

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pamidronato Azevedos 15 mg Pó para perfusão
Pamidronato Azevedos 30 mg Pó para perfusão
Pamidronato Azevedos 60 mg Pó para perfusão
Pamidronato Azevedos 90 mg Pó para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

A substância activa é o pamidronato dissódico a 15 mg, 30 mg, 60 mg ou 90 mg em cada frasco para injectáveis.

Excipiente(s):

Pamidronato Azevedos contém 2,47 mg, 4,94 mg, 9,89 mg ou 14,84 mg de sódio (sob a forma de hidróxido de sódio), respectivamente.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução para perfusão.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de situações associadas com o aumento da actividade osteoclástica:

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

4.2 Posologia e modo de administração

Pamidronato Azevedos nunca deve ser administrado em bólus (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização). A solução reconstituída de Pamidronato Azevedos a partir da substância liofilizada em frasco para injectáveis deve ser diluída numa solução para perfusão isenta de cálcio (por ex. 0,9% cloreto de sódio ou 5% de glucose) e perfundida lentamente.

A taxa de perfusão não deve exceder 60 mg/h (1 mg/min.), e a concentração de Pamidronato Azevedos na solução de perfusão não deve ser superior a 90 mg/250 ml. Uma dose de 90 mg deve, normalmente, ser administrada em perfusão de 2 horas numa solução de perfusão de 250 ml. Contudo, em doentes com mieloma múltiplo e em doentes com hipercalemia induzida por tumores, é recomendado que não se excedam os 90 mg em 500 ml passado 4 horas.

A fim de reduzir ao mínimo as reacções locais na área da perfusão, a cânula deve ser inserida cuidadosamente numa veia relativamente grossa.

Adultos e idosos

Metástases ósseas predominantemente líticas e mieloma múltiplo.

A dose de Pamidronato Azevedos recomendada para o tratamento de metástases ósseas predominantemente líticas e mielomas múltiplos é de 90 mg, administrados em perfusão única com intervalos de quatro semanas.

Em doentes com metástases ósseas que recebam quimioterapia a intervalos de três semanas, o Pamidronato Azevedos de 90 mg também poderá ser administrado com intervalos de três semanas.

Hipercalcemia induzida por tumores

Recomenda-se que os doentes sejam re-hidratados com soro fisiológico, antes ou durante o tratamento.

A dose total de Pamidronato Azevedos a administrar durante um curso terapêutico depende dos níveis iniciais de cálcio sérico do doente. As directrizes a seguir referidas foram obtidas a partir de dados clínicos sobre os valores de cálcio não corrigidos. No entanto, doses dentro dos limites indicados são, também, aplicáveis para valores de cálcio corrigidos para proteínas ou albumina séricas em doentes re-hidratados.

Cálcio sérico inicial		Dose total recomendada
(mmol/l)	(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 Pamidronato Azevedos pode ser administrada, quer em perfusão única, quer em perfusões múltiplas, durante 2-4 dias consecutivos. A dose máxima por curso terapêutico é de 90 mg tanto para o curso inicial como para os cursos repetidos.

Observa-se, geralmente, uma descida significativa do cálcio sérico 24 - 48 h após a administração de Pamidronato Azevedos, atingindo-se habitualmente o valor normal decorridos 3 a 7 dias. Se não se atingir a normocalcemia durante esse período, poder-se-à administrar uma dose adicional. A duração da resposta pode variar de doente para doente e o tratamento pode ser repetido sempre que se verificar recorrência da hipercalcemia. A experiência clínica existente até à data sugere que a eficácia de Pamidronato Azevedos pode diminuir, à medida que aumenta o número de tratamentos.

Não foi estabelecida a duração adequada para o tratamento da osteoporose com bifosfonatos. A necessidade da continuação do tratamento deve ser reavaliada periodicamente de acordo com os benefícios e potenciais riscos de Pamidronato Azevedos em cada doente individualmente, particularmente após 5 ou mais anos de utilização.

Doença óssea de Paget

A dose total de Pamidronato Azevedos recomendada para um curso terapêutico é de 180-210 mg. Esta pode ser administrada quer em 6 doses unitárias de 30 mg uma vez por semana (dose total 180 mg), quer em 3 doses unitárias de 60 mg em semanas alternadas. Se forem utilizadas doses unitárias de 60 mg, recomenda-se começar o tratamento com uma dose inicial de 30 mg (dose total 210 mg).

