeres con capacidad de gestación que no deben quedar embarazadas durante el tratamiento con AMINOMUX®, y que contacten a su médico en caso de embarazo sospechado o

20

Gador S.A.
SISTEMAS Y SISTEMAS
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga M. Crespo
Directora Técnica
Mat. N° 9957
DI-2017-174696-Exp. N-DERM#ANMAT



confirmado. Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. Dado que el pamidronato disódico se incorpora en el hueso y se libera gradualmente durante períodos de meses a años, se debe advertir a las mujeres con capacidad reproductiva sobre los riesgos potenciales para el feto si el embarazo se produce luego de completado el tratamiento con AMINOMUX®.

REACCIONES ADVERSAS

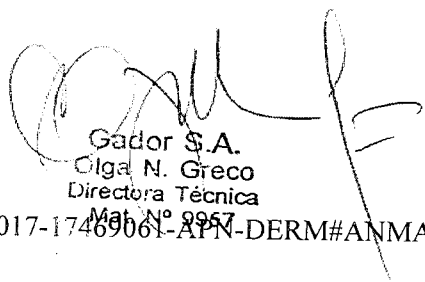
Las reacciones adversas a pamidronato disódico son generalmente leves y pasajeras. Las reacciones adversas más comunes son hipocalcemia asintomática, síntomas pseudo-gripales y fiebre (aumento en la temperatura corporal $>1^{\circ}\text{C}$ que puede persistir hasta por 48 horas). La fiebre suele desaparecer espontáneamente y no requiere tratamiento. Las manifestaciones pseudo-gripales agudas usualmente ocurren solamente con la primera infusión de pamidronato. La hipocalcemia sintomática es poco frecuente. También puede observarse inflamación local de tejidos blandos en el sitio de infusión, especialmente con las dosis más altas.

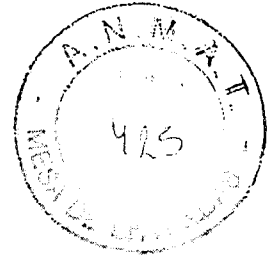
Las reacciones adversas se clasifican por categoría de frecuencias. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$, incluyendo reportes aislados); frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas que se describen a continuación se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia, y se notificaron a partir de estudios clínicos y de la experiencia post-comercialización de pamidronato disódico.

Infecciones e infestaciones

21


APODERADO
D.N.I. 13.853.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 8957
DI-2017-17469061-APN-DERM#ANMAT



Muy raras: reactivación de herpes simple, reactivación de herpes zoster.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: anemia, plaquetopenia, linfocitopenia. *Muy raras:* leucopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilácticas, broncoespasmo/disnea, edema angioneurótico. *Muy raras:* shock anafiláctico.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: hipocalcemia, hipofosfatemia. *Frecuentes:* hipokalemia, hipomagnesemia. *Muy raras:* hiperkalemia, hipernatremia.

Trastornos del sistema Nervioso

Frecuentes: hipocalcemia sintomática (parestesia, tétanos), cefalea, insomnio, somnolencia. *Poco frecuentes:* convulsiones, agitación, mareo, letargia. *Muy raras:* confusión, alucinaciones visuales.

Trastornos oculares

Frecuentes: conjuntivitis. *Poco frecuentes:* uveítis (iritis, iridociclitis). *Muy raras:* escleritis, epiescleritis, xantopsia. *Frecuencia no conocida:* inflamación orbitaria.

Trastornos del oído y del laberinto

Muy raras: osteonecrosis del conducto auditivo externo (reacción adversa a la clase de bisfosfonatos)

Trastornos cardíacos

Muy raras: insuficiencia ventricular izquierda (disnea, edema pulmonar), insuficiencia cardíaca congestiva (edema) debida a una sobrecarga de fluido. *Frecuencia no conocida:* Fibrilación auricular.

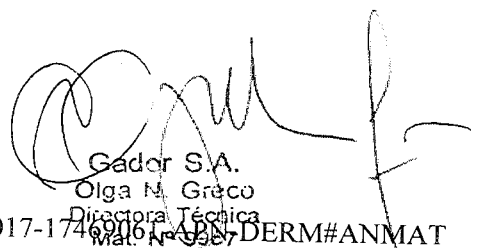
Trastornos vasculares

Frecuentes: hipertensión. *Poco frecuentes:* hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

22

GADOP S.A.
APODERADO
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga M. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9587
DI-2017-17469061-APN-DEDERM#ANMAT



Poco frecuentes: broncoespasmo/disnea. *Muy raras:* síndrome de distress respiratorio agudo del adulto, enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, gastritis. *Poco frecuentes:* dispepsia.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: alteración en las evaluaciones de función hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: erupción. *Poco frecuentes:* prurito, edema angioneurótico.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: dolor óseo transitorio, artralgia, mialgia, dolor generalizado. *Poco frecuentes:* calambres musculares, osteonecrosis. *Frecuencia no conocida:* dolor muscular, óseo y/o articular severo, en ocasiones incapacitante.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: elevación de la creatinina sérica. *Poco frecuentes:* insuficiencia renal aguda, elevación de la urea sérica. *Raras:* deterioro de la función renal, glomeruloesclerosis focal y segmentaria incluyendo la variante colapsante, síndrome nefrótico (los reportes de estos eventos generalmente se asocian con dosis altas –que superan las recomendadas o con intervalos reducidos de dosificación-, y con el empleo prolongado de la medicación). *Muy raras:* hematuria, deterioro de enfermedad renal preexistente, alteración tubular renal, nefritis tubulointersticial, glomerulonefropatía.

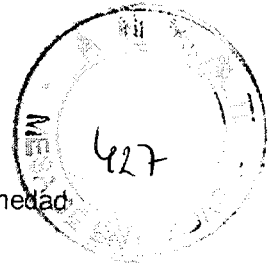
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: fiebre y síntomas pseudo-gripales a veces acompañados de malestar, rigidez, fatiga y sofocos, dolor generalizado. *Frecuentes:* reacciones en el lugar de infusión (dolor, enrojecimiento, hinchazón, induración, flebitis, tromboflebitis).

23

CEDOR S.A.
GUSTAVO A. COSTA
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

Cedor S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9997
DI-2017-146906-APN-DERM#ANMAT



Muchas de estas reacciones adversas pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas (efecto de clase)

Durante la experiencia postcomercialización de pamidronato disódico se han notificado las siguientes reacciones adversas:

- Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos).
- Se han observado casos de osteonecrosis (principalmente de mandíbula) predominantemente en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos, incluyendo pamidronato disódico. Muchos de estos pacientes presentaron signos de infección local incluyendo osteomielitis y la mayoría de los informes se refieren a pacientes con cáncer sometidos a extracciones dentales u otro tipo de cirugía oral. La osteonecrosis de mandíbula tiene múltiples factores de riesgo bien documentados, incluyendo diagnóstico de cáncer, terapias concomitantes (por ejemplo: quimioterapia, radioterapia, corticosteroides) y condiciones patológicas concomitantes (por ejemplo: anemia, infecciones, coagulopatías, enfermedades orales preexistentes). Se ha reportado asimismo la ocurrencia de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el empleo de bisfosfonatos, principalmente con el uso prolongado; los factores de riesgo posibles para este evento incluyen la utilización de esteroides y la quimioterapia, y/o factores de riesgo locales como trauma o infección.
- Fibrilación auricular: Se desconoce el mecanismo responsable de la mayor incidencia de fibrilación auricular en estudios aislados con algunos bisfosfonatos, incluido pamidronato disódico.

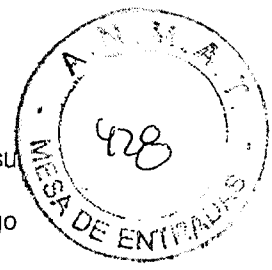
Notificación de sospecha de reacciones adversas

24

GADOR S.A.
GRISLAVE P. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.855.713

Gador S.A.
Olga M. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 8957

DI-2017-17469061-APN-DERM#ANMAT



Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

SOBREDOSIFICACION

Los pacientes que hayan recibido dosis de AMINOMUX® más altas que las recomendadas deben ser monitoreados estrechamente. La hipocalcemia clínicamente significativa con parestesias, tetania e hipotensión, puede revertirse con la administración de gluconato de calcio en infusión. La hipocalcemia resultante de la sobredosis con bisfosfonatos o de la potenciación del efecto de otros agentes hipocalcemiante, como la calcitonina, puede ser tratada mediante la administración oral o intravenosa de calcio.

"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 Intoxicaciones".

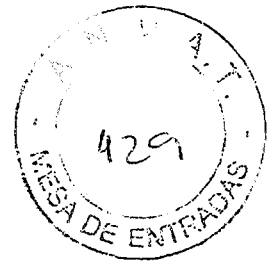
PRESENTACIONES

Aminomux® 30 y 90: envases conteniendo 1, 4 y 6 frascos ampollas con polvo liofilizado para infusión intravenosa; con 1, 4 y 6 ampollas con disolventes.

25

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 33.835.743

Gador S.A.
DI-2017-9746906-GEN-
Directora Técnica
Mat. N° 3857



CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en lugar seco a temperatura ambiente inferior a 25°C.

La solución reconstituida se mantiene estable por hasta 24 horas si es conservada en la heladera (2° a 8° C). Luego de la dilución, la solución es física y químicamente estable por hasta 24 horas a temperatura ambiente que no exceda los 25°C. No obstante, desde el punto de vista microbiológico, es preferible utilizar el producto inmediatamente después de la reconstitución y la dilución asépticas. Si no se emplea inmediatamente, la duración y las condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad de la persona que administra el medicamento, no debe superar las 24 horas el tiempo total que puede transcurrir entre la reconstitución, la dilución, el almacenamiento en la heladera entre 2° y 8° C y el final de la administración.

“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

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

GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI, C.A.B.A. - Tel: 4858-9000

Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 38.471

Fecha de última revisión: ___/___


GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.853.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 5957



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo Disposición

Número: DI-2017-17469061-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 17 de Agosto de 2017

Referencia: AMINOMUX 30 mg y 90 mg PROSPECTO 38471

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.08.17 13:49:54 -03'00'

Margarita Sonia Alfie
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.08.17 13:49:54 -03'00'



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

AMINOMUX® 30-90

PAMIDRONATO DISODICO ANHIDRO 30 mg y 90 mg

Liofilizado para infusión intravenosa

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICION

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

Pamidronato disódico anhidro.....30 mg

Manitol226 mg

Cada ampolla con disolvente contiene:

Agua estéril para inyectables.....10 ml

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

Pamidronato disódico anhidro.....90 mg

Manitol.....166 mg


Cada ampolla con disolvente contiene:

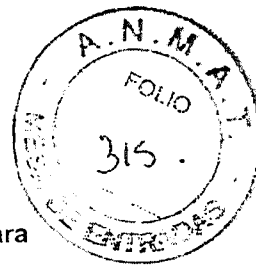
Agua estéril para inyectables.....10 ml

Lea el presente prospecto de AMINOMUX® detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, **CONSULTE A SU MÉDICO.**
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos no deseados, **CONSULTE A SU MÉDICO**, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 9957
DI-2017-17468780-APN-DERM#ANMAT



Contenido del prospecto de AMINOMUX® (pamidronato disódico liofilizado para infusión intravenosa):

1. ¿Qué es AMINOMUX® (pamidronato disódico liofilizado para infusión intravenosa) y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar AMINOMUX® (pamidronato disódico liofilizado para infusión intravenosa)?
3. ¿Cómo usar AMINOMUX® (pamidronato disódico liofilizado para infusión intravenosa)?
4. Posibles efectos adversos de AMINOMUX® (pamidronato disódico liofilizado para infusión intravenosa)
5. Recordatorio
6. Conservación de AMINOMUX® (pamidronato disódico liofilizado para infusión intravenosa)

1. ¿Qué es AMINOMUX® (pamidronato disódico liofilizado para infusión intravenosa) y para qué se utiliza?

Pamidronato disódico, sustancia activa de AMINOMUX® (liofilizado para infusión intravenosa), actúa uniéndose a algunos componentes del hueso y disminuye el proceso de destrucción del hueso.

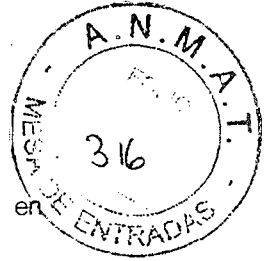
AMINOMUX® (pamidronato disódico liofilizado para infusión intravenosa) se utiliza para el tratamiento de las siguientes condiciones:

- Enfermedad de Paget de grado moderado a severo que no responde a otros tratamientos o que dejaron de responder a los mismos
- Hipercalcemia (elevación de los niveles de calcio en sangre) de grado moderado o severo relacionada con tumores

2

GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957
DI-2017-17468780-APN-DERM#ANMAT



- Metástasis en los huesos predominantemente líticas (con pérdida ósea) en cáncer de mama o en mieloma múltiple

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar AMINOMUX® (pamidronato disódico liofilizado para infusión intravenosa)?

NO USE AMINOMUX® (pamidronato disódico liofilizado para infusión intravenosa):

- si es alérgico al pamidronato, a otros bisfosfonatos (grupo de sustancias al que pertenece AMINOMUX®) o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
- con otros medicamentos de la misma acción farmacológica (bisfosfonatos)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Consulte a su médico antes de empezar a usar AMINOMUX® (pamidronato disódico liofilizado para infusión intravenosa). AMINOMUX® debe administrarse bajo supervisión médica.

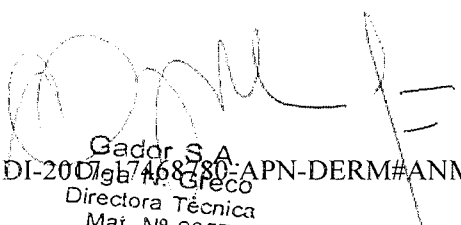
Tenga especial cuidado con AMINOMUX® (pamidronato disódico liofilizado para infusión intravenosa)

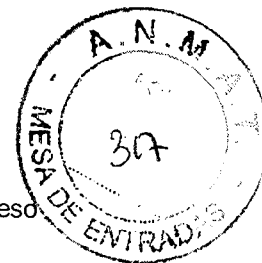
Informe a su médico:

- si tiene una enfermedad de corazón, riñón o hígado
- si tiene déficit de calcio o vitamina D (por ejemplo, por problemas digestivos o debido a su dieta)
- si tiene o ha tenido dolor, hinchazón o adormecimiento de la mandíbula, o una molestia fuerte en la mandíbula o se le mueve un diente

Si usted está en tratamiento dental o va a ser sometido a cirugía dental, informe a su odontólogo que usted está siendo tratado con AMINOMUX® (pamidronato disódico

3 **GADOR S.A.**
Guatavo H. Ostoni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
DI-2007-17468780-APN-DERM#ANMAT
Directora Técnica
Mai. N° 9957



liofilizado para infusión intravenosa). Se han reportado casos de lesiones en el hueso de la mandíbula (*ver la sección 4*).

Se aconseja que realice una revisión dental antes de empezar el tratamiento con AMINOMUX® (pamidronato disódico liofilizado para infusión intravenosa). Deberá evitar acciones dentales invasivas durante el tratamiento. Es importante que mantenga una buena higiene bucal y un cuidado rutinario de sus dientes.

Si usted presenta algún síntoma que afecte sus oídos, informe a su médico. Se han reportado casos de lesiones en el conducto externo del oído (*ver la sección 4*).

Si usted presenta dolor, debilidad o molestias en el muslo, la cadera o la ingle, informe a su médico. Se han reportado casos de fracturas en el hueso fémur, y las manifestaciones referidas pueden ser síntomas precoces e indicativos de una posible fractura de fémur (*ver la sección 4*).

Su médico le realizará análisis de sangre regulares, especialmente en las etapas iniciales de su tratamiento con AMINOMUX® (pamidronato disódico liofilizado para infusión intravenosa).

Asegúrese de tomar suficiente líquido antes de que le administren las perfusiones ya que le ayudará a prevenir la deshidratación. Siga las instrucciones de su médico.

Puede ser que su médico le recete un suplemento de calcio y vitamina D.

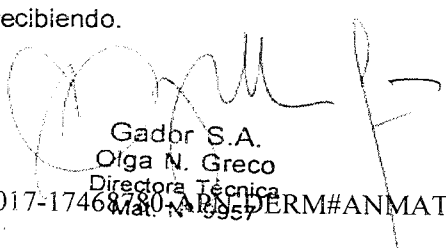
Niños y adolescentes

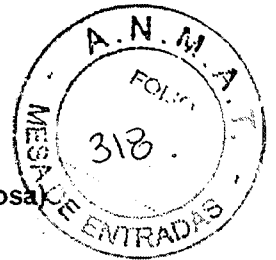
Existen datos limitados del uso de AMINOMUX® (pamidronato disódico liofilizado para infusión intravenosa) en niños. Por tanto, sólo se recomienda su uso en pacientes adultos.

Personas de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden ser tratados con AMINOMUX® (pamidronato disódico liofilizado para infusión intravenosa), teniendo especial precaución y considerando el estado de su corazón, sus riñones o su hígado, otras enfermedades que pudieran padecer y otros tratamientos que pudieran estar recibiendo.

GADOR S.A.
4 Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
DI-2017-17468780-ARN-DE-ERM#ANMAT
Mat. N. 10957



Uso de AMINOMUX® (pamidronato disódico liofilizado para infusión intravenosa) con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Ciertos medicamentos pueden interactuar con AMINOMUX® (pamidronato disódico liofilizado para infusión intravenosa); en estos casos puede ser necesario cambiar la dosis o interrumpir el tratamiento con alguno de ellos.

Es importante que informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente

- Otros agentes antitumorales
- Calcitonina (medicamento para el tratamiento de la pérdida ósea)
- Medicamentos que potencialmente pueden afectar al riñón
- Talidomida (en pacientes con mieloma múltiple)

AMINOMUX® (pamidronato disódico liofilizado para infusión intravenosa) no debe administrarse junto con otros bisfosfonatos (grupo de medicamentos al que pertenece AMINOMUX®).

Embarazo, lactancia y fertilidad

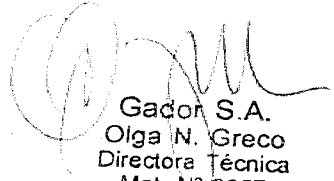
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Si tiene posibilidad de quedarse embarazada, deberá utilizar medidas anticonceptivas eficaces.

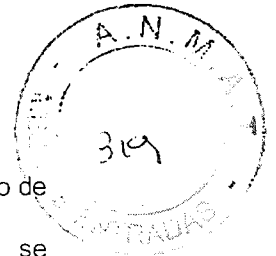
No existen datos adecuados sobre el empleo de AMINOMUX® (pamidronato disódico liofilizado para infusión intravenosa) en mujeres embarazadas. Por ello, AMINOMUX® (pamidronato disódico liofilizado para infusión intravenosa) no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que su médico se lo indique (puede darse la situación en que sea necesario emplearlo, como en casos graves de hipercalcemia).

GADOR S.A.
Gustavo H. Ostia
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

5


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

DI-2017-17468780-APN-DERM#ANMAT



Comunique a su médico si está amamantando o tiene la intención de hacerlo. El uso de AMINOMUX® (pamidronato disódico liofilizado para infusión intravenosa) no se recomienda durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas:

Como pueden ocurrir casos de somnolencia, mareo o confusión tras la perfusión de AMINOMUX® (pamidronato disódico liofilizado para infusión intravenosa), se debe evitar conducir, manejar maquinaria peligrosa o llevar a cabo actividades que requieran un estado especial de alerta. Estos efectos raramente persisten más allá de 24 horas.

3. ¿Cómo usar AMINOMUX® (pamidronato disódico liofilizado para infusión intravenosa)?

Siga exactamente las instrucciones contenidas en este prospecto o las indicadas por su médico o enfermero. En caso de duda, **CONSULTE A SU MÉDICO.**


Su médico indicará la dosis, el volumen de líquido total a recibir y la velocidad a la que la infusión debe administrarse, de acuerdo a su enfermedad de base y a sus circunstancias particulares.

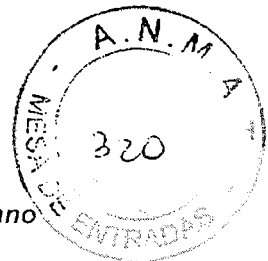
Su médico le indicará la duración total de su tratamiento con AMINOMUX® (pamidronato disódico liofilizado para infusión intravenosa) y si necesita la administración de solución salina para rehidratación.

Si se usa más AMINOMUX® (pamidronato disódico liofilizado para infusión intravenosa) del que se debe:

Los pacientes que hayan recibido dosis mayores a las recomendadas deberán ser cuidadosamente monitorizados. En el caso de que se produzca una hipocalcemia (bajos niveles de calcio en sangre) clínicamente significativa, cuyos síntomas son sensación de hormigueo y adormecimiento en la piel, tétanos (rigidez de los músculos) e hipotensión (disminución de la presión arterial), el médico tratante podrá indicar perfusiones especiales de calcio para revertirla.

GADOR S.A.
6 Gustavo H. Osti
Apoderado
D.N.I. 13.653.712


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 3957
DI-2017-17468780-APN-DERM#ANMAT



"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".

Si se obvió una dosis de AMINOMUX® (pamidronato disódico liofilizado para infusión intravenosa)

No le administrarán una dosis doble para compensar las dosis olvidadas u obviadas. En caso de duda, **CONSULTE A SU MÉDICO.**

4. Posibles efectos adversos de AMINOMUX® (pamidronato disódico liofilizado para infusión intravenosa)

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico si sufre alguno de los siguientes efectos adversos.

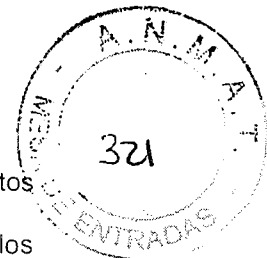
Los efectos adversos de AMINOMUX® (pamidronato disódico liofilizado para infusión intravenosa) son, en general, leves y pasajeros. Los más comunes son hipocalcemia asintomática (bajos niveles de calcio en la sangre que no producen síntomas) y fiebre (aumento de la temperatura corporal de 1-2° C), que ocurren normalmente dentro de las 48 horas después de la administración. La fiebre suele desaparecer espontáneamente y no requiere tratamiento.

Muchos de estos efectos adversos pueden estar relacionados con una enfermedad que usted tiene.

Los efectos adversos "muy frecuentes" aparecen en 10 o más pacientes de cada 100, los efectos adversos "frecuentes" aparecen entre 1 y 10 pacientes de cada 100, los efectos adversos "poco frecuentes" aparecen entre 1 y 10 pacientes de cada 1.000, los

GADOR S.A.
Gustavo H. Osti
7 Apoderado
D.N.I. 13.653 711

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
DI-2017-17468780-APN-
DERM#ANMAT



efectos adversos "raros" aparecen entre 1 y 10 pacientes de cada 10.000, y los efectos adversos "muy raros" aparecen en menos de 1 paciente de cada 10.000, incluyendo los reportes aislados. En algunos casos, no es posible estimar la frecuencia en la que ocurre un efecto no deseado a partir de la información disponible, por lo que se dice que no se conoce su frecuencia.

Algunos efectos adversos muy frecuentes (*pueden afectar a más de 10 de cada 100 pacientes*):

- fiebre y síntomas similares a la gripe, algunas veces acompañada de malestar, rigidez, fatiga y sofocos.
- bajos niveles de fosfato y calcio en la sangre.

Algunos efectos adversos frecuentes (*pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 pacientes*):

- bajo nivel de glóbulos rojos, plaquetas, y linfocitos (un tipo específico de glóbulos blancos con importantes funciones en el sistema inmune).
- bajos niveles de potasio y magnesio en la sangre.
- síntomas de bajos niveles de calcio.
- hormigueo o entumecimiento.
- dolor de cabeza.
- trastornos del sueño.
- conjuntivitis.
- aumento de la tensión arterial.
- náuseas.
- vómitos.
- pérdida de apetito.
- molestias gastrointestinales.
- diarrea.

GADOR S.
Gustavo H. Oñatividad
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

8

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

DI-2017-17468780-APN-DERM#ANMAT

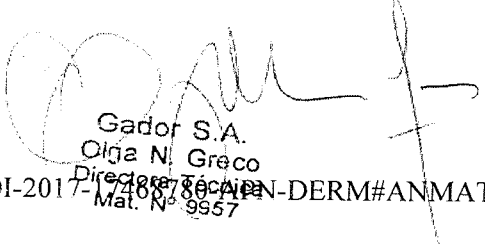


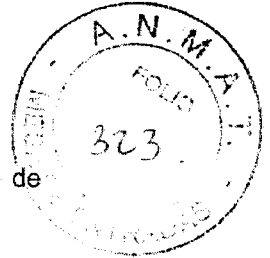
- estreñimiento.
- erupción cutánea.
- dolor en los huesos.
- dolor en las articulaciones.
- dolor en los músculos.
- dolor generalizado.
- alteración en el laboratorio de la función renal.
- reacciones en el lugar de administración, tales como dolor, rubor e inflamación.

Algunos efectos adversos poco frecuentes, raros o muy raros (pueden afectar a menos de 10 de cada 1.000 pacientes):

- reactivación de herpes (infección causada por un virus).
- bajo nivel de glóbulos blancos (células de defensa de la sangre).
- reacciones alérgicas graves (anafilaxis) que causen dificultades para respirar, hinchazón de labios y lengua, o un repentino descenso de la presión sanguínea.
- aumento del potasio y del sodio en la sangre.
- convulsiones.
- agitación.
- mareo.
- alucinaciones visuales.
- inflamaciones oculares.
- daño en las mandíbulas (osteonecrosis). Los signos de esta afección pueden ser: dolor en la boca, dientes y/o mandíbula; hinchazón o dolor dentro de la boca; entumecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula; caída de dientes. Informe inmediatamente a su médico y a su dentista si experimenta alguno de estos síntomas.
- daño en el conducto externo del oído (osteonecrosis). Esta complicación debe ser considerada en presencia de síntomas del oído, incluyendo infecciones crónicas.

GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora
DI-2017-17488780-ANMAT-
Mat. N° 9957



- enfermedades cardíacas caracterizadas por dificultad para respirar y retención de líquidos en el cuerpo.
- disminución de la tensión arterial.
- dificultad para respirar, insuficiencia respiratoria.
- molestias estomacales después de las comidas.
- alteraciones de los resultados de los análisis de hígado y aumento de urea en sangre.
- daños graves en los riñones.
- picazón.
- calambres musculares.
- fracturas atípicas del fémur (hueso del muslo) que pueden ocurrir en raras ocasiones sobre todo en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Informe a su médico si nota dolor, debilidad o molestias en el muslo, la cadera o la ingle, ya que pueden ser síntomas precoces e indicativos de una posible fractura del fémur.

