



PAMIDROM

pamidronato dissódico

FORMA FARMACÊUTICA:

Pó Liófilo Injetável + Diluente.

APRESENTAÇÕES:

Embalagens de 60 mg com 5 e 10 frascos-ampola + diluente de 10 mL
Embalagens de 90 mg com 5 e 10 frascos-ampola + diluente de 10 mL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada frasco-ampola contém:	60 mg	90 mg
pamidronato dissódico	60 mg	90 mg

(Excipientes: manitol, ácido fosfórico, hidróxido de sódio)
Cada ampola de diluente contém 10 mL de água para injetáveis.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

PAMIDROM tem como substância ativa o pamidronato dissódico que atua sobre o tecido ósseo, inibindo a reabsorção.

Conservar o pó liófilo em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegido da luz.

PAMIDROM reconstituído com água para injetáveis é estável por até 24 horas, se mantido em refrigerador (entre 2 e 8°C). A solução de infusão preparada a partir da diluição do liofilizado com o diluente recomendado deve ser utilizada em 24 horas, contadas a partir do início da diluição do produto, quando armazenado em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C. A porção não utilizada do produto deve ser descartada.

O prazo de validade é de 24 meses, a partir da data de fabricação impressa na embalagem. Não use este medicamento com prazo de validade vencido pois pode ser prejudicial à saúde.

Informe ao seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. **PAMIDROM** não deve ser administrado durante a gravidez, exceto em casos de tratamento crônico de hipercalemia. Informar ao médico se está amamentando.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

As reações adversas de **PAMIDROM** são geralmente leves e transitórias. A reação adversa mais comum é o aumento da temperatura (um aumento na temperatura corporal maior que 10°C, que pode durar 2 dias). O aumento da temperatura geralmente desaparece espontaneamente e não requer tratamento. Podem ocorrer reações desagradáveis tais como: sintomas semelhantes aos da gripe, acompanhados muitas vezes de mal-estar, tremores (calafrios), cansaço e vermelhidão da pele.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

PAMIDROM não é recomendado a pacientes com alergia ao produto ou a outros bisfosfonatos. Para portadores de outras doenças, deve-se avisar o médico. Não há até o momento experiência clínica com o uso de pamidronato dissódico em crianças.

PAMIDROM pode provocar, em casos raros, sonolência e/ou tontura. Os pacientes devem ser alertados para não dirigirem veículos, operarem máquinas potencialmente perigosas ou exercerem atividades que possam se tornar perigosas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS:

Farmacodinâmica

O pamidronato dissódico, substância ativa de **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 pamidronato dissódico inibe o acesso de precursores osteoclásticos para o tecido ósseo e sua subsequente transformação em osteoclastos maduros com atividade de reabsorção óssea. Entretanto, o efeito de anti-reabsorção local e direto do bisfosfonato ligado ao osso parece ser o mecanismo de ação predominante *in vitro* e *in vivo*.

Estudos experimentais demonstraram que o pamidronato dissódico inibe a osteólise induzida por tumor, quando administrado antes ou no momento da inoculação ou do transplante com células tumorais. Alterações bioquímicas, que refletem o efeito inibitório de **PAMIDROM** na hipercalemia induzida por tumor são caracterizadas por diminuição do cálcio e do fosfato sérico e, secundariamente, por diminuição da excreção urinária de cálcio, fosfato e hidroxiprolina. A hipercalemia pode conduzir a depleção do líquido extracelular e a redução na taxa de filtração glomerular (TFG). Pelo controle da hipercalemia, **PAMIDROM** melhora a TFG e diminui os níveis elevados de creatinina sérica na maioria dos pacientes.

Estudos clínicos em pacientes com metástases ósseas predominantemente líticas ou mieloma múltiplo demonstraram que o pamidronato dissódico previne ou retarda eventos relacionados aos ossos (hipercalemia, fraturas, radioterapia, cirurgia óssea e compressão medular) e reduz a dor óssea. Quando utilizado em combinação com tratamento anticâncer padrão, pamidronato dissódico leva ao retardo na progressão das metástases ósseas. Adicionalmente, metástases ósseas osteolíticas que se demonstraram refratárias à terapia citotóxica e hormonal podem apresentar evidências radiológicas de estabilização da doença ou esclerose.

A doença óssea de Paget, que é caracterizada por áreas localizadas de

"Advertências"): 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 em pacientes com hipercalemia 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.

Adultos e idosos

Metástases ósseas predominantemente líticas e mieloma múltiplo: A dose recomendada de **PAMIDROM** para o tratamento de metástases ósseas predominantemente líticas e mieloma múltiplo é de 90 mg, administrados em infusão única a cada 4 semanas.

Em pacientes com metástases ósseas que recebem quimioterapia a intervalos de 3 semanas, **PAMIDROM** 90 mg pode também ser administrado a cada 3 semanas.

Hipercalemia induzida por tumor: 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 de 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.

Cálcio sérico inicial		Dose total recomendada (mg)
mmol/litro	mg %	
até 3,0	até 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		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 o pamidronato dissódico pode ser tornar menos eficaz à medida que o número de tratamentos aumenta.

Doença óssea de Paget: A dose de **PAMIDROM** total recomendada para um período ou curso de tratamento é de 180 a 210 mg. Isto pode ser obtido administrando-se 6 doses unitárias de 30 mg uma vez por semana (dose total 180 mg), ou administrando-se 3 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 6 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 pamidronato dissódico em crianças.

SUPERDOSAGEM:

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 gliconato de cálcio.

PACIENTES IDOSOS:

Estudos apropriados não têm sido desenvolvidos na população geriátrica. Entretanto, pacientes idosos podem ser mais propensos a super-hidratação quando tratados com pamidronato parenteral em conjunto com terapia de hidratação. Recomenda-se a monitoração dos fluidos e níveis de eletrólitos ou infusão de pamidronato em pequenos volumes de fluidos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: Vide Rótulo/Caixa MS Nº 1.0298.0310

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

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 19 18

Pó liófilo:

Fabricado por: Eurofarma Laboratórios Ltda.
Av. Vereador José Diniz, 3465, Campo Belo - São Paulo-SP
CNPJ nº 61.190.096/0001-92 - Indústria Brasileira

Diluente:

Fabricado por: Cristália - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP
CNPJ nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

Embalado e distribuído por:

CRISTÁLIA

PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.
Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP - CNPJ nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira
Cód. 22.1533 - III/11

reabsorção e formação óssea aumentadas, com alteração qualitativa na remodelação óssea, tem boa resposta ao tratamento com pamidronato dissódico. A remissão clínica e bioquímica da doença foi demonstrada por cintilografia óssea, redução na hidroxiprolina urinária e fosfatase alcalina sérica e por melhora sintomática.

Farmacocinética

Características gerais - O pamidronato dissódico apresenta forte afinidade por tecidos calcificados, não tendo sido observada a eliminação total do pamidronato 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 - O pamidronato dissódico 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 cerca de 48 minutos. As concentrações aparentes no *steady-state* (estado de equilíbrio) são, portanto, atingidas com infusões de mais de 2 a 3 horas de duração. Os picos de concentrações plasmáticas de pamidronato dissódico de cerca de 10 nmol/mL são atingidos após infusão endovenosa 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 pamidronato dissódico. 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 - O pamidronato dissódico não parece ser eliminado por biotransformação. Após infusão intravenosa, cerca 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 cerca de 1 hora e 36 minutos, e 27 horas. O *clearance* (depurção) plasmático aparente total é de cerca de 180 mL/min e o *clearance* (depurção) renal aparente é de cerca de 54 mL/min. Há uma tendência de correlação entre o *clearance* (depurção) renal de pamidronato e o *clearance* (depurção) de creatinina.

Características em pacientes - O *clearance* (depurção) hepático e metabólico do pamidronato não é significativo. Não é de se esperar, portanto, que distúrbios da função hepática influenciem a farmacocinética de PAMIDROM. Assim, PAMIDROM apresenta pequeno potencial para interações com outros fármacos, tanto no nível metabólico como no nível de ligação proteica.

A AUC (área sob a curva) plasmática média é aproximadamente dobrada em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* (depurção) de creatinina < 30 mL/min). A taxa de excreção urinária diminui com a redução do *clearance* (depurção) de creatinina, embora a quantidade total excretada na urina não seja muito influenciada pela função renal. A retenção do pamidronato dissódico 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.

Dados de segurança pré-clínicos

A toxicidade do pamidronato dissódico é caracterizada por efeito direto (citotóxico) em órgãos com alto suprimento de sangue, particularmente os rins após exposição intravenosa. O composto não é mutagênico e não parece ter potencial carcinogênico.

INDICAÇÕES:

Tratamento de condições associadas ao aumento da atividade osteoclastica:

- Metástases ósseas predominantemente líticas e mieloma múltiplo;
- Hipercalemia induzida por tumor;
- Doença óssea de Paget.

CONTRAINDICAÇÕES:

Hipersensibilidade conhecida a PAMIDROM ou a outros bisfosfonatos.

ADVERTÊNCIAS/ PRECAUÇÕES:

PAMIDROM não deve ser administrado em "bolus", deve sempre ser diluído e administrado por infusão intravenosa lenta (veja "Posologia e método de administração").

PAMIDROM não deve ser administrado com outros bisfosfonatos, pois seus efeitos combinados não foram investigados.

Eletrólitos séricos, cálcio e fosfato devem ser monitorados, após o início da terapia com PAMIDROM. Pacientes que tenham passado por cirurgia da tireoide podem ser particularmente susceptíveis ao desenvolvimento de hipocalcemia causada por hipoparatiroidismo relativo.

Pacientes que recebam infusões frequentes de PAMIDROM por período de tempo prolongado, especialmente aqueles com doença renal prévia ou predisposição à insuficiência renal (ex.: pacientes com mieloma múltiplo e/ou hipercalemia induzida por tumor), 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 de longo prazo com pamidronato dissódico em pacientes com mieloma múltiplo. Entretanto, a progressão da doença de base e/ou as complicações concomitantes estiverem também presentes e, portanto, não está comprovada a relação causal com pamidronato dissódico.

Em pacientes com doença cardíaca, especialmente nos idosos, uma sobrecarga salina adicional pode precipitar insuficiência cardíaca (insuficiência ventricular esquerda ou insuficiência cardíaca congestiva). A febre (sintomas similares à gripe) pode

também contribuir para essa deterioração.

Os pacientes com doença óssea de Paget, com risco de deficiência de cálcio ou de vitamina D, devem receber suplemento oral adicional de cálcio e vitamina D, de modo a minimizar o risco de hipocalcemia.

Gravidez e lactação

Em experimentos com animais, o pamidronato dissódico não apresentou potencial teratogênico nem afetou o desempenho reprodutivo geral ou a fertilidade. Em ratos, o parto prolongado e a reduzida taxa de sobrevivência dos filhotes foram provavelmente causados por decréscimo dos níveis séricos maternos de cálcio. Foi demonstrado, em ratos prenhas, que o pamidronato dissódico atravessa a barreira placentária, acumulando-se nos ossos do feto de maneira similar à observada em animais adultos.

Não há experiência clínica para dar suporte à utilização de pamidronato dissódico em mulheres grávidas. Portanto, PAMIDROM não deve ser administrado durante a gravidez, exceto em casos de hipercalemia com risco de vida.

Um estudo em ratos lactantes demonstrou que o pamidronato dissódico passa ao leite materno. As mães em tratamento com PAMIDROM não devem, portanto, amamentar seus filhos.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

O pamidronato dissódico tem sido administrado concomitantemente com agentes anticancerígenos, utilizados comumente, sem apresentar interação.

O pamidronato dissódico tem sido utilizado em combinação com calcitonina em pacientes com hipercalemia grave, resultando em efeito sinérgico de queda mais rápida do cálcio sérico.

Incompatibilidades

O pamidronato dissódico forma complexos com cátions bivalentes e não deve ser adicionado a soluções intravenosas que contenham cálcio.

REAÇÕES ADVERSAS/COLATERAIS:

As reações adversas de PAMIDROM geralmente são leves e transitórias. As reações adversas mais comuns são hipocalcemia assintomática e febre (um aumento na temperatura corporal de 1 a 2°C), que ocorrem tipicamente nas primeiras 48 horas após a infusão. A febre geralmente desaparece espontaneamente e não requer tratamento. A hipocalcemia sintomática é rara.

Estimativas de frequência: Frequente > 10%, ocasional entre > 1% e 10%, rara entre > 0,001% e 1%, casos isolados < 0,001%.

Organismo de modo geral: Frequentes: febre e sintomas semelhantes aos da gripe, algumas vezes acompanhados de mal-estar, calafrios, fadiga e rubor.

Reações locais: Ocasionais: reações no local da infusão (dor, vermelhidão, edema, endurecimento, flebite e tromboflebite).

Sistema musculoesquelético: Ocasionais: dor óssea transitória, artralgia, mialgia e dor generalizada. Rara: câimbra muscular.

Trato gastrointestinal: Ocasionais: náuseas e vômitos. Raras: anorexia, dores abdominais, diarreia, constipação e dispepsia. Casos isolados: gastrite.

Sistema nervoso central (SNC): Ocasionais: cefaleia. Raras: hipocalcemia sintomática (parestesia, tetania), agitação, confusão, tontura, insônia, sonolência e letargia. Casos isolados: alucinações visuais e convulsão.

Sangue: Ocasionais: linfocitopenia. Raras: anemia e leucopenia. Casos isolados: trombocitopenia.

Sistema cardiovascular: Raras: hipotensão e hipertensão. Casos isolados: insuficiência ventricular esquerda (dispneia, edema pulmonar), insuficiência cardíaca congestiva (edema) causada por sobrecarga hídrica.

Sistema renal: Casos isolados: hematúria, insuficiência renal aguda, deterioração de doença renal preexistente.

Pele: Raras: rash (erupção) cutâneo e prurido.

Órgãos dos sentidos: Casos isolados: conjuntivite, uveíte (irite, iridociclite), esclerite, epiesclerite e xantopsia.

Outros: Raras: reações alérgicas, entre elas reações anafilactoides, broncoespasmo/dispneia, edema de Quincke (angioneurótico). Muito raros: choque anafilático. Casos isolados: reativação de herpes simples e herpes zóster.

Alterações bioquímicas: Frequentes: hipocalcemia e hipofosfatemia. Ocasionais: hipomagnesemia. Raras: hiperpotassemia, hipopotassemia e hipernatremia. Casos isolados: testes de função hepática anormais, aumento da creatinina e da ureia sérica.

Muitas dessas reações adversas podem estar relacionadas à doença de base.

POSOLOGIA:

• Instruções para uso e manuseio

O liofilizado nos frascos deve ser primeiramente dissolvido com água para injetáveis. A água para injetáveis é fornecida juntamente com os frascos de liofilizado. O pH da solução reconstituída é de 6,0 a 7,4. 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 liofilizado com o diluente recomendado deve ser utilizada em 24 horas, contadas a partir do início da diluição do produto, quando armazenado em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C. Descartar a porção não utilizada do produto.

A solução reconstituída deve ser diluída em solução de infusão isenta de cálcio (por exemplo, cloreto de sódio a 0,9% ou glicose a 5%) antes da administração.

PAMIDROM nunca deve ser administrado em "bolus" (ver