Este regime, exceptuando a dose inicial, pode ser repetido após 6 meses até se verificar a remissão da doença, ou em caso de recorrência.

Insuficiência renal

Pamidronato Azevedos não deve ser administrado a doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min), excepto em casos de hipercalcemia induzida por tumor que envolvam risco de vida e em que o benefício compense o potencial risco.

Tal como com outros bifosfonatos intravenosos, recomenda-se monitorização renal, por exemplo, medição da creatinina sérica antes da administração de cada dose de Pamidronato Azevedos. Em doentes a receber Pamidronato Azevedos para o tratamento de metástases ósseas e que mostrem evidência de deterioração da função renal, o tratamento com Pamidronato Azevedos 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.

Um estudo farmacocinético em doentes com cancro e função renal normal ou insuficiente indicou que não é necessário um ajuste da dose em doentes com insuficiência renal ligeira (depuração da creatinina 61-90 ml/min.) a moderada (depuração da creatinina 30-60 ml/min). Nestes doentes, a taxa de perfusão não deve exceder 90 mg/4h (aproximadamente 20-22 mg/h).

Crianças

Não existe experiência clínica com Pamidronato Azevedos em crianças.

Deve ser fornecido o folheto informativo do medicamento e cartão lembrete do doente aos doentes tratados com Pamidronato Azevedos.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade conhecida ao pamidronato dissódico ou a outros bifosfonatos ou a qualquer um dos excipientes de Pamidronato Azevedos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências

Pamidronato Azevedos não deve ser administrado em bólus, mas deve sempre ser diluído e administrado em perfusão intravenosa lenta (ver secção 4.2 Posologia e modo de administração).

Os bifosfonatos, incluindo Pamidronato Azevedos, têm sido associados com toxicidade renal manifestada como deterioração da função renal e potencial insuficiência renal.

Devido ao risco de deterioração da função renal clinicamente significativa, que pode progredir para insuficiência renal, as doses individuais de Pamidronato Azevedos não devem exceder 90 mg, e o tempo de perfusão recomendado deve ser observado (ver secção 4.2. Posologia e modo de administração).

Tal como outros bifosfonatos intravenosos, recomenda-se monitorização renal, por exemplo, medição da creatinina sérica antes da administração de cada dose de Pamidronato Azevedos. Em doentes a receber Pamidronato Azevedos para o tratamento de metástases ósseas deve-se suspender o tratamento com Pamidronato Azevedos em caso de deterioração da função renal (ver secção 4.2. Posologia e modo de administração).

Pamidronato Azevedos não deve ser administrado juntamente com outros bifosfonatos uma vez que os seus efeitos combinados não foram investigados.

Foi relatada osteonecrose do maxilar em doentes com cancro tratados com regimes terapêuticos que incluíam bifosfonatos. A maioria destes doentes estava também em tratamento com quimioterapia e corticosteróides. A maioria dos casos relatados foi associada a procedimentos dentários, tais como extracção dentária. Muitos doentes apresentavam sinais de infecção local incluindo osteomielite.

Em doentes com factores de risco concomitantes (por ex. cancro, quimioterapia, corticosteróides, higiene dentária deficientes), deverá considerar-se a realização de exame dentário com odontologia preventiva apropriada previamente ao tratamento com bifosfonatos.

Durante o tratamento, estes doentes deverão evitar procedimentos dentários invasivos, se possível. Em doentes que desenvolvam osteonecrose do maxilar durante o tratamento com bifosfonatos, a cirurgia dentária poderá exacerbar a situação. Caso seja necessário tratamento dentário, não há dados disponíveis sugestivos de que a interrupção do tratamento com bifosfonatos reduza o risco de osteonecrose do maxilar. O plano terapêutico de cada doente deverá ser executado com base na avaliação clínica do médico e de acordo com a avaliação benefício-risco individual.

Osteonecrose da mandíbula

Foi comunicada osteonecrose da mandíbula (ONM) pouco frequente em ensaios clínicos e no contexto de pós-autorização de introdução no mercado 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 abertos não cicatrizados na boca, exceto em situações de emergência médica.

Recomenda-se um exame dentário adequado realizado no contexto de medicina dentária preventiva e uma avaliação de benefício-risco individual antes do tratamento com bifosfonatos em doentes com factores de risco concomitantes.

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

- A concentração do bifosfonato (risco mais elevado para compostos altamente concentrados), via de administração (risco mais elevado para administração parenteral) e dose cumulativa de bifosfonato
- Cancro, condições co-mórbidas (por exemplo, anemia, coagulopatias, infeção), hábitos tabágicos
- Terapêuticas concomitantes: quimioterapia, inibidores de angiogénese (ver secção 4.5), radioterapia no pescoço e cabeça, corticosteroides
- História de doença dentária, higiene oral deficiente, doença periodontal, procedimentos dentários invasivos (por exemplo, extrações de dentes) e próteses com encaixe deficiente

Todos os doentes deverão ser incentivados a manter uma boa prática de higiene oral, a serem submetidos a acompanhamentos dentários de rotina e a comunicarem quaisquer sintomas orais, como mobilidade dentária, dor ou inchaço, e a não cicatrização de aftas ou secreções durante o tratamento com Pamidronato Azevedos. Enquanto estiverem em tratamento, só deverão ser realizados procedimentos dentários invasivos após consideração ponderada e devem ser evitados quando próximos à administração de pamidronato.

Para os doentes que desenvolverem osteonecrose da mandíbula, enquanto em terapêutica com bifosfonato, a cirurgia dentária poderá exacerbar a condição. Para os doentes que necessitem de procedimentos dentários não existem dados disponíveis para sugerir se a descontinuação do tratamento com bifosfonato reduz o risco de osteonecrose da mandíbula.

O plano de tratamento para os doentes que desenvolverem ONM deverá ser definido em estreita colaboração entre o médico responsável pelo tratamento e um dentista ou cirurgião oral com conhecimento da ONM.

Deverá ser considerada a interrupção temporária do tratamento com pamidronato até resolução da condição e até os fatores de risco que contribuem para a mesma estarem tão mitigados quanto possível.

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 infeção 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 infeções crónicas do ouvido.

Pamidronato Azevedos

-contêm menos do que 23 mg de sódio por frasco, ou seja, são praticamente “isentos de sódio”.

Precauções

Os parâmetros metabólicos relacionados com hipercalcemia incluindo o cálcio e fosfato séricos, devem ser monitorizados após o início do tratamento com Pamidronato Azevedos. Doentes que sofreram cirurgias da tiróide podem ser particularmente susceptíveis de desenvolver hipocalcemia devido a um hipoparatiroidismo relativo.

Doentes que recebem perfusões frequentes de Pamidronato Azevedos durante um período de tempo prolongado, especialmente aqueles com doença renal pré-existente ou uma pré-disposição para insuficiência renal (por exemplo, doentes com mieloma múltiplo e/ou hipercalcemia induzida por tumores), devem fazer avaliações periódicas dos parâmetros laboratoriais e clínicos padrão da função renal antes de cada dose de Pamidronato Azevedos.

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

Foi observada deterioração da função renal (incluindo insuficiência renal) depois de tratamentos prolongados com Pamidronato Azevedos em doentes com mieloma múltiplo.

Nos doentes com patologias cardíacas, especialmente os idosos, uma sobrecarga salina adicional pode precipitar a insuficiência cardíaca (insuficiência ventricular esquerda ou insuficiência cardíaca congestiva). A febre (sintomas tipo gripal) pode, também, contribuir para esta deterioração.

Os doentes com doença óssea de Paget, que podem sofrer de deficiências em cálcio ou vitamina D, devem receber suplementos orais de cálcio e vitamina D de maneira a minimizar o risco de hipocalcemia

Fracturas atípicas do fémur Foram notificadas fracturas femorais subtrocantericas e diafisárias atípicas com o tratamento com bisfosfonatos, principalmente em doentes a receber tratamento prolongado para a osteoporose. Estas fracturas transversas ou oblíquas curtas podem ocorrer em qualquer local ao longo do fémur, desde imediatamente abaixo do pequeno trocanter até imediatamente acima da zona supracondiliana. Essas fracturas ocorrem após um traumatismo ligeiro, ou sem traumatismo, e alguns doentes sentem dor na coxa ou virilha, muitas vezes associadas às características imagiológicas de fracturas de esforço, semanas ou meses antes de apresentarem uma fractura femoral completa. As fracturas são muitas vezes bilaterais; portanto o fémur contra-lateral deve ser observado em doentes tratados com bisfosfonatos que tenham sofrido uma fractura do eixo femoral. Também foi notificada cicatrização deficiente destas fracturas. Deve ser considerada a descontinuação da terapêutica com bifosfonatos em doentes com suspeita de uma fractura atípica do fémur 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 fractura de fémur incompleta.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

O pamidronato tem sido administrado concomitantemente com outros medicamentos anti-tumorais comuns sem que tenham ocorrido interacções.

O pamidronato tem sido utilizado em associação com a calcitonina, em doentes com hipercalcemia grave, dando origem a um efeito sinérgico que se traduz por uma descida mais rápida do cálcio sérico.

Devem ser tomadas precauções quando Pamidronato Azevedos é usado com outros medicamentos potencialmente nefrotóxicos.

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

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

4.6 Gravidez e aleitamento

Na experimentação animal, o pamidronato não revelou potencial teratogénico nem afectou a capacidade geral de reprodução ou a fertilidade. Nos ratos, o parto prolongado e a taxa reduzida de sobrevivência das crias foram, provavelmente, causados por um decréscimo nos níveis do cálcio sérico materno. Em ratas prenhes, verificou-se que o pamidronato atravessa a barreira placentária e acumula-se nos ossos dos fetos de forma idêntica à observada em animais adultos. Não existe experiência clínica relativa ao uso do pamidronato na mulher grávida. Por conseguinte, dever-se-à evitar a administração de Pamidronato Azevedos no decurso da gravidez, salvo nos casos de hipercalcemia com perigo de vida.

Um estudo efectuado em ratos lactantes demonstrou que o pamidronato passa para o leite. Assim, as mães submetidas a um tratamento com Pamidronato Azevedos não devem amamentar os seus filhos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes devem ser advertidos de que, em casos raros, pode ocorrer sonolência e/ou vertigem após a perfusão de Pamidronato Azevedos, pelo que devem abster-se de conduzir, utilizar máquinas potencialmente perigosas, ou dedicar-se a outras actividades que possam tornar-se arriscadas devido a uma capacidade de resposta diminuída.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis do Pamidronato Azevedos são, geralmente, ligeiros e transitórios. Os efeitos indesejáveis mais comuns são hipocalcemia assintomática e febre (um aumento da temperatura corporal de 1-2°C) que se manifestam, tipicamente, durante as primeiras 48 horas de perfusão. A febre em geral, desaparece espontaneamente, não requerendo tratamento. Estimativa da frequência: Muito frequentes ($> 1/10$), frequentes ($> 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($> 1/1.000, < 1/100$), raros ($> 1/10.000, < 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), incluindo comunicações isoladas

Infecções

Muito raros: reactivação de Herpes simplex, reactivação de Herpes zooster

Doenças do sangue e do sistema linfático

Frequentes: anemia, trombocitopenia, linfocitopenia.

Muito raros: leucopenia.

Doenças do sistema imunitário

Pouco frequentes: reacções alérgicas incluindo reacções anafilactoides, broncospasmos, dispneia, edema de Quincke (angioneurótico).

Muito raro: choque anafilático.

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: hipocalcemia sintomática (parestesias, tetania), cefaleias, insónias, sonolência.

Pouco frequentes: convulsões, agitação, tonturas, letargia.

Muito raros: confusão, alucinações visuais.

Afecções oculares

Frequentes: conjuntivite.

Pouco frequentes: uveíte (irite, iridociclite).

Muito raros: esclerite, episclerite, xantopsia.

Cardiopatias

Frequentes: hipertensão.

Pouco frequentes: hipotensão.

Muito raros: insuficiência ventricular esquerda (dispneia, edema pulmonar), insuficiência cardíaca congestiva (edema) devido a excesso de fluidos.

Doenças gastrointestinais

Frequentes: náuseas, vômitos, anorexia, dor abdominal, diarreia, obstipação, gastrite.
Pouco frequentes: dispepsia.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Frequentes: rash.
Pouco frequentes: prurido.

