

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pamidran 3 mg/ml Concentrado para solução para perfusão

Pamidran 6 mg/ml Concentrado para solução para perfusão

Pamidran 9 mg/ml Concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Concentrado para solução para perfusão – 3 mg/ml

1 ml de concentrado para solução por perfusão contém 3 mg de pamidronato dissódico.

1 frasco de 5 ml de concentrado para solução para perfusão contém 15 mg de pamidronato dissódico.

1 frasco de 10 ml de concentrado para solução para perfusão contém 30 mg de pamidronato dissódico.

Concentrado para solução para perfusão – 6 mg/ml

1 ml de concentrado para solução por perfusão contém 6 mg, de pamidronato dissódico.

1 frasco de 10 ml de concentrado para solução para perfusão contém 60 mg de pamidronato dissódico.

Concentrado para solução para perfusão – 9 mg/ml

1 ml de concentrado para solução por perfusão contém 9 mg, de pamidronato dissódico.

1 frasco de 10 ml de concentrado para solução para perfusão contém 90 mg de pamidronato dissódico.

Excipientes com efeito conhecido: solução de hidróxido de sódio.

Para lista completa de excipientes ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução límpida e incolor sem partículas visíveis.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

Tratamento dos tumores induzidos por hipercalemia.

A prevenção das lesões esqueléticas (fraturas patológicas, compressão medular, radiação ou cirurgia óssea, hipercalemia) em doentes com cancro da mama com metástases ósseas ou mieloma múltiplo com lesões ósseas, adicionalmente ao tratamento tumoral específico.

4.2. Posologia e modo de administração

Deve ser fornecido o folheto informativo do medicamento e cartão de alerta para o doente aos doentes tratados com Pamidran.

Posologia

Apenas para uso intravenoso como perfusão.

Modo de administração

O pamidronato dissódico nunca deve ser administrado por injeção em **bólus** (ver 4.4. “**Advertências e Precauções Especiais de Utilização**”). A solução deve ser primeiro diluída (ver abaixo) e só depois lentamente perfundida.

Consulte a secção 6.4 “**Precauções especiais de conservação**” para obter as informações respeitantes à compatibilidade com soluções de perfusão.

A taxa de perfusão nunca deve ser superior a 60 mg/hora (1 mg/min) e a concentração do pamidronato dissódico na solução de perfusão não deve exceder 90 mg/250ml. Recomenda-se que, em doentes com compromisso renal estabelecido ou suspeito (por exemplo, pacientes com hipercalcemia induzida por tumores ou com mieloma múltiplo), a taxa de perfusão não exceda 22 mg/hora (ver também “Compromisso renal”). A fim de minimizar as reações locais no local de perfusão, a cânula deve ser introduzida cuidadosamente numa veia relativamente larga. Uma dose única de 90 mg deve ser administrada normalmente sob a forma de uma perfusão de 2 horas em 250 ml de solução de perfusão. Contudo, em doentes com mieloma múltiplo e em doentes com hipercalcemia causada por tumores malignos, recomenda-se que não sejam administrados mais de 90 mg em 500 ml durante um período de 4 horas.

População pediátrica

Não existe experiência clínica na população pediátrica e adolescente (< 18 anos de idade).

Hipercalcemia induzida por tumores:

Recomenda-se que os doentes sejam reidratados com uma solução de cloreto de sódio a 0,9% p/v antes e durante o tratamento.

A dose total de pamidronato dissódico que deve ser utilizada num ciclo de tratamentos depende dos níveis iniciais do cálcio sérico do doente. As seguintes diretrizes foram obtidas de dados clínicos baseados em valores do cálcio não corrigidos. Contudo, as doses nos intervalos indicados também são aplicáveis para valores de cálcio corrigidos para o soro ou para a albumina em doentes reidratados.

Cálcio sérico inicial		Dose total recomendada
(mmol/litro)	(mg %)	(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	>16,0	90

A dose total de pamidronato dissódico pode ser administrada numa perfusão única ou em perfusões múltiplas durante 2 a 4 dias consecutivos. A dose máxima por ciclo de tratamentos é de 90 mg tanto no ciclo inicial como em ciclos repetidos.

Observa-se, geralmente, uma diminuição significativa do cálcio sérico 24-48 horas após a administração do pamidronato dissódico e, em geral, obtém-se a normalização ao fim de 3 a 7 dias. Se neste período de tempo não for obtida a normocalcemia, pode ser administrada uma

dose suplementar. A duração da resposta pode variar de doente para doente e o tratamento pode ser repetido sempre que recorrer a hipercalcemia. A experiência clínica até à data sugere que o pamidronato dissódico pode começar a ser menos eficaz à medida que aumenta o número de tratamentos.

Mieloma múltiplo de Estadio III

A dose recomendada é de 90 mg, de 4 em 4 semanas.

Lesões osteolíticas com metástases ósseas associadas ao cancro da mama

A dose recomendada é de 90 mg, de 4 em 4 semanas. Sempre que desejado, esta dose também pode ser administrada em intervalos de 3 semanas para coincidir com a quimioterapia.

Compromisso renal

Estudos farmacocinéticos indicam que não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 61 a 90 ml/min) a moderado (depuração da creatinina 30 a 60 ml/min) (ver 5.2. Propriedades Farmacocinéticas). Nestes doentes, a taxa de perfusão não deve exceder 90 mg/4 h (aproximadamente 22 mg/h).

O pamidronato dissódico não deve ser administrado a doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) exceto no caso de perigo de vida em que o tumor induziu uma hipercalcemia em que os benefícios superam os potenciais riscos (ver 4.4. “Advertências e precauções especiais de utilização”).

Tal como com outros bifosfonatos intravenosos, recomenda-se monitorização renal, por exemplo, medição da creatinina sérica antes da administração de cada dose de pamidronato dissódico. Em doentes a receber pamidronato dissódico para o tratamento de metástases ósseas ou mieloma múltiplo e que mostrem evidência de deterioração da função renal, o tratamento com pamidronato dissódico deve ser suspenso até que a função renal retorne a valores de cerca de 10% dos valores basais. Esta recomendação é baseada num estudo clínico no qual a deterioração renal foi definida como se segue:

- Para doentes com valores basais normais de creatinina, aumento de 0,5 mg/dl
- Para doentes com valores basais anormais de creatinina, aumento de 1,0 mg/dl.

Compromisso hepático:

Um estudo farmacocinético em doentes com compromisso leve a moderado da função hepática indicou que não é necessário um ajuste da dose nestes doentes. Não foram efetuados estudos com pamidronato dissódico em doentes com compromisso hepático grave, pelo que não há uma recomendação específica para esta população de doentes (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

4.3. Contraindicações

Hipersensibilidade ao pamidronato, a outros bifosfonatos ou a qualquer dos excipientes indicados na secção 6.1.

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

Pamidronato deve ser administrado sob a supervisão de médicos com experiência e com os meios adequados para poder monitorizar os efeitos clínicos e parâmetros bioquímicos.

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose (90 mg), ou seja, é praticamente “isento de sódio”

Pamidronato pode induzir irritação ocular.

O pamidronato nunca deve ser administrado sob a forma de uma injeção em bólus, dado que podem ocorrer graves reações locais e tromboflebite. Deve ser sempre diluído e administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa lenta (ver 4.2. “Posologia e modo de administração”).

É essencial que, no tratamento inicial da hipercalcemia induzida por tumores, seja instituída uma rehidratação intravenosa para manter o débito urinário. Os doentes devem ser adequadamente hidratados durante todo o tratamento, mas deve evitar-se a hiperidratação, especialmente em doentes recebendo diuréticos. Nos doentes com doença cardíaca, especialmente nos idosos, uma sobrecarga salina pode proporcionar uma insuficiência cardíaca (insuficiência ventricular esquerda ou insuficiência cardíaca congestiva). A febre (sintomas do tipo gripal) também pode contribuir para esta deterioração.

Os parâmetros metabólicos relacionados com hipercalcemia incluindo o cálcio e fosfato séricos, devem ser monitorizados após o início do tratamento com pamidronato dissódico.

Doentes que tenham sido sujeitos a cirurgia da tiroide podem ser particularmente suscetíveis a desenvolver hipocalcemia devido ao hipoparatiroidismo.

Doentes com anemia, leucopenia ou com trombocitopenia devem ser submetidos a avaliações hematológicas regulares.

Insuficiência Renal

Não coadministre pamidronato com outros bifosfonatos. Se forem utilizados outros agentes hipocalcemiantes juntamente com o pamidronato, pode desenvolver-se hipocalcemia significativa.

