

Pamidrom[®]

pamidronato dissódico

**Pó liófilo para solução injetável
60 mg e 90 mg**

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

**MODELO DE BULA PARA O
PROFISSIONAL DE SAÚDE**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Pamidrom®

pamidronato dissódico

APRESENTAÇÕES

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

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

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Pamidrom® 60 mg. Cada frasco-ampola 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 contém:

Água para injetáveis 10 mL

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

Pamidrom® 90 mg. Cada frasco-ampola contém:

pamidronato dissódico 90 mg

Excipientes q.s.p. 1 frasco-ampola

Excipientes: manitol, ácido fosfórico e hidróxido de sódio.

Cada ampola de solução diluente contém:

Água para injetáveis 10 mL

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

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 deve ser utilizada para o diagnóstico e acompanhamento das condições hipercaleêmicas. 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 “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].

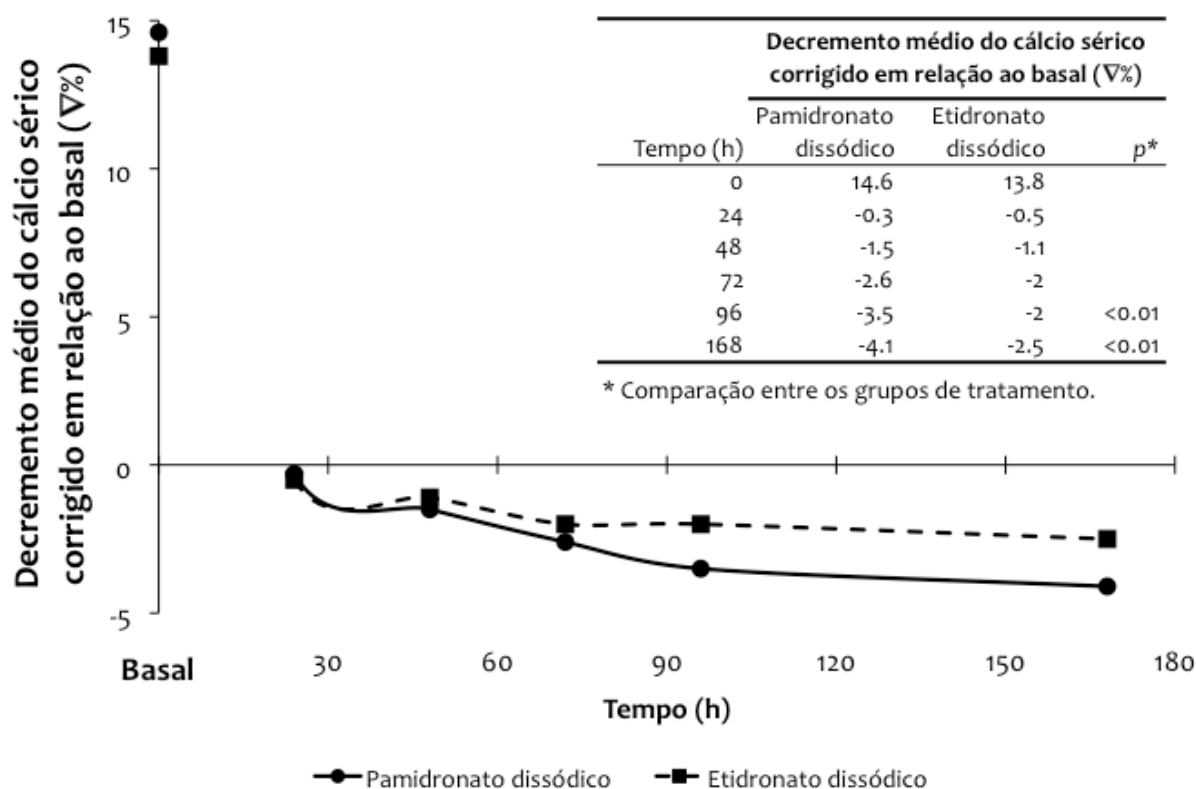


Figura 1. Efeito do pamidronato e etidronato sobre as concentrações séricas de cálcio corrigido, expressas em decréscimo percentual em relação ao basal, de acordo com o tempo de tratamento (Adaptado de [1]).

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 antitumoral 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 [†]		0.018 [†]		0.021		0.013 [†]		0.04 [†]	
Proporção de pacientes com algum ERE	46%	65%	28%	45%	36%	49%	55%	63%	31%	40%	45%	55%
p	<0.001		<0.001 [†]		0.014 [†]		0.094		0.058 [†]		0.054 [†]	
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 [†]		0.009 [†]		0.118		0.016 [†]		0.113 [†]	

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 músculo-esquelética nos primeiros 6 meses ($p < 0,0001$). A melhora na dor óssea e articular em 2 anos se manteve. O estudo conclui 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[®] no 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.

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, deve sempre ser diluído e administrado por infusão intravenosa lenta (vide item “posologia e 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 tireóide podem ser particularmente suscetíveis ao desenvolvimento de hipocalcemia causada por hipoparatiroidismo pós-procedimento relativo. Pacientes que recebam infusões frequentes de Pamidrom[®] por período de tempo prolongado, especialmente aqueles com doença prévia do aparelho genitourinário 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[®]. 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.

Os pacientes com doença de Paget do osso, 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.

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

AOS PACIENTES EM USO DE BISFOSFONATOS: Realize uma avaliação odontológica antes do início do uso do bisfosfonato. Durante o tratamento, mantenha uma boa higiene bucal, acompanhamento odontológico e avise seu médico ou dentista em caso de qualquer dor, inchaço ou outro sintoma bucal.

Uso durante a gravidez e lactação:

Em experimentos com animais, Pamidrom® não apresentou potencial teratogênico, nem afetou o desempenho reprodutivo geral ou a fertilidade. Em ratas, o parto prolongado e a reduzida taxa de sobrevivência dos filhotes foram provavelmente causados por decréscimo das concentrações séricas maternas de cálcio. Foi demonstrado que Pamidrom® 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 Pamidrom® em mulheres grávidas. Pamidrom® não deve, portanto, ser administrado durante a gravidez, exceto em casos de hipercalcemia com risco de vida. Um estudo em ratas lactantes demonstrou que Pamidrom® passa para o leite materno. As mães em tratamento com Pamidrom® não devem, portanto, amamentar seus filhos.

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.

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.

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 ter tomar as devidas precauções no uso concomitante do Pamidrom® com drogas potencialmente nefrotóxicas.

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

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

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses.

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.

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 liofilizado 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 “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 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.

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.

Hipercalcemia 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 III. Dose total recomendada de pamidronato dissódico de acordo com as concentrações plasmáticas de cálcio expressos em mg/dL e nmol/L.

Cálcio sérico inicial		Dose total recomendada
mg/dL	nmol/L	(mg)
≤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 hipercalcemia. 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 e febre (um aumento na temperatura corporal de 1°C 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.

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

Comuns, > 1/100 e < 1/10 (> 1% e < 10%):

- Complicações consequentes à infusão, transfusão ou injeção terapêutica, tais como dor, eritema e edema no local da infusão;
- Eritema ou hematomas com ou sem facilidade de sangramento;
- Náuseas e vômito, anorexia, dor epigástrica, gastrite, constipação intestinal ou diarreia (Alteração do hábito intestinal);
- Cefaleia, insônia e fadiga;
- Conjuntivite;
- Tremor e contratura de músculo (sintomas de hipocalcemia);
- ;
- Hipertensão
- Leucopenia (Transtornos não especificados dos glóbulos brancos), anemia;
- Hipopotassemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipocalcemia;
- Achado anormal de exame químico do sangue, não especificado (elevações nas concentrações de creatinina, potássio e sódio).

Incomuns, > 1/1.000 e < 1/100 (> 0,1% e < 1%):

- Dor em membro (câimbra);
- Tontura e instabilidade, letargia, agitação e inquietação e convulsão;
- Visão subnormal de ambos os olhos, hiperemia conjuntival;
- Hipotensão;
- Prurido.

Raros, > 1/10.000 e < 1.000 (> 0,01% e < 0,1%):

- deterioração da função renal (por exemplo, diminuição inesperada do volume urinário), achado anormal de exame químico do sangue, não especificado (elevação na concentração de uréia e de enzimas hepáticas); Osteonecrose de mandíbula.

Muito raros, < 1/10.000 (< 0,01%):

- Insuficiência cardíaca;
- Piora de alteração renal pré-existente (por exemplo, presença de hematúria);
- Exacerbação dos sintomas e sinais de herpes;
- Alucinação visual.

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

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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 sobre como proceder.

DIZERES LEGAIS

Nº lote, data de fabricação e 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): 0800-7011918

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

Diluyente:

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.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP
CNPJ 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

USO RESTRITO A HOSPITAIS VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

“Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 25/06/2014”.



Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data de aprovação</i>	<i>Itens de bula</i>	<i>Versões (VP / VPS)</i>	<i>Apresentações relacionadas</i>
03/02/2015		10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/02/2015		10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/02/2015	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Pamidronato dissódico (Eurofarma), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 25/06/2014.	VP e VPS	60 mg e 90 mg em embalagens com 5 frascos-ampola e 5 ampolas diluentes.