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos
Frequentes: dor óssea transitória, artralgia, mialgia, dor generalizada.
Pouco frequentes: câimbras musculares.
Frequência desconhecida: Osteonecrose da mandíbula.

Osteonecrose da mandíbula

Foram comunicados casos de osteonecrose (da mandíbula), predominantemente em doentes cancerosos tratados com medicamentos que inibem a reabsorção óssea, como Pamidronato Azevedos (ver secção 4.4). Muitos destes doentes estavam também a receber quimioterapia e corticosteroides e tiveram sinais de infeção local, incluindo osteomielite. A maioria dos casos refere-se a doentes de cancro após extrações de dentes ou outras cirurgias dentárias.

Doenças renais e urinárias

Pouco frequentes: insuficiência renal aguda.

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

Muito raros: deterioração de doença renal pré-existente, hematúria.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: febre e sintomas do tipo gripal por vezes acompanhados de mal-estar, fadiga e afrontamentos.

Frequentes: reacções no local da perfusão (dor, vermelhidão, inchaço, induração, flebite, tromboflebite).

Alterações bioquímicas

Muito frequentes: hipocalcemia, hipofosfatemia.

Frequentes: hipocaliemia, hipomagnesiemia, aumento da creatinina sérica.

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

Muito raros: hipercaliemia, hipernatremia.

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

Pós-comercialização:

Foram relatados casos muito raros de osteonecrose (principalmente no maxilar) em doentes tratados com bifosfonatos. Muitos dos doentes tinham sinais de infeção local incluindo osteomielite. A maioria dos relatos, após extração dos dentes ou outro tipo de cirurgia dentária, estão associados a doentes com cancro. A osteonecrose do maxilar tem múltiplos factores de risco bem documentados, incluindo diagnóstico de cancro, tratamentos concomitantes (por ex., quimioterapia, radioterapia, corticosteróides) e situações de co-morbilidade (por ex., anemia, coagulopatia, infeção, doença oral pré-existente). Apesar da causalidade não poder ser determinada, será prudente evitar a cirurgia dentária, uma vez que a recuperação poderá ser prolongada (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Durante a experiência pós-comercialização foram notificadas as seguintes reacções (frequência raros): Fracturas femorais subtrocantericas e diafisarias atípicas (reacção adversa da classe dos bifosfonatos).

Muitos destes efeitos indesejáveis podem ter sido correlacionados com a doença subjacente.

Quando os efeitos do zoledronato (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 zoledronato (3/563, 0,5%). Previamente, foi observado num ensaio clínico, na investigação de pacientes com osteoporose pós-menopáusia, que os pacientes tratados com zoledronato (4 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 zoledronato e pamidronato é desconhecido.

4.9 Sobredosagem

Os doentes submetidos a doses superiores à dose recomendada devem ser cuidadosamente monitorizados. No caso de se verificar hipocalcemia com parestesias, tetania e hipotensão clinicamente relevantes, esta situação poderá ser revertida pela perfusão de gluconato de cálcio.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Código ATC: M05B A03

O pamidronato dissódico, a substância activa de Pamidronato Azevedos, é um potente inibidor da reabsorção óssea induzida pelos osteoclastos. Apresenta uma forte ligação aos cristais de hidroxiapatite e inibe a formação e dissolução destes cristais in vitro. In vivo, a inibição da reabsorção óssea osteoclástica pode ser, pelo menos parcialmente, resultante da ligação do medicamento ao mineral ósseo.

O pamidronato dissódico impede o acesso dos precursores dos osteoclastos ao osso e a sua transformação subsequente em osteoclastos maduros de reabsorção. Contudo, o efeito anti-reabsorção local e directo de bifosfonato ligado ao osso parece ser o modo predominante de acção in vitro e in vivo.

Estudos experimentais demonstraram que o pamidronato dissódico inibe a osteólise induzida por tumores, quando administrado antes ou no momento da inoculação ou do transplante de células tumorais. As alterações bioquímicas, que reflectem o efeito inibidor do pamidronato sobre a hipercalcemia induzida por tumores, caracterizam-se por uma descida do cálcio e fosfato séricos e, numa fase secundária, por uma diminuição da excreção urinária de cálcio, fosfato e hidroxiprolina.

A hipercalcemia pode induzir uma depleção do volume do fluido extracelular e uma redução da taxa de filtração glomerular (TFG). O controlo da hipercalcemia induzido pelo pamidronato melhora a TFG e reduz os níveis de creatinina sérica elevados, na maioria dos doentes.

Ensaio clínico em doentes com metástases ósseas predominantemente líticas ou mieloma múltiplo demonstraram que o pamidronato preveniu ou retardou fenómenos relacionados com o esqueleto (hipercalcemia, fracturas, radioterapia, cirurgias ósseas, compressão da espinal-medula) e diminuiu as dores ósseas. Quando usado em combinação com tratamento anticanceroso usual, o pamidronato induz um abrandamento da progressão das metástases ósseas. Adicionalmente, as metástases ósseas osteolíticas, que demonstraram ser refractárias aos tratamentos citotóxicos e hormonais, podem apresentar provas radiológicas de estabilização da doença ou esclerose.

A doença óssea de Paget, que se caracteriza por áreas locais de aumento de reabsorção e formação ósseas, com alterações qualitativas na remodelação óssea, responde bem ao tratamento com pamidronato. A remissão clínica e bioquímica da doença tem sido demonstrada por cintigrafia óssea, por diminuição na hidroxiprolina urinária e a fosfatase alcalina sérica, e por melhoria sintomática.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Características gerais

O pamidronato tem uma forte afinidade para os tecidos calcificados, e não se observa uma eliminação total do pamidronato do organismo dentro do período dos estudos experimentais. Os tecidos calcificados são, por conseguinte, considerados como local de eliminação aparente.

Absorção

O pamidronato dissódico administra-se por perfusão intravenosa. Por definição, a absorção é completa no final da perfusão.

Distribuição

As concentrações plasmáticas de pamidronato aumentam rapidamente após o início de uma perfusão e diminuem rapidamente quando cessa a perfusão. A semi-vida aparente no plasma é de cerca de 0,8 horas. As concentrações aparentes no estado de equilíbrio atingem-se, assim, com perfusões de duração de mais cerca de 2-3 horas. Concentrações plasmáticas máximas de cerca de 10 nmol/ml de pamidronato atingem-se após perfusão intravenosa de 60 mg administrada durante 1 hora.

Nos animais e no ser humano, uma percentagem similar da dose é retida no organismo após cada administração de pamidronato dissódico. Assim, a acumulação de pamidronato no osso não é limitada pela capacidade e está dependente apenas da dose cumulativa total administrada.

A percentagem de pamidronato em circulação ligado às proteínas plasmáticas é relativamente baixa (cerca de 54%), e aumenta quando as concentrações de cálcio são patologicamente elevadas.

Eliminação

O pamidronato não parece ser eliminado por biotransformação. Após uma perfusão intravenosa, cerca de 20-55% da dose é excretada na urina, dentro de 72 horas, na forma de pamidronato inalterado. Dentro do período de estudos experimentais, a fracção restante da dose é retida no organismo. A percentagem da dose retida no organismo é independente tanto da dose (entre 15 e

180 mg) como da taxa de perfusão (entre 1,25 e 60 mg/hora). A eliminação do pamidronato na urina é biexponencial, com tempos de semi-vida aparentes de cerca de 1,6 e 27 horas.

A depuração plasmática total aparente é cerca de 180 ml/min., e a depuração renal aparente é cerca de 54 ml/min. Existe uma tendência para a depuração renal do pamidronato se correlacionar com a depuração da creatinina.

Características nos doentes

A depuração hepática e metabólica do pamidronato é insignificante. Desta forma, Pamidronato Azevedos revela um pequeno potencial para interacções medicamentosas, tanto a nível metabólico como a nível da ligação às proteínas (ver acima).

Insuficiência renal

Um estudo farmacocinético em doentes com cancro não mostrou diferenças nos valores de AUC de pamidronato entre doentes com função renal normal ou doentes com insuficiência renal ligeira a moderada. Em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min.), os valores de AUC de pamidronato foram aproximadamente 3 vezes superiores aos dos doentes com função renal normal (depuração da creatinina > 90 ml/min.).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade do pamidronato caracteriza-se por efeitos directos (citotóxicos) nos órgãos com irrigação sanguínea abundante, nomeadamente os rins após exposição intravenosa. O composto não é mutagénico e não parece ter potencial carcinogénico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hidróxido de sódio, manitol e ácido fosfórico concentrado para ajuste de pH.

