



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO (DCI)

PAMIDRONATO DISODICO

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN O SITIO DE APLICACIÓN

INTRAVENOSO

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor de la resorción ósea.

Código ATC: M05B A 03

3.1. Farmacodinamia

El pamidronato de disodio es un potente inhibidor de la resorción ósea osteoclástica. Se une fuertemente a los cristales de hidroxapatita e inhibe la formación y disolución de estos cristales in vitro.

El pamidronato suprime el acceso de los precursores osteoclásticos al hueso y su subsiguiente transformación en osteoclastos maduros. Sin embargo, el efecto antiresorción local y directo del bisfosfonato unido a hueso parece ser el principal modo de acción in vitro e in vivo.

Cambios bioquímicos reflejan el efecto inhibidor de Pamidronato en la hipercalcemia inducida por tumor, estos cambios están caracterizados por una disminución en el fosfato y calcio séricos y secundariamente por reducción de la excreción urinaria de calcio, fosfato e hidroxiprolina.

La hipercalcemia puede causar una disminución de volumen del fluido extracelular y una reducción de la tasa de filtración glomerular. La hipercalcemia se controla con Pamidronato con lo que mejora la tasa de filtración glomerular y disminuye los niveles elevados de creatinina sérica en la mayoría de los pacientes.

En pacientes con metástasis óseas predominantemente líticas o con mieloma múltiple se ha demostrado que Pamidronato previene o retarda los sucesos relacionados con la estructura esquelética (hipercalcemia, fracturas, radioterapia, cirugía ósea o compresión de la médula espinal) y disminuye el dolor óseo. Cuando se utilizó en combinación con un tratamiento anticanceroso estándar, Pamidronato provocó un retraso en la progresión de la metástasis ósea. Además, las metástasis óseas osteolíticas, que han demostrado ser refractarias a la terapia citotóxica y hormonal pueden mostrar evidencias radiológicas de estabilización de la enfermedad o esclerosis.

La enfermedad ósea de Paget, que se caracteriza por áreas locales de resorción ósea aumentadas y deformación ósea con cambios cualitativos de remodelación ósea, responde bien al tratamiento con Pamidronato. La remisión clínica y





bioquímica de la enfermedad ha sido demostrada por escintigrafía ósea, disminuciones en hidroxiprolina urinaria y fosfatasa alcalina sérica y por una mejoría sintomática.

3.2. Farmacocinética

Absorción

El pamidronato de disodio al ser administrado por perfusión intravenosa, la absorción es completa al final de la perfusión.

Distribución

La vida media plasmática aparente del Pamidronato, es de 0.8 horas aproximadamente. Las concentraciones aparentes en estado estacionario se alcanzan, por tanto, con perfusiones de más de 2-3 horas de duración.

La acumulación de pamidronato en el hueso no está limitada por la capacidad, sino que depende sólo de la dosis total acumulativa administrada. El porcentaje de pamidronato circulante unido a proteínas plasmáticas es relativamente bajo (aprox. 54%) y aumenta cuando las concentraciones de calcio son patológicamente elevadas.

Eliminación

Pamidronato se elimina casi exclusivamente por vía renal. Tras una perfusión intravenosa un 20-55% de la dosis se recupera en orina en el plazo de 72 horas como pamidronato inalterado. La fracción remanente de la dosis es retenida en el organismo. El porcentaje de dosis retenida es independiente de la dosis (rango 15-180 mg) y de la velocidad de perfusión (rango 1.25-60 mg/h). La eliminación urinaria de pamidronato, es biexponencial, con vidas medias aparentes de 1.6 y 27 horas aproximadamente. El aclaramiento plasmático total aparente y el aclaramiento renal aparente tienen un aproximado de 180 y de 54 mL/min respectivamente. Existe una tendencia del aclaramiento renal de pamidronato a estar en correlación con el aclaramiento de creatinina.

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

El pamidronato no es mutagénico y no parece tener potencial cancerogénico.

En ratas y conejos se determinó que el pamidronato produce toxicidad materna y efectos embriofetales cuando se administra durante la organogénesis. El pamidronato puede atravesar la barrera placentaria en ratas y produce toxicidad en conejos y ratas preñadas, así como efectos embriofetales no teratogénicos en los fetos. Datos en animales sugieren que la absorción de bisfosfonatos en el hueso





fetal es mayor que en el hueso materno. Por lo tanto, existe un riesgo teórico de daño fetal (por ejemplo, anomalías esqueléticas u de otro tipo) si la mujer se queda embarazada después de completar un tratamiento con bisfosfonatos.

4. INDICACIONES

1. Tratamiento de la Hipercalcemia maligna,
2. Mieloma múltiple,
3. Enfermedad de Paget ósea con o sin hipercalcemia y
4. Osteoporosis en mujeres post-menopáusicas.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis

Debe ser administrado por infusión intravenosa lenta.

Adultos: Dosis Inicial: 15 - 60 mg/día en infusión endovenosa lenta, durante 1 a 4 horas, cada 3-4 semanas.

5.2. Dosis máxima: 90 mg/día.

5.3. Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal

Pamidronato no debe ser administrado a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min) excepto en caso de tumor inducido por hipercalcemia que amenace la vida del paciente cuando los beneficios superen los riesgos potenciales.

El ajuste de dosis no es necesario en la insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 61-90 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina 30-60 ml/min). En estos pacientes, la velocidad de perfusión no debe exceder los 90 mg/4h (aproximadamente 20-22 mg/h).

En pacientes que reciben el medicamento para metástasis óseas y que han mostrado evidencia de deterioro de la función renal, el tratamiento con pamidronato deