

Venta bajo receta
Industria Argentina

Inyectable liofilizado para infusión intravenosa

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla con liofilizado de **AMINOMUX® 30** contiene:
Pamidronato disódico anhidro 30 mg
Excipientes: Manitol c.s.
Cada ampolla con disolvente contiene:
Agua estéril para inyectable 10 ml
Cada frasco ampolla con liofilizado de **AMINOMUX® 90** contiene:
Pamidronato disódico anhidro 90 mg
Excipientes: Manitol c.s.
Cada ampolla con disolvente contiene:
Agua estéril para inyectable 10 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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 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.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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 y 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 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 osteoclastica 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.

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 osteoclastica, 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.

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



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±14% de la droga fue eliminado inalterado con la orina en 120 horas.

Influencia de condiciones especiales

En adultos, la edad, el sexo o raza del paciente no influyen en la farmacocinética de pamidronato disódico. Solamente el tamaño de la superficie total de erosión (estimable por el nivel de los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo o de la calcemia antes del tratamiento) puede aumentar el grado de captación ósea y por ello requerirse mayores dosis. La excreción del bisfosfonato disminuye en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa; 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.

POSOLÓGIA 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.

Osteitis de Paget

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

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°C a 8°C).

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

Dilución para la administración endovenosa

Osteitis 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

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 reciben **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.

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 con 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.

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 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 periodo 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.

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 pre-

sentaban signos de infección local, incluyendo osteomielitis. Factores de riesgo para la ocurrencia de este evento incluyen: cáncer, terapias concomitantes (por ejemplo quimioterapia, radioterapia, corticosteroides), 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 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.

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 pródromo 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. También se ha notificado un bajo índice de consolidación de estas fracturas. En algunos casos los pacientes afectados también estaban bajo tratamiento con glucocorticoides (por ejemplo, prednisona) al momento de producirse 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 **AMINOMUX®**, valorando de forma individualizada el balance de riesgos y beneficios, en aquellos pacientes en los que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación.

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

Se desconoce si el riesgo de fracturas atípicas de fémur continúa luego de la suspensión de la terapia.

Dolor musculoesquelético

Se ha informado dolor severo y ocasionalmente incapacitante, a nivel de huesos, articulaciones y músculos, en pacientes en tratamiento con bisfosfonatos, incluyendo pamidronato disódico en infusión. 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.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

El pamidronato disódico ha sido administrado concomitantemente con medicamentos oncológicos de uso habitual (incluyendo cisplatino, corticosteroides, 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 hipocalcémico.

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 planificado 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

El pamidronato disódico puede formar complejos con cationes divalentes; **AMINOMUX®** no debe mezclarse con soluciones que contengan calcio, como las de Ringer o Hartmann. La infusión no debe realizarse conjuntamente con otros medicamentos, y debe emplearse una vía de acceso reservada para la administración de **AMINOMUX®**.

Los productos de administración parenteral deben ser inspeccionados visualmente antes de la administración para detectar elementos particulados o cambios de color de la solución.

Datos preclínicos de seguridad. Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad y de la reproducción

La toxicidad del pamidronato está caracterizada por efectos (citotóxicos) directos sobre los órganos con gran riego sanguíneo, como ser el estómago, los pulmones y los riñones, tras la administración intravenosa.

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

El pamidronato puede atravesar la barrera placentaria en ratas gestantes y puede acumularse en el hueso fetal de manera similar a lo que se observa en animales adultos. Si bien no se cuenta con evidencia inequívoca de teratogenicidad, en determinados modelos animales la administración de dosis altas se asoció con toxicidad materna y alteraciones en el desarrollo fetal (edema fetal, huesos más cortos) y reducción en la osificación.

No se cuenta con suficiente información toxicológica en el largo plazo a partir de estudios en animales, con la administración endovenosa de pamidronato disódico.

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

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

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 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 hipercalcemia 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 hipercalcemia 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 ($\geq 1/10000$, 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 notificarán a partir de estudios clínicos y de la experiencia post-comercialización de pamidronato disódico.

Infecciones e infestaciones

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

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).

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 subtrocantericas 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

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: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

SOBREDOSIFICACIÓN

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 hipocalcémiantes, 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. Opatvatorio otros Centros de Intoxicaciones".

PRESENTACIONES

AMINOMUX® 30 y 90: envases conteniendo 1 frasco ampolla con polvo liofilizado para infusión intravenosa y 1 ampolla con disolvente.

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°C 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°C y 8°C y el final de la administración.

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla con liofilizado de **AMINOMUX® 30** contiene:
Pamidronato disódico anhidro.....30 mg
Excipientes: Manitol..... C.S.
Cada ampolla con disolvente contiene:
Agua estéril para inyectable..... 10 ml
Cada frasco ampolla con liofilizado de **AMINOMUX® 90** contiene:
Pamidronato disódico anhidro.....90 mg
Excipientes: Manitol..... C.S.
Cada ampolla con disolvente contiene:
Agua estéril para inyectable..... 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 perjudicarlos.
- Si experimenta efectos no deseados, **CONSULTE A SU MÉDICO**, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

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
- 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 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.

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).

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.

“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 lio-

filizado 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 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.
- 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.
- 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 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: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes>, 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 prescrito 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°C 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°C y 8°C y el final de la administración.

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.

"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
Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. en Cs. farmacéuticas
E.M.A.M.S. Certificado N° 38.471

Elaborado en: Gral. Martín Rodríguez 4085, esq. Aconquija, Ituzaingo, Pcia. Bs. As., Argentina / Alvaro Barrios 1113, Luis Guillón, Pcia. Bs. As., Argentina
Producto registrado en Bolivia, Paraguay y Rep. Dominicana.
Fecha de última revisión: 09/2017

G00073301-06

Material



Reciclable