Os bifosfonatos, incluindo pamidronato dissódico, têm sido associados com toxicidade renal manifestada como deterioração da função renal e potencial insuficiência renal. A deterioração renal, progressão à insuficiência renal e diálise foram reportados em doentes após a dose inicial ou após uma dose única de pamidronato dissódico. No caso de uma deterioração da função renal durante a terapêutica com pamidronato, a perfusão deve ser interrompida. A deterioração da função renal (incluindo insuficiência renal) foi reportada após tratamento prolongado com Pamidronato em doentes com mieloma múltiplo. Contudo, a progressão da doença subjacente e/ou as complicações concomitantes estavam também presentes e, portanto, não foi provada uma relação causal com o pamidronato. Devido ao risco de deterioração da função renal clinicamente significativa, que pode progredir para insuficiência renal, as doses individuais de pamidronato dissódico não devem exceder 90 mg, e o tempo de perfusão recomendado deve ser observado (ver secção 4.2. Posologia e modo de administração).

Pamidronato dissódico é excretado intacto principalmente através dos rins (ver secção 5.2. Propriedades farmacocinéticas); assim o risco de reações adversas renais pode estar aumentado em doentes com insuficiência renal.

O pamidronato dissódico não deve ser administrado a doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min), exceto no caso de perigo de vida em que o tumor induziu uma hipercalcemia, e em que os benefícios superam os potenciais riscos. Nestes casos, o pamidronato deve ser utilizado com precaução e a função renal cuidadosamente monitorizada.

Os doentes devem ser submetidos a avaliações dos parâmetros clínicos, laboratoriais (creatinina sérica e azoto ureico sanguíneo; BUN) e da função renal previamente a cada dose

de pamidronato dissódico, especialmente os que recebem frequentemente perfusões de pamidronato durante um período de tempo prolongado e aqueles com doença renal prévia ou com uma predisposição para compromisso renal (por exemplo, doentes com mieloma múltiplo e/ou hipercalcemia induzida por tumores). O equilíbrio dos fluidos (débito urinário, peso diário) também deve ser cuidadosamente monitorizado.

Insuficiência hepática

Não foram feitos estudos com pamidronato em doentes com insuficiência hepática grave, pelo que não existem recomendações específicas para esta população de doentes (ver 4.2 Posologia e modo de administração).

Suplementos de cálcio e vitamina D

Na ausência de hipercalcemia, doentes com metástases ósseas predominantemente líticas ou mieloma múltiplo, que podem sofrer de deficiência em cálcio ou vitamina D, devem receber suplementos orais de cálcio e vitamina D de forma a minimizar o risco de hipocalcemia.

Osteonecrose da mandíbula

Foi notificada osteonecrose da mandíbula (ONM) pouco frequentemente em ensaios clínicos e após comercialização em doentes a receber pamidronato.

O início do tratamento ou de um novo ciclo de tratamento deverá ser adiado em doentes com lesões de tecidos moles não cicatrizadas na boca, exceto em situações de emergência médica.

Recomenda-se um exame dentário com odontologia preventiva adequada e uma avaliação individual do benefício-risco previamente ao tratamento com bifosfonatos em doentes com fatores de risco concomitantes.

Devem ser considerados os seguintes fatores de risco aquando da avaliação do risco individual de desenvolvimento de ONM:

- Potência do bifosfonato (risco mais elevado para compostos muito potentes), via de administração (risco mais elevado para administração parentérica) e dose cumulativa de bifosfonato
- Cancro, comorbilidades (por exemplo, anemia, coagulopatias, infeção), tabagismo
- Terapêuticas concomitantes: quimioterapia, inibidores de angiogénese (ver secção 4.5), radioterapia do pescoço e cabeça, corticosteroides
 - História de doença dentária, higiene oral deficiente, doença periodontal, procedimentos dentários invasivos (por exemplo, extrações dentárias) e próteses com encaixe deficiente

Todos os doentes deverão ser incentivados a manter uma boa higiene oral, a serem submetidos a exames dentários de rotina e a comunicarem imediatamente quaisquer sintomas orais, como mobilidade dentária, dor ou inchaço, ou não cicatrização de feridas ou supuração durante o tratamento com Pamidran. Durante o tratamento, só deverão ser realizados procedimentos dentários invasivos após avaliação cuidadosa e devem ser evitados quando próximos à administração de pamidronato.

Em doentes que desenvolvam osteonecrose da mandíbula, durante o tratamento com bifosfonatos, a cirurgia dentária poderá exacerbar a condição. Para os doentes que necessitem de procedimentos dentários não existem dados disponíveis sugestivos de que a descontinuação do tratamento com bifosfonatos reduza o risco de osteonecrose da mandíbula.

O plano de monitorização para os doentes que desenvolvem ONM deverá ser definido em estreita colaboração entre o médico responsável prescritor e um dentista ou cirurgião oral com experiência em ONM.

Deverá ser considerada a interrupção temporária do tratamento com pamidronato até resolução da condição e até os fatores de risco reduzidos quando possível.

Osteonecrose do canal auditivo externo

Têm sido notificados casos de osteonecrose do canal auditivo externo com bifosfonatos, principalmente em associação com terapêutica a longo prazo. Os possíveis fatores de risco para a osteonecrose do canal auditivo externo incluem a utilização de esteroides e quimioterapia e/ou fatores de risco locais como infecção ou trauma. A possibilidade de osteonecrose do canal auditivo externo deve ser considerada em doentes em tratamento com bifosfonatos e que apresentem sintomas do ouvido, incluindo infecções crônicas do ouvido.

Dor musculoesquelética

Na experiência pós-comercialização, em doentes a tomar bifosfonatos foi reportada dor severa ou ocasionalmente incapacitante nos ossos, na articulação e/ou nos músculos. Contudo, estes relatórios são pouco frequentes. Esta categoria de medicamentos inclui o pamidronato dissódico para perfusão. O tempo que leva a ter sintomas varia desde o primeiro dia até vários meses depois de iniciar o medicamento. A maioria dos doentes sentiu alívio dos sintomas depois de interromper o tratamento. Um subgrupo teve recorrência dos sintomas quando exposto novamente ao mesmo medicamento ou outro bifosfonato.

Fraturas atípicas do fêmur

Foram notificadas fraturas femorais subtrocanterianas e diafisárias atípicas com o tratamento com bifosfonatos, principalmente em doentes a receber tratamento prolongado para a osteoporose. Estas fraturas transversas ou oblíquas curtas podem ocorrer em qualquer local ao longo do fêmur, desde imediatamente abaixo do pequeno trocanter até imediatamente acima da zona supracondiliana. Essas fraturas ocorrem após um traumatismo ligeiro, ou sem traumatismo, e alguns doentes sentem dor na coxa ou virilha, muitas vezes associadas às características imagiológicas de fraturas de esforço, semanas ou meses antes de apresentarem uma fratura femoral completa. As fraturas são muitas vezes bilaterais; portanto, o fêmur contralateral deve ser observado em doentes tratados com bifosfonatos que tenham sofrido uma fratura do eixo femoral. Também foi notificada cicatrização deficiente destas fraturas. Deve ser considerada a descontinuação da terapêutica com bifosfonatos em doentes com suspeita de uma fratura atípica do fêmur na sequência da avaliação do doente, com base numa avaliação risco/benefício individual.

Durante o tratamento com bifosfonatos os doentes devem ser aconselhados a notificar qualquer dor na coxa, anca ou virilha e qualquer doente que apresente estes sintomas deve ser avaliado relativamente a uma fratura de fêmur incompleta.

Não se recomenda a administração do pamidronato durante a gravidez.

Não existe experiência clínica na população pediátrica e adolescente (< 18 anos de idade).

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

O uso concomitante de outros bifosfonatos, outros agentes antihipercalemicos e calcitonina pode levar a hipocalcemia com sintomas clínicos associados (parestesia, tetania, hipotensão).

Em doentes com hipercalemia grave, o pamidronato foi associado com sucesso à calcitonina e à mitramicina para acelerar e potenciar o efeito hipocalcemiante.

Como o pamidronato se liga ao osso, pode interferir, teoricamente, com exames de cintigrafia óssea.

O pamidronato dissódico foi administrado simultaneamente com medicamentos antitumorais utilizados normalmente sem interações significativas.

É necessária precaução quando o pamidronato dissódico é utilizado com outros medicamentos potencialmente nefrotóxicos.

Recomenda-se precaução na administração do pamidronato com medicamentos antiangiogênicos, pois foi observado um aumento na incidência de ONM em doentes tratados concomitantemente com estes medicamentos.

Em doentes com mieloma múltiplo, o risco de disfunção renal pode estar aumentado quando pamidronato dissódico é usado em combinação com a talidomida.

4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de pamidronato em mulheres grávidas. Os estudos em animais, não demonstram nenhuma evidência que não possa existir efeito teratogênico.

A administração de pamidronato pode representar um risco para o feto/recém nascido através da sua ação farmacológica na homeostase cálcica. Quando administrado durante todo o período de gestação em animais, o pamidronato pode causar perturbações da mineralização óssea, especialmente nos ossos longos, causando deformações angulares. Desconhece-se qual o risco potencial para o ser humano; pelo que o pamidronato dissódico não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto nos casos de hipercalcemia com perigo de vida.

Amamentação

Uma experiência muito limitada indica níveis de leite materno de pamidronato abaixo do limite de deteção. Adicionalmente a biodisponibilidade oral é fraca, pelo que não é provável a absorção total de pamidronato por uma criança a amamentar. No entanto, devido a uma experiência extremamente limitada e ao potencial do pamidronato de ter um impacto importante na mineralização do osso, não é recomendada a amamentação durante o tratamento.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas

Deve advertir-se os doentes que pode ocorrer sonolência e/ou tonturas após a perfusão de pamidronato dissódico, circunstância na qual não devem conduzir, utilizar maquinaria potencialmente perigosa ou efetuar atividades que podem constituir um risco devido à diminuição do estado de alerta.

4.8. Efeitos indesejáveis

As reações adversas ao pamidronato dissódico são geralmente ligeiras e transitórias. As reações adversas mais frequentes são hipocalcemia assintomática, com sintomas do tipo gripal e febre ligeira (um aumento da temperatura corporal superior a 1°C 2°C que pode durar até 48 horas). Em geral, a febre desaparece de forma espontânea e não necessita de tratamento. Geralmente, as reações agudas do “tipo gripal” ocorrem apenas com a primeira perfusão de pamidronato. Uma hipocalcemia sintomática é comum. Também ocorre uma inflamação local dos tecidos moles no local da perfusão, especialmente com a dose mais elevada. A osteonecrose envolvendo fundamentalmente as mandíbulas tem sido pouco frequentemente notificada (ver secção 4.4. “Precauções”)

Estimativa da frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$); desconhecidos (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis).

As seguintes reações adversas foram reportadas de estudos clínicos e da experiência pós-comercialização com pamidronato.

Infeções e infestações:

Muito raras: Reativação de *Herpes simplex* e *Herpes zoster*

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Frequentes: Anemia, trombocitopenia, linfocitopenia

Muito raro: Leucopenia.

Doenças do sistema imunitário:

Pouco frequentes: Reações alérgicas, reações anafiláticas, broncospasmo (dispneia), edema (angioneurótico) de Quincke;

Muito raros: Choque anafilático

Doenças do metabolismo e nutrição:

Muito frequentes: Hipocalcemia, hipofosfatemia.

Frequentes: Hipocaliemia, hipomagnesemia

Muito raras: Hipercalemia, hipernatremia.

Doenças do sistema nervoso:

Frequentes: Hipocalcemia sintomática (parestesia, tetania) cefaleias, insônia, sonolência

Pouco frequentes: Convulsões, agitação, tonturas, letargia.

Muito raros: Confusão, alucinações visuais.

Desconhecidos: Pseudotumor do cérebro

Afeções oculares:

Frequentes: Conjuntivite

Pouco frequentes: Uveíte (irite, iridociclite)

Muito raros: Esclerite, episclerite, xantopsia.

Desconhecidos: Inflamação orbital

Afeções do ouvido e do labirinto:

Muito raros: Osteonecrose do canal auditivo externo (reação adversa de classe aos bifosfonatos).

Cardiopatias:

Muito Raros: falência do ventrículo esquerdo (dispneia, edema pulmonar), insuficiência cardíaca congestiva (edema) devida a sobrecarga de fluidos

Desconhecidos: Fibrilhação auricular.

Vasculopatias:

Frequentes: Hipertensão

Pouco frequentes: hipotensão,

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Muito raros: Síndrome de dificuldade respiratória do adulto, doença pulmonar intersticial

Doenças gastrointestinais:

Frequentes: Náuseas, vômitos, anorexia, dor abdominal, diarreia, obstipação, gastrite.

Pouco frequentes: Dispepsia.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Frequentes: Erupção cutânea

Pouco frequentes: Prurido

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conectivos:

Frequentes: Dor óssea transitória, artralgia, mialgia, dor generalizada.

Pouco frequentes: Câibras musculares, osteonecrose

Desconhecidos: Osteonecrose da mandíbula

Osteonecrose da mandíbula

Foram comunicados casos de osteonecrose (da mandíbula), predominantemente em doentes oncológicos tratados com medicamentos que inibem a reabsorção óssea, como Pamidran (ver seção 4.4). Muitos destes doentes estavam também em tratamento com quimioterapia, corticosteroides e tiveram sinais de infecção local, incluindo osteomielite. A maioria das notificações referiam-se a doentes oncológicos após extrações de dentes ou outras cirurgias dentárias.

Doenças renais e urinárias:

Pouco frequentes: Insuficiência renal aguda

Raros: Glomeruloesclerose focal e segmentar incluindo a variante colapsante, síndrome nefrótica.

Muito raros: hematúria, deterioração de doença renal pré-existente, distúrbios do túbulo renal, nefrite túbulo-intersticial, glomerulonefropatia.

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Muito frequentes: Febre e sintomas do tipo gripal algumas vezes acompanhados por mal-estar, calafrios, fadiga e afrontamentos

Frequentes: Reações no local de administração (dor, rubor, edema, endureção, flebite, tromboflebite)

Exames complementares de diagnóstico:

Frequentes: Aumento da creatinina sérica

Pouco frequentes: Testes da função hepática anormais, aumento da ureia sérica.

Muitos destes efeitos indesejáveis podem ter estado relacionados com a doença subjacente.

Quando os efeitos do ácido zoledrónico (4 mg) e pamidronato (90 mg) foram comparados num ensaio clínico, o número de efeitos adversos de fibrilhação auricular foi mais elevado no grupo do pamidronato (12/556, 2,2%) do que no grupo do ácido zoledrónico (3/563, 0,5%). Previamente, foi observado num ensaio clínico, na investigação de doentes com osteoporose pós-menopáusia, que os doentes tratados com ácido zoledrónico (5 mg) tiveram um aumento da taxa de efeitos adversos graves de fibrilhação auricular comparado com o placebo (1,3% comparado com 0,6%). O mecanismo que envolve a incidência aumentada de fibrilhação auricular no tratamento com o ácido zoledrónico e pamidronato é desconhecido.

Durante a fase pós-comercialização foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis (pouco frequentes): Casos de osteonecrose (fundamentalmente da mandíbula) principalmente em doentes oncológicos tratados com bifosfonatos. Muitos apresentaram sinais de infecções locais, incluindo osteomielite. A maioria das notificações referia-se a doentes oncológicos, os quais sofreram extrações dentárias ou outras cirurgias dentárias. A osteonecrose da mandíbula tem múltiplos fatores de risco bem documentados, incluindo o diagnóstico do cancro, terapêuticas concomitantes (por exemplo, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides) e

condições de comorbilidade (por exemplo, anemia, coagulopatias, infeção, doença oral pré-existente). Embora a causalidade não possa ser determinada, é prudente evitar a cirurgia dentária, já que a recuperação pode ser prolongada (ver secção 4.4). Os dados sugerem uma maior frequência de notificações de osteonecroses da mandíbula baseada em tumores tipo (cancro da mama avançado, mieloma múltiplo).

Durante a experiência pós-comercialização foram notificadas as seguintes reações (frequência raros):

Fraturas femorais subtrocanterianas e diafisárias atípicas (reação adversa da classe dos bifosfonatos).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pedem-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9. Sobredosagem

Não existe informação disponível sobre a sobredosagem com pamidronato.

Os doentes que receberam doses mais elevadas do que as recomendadas devem ser monitorizados cuidadosamente. No caso de hipocalcemia clinicamente significativa com parestesia, tetania e hipotensão, pode conseguir-se a sua reversão mediante uma perfusão de gluconato de cálcio. Não se espera que ocorra hipocalcemia aguda com pamidronato visto que os níveis do cálcio plasmático diminuem progressivamente durante vários dias após o tratamento.

5 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 9.6.2 Aparelho locomotor. Medicamentos que atuam no osso e no metabolismo do cálcio. Bifosfonatos

Código ATC: M05B A03

O pamidronato dissódico é um inibidor potente da reabsorção óssea osteoclástica. Liga-se fortemente aos cristais de hidroxiapatite e inibe a formação e dissolução destes cristais *in vitro*. A inibição da reabsorção óssea osteoclástica *in vivo* pode ser, pelo menos em parte, devida à ligação do medicamento ao mineral do osso.

O pamidronato suprime a entrada dos precursores osteoclásticos no osso. Contudo, o efeito antirreabsorção local e direto do bifosfonato ligado ao osso parece ser o modo de ação predominante *in vitro* e *in vivo*.

Estudos experimentais demonstraram que o pamidronato inibe a osteólise induzida por tumores quando é administrado antes ou na altura da inoculação ou transplante de células tumorais. As alterações bioquímicas que refletem o efeito inibidor do pamidronato dissódico, sobre a hipercalcemia induzida por tumores, são caracterizadas por uma diminuição do cálcio e do fosfato séricos e, secundariamente, por diminuição da excreção urinária do cálcio, fosfato e hidroxiprolina.

A hipercalcemia pode induzir uma depleção do volume do fluido extracelular e uma diminuição da taxa de filtração glomerular. Ao controlar a hipercalcemia, o pamidronato dissódico melhora a taxa de filtração glomerular e baixa os níveis elevados da creatinina sérica na maioria dos doentes.

Ensaio clínico, realizados em doentes com cancro da mama tratado por quimioterapia e com metástases predominantemente osteolíticas ou com mieloma múltiplo de estadio III com lesões osteolíticas associadas, demonstraram que o pamidronato dissódico preveniu ou retardou os efeitos relacionados com o esqueleto (hipercalcemia, fraturas, radioterapia, cirurgia dos ossos, compressão da medula espinal) e diminuiu a dor óssea.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Absorção:

O pamidronato dissódico é administrado por perfusão intravenosa. Por definição, a absorção está completa no fim da perfusão.

Distribuição:

As concentrações plasmáticas de pamidronato aumentam rapidamente após o início de uma perfusão e diminuem rapidamente quando a perfusão é interrompida. A semivida plasmática aparente é de cerca de 0,8 horas. As concentrações aparentes em estado de equilíbrio são, portanto, atingidas com perfusões com uma duração superior a cerca de 2-3 horas. As concentrações máximas plasmáticas de pamidronato de cerca de 10 nmol/ml são atingidas após uma perfusão intravenosa de 60 mg, administrados durante 1 hora, e a depuração plasmática aparente é de cerca de 180 ml/min.

Em animais e no homem, uma percentagem equivalente à dose é retida no organismo após cada dose de pamidronato dissódico. Assim, a acumulação de pamidronato no osso não é limitada pela capacidade e depende somente da dose cumulativa total administrada. A percentagem de pamidronato circulante ligado às proteínas plasmáticas é relativamente baixa (cerca de 54%) e aumenta quando as concentrações do cálcio estão patologicamente elevadas.

Eliminação:

O pamidronato não parece ser eliminado por biotransformação. Após uma perfusão intravenosa, cerca de 20-55 % da dose é recuperada na urina em 72 horas sob a forma de pamidronato inalterado. No intervalo de tempo dos estudos experimentais, a fração restante da dose é retida no organismo. A percentagem da dose retida no organismo é independente da dose (intervalo de 15-180 mg) e do ritmo de perfusão (intervalo de 1,25-60 mg/h). A partir da eliminação urinária do pamidronato podem observar-se duas fases de decomposição com semividas aparentes de cerca de 1,6 e 27 horas. A depuração renal aparente é de cerca de 54 ml/min e verifica-se uma tendência para a depuração renal estar correlacionada com a depuração da creatinina.

Características em doentes:

Em doentes com compromisso da função renal (incluindo aqueles com compromisso renal grave), não foi comunicada acumulação plasmática de pamidronato que produzisse efeitos clínicos secundários. Portanto, não se considera necessária qualquer redução da posologia em doentes com qualquer grau de compromisso renal (contudo, a experiência com pamidronato em doentes com compromisso renal grave é limitada (ver 4.4. “Advertências e precauções especiais de utilização” 4.2 “Posologia e modo de administração”)).

Um estudo farmacocinético conduzido em doentes oncológicos não apresentou diferenças em termos de AUC do pamidronato entre os doentes com função renal normal e doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Nos doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min), a AUC do pamidronato foi aproximadamente 3 vezes superior à dos doentes com a função renal normal (depuração da creatinina > 90 ml/min).

Estudos farmacocinéticos indicam que não são necessários ajustes posológicos em doentes com qualquer grau de compromisso renal. Contudo, até se obter mais experiência, recomenda-se uma taxa de perfusão máxima de 22 mg/hora nos doentes com compromisso renal.

A depuração hepática e metabólica do pamidronato não é significativa. Portanto, não se prevê que um compromisso da função hepática tenha influência sobre a farmacocinética do pamidronato dissódico. Por conseguinte, o pamidronato dissódico apresenta um baixo potencial para interações medicamentosas tanto a nível metabólico com a nível da ligação das proteínas (ver acima).

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Em ratos fêmea em gestação, o pamidronato demonstrou atravessar a placenta e acumular-se no osso fetal de forma similar ao observado em animais adultos. O pamidronato dissódico demonstrou aumentar o tempo de gestação e de parto em ratos, resultando num aumento da mortalidade das crias. Doses intravenosas elevadas em ratos fêmea em gestação, foram associadas a toxicidade materna, desenvolvimento anormal do feto (edema fetal e ossos curtos) e redução da ossificação. Estes efeitos foram provavelmente desencadeados por uma diminuição do nível de cálcio no soro materno. Apesar do aumento da taxa de reabsorção e redução da ossificação em coelhos fêmea em gestação após administração de dosagens intravenosas causando toxicidade materna, não foram observadas evidências de teratogenicidade.

Em estudos em animais com administração intravenosa, lesões tubulares renais foram o efeito indesejável mais notável e consistente do tratamento.

O pamidronato dissódico não apresentou efeitos carcinogénicos com base em estudos a longo prazo em ratos e ratinhos.

O pamidronato não apresentou atividade genotóxica em estudos de mutagénese.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Manitol,
Ácido Fosfórico,
Solução de Hidróxido de Sódio,
Água para preparações injetáveis.

6.2. Incompatibilidades

O pamidronato forma complexos com catiões bivalentes e não deve ser adicionado a soluções intravenosas que contêm cálcio.

6.3. Prazo de validade

3 anos

A estabilidade química e física durante o uso foi demonstrada em cloreto de Sódio a 0,9% e em glucose a 5%, durante 24 horas quando conservado a 2°- 8°C.

Sob o ponto de vista microbiológico, o medicamento diluído deve ser utilizado de imediato. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação durante o uso e as condições de conservação antes do uso, são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas entre 2°-8°C.

6.4. Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Após diluição – Ver 6.3

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Pamidran 3 mg/ml:

15 mg/5 ml – Caixa de cartão com 5 x frascos para injetáveis de 5 ml, em vidro transparente.

30 mg/10 ml – Caixa de cartão com 1 frasco para injetáveis de 10 ml, em vidro transparente.

Pamidran 6 mg/ml:

60 mg/10 ml – Caixa de cartão com 1 frasco para injetáveis de 10 ml, em vidro transparente.

Pamidran 9 mg/ml:

90 mg/10 ml – Caixa de cartão com 1 frasco para injetáveis de 10 ml, em vidro transparente

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6. Precauções especiais de eliminação

O concentrado da solução deve ser diluído antes da administração por perfusão. Para informação relativa à compatibilidade com as soluções de perfusão, ver secção 6.4 Precauções especiais de conservação.

A concentração de pamidronato dissódico na solução de perfusão não deve exceder 90 mg/250 ml.

Só devem ser utilizadas soluções límpidas e praticamente sem partículas.

Para utilização única. Toda a solução não utilizada deve ser eliminada.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
2740-271 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pamidran 3 mg/ml Concentrado para solução para perfusão
Nº de registo: 3967585 – 30 mg/10 ml, 1 frasco de vidro transparente tipo I
Nº de registo: 3967486 – 15mg/5 ml, 5 frascos de vidro transparente tipo I

Pamidran 6 mg/ml Concentrado para solução para perfusão
Nº de registo: 3967684 – 60 mg/10 ml, 1 frasco de vidro transparente tipo I

Pamidran 9 mg/ml Concentrado para solução para perfusão
Nº de registo: 3967783 – 90 mg/10 ml, 1 frasco de vidro transparente tipo I

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 11 abril 2002
Data da última renovação: 14 junho 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

10/2017