Se han notificado efectos adversos de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- inflamación de los ojos.
- dolor de huesos, articular, muscular grave y a veces incapacitantes.
- ritmo cardíaco irregular (fibrilación auricular). Informe a su médico si experimenta latidos cardíacos irregulares durante el tratamiento.

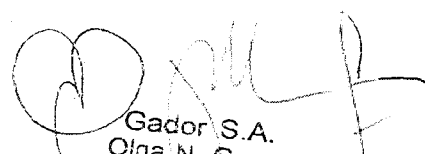
Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

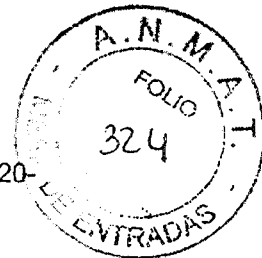
Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto no deseado, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede

GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.853.713

10


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
DI-2017-Nº 468730-APN-DERM#ANMAT
Nº 9957



comunicarse al Departamento de Farmacovigilancia GADOR S.A, teléfono 0800-220-2273(CARE) o a farmacovigilancia@gador.com.

“Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>, o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”

Mediante la comunicación de efectos no deseados usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Recordatorio

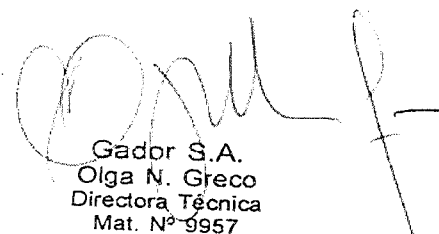
“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”.

6. Conservación de AMINOMUX® (pamidronato disódico liofilizado para infusión intravenosa)

Conservar en lugar seco a temperatura ambiente inferior a 25°C.

La solución reconstituida se mantiene estable por hasta 24 horas si es conservada en la heladera (2° a 8° C). Luego de la dilución, la solución es física y químicamente estable por hasta 24 horas a temperatura ambiente que no exceda los 25°C. No obstante, desde el punto de vista microbiológico, es preferible utilizar el producto inmediatamente después de la reconstitución y la dilución asépticas. Si no se emplea inmediatamente, la duración y las condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad de la persona que administra el medicamento; no debe superar las 24 horas el tiempo total que puede transcurrir entre la reconstitución, la dilución, el almacenamiento en la heladera entre 2° y 8° C y el final de la administración.

GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



Su médico, enfermero o farmacéutico saben cómo conservar AMINOMUX® (pamidronato disódico liofilizado para infusión intravenosa) durante y una vez finalizada la preparación para su administración endovenosa.

PRESENTACIONES

Aminomux® 30 y 90: envases conteniendo 1, 4 y 6 frascos ampollas con polvo liofilizado para infusión intravenosa; con 1, 4 y 6 ampollas con disolventes.

“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

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

GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI, C.A.B.A. - Tel: 4858-9000

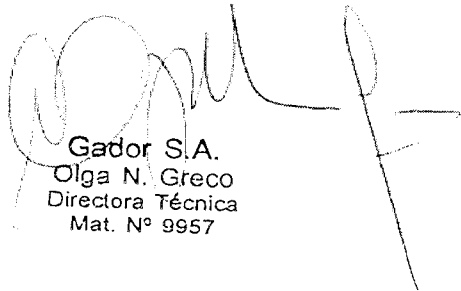
Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 38.471

Fecha de última revisión: __/__/__

GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas
Anexo Disposición**

Número: DI-2017-17468780-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 17 de Agosto de 2017

Referencia: AMINOMUX 30-90 mg INFORMACION PACIENTE 38471

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.08.17 13:48:27 -03'00'

Margarita Sonia Alfie
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.08.17 13:48:27 -03'00'