6.2 Incompatibilidades

Estudos com frascos de vidro, bem como bolsas de perfusão de polivinil e polietileno (pré-cheias com solução de cloreto de sódio a 0,9% p/v ou solução de 5% p/v de glucose) não mostraram incompatibilidades com o pamidronato.

Para evitar potenciais incompatibilidades, as soluções reconstituídas de Pamidronato Azevedos devem ser diluídas com solução de cloreto de sódio a 0,9% p/v ou solução de 5% p/v de glucose.

As soluções reconstituídas de Pamidronato Azevedos não devem ser misturadas com soluções contendo cálcio tais como solução de Ringer.

6.3 Prazo de validade

Embalagem fechada: 3 anos.

Após reconstituição: 24 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Para a embalagem fechada: Não conservar acima de 30°C.

Após reconstituição: Conservar no frigorífico a temperatura entre 2°C - 8°C.

A solução reconstituída é química e fisicamente estável durante 24 horas à temperatura ambiente. No entanto de um ponto de vista microbiológico, é preferível utilizar o produto imediatamente após reconstituição asséptica e diluição.

Se não utilizado imediatamente, a duração e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade da entidade preparadora. O tempo total entre a reconstituição, diluição, conservação no frigorífico entre (2°C - 8°C) e o final da administração não deve exceder 24 horas.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pamidronato Azevedos, Pó para solução para perfusão, nas dosagens de 15 mg, 30 mg, 60 mg e 90 mg de pamidronato dissódico, apresenta-se em frascos para injectáveis de vidro Tipo I, incolor, com 10 ml de capacidade, tampa de borracha de bromobutilo e cápsula de alumínio (flip-cap).

Pamidronato Azevedos, encontra-se disponível em embalagens contendo 1 ou 6 frascos para injectáveis, com pó para solução para perfusão.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O pó dos frascos para injectáveis deve ser primeiramente dissolvido em água esterilizada para injectáveis, por ex. 15 mg em 5 ml, e 30 mg, 60 mg ou 90 mg em 15 ml. O pH da solução reconstituída é de 6,0-7,4. A solução reconstituída deve ser seguidamente diluída numa solução para perfusão isenta de cálcio (0,9% cloreto de sódio ou 5 % glucose) antes da administração. É importante que o pó esteja completamente dissolvido antes de a solução reconstituída servir para a diluição.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

LABORATÓRIOS AZEVEDOS - Indústria Farmacêutica, S.A.
Estrada Nacional 117-2, Alfragide
2614-503 Amadora
Portugal
Telefone: 214725900
Fax: 21 4725990
E-mail: azevedos@mail.telepac.pt

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

Pamidronato Azevedos 15 mg Pó para perfusão

N.º de registo: 5662499 – 1 frasco de pó para solução para perfusão, 15 mg, frasco para injectáveis de vidro tipo I

N.º de registo: 5662598 – 6 frascos de pó para solução para perfusão, 15 mg, frascos para injectáveis de vidro tipo I

Pamidronato Azevedos 30 mg Pó para perfusão

N.º de registo: 5662697 – 1 frasco de pó para solução para perfusão, 30 mg, frasco para injectáveis de vidro tipo I

N.º de registo: 5662796 – 6 frascos de pó para solução para perfusão, 30 mg, frascos para injectáveis de vidro tipo I

Pamidronato Azevedos 60 mg Pó para perfusão

N.º de registo: 5662895 – 1 frasco de pó para solução para perfusão, 60 mg, frasco para injectáveis de vidro tipo I

N.º de registo: 5662994 – 6 frascos de pó para solução para perfusão, 60 mg, frascos para injectáveis de vidro tipo I

Pamidronato Azevedos 90 mg Pó para perfusão

N.º de registo: 5663091 – 1 frasco de pó para solução para perfusão, 90 mg, frasco para injectáveis de vidro tipo I

N.º de registo: 5663190 – 6 frascos de pó para solução para perfusão, 90 mg, frascos para injectáveis de vidro tipo I

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

Data da primeira autorização: 21 de Novembro de 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO