

Pamidrom[®]
(pamidronato dissódico)

Pó líófilo para solução injetável
60 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Pamidrom®

pamidronato dissódico

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 5 frascos-ampola de 60 mg de pamidronato dissódico pó líofilo para solução injetável + 5 ampolas de 10 mL de diluente.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 60 mg de pamidronato dissódico contém:

pamidronato dissódico 60 mg

Excipientes q.s.p. 1 frasco-ampola

Excipientes: manitol, ácido fosfórico e hidróxido de sódio.

Cada ampola de solução diluente de 10 mL contém:

água para injetáveis q.s.p..... 10 mL

Cada 1 mg de pamidronato dissódico equivalem a 0,84 mg de pamidronato base.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Pamidrom® está indicado no tratamento de condições associadas ao aumento da atividade osteoclástica, tais como:

Hipercalemia induzida por tumor (Outros distúrbios do metabolismo mineral): O aumento da atividade osteoclástica, resultando em reabsorção óssea excessiva, é a alteração fisiopatológica responsável pela hipercalemia associada a tumores. A maioria dos casos ocorre em pacientes com neoplasia maligna de mama, neoplasia de células escamosas do pulmão, neoplasia maligna de face, cabeça e pescoço, carcinoma de células renais e certas neoplasias hematológicas, tais como, mieloma múltiplo e neoplasias malignas de plasmócitos e alguns tipos de linfomas. Outras neoplasias menos comuns como vipoma e colangiocarcinoma apresentam alta incidência de hipercalemia como uma complicação metabólica.

Há dois tipos de mecanismos fisiopatológicos envolvidos:

- (1) hipercalemia humoral, onde os osteoclastos são ativados e a reabsorção óssea é estimulada por fatores, tais como, proteína relacionada ao paratormônio produzida pelas células tumorais e secretadas na corrente sanguínea;
- (2) invasão extensa dos ossos por células tumorais, onde há produção local de fatores que estimulam a reabsorção óssea pelos osteoclastos.

As concentrações séricas de cálcio nos pacientes com hipercalemia induzida por tumores podem não refletir a gravidade da hipercalemia devido à hipoalbuminemia concomitante que esses pacientes podem apresentar. A determinação do cálcio ionizável dever ser utilizada para o diagnóstico e acompanhamento das condições hipercalemicas. Quando não disponível, o cálculo do cálcio total, de acordo com a concentração de albumina, poder auxiliar no diagnóstico. Vários nomogramas são utilizados para esse fim (vide item 8. POSOLOGIA).

Metástases ósseas (Neoplasia maligna secundária dos ossos) predominantemente líticas e mieloma múltiplo:

Metástases ósseas osteolíticas ocorrem comumente em pacientes com mieloma múltiplo ou neoplasia maligna de mama. A distribuição das metástases osteolíticas dessas neoplasias ocorre, predominantemente, no esqueleto axial, particularmente, coluna vertebral, pélvis e costelas. A destruição óssea causada pelas lesões osteolíticas provocam dores ósseas graves e podem ser responsáveis por fraturas ósseas patológicas, tanto no esqueleto axial, quanto no apendicular.

Doença de Paget do osso (osteíte deformante) moderada a grave: é uma doença idiopática caracterizada por destruição óssea focal crônica complicada por reparação óssea excessiva ocorrendo em um ou mais ossos. Essas alterações resultam no espessamento de ossos enfraquecidos e propensos a fraturas patológicas ou diminuição da resistência ao esforço.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo clínico, duplo cego, 65 pacientes portadores de neoplasias com concentrações séricas de cálcio corrigido ≥ 12 mg/dL após 24 horas de hidratação pelo menos, foram aleatoriamente alocados para receber a dose de 60 mg de pamidronato dissódico administrada durante 24 horas, em infusão única ou dose de 7,5 mg/kg de etidronato dissódico administrada, durante 2 horas por dia, por três dias. Trinta pacientes receberam pamidronato e 35 pacientes receberam etidronato e as concentrações séricas basais de cálcio corrigido eram de 14,6 mg/dL e 13,8 mg/dL, respectivamente. No 7º dia, 70% dos pacientes sob tratamento com pamidronato e 41 % sob etidronato apresentavam concentrações séricas de cálcio corrigido dentro dos limites da normalidade ($p < 0,05$), e as concentrações séricas médias de cálcio corrigido diminuíram para 10,4 e 11,2 mg/dL, respectivamente. No 14º dia, 43% dos pacientes sob pamidronato e 18% dos pacientes sob etidronato apresentavam, ainda, concentrações séricas de cálcio corrigido dentro dos limites da normalidade ou mantiveram-se como respondedores parciais. A figura 1, abaixo, representa o efeito dos tratamentos sobre as concentrações séricas de cálcio corrigido em relação ao tempo [1].

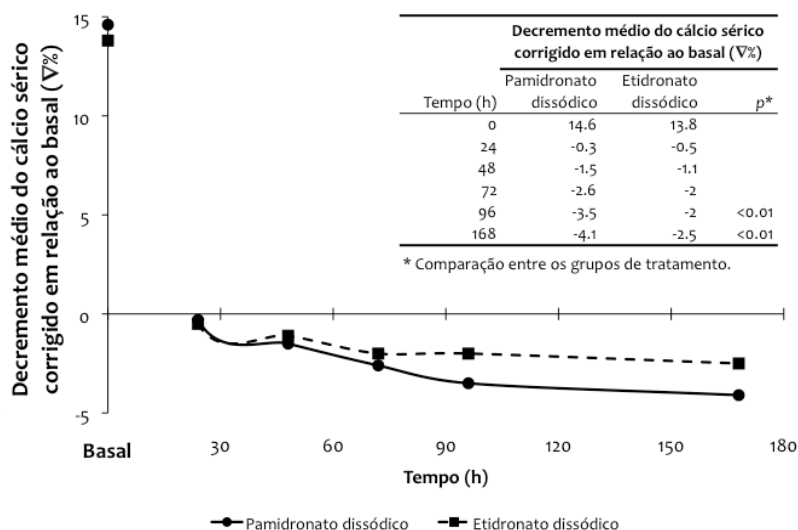


Figura 1. Efeito do pamidronato e etidronato sobre as concentrações séricas de cálcio corrigido, expressas em decréscimo percentual em relação ao basal, de acordo com o tempo de tratamento (Adaptado de [1]).

Um estudo clínico, duplo-cego, randomizado controlado por placebo, avaliou o efeito do pamidronato dissódico sobre a ocorrência de eventos relacionados a lesões esqueléticas (ERE) em 392 pacientes com mieloma múltiplo e neoplasias malignas de plasmócitos em estágio III e com, pelo menos, uma lesão óssea lítica foram alocados para receber, além da terapia convencional antimieloma, 90 mg de pamidronato dissódico ou placebo. Os ERE foram definidos como episódios de fraturas patológicas, necessidade de radioterapia óssea, necessidade de cirurgia dos ossos e compressão da medula espinal. Os pacientes foram estratificados de acordo com o tipo de tratamento convencional antimieloma que estavam recebendo antes de serem selecionados para participarem do estudo. O grupo I compreendeu pacientes que faziam uso de 1ª linha de tratamento e o grupo II de pacientes com 2ª linha de quimioterapia antimieloma. Os ERE, hipercalcemia (sintomas ou concentrações séricas de cálcio corrigido ≥ 12 mg/dL), dores ósseas, necessidade de analgésicos, índices de desempenho e de qualidade de vida foram avaliados mensalmente. Dentre os 392 pacientes tratados, a eficácia do tratamento pode ser avaliada em 196 que receberam pamidronato e em 181 que receberam placebo. A proporção de pacientes que apresentaram algum ERE foi significativamente menor nos pacientes que receberam pamidronato (24%) em relação ao que receberam placebo (41%, $p < 0,001$), independentemente do tipo de tratamento convencional antimieloma a que estavam sendo submetidos. Os pacientes que receberam pamidronato apresentaram diminuição nos episódios de dores ósseas (sem deterioração nos índices de desempenho e de qualidade de vida), porcentagem menor de fraturas patológicas (17% x 30%; $p < 0,004$) e de necessidade de radioterapia óssea (14% x 22%; $p < 0,049$). Após 21 meses (21 ciclos de pamidronato), a taxa

de morbidade por ERE e a proporção de pacientes que apresentaram fraturas patológicas de vértebras foi significativamente menor nos pacientes que receberam pamidronato em relação aos pacientes sob placebo (1,3 x 2,2; $p < 0,015$ e 16% x 27%; $p < 0,005$, respectivamente) [2,3].

Um estudo clínico, duplo-cego, randomizado controlado por placebo, comparou a eficácia e segurança de 90 mg de pamidronato dissódico infundido por 2 horas por dia, a cada três a quatro semanas, durante o período de 24 meses com aquelas do placebo na prevenção dos eventos relacionados a lesões esqueléticas (ERE) em mulheres portadoras de neoplasia maligna de mama com uma ou mais neoplasias malignas secundárias de ossos, predominantemente, osteolíticas de, pelo menos, 1 cm de diâmetro sob quimioterapia convencional ou terapia hormonal antineoplásicas ao entrarem no estudo. O grupo de mulheres sob terapia convencional compreendeu 382 pacientes, das quais, 185 foram alocadas para tratamento com pamidronato dissódico e 197 para placebo. O grupo de mulheres sob tratamento hormonal compreendeu 372, das quais, 182 foram alocadas para tratamento com pamidronato e 190 para placebo. As pacientes foram seguidas durante 24 meses de terapia ou até sua exclusão do estudo. A mediana da duração foi de 13 meses nas pacientes que receberam a quimioterapia convencional e 17 meses nas pacientes que receberam terapia hormonal. Vinte e cinco por cento das pacientes no grupo sob quimioterapia e 37% das da terapia hormonal receberam pamidronato por 24 horas [4,5]. Os resultados de eficácia estão representados na Tabela I.

As respostas nas lesões ósseas foram avaliadas radiograficamente no basal, 3, 6 e 12 meses. As taxas de respostas completa e parcial foram de 33% no grupo pamidronato e 18% no grupo placebo sob quimioterapia convencional ($p < 0,001$). Não foi possível observar qualquer diferença entre os grupos pamidronato e placebo nos pacientes sob terapia hormonal.

Tabela I. Resultados de eficácia do pamidronato dissódico na prevenção das lesões ósseas associadas a presença de neoplasias malignas secundárias de ossos osteolíticas em pacientes com neoplasia maligna de mama tratadas com quimioterapia convencional ou terapia hormonal (Adaptado de [4,5]).

	PACIENTES COM NEOPLASIA MALIGNA DE MAMA											
	Sob quimioterapia						Sob terapia hormonal					
	Qualquer ERE		Radioterapia óssea		Fraturas patológicas		Qualquer ERE		Radioterapia óssea		Fraturas patológicas	
	PD	P	PD	P	PD	P	PD	P	PD	P	PD	P
N	185	195	185	195	185	195	182	189	182	189	182	189
Taxa média de mortalidade por ERE (Nº ERE/ano)	2.5	3.7	0.8	1.3	1.6	2.2	2.4	3.6	0.6	1.2	1.6	2.2
	$p < 0.001$		$< 0.001^\dagger$		0.018^\dagger		0.021		0.013^\dagger		0.04^\dagger	
Proporção de pacientes com algum ERE	46%	65%	28%	45%	36%	49%	55%	63%	31%	40%	45%	55%
	$p < 0.001$		$< 0.001^\dagger$		0.014^\dagger		0.094		0.058^\dagger		0.054^\dagger	
Mediana do tempo para ocorrência de ERE (meses)	13.9	7	NA	14.2	25.8	13.3	10.9	7.4	NA	23.4	20.6	12.8
	$p < 0.001$		$< 0.001^\dagger$		0.009^\dagger		0.118		0.016^\dagger		0.113^\dagger	

ERE: Eventos relacionados a lesões esqueléticas; PD: pamidronato dissódico; P: placebo.

[†]Fraturas e radioterapia ósseas foram considerados como 2 desfechos secundários.

NA: Não aplicável.

O tratamento com pamidronato dissódico foi avaliado no tratamento de 71 pacientes com a doença de Paget que não tinham recebido tratamento prévio. Os pacientes foram estratificados pela gravidade da doença e foram observados por 2 anos. O tratamento com pamidronato demonstrou melhoras no osso e na dor músculoesquelética nos primeiros 6 meses ($p < 0,0001$). A melhora na dor óssea e articular em 2 anos se manteve. O estudo concluiu que pamidronato é um tratamento seguro, bem tolerado e é eficaz para a doença de Paget. [6]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. R Gucalp, P Ritch, PH Wiernik, PR Sarma, A Keller, SP Richman, K Tauer, J Neidhart, LE Mallette, R Siegel. Comparative study of pamidronate disodium and etidronate disodium in the treatment of cancer-related hypercalcemia. J Clin Oncol. 1992 Jan; 10(1):134-42.

2. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, Lipton A, Keller A, Ballester O, Kovacs MJ, Blacklock HA, Bell R, Simeone J, Reitsma DJ, Heffernan M, Seaman J, Knight RD. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(8):488-93.
3. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, Lipton A, Keller A, Ballester O, Kovacs M, Blacklock H, Bell R, Simeone JF, Reitsma DJ, Heffernan M, Seaman J, Knight RD. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *J Clin Oncol*. 1998;2:593-602.
4. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Blayney D, Lipton A, Sinoff C, Wheeler H, Simeone JF, Seaman J, Knight RD. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med*. 1996;335(24):1785-91.
5. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Lipton A, Blayney D, Sinoff C, Wheeler H, Simeone JF, Seaman JJ, Knight RD, Heffernan M, Mellars K, Reitsma DJ. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1998;16:2038-2044.
6. Gutteridge DH, Retallack RW, Ward LC, Stuckey BG, Stewart GO, Prince RL, Kent GN, Bhagat CI, Price RI, Thompson RI, Nicholson GC. Clinical, biochemical, hematologic, and radiographic responses in Paget's disease following intravenous pamidronate disodium: a 2-year study. *Bone*. 1996 Oct;19(4):387-94

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O Pamidrom[®] é um potente inibidor da reabsorção óssea mediada por osteoclastos. Liga-se fortemente aos cristais de hidroxiapatita, inibindo a formação e a dissolução desses cristais *in vitro*. A inibição da reabsorção óssea osteoclástica *in vivo* pode, ao menos em parte, ser causada pela ligação do fármaco ao mineral ósseo (matriz óssea). O Pamidrom[®] inibe o acesso de precursores osteoclásticos para o tecido ósseo e sua subsequente transformação em osteoclastos maduros com atividade de reabsorção óssea. O efeito de anti-reabsorção local e direto do bisfosfonato ligado ao osso parece ser, entretanto, o mecanismo de ação predominante *in vitro* e *in vivo*. Estudos experimentais demonstraram que o Pamidrom[®] inibe a osteólise induzida por tumor, quando administrado antes ou no momento da inoculação ou do implante de células tumorais. Alterações bioquímicas, que refletem o efeito inibitório de Pamidrom[®] na hipercalcemia induzida por tumor (outros distúrbios do metabolismo mineral) são caracterizadas por diminuição do cálcio e do fosfato sérico e, secundariamente, por diminuição da excreção urinária de cálcio, fosfato e hidroxiprolina.

Farmacocinética

Características gerais

Pamidrom[®] apresenta forte afinidade por tecidos calcificados, não tendo sido observada a eliminação total do Pamidrom[®] do organismo durante o período em que foram realizados os estudos experimentais. Os tecidos calcificados são, portanto, considerados como os locais de “eliminação aparente”.

Absorção: Pamidrom[®] é administrado por infusão intravenosa. Por definição, a absorção é completa ao final da infusão.

Distribuição: As concentrações plasmáticas de pamidronato elevam-se rapidamente após o início da infusão, caindo rapidamente quando a infusão é interrompida. A meia-vida aparente no plasma é de aproximadamente 48 minutos. As concentrações aparentes no estado de equilíbrio são atingidas com infusões de mais de 2 a 3 horas de duração. Os picos de concentrações plasmáticas de Pamidrom[®] de cerca de 10 nmol/mL são atingidos após infusão intravenosa de 60 mg administrados durante 1 hora. Em animais e no homem, uma porcentagem semelhante da dose é retida no organismo após cada administração de Pamidrom[®]. Assim, o acúmulo de pamidronato no osso não é limitado pela sua capacidade, sendo dependente somente da dose cumulativa total administrada. A porcentagem de pamidronato circulante ligado a proteínas plasmáticas é relativamente baixa (cerca de 54%), e aumenta quando as concentrações de cálcio estão patologicamente elevadas.

Eliminação: Pamidrom[®] não parece ser eliminado por biotransformação. Após infusão intravenosa, de 20% a 55% da dose são recuperados na urina em 72 horas como pamidronato inalterado. Durante os períodos de estudos experimentais, a

fração de dose remanescente permaneceu retida no organismo. A porcentagem da dose retida no organismo independe das doses administradas (intervalos de 15 a 180 mg) e das velocidades de infusão (intervalo de 1,25 a 60 mg/h). A eliminação do pamidronato na urina é biexponencial, com meias-vidas aparentes de aproximadamente 1 hora e 36 minutos, e 27 horas. O *clearance* plasmático aparente total é de cerca de 180 mL/min e o *clearance* renal aparente é de 54 mL/min. Há uma tendência de correlação entre o *clearance* renal de pamidronato e o *clearance* de creatinina.

Características em pacientes: O *clearance* hepático e metabólico do pamidronato não é significativo. Não é de se esperar, portanto, que doenças do fígado influenciem a farmacocinética de Pamidrom[®]. Assim, Pamidrom[®] apresenta pequeno potencial para interações com outros fármacos, tanto no âmbito metabólico como na ligação protéica. A AUC (área sobre a curva) plasmática média é, aproximadamente, dobrada em pacientes com *clearance* de creatinina < 30 mL/min. A taxa de excreção urinária diminui com a redução do *clearance* de creatinina, embora a quantidade total excretada na urina não seja muito influenciada pela função renal. A retenção do Pamidrom[®] no organismo é, portanto, similar em pacientes portadores ou não de insuficiência renal, não se fazendo necessários ajustes de dose nesses pacientes, quando se utilizam os esquemas de dose recomendados.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso deste medicamento é contraindicado em caso de hipersensibilidade conhecida ao Pamidrom[®], a outros bisfosfonatos ou também aos demais componentes da formulação.

Categoria D de risco na gravidez: Não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas. (Vide item “5. Advertências e Precauções”)

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pamidrom[®] não deve ser administrado em *bolus*.

Pamidrom[®] deve sempre ser diluído e administrado por infusão intravenosa lenta (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Pamidrom[®] não deve ser administrado com outros bisfosfonatos, pois seus efeitos combinados não foram investigados.

Uso em pacientes com doença cardíaca

Em pacientes com doença cardíaca, especialmente nos idosos, uma sobrecarga salina adicional pode precipitar insuficiência cardíaca congestiva. A febre pode também contribuir para essa deterioração.

Osteonecrose da mandíbula

Casos de osteonecrose de mandíbula (ONM) têm sido relatados em pacientes que receberam bisfosfonatos, ocorrendo em maior frequência nos pacientes oncológicos (em uso de bisfosfonatos) que foram submetidos à procedimento odontológico, sendo prudente evitar a realização de cirurgias odontológicas. A experiência de pós-comercialização e a literatura sugerem uma maior frequência de ONM com certo tipo de tumor (câncer de mama avançado, mieloma múltiplo) e estado dental (extração dentária, doença periodontal, trauma local, incluindo dentaduras mal ajustadas). A infecção local, incluindo osteomielite, foi relatada com ONM.

Os pacientes que recebem pamidronato devem manter uma boa higiene bucal e ter um exame odontológico com odontologia preventiva antes do início do tratamento. Durante o tratamento, o paciente deve manter uma boa higiene bucal, acompanhamento odontológico e ser orientado a avisar seu médico ou dentista em caso de qualquer dor, inchaço ou outro sintoma bucal.

Durante o tratamento, evitar procedimentos odontológicos invasivos, se possível. Para pacientes que desenvolvem ONM durante a terapia com bisfosfonatos, a cirurgia dental pode exacerbar a condição. Para os pacientes que necessitam de procedimentos dentários, não há dados disponíveis para sugerir se a descontinuação do tratamento com bisfosfonato reduz o risco de ONM. O médico deve orientar a melhor conduta para cada paciente com base na avaliação de benefício / risco individual.

Uso em pacientes com insuficiência renal

Pacientes que recebam infusões frequentes de Pamidrom[®] por período de tempo prolongado, especialmente aqueles com doença prévia do aparelho geniturinário ou predisposição à insuficiência renal (ex.: pacientes com mieloma múltiplo e neoplasias malignas de plasmócitos ou também hipercalcemia induzida por tumor [Outros distúrbios do metabolismo mineral]), devem ter avaliações periódicas dos parâmetros laboratoriais e clínicos da função renal, visto que foi relatada deterioração da função renal (inclusive insuficiência renal), após tratamento prolongado com Pamidrom[®] em pacientes com mieloma múltiplo e neoplasias malignas de plasmócitos. Entretanto, a progressão da doença de base ou também as complicações concomitantes também estiveram presentes e, portanto, não está comprovada a relação causal com o Pamidrom[®].

Os bisfosfonatos, como o pamidronato dissódico, foram associados à toxicidade renal, incluindo a glomeruloesclerose segmentar focal. Esta toxicidade se manifestou como síndrome nefrótica, deterioração da função renal e insuficiência renal. Falha renal foi relatada em pacientes após uma única dose de pamidronato dissódico. Alguns pacientes apresentaram melhora gradual do estado renal depois que o pamidronato dissódico foi interrompido.

Não administrar doses únicas de pamidronato dissódico em excesso de 90 mg devido ao risco de deterioração clinicamente significativa da função renal.

Avaliar a creatinina sérica antes de cada tratamento. Reter o tratamento até a função renal retornar ao normal em pacientes que apresentam deterioração da função renal. Não administrar pamidronato em pacientes com insuficiência renal grave para o tratamento de metástases ósseas.

Pacientes com insuficiência hepática

Pacientes com insuficiência hepática moderada apresentaram maior ASC e C_{máx} média de pamidronato. Como o pamidronato é administrado mensalmente, não se espera acúmulo do fármaco. Não são recomendadas alterações no regime de dose de pamidronato para pacientes com comprometimento hepático leve a moderado. Pamidronato não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave.

Desordens eletrolíticas

Eletrólitos séricos, magnésio, potássio, cálcio e fosfato devem ser monitorados, após o início da terapia com Pamidrom[®]. Pacientes que tenham passado por cirurgia da tireoide podem ser particularmente suscetíveis ao desenvolvimento de hipocalcemia causada por hipoparatiroidismo pós-procedimento relativo.

Foram notificados casos de hipofosfatemia assintomática (12%), hipocalcemia (7%), hipomagnesemia (11%) e hipocalcemia (5% a 17%) em pacientes tratados com pamidronato dissódico. Casos raros de hipocalcemia sintomática (incluindo tetania) foram relatados em associação com a terapia com pamidronato dissódico. Se houver hipocalcemia, a terapia de cálcio a curto prazo pode ser necessária. Na ausência de hipercalcemia, os pacientes com doença de Paget do osso, com risco de deficiência de cálcio ou de vitamina D, devem receber suplemento com cálcio oral e vitamina D, a fim de minimizar o risco de hipocalcemia.

Fraturas atípicas do fêmur

Foram notificadas fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas em pacientes que receberam terapia com bisfosfonatos, incluindo pamidronato dissódico. Essas fraturas podem ocorrer em qualquer lugar do eixo femoral, logo abaixo do trocânter menor, logo acima do alargamento supracondilar e são transversais ou curvas de orientação oblíquas sem evidência de fragmentação. Essas fraturas podem ocorrer após trauma mínimo ou sem nenhum trauma. Os pacientes podem sofrer dor de coxa ou virilha semanas a meses antes de apresentar uma fratura femoral completa. As fraturas são muitas vezes bilaterais, portanto, o fêmur contralateral deve ser examinado em pacientes tratados com bisfosfonatos que sofreram uma fratura do eixo femoral. Uma má cicatrização dessas fraturas também foi relatada. Há relatos de uma série de casos nos quais os pacientes estavam recebendo tratamento também com glicocorticoides (como prednisona ou dexametasona) no momento da fratura. A causalidade com terapia com bisfosfonatos não foi estabelecida.

Qualquer paciente com história de exposição ao bisfosfonato que apresente dor na coxa ou virilha na ausência de trauma deve ser avaliado para uma fratura atípica. Considere a descontinuação da terapia com pamidronato em pacientes suspeitos de ter uma fratura de fêmur atípica pendente de avaliação do paciente, com base em uma avaliação de risco/ benefício individual. Desconhece-se se o risco de fratura de fêmur atípico continua após a interrupção da terapia.

Gravidez

Pamidronato dissódico pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida. Em estudos de reprodução em ratos e coelhos, doses de pamidronato equivalentes a 0,6 a 8,3 vezes mais altas que as doses humanas recomendadas resultaram em toxicidade materna e efeitos embrionários / fetais. Foi demonstrado que Pamidrom[®] atravessa a barreira placentária, acumulando-se nos ossos do feto de maneira similar à observada em animais adultos. Mulheres com potencial reprodutivo devem ser orientadas para evitar a gravidez enquanto tomam pamidronato dissódico devido ao risco de dano fetal. A paciente deve ser orientada a avisar o médico em caso de gravidez ou suspeita de gravidez. Não há estudos adequados e bem controlados de Pamidrom[®] em mulheres grávidas. Pamidrom[®] não deve, portanto, ser administrado durante a gravidez, exceto em casos de hipercalcemia com risco de vida ou se, a critério médico, os benefícios do tratamento esperados para a mãe superarem os riscos potenciais para o feto.

Categoria D de risco na gravidez: Não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Informar ao seu médico se está amamentando.

Lactação

Informações limitadas indicam que doses maternas de pamidronato são excretadas no leite em concentrações muito baixas. Como muitos fármacos são excretados no leite humano e devido ao potencial do pamidronato causar reações adversas graves em lactentes, a decisão de descontinuar o pamidronato ou a amamentação deve levar em consideração a importância do medicamento para a lactante.

Uso na população pediátrica

Não foram estabelecidas a eficácia e a segurança do Pamidrom[®] em pacientes pediátricos.

Uso na população geriátrica

Aproximadamente 20% dos pacientes incluídos nos estudos clínicos com Pamidrom[®] tinham idade ≥ 65 anos e 15% tinham idade ≥ 75 anos. Não foram observadas diferenças na eficácia e segurança entre os indivíduos mais idosos quando comparados com os mais jovens, porém, uma maior sensibilidade em alguns indivíduos pode ser esperada. A dose para um indivíduo mais idoso deve ser selecionada com precaução. Levando-se em consideração a maior frequência de comprometimento das funções hepática, renal e cardíaca nos pacientes idosos, o tratamento deve ser iniciado com a menor dose.

Efeito na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Os pacientes devem ser alertados que, em casos raros, pode ocorrer sonolência ou também tontura após a infusão de Pamidrom[®] e, nesses casos, estes pacientes não devem dirigir veículos, operar máquinas potencialmente perigosas ou exercer atividades que possam se tornar perigosas pela redução do estado de alerta.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração concomitante de Pamidrom[®] com diuréticos de alça não afeta sua ação hipocalcêmica.

Pamidrom[®] tem sido administrado concomitantemente com agentes antineoplásicos, utilizados comumente, sem apresentar interação. Pamidrom[®] tem sido utilizado em combinação com calcitonina em pacientes com hipercalcemia grave, resultando em efeito sinérgico de queda mais rápida do cálcio sérico.

Pamidrom[®] forma complexos com cátions bivalentes e não deve ser adicionado a soluções intravenosas que contenham cálcio.

Deve-se tomar as devidas precauções no uso concomitante do Pamidrom[®] com fármacos potencialmente nefrotóxicos.

Nos pacientes com mieloma múltiplo e neoplasias malignas de plasmócitos, o risco de insuficiência renal pode aumentar quando Pamidrom® for usado em combinação com a talidomida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° C e 30°C), protegido da luz.

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses, a contar da data de fabricação impressa na embalagem.

Pamidrom® reconstituído com água para injetáveis (10 mL) é estável por até 24 horas, se mantido sob refrigeração entre 2° e 8°C.

A solução de infusão preparada a partir da diluição do pó líofilo com um dos diluentes recomendados deve ser utilizada em 24 horas, contadas a partir do início da diluição do produto, quando armazenado à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Descartar a porção não utilizada do produto.

As condições informadas para o armazenamento das soluções reconstituídas e diluídas garantem somente os aspectos físico químicos das preparações.

Do ponto de vista microbiológico elas devem ser utilizadas imediatamente e só poderão ser armazenadas conforme condições descritas, se forem manipuladas com técnicas assépticas controladas e validadas. A garantia das condições assépticas é de inteira responsabilidade do profissional de saúde/instituição.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes da reconstituição o produto apresenta-se como um pó compacto branco, que pode estar intacto ou fragmentado. Após reconstituição torna-se uma solução límpida, incolor e praticamente isenta de partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções para uso e manuseio

O pó liofilizado no frasco deve ser primeiramente reconstituído com 10 mL de água para injetáveis. A água para injetáveis é fornecida juntamente com o frasco de pó liofilizado. O pH da solução reconstituída fica entre 6,0 e 7,0. É importante que o pó liofilizado seja completamente dissolvido antes que a solução reconstituída seja retirada para diluição.

Pamidrom® reconstituído com água para injetáveis é estável por até 24 horas, se mantido sob refrigeração entre 2° e 8°C. A solução de infusão preparada a partir da diluição do pó líofilo com um dos diluentes recomendados deve ser utilizada em 24 horas, contadas a partir do início da diluição do produto, quando armazenado à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Descartar a porção não utilizada do produto.

A solução reconstituída deve ser diluída em solução de infusão livre de cálcio (por exemplo, cloreto de sódio a 0,9% ou glicose a 5%) antes da administração. **Pamidrom® nunca deve ser administrado em bolus (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)**; após o preparo, deve ser infundido vagarosamente. A taxa de infusão não deve exceder a 60 mg/h (1 mg/min) e a concentração de Pamidrom® na solução de infusão não deve exceder a 90 mg/250 mL. Uma dose de 90 mg deve, normalmente, ser administrada em infusão de 2 horas, em 250 mL de solução de infusão. Entretanto, em pacientes com mieloma múltiplo e neoplasias malignas de plasmócitos e em pacientes com hipercalcemia induzida por tumor, recomenda-se não exceder 90 mg em 500 mL por 4 horas. De modo a minimizar reações no local da infusão, a cânula deve ser inserida cuidadosamente em uma veia relativamente grande.

Todo o procedimento de manuseio e dispensação devem ser realizados por pessoal treinado; é recomendada a manipulação em capela de fluxo laminar, mediante material de proteção adequado; todos os dispositivos utilizados na reconstituição (seringas, agulhas, etc) devem ser adequados e cuidadosamente descartados.

Adultos e idosos

Metástases ósseas (Neoplasia maligna secundária dos ossos) predominantemente líticas e mieloma múltiplo: A dose recomendada de Pamidrom[®] para o tratamento de neoplasias malignas secundárias dos ossos predominantemente líticas e mieloma múltiplo e neoplasias malignas de plasmócitos é de 90 mg, administrados em infusão única a cada 4 semanas. Em pacientes com neoplasia maligna secundária dos ossos que recebem quimioterapia a intervalos de três semanas, Pamidrom[®] 90 mg pode também ser administrado a cada três semanas.

Hipercalemia induzida por tumor (Outros distúrbios do metabolismo mineral): Recomenda-se que os pacientes sejam reidratados com solução salina normal, antes ou durante o tratamento. A dose total de Pamidrom[®] a ser utilizada para um período de tratamento depende dos níveis iniciais de cálcio sérico do paciente. As diretrizes a seguir são derivadas de dados clínicos com valores de cálcio não corrigidos. Entretanto, doses dentro das variações fornecidas também são aplicáveis para valores de cálcio corrigidos por proteína sérica ou albumina em pacientes reidratados.

Tabela II. Dose total recomendada de pamidronato dissódico de acordo com as concentrações plasmáticas de cálcio expresso em mg/dL e nmol/L.

Cálcio sérico inicial		Dose total recomendada (mg)
mg/dL	nmol/L	
≤12,0	≤3,0	15 - 30
12,0 - 14,0	3,0 - 3,5	30 - 60
14,0 - 16,0	3,5 - 4,0	60 - 90
>16,0	>4,0	90

A dose total de Pamidrom[®] pode ser administrada tanto em infusão única como em infusões múltiplas, durante 2 a 4 dias consecutivos. A dose máxima para cada tratamento é de 90 mg, tanto para o tratamento inicial como para os tratamentos subsequentes. Uma diminuição significativa no cálcio sérico é geralmente observada em 24 a 48 horas após a administração de Pamidrom[®], e a normalização é geralmente atingida dentro de 3 a 7 dias. Se a normocalcemia não for atingida dentro desse período, uma dose adicional pode ser administrada. A duração da resposta pode variar de paciente para paciente, e o tratamento pode ser repetido sempre que houver recorrência da hipercalemia. A experiência clínica até o momento sugere que Pamidrom[®] pode se tornar menos eficaz à medida em que o número de tratamentos aumenta.

Doença de Paget do osso: A dose de Pamidrom[®] total recomendada para um período de tratamento é de 180 a 210 mg. Isto pode ser obtido administrando-se seis doses unitárias de 30 mg uma vez por semana (dose total 180 mg), ou administrando-se três doses unitárias de 60 mg a cada duas semanas. Se a dose unitária utilizada for de 60 mg, recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose inicial de 30 mg (dose total 210 mg). O esquema, omitindo-se a dose inicial, pode ser repetido após seis meses até a remissão e quando houver recidiva da doença.

Insuficiência renal: Os estudos farmacocinéticos indicam não ser necessário o ajuste de dose em pacientes com qualquer grau de insuficiência renal. Entretanto, até que se adquira maior experiência, recomenda-se a velocidade máxima de infusão de 20 mg/h em pacientes com insuficiência renal.

Crianças: Não há experiência clínica com Pamidrom[®] em crianças.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas de Pamidrom[®] geralmente são leves e transitórias. As reações adversas mais comuns são hipocalcemia assintomática, febre (um aumento na temperatura corporal de 1°C a 2°C) e sintomas semelhantes aos observados na gripe

tais como dor de garganta, calafrios e ondas de calor, que ocorrem tipicamente nas primeiras 48 horas após a infusão. A febre geralmente desaparece espontaneamente e não requer tratamento. A hipocalcemia sintomática é rara.

Alguns pacientes podem apresentar eventos adversos sérios:

- broncoespasmo com sibilos ou tosse e dificuldade para respirar ou inchaço facial, labial ou nas mãos;
- sensação de desmaio (por provável pressão baixa), vermelhidão na pele, coceira ou inchaço na face podem ser sinais de reação alérgica que podem ocorrer em menos que 1 de cada 10.000 pacientes.

Casos de osteonecrose (morte das células do osso) (principalmente de mandíbula) têm sido relatados em pacientes que receberam bisfosfonatos. Esses casos ocorrem em maior frequência nos pacientes oncológicos (em uso de bisfosfonatos) que foram submetidos à procedimento odontológico, sendo prudente evitar a realização de cirurgias odontológicas.

Os pacientes em uso de bisfosfonatos devem ser orientados a realizar uma avaliação odontológica antes do início do uso do bisfosfonato. Durante o tratamento, manter uma boa higiene bucal, acompanhamento odontológico e avisar o médico ou dentista em caso de qualquer dor, inchaço ou outro sintoma bucal.

Os eventos adversos do Pamidrom[®] são apresentados em ordem de frequência decrescente a seguir:

Reação muito comum (>1/10) (>10%): hipocalcemia, hipopotassemia, dor abdominal (incidência na Doença de *Paget* de 22,6%), obstipação (incidência na Doença de *Paget* de 33,2%), perda de apetite (incidência na Doença de *Paget* de 26%), náuseas (incidência na Doença de *Paget* de 53,5%), vômitos (incidência na Doença de *Paget* de 35,7%), anemia (incidência na Doença de *Paget* de 42,5%), trombocitopenia (incidência na Doença de *Paget* de 14%), artralgia, artropatia, dor óssea, mialgia, ansiedade, doença infecciosa do trato urinário, tosse, dispneia, fadiga (incidência na hipercalcemia de malignidade de 12% e na Doença de *Paget* de 37,2%) e febre (incidência na hipercalcemia de malignidade de 18 a 26% e na Doença de *Paget* de 38,5%).

Reação comum (>1/100 e <1/10) (>1% e <10%): fibrilação atrial, hipertensão, síncope, taquicardia, hipomagnesemia (Doença de *Paget* 4,4%), *rash*, hipofosfatemia (Doença de *Paget* 1,7%), hipotireoidismo, obstipação (incidência na hipercalcemia de malignidade de 4 a 6%), vômitos (incidência na hipercalcemia de malignidade de 4%), anemia (incidência na hipercalcemia de malignidade de 6%), leucopenia, trombocitopenia (incidência na hipercalcemia de malignidade de 1%), convulsão, sonolência, deterioração da função renal e mal-estar.

Reações com variação de frequência: reação no local da aplicação (incidência na hipercalcemia de malignidade de 4% a 18%), hipomagnesemia (incidência na hipercalcemia de malignidade de 4% a 12%), hipofosfatemia (incidência na hipercalcemia de malignidade de 9% a 18%), dor abdominal (incidência na hipercalcemia de malignidade de 2% a 15%), perda de apetite (incidência na hipercalcemia de malignidade de 1% a 12%) e náuseas (incidência na hipercalcemia de malignidade de 4% a 18%),

Reações com frequência desconhecida: hipotensão, tromboflebite, púrpura trombocitopênica, artrite, necrose asséptica do osso da mandíbula, fratura da cabeça do fêmur (fraturas atípicas subtrocantéricas e diafisárias do fêmur), dor musculoesquelética, osteopetrose, marcha instável, conjuntivite, episclerite, inflamação de órbita, neurite óptica, esclerite, uveíte, glomeruloesclerose segmentar focal, nefrotoxicidade e síndrome da insuficiência respiratória aguda.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Os pacientes que receberam doses mais elevadas do que as recomendadas devem ser cuidadosamente monitorados. Na ocorrência de hipocalcemia clinicamente significativa com parestesia, tetania e hipotensão, a reversão do quadro clínico poderá ser obtida por uma infusão de gluconato de cálcio.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS

MS nº 1.0298.0310

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 1918

Registrado e Fabricado por:

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP

CNPJ 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



RM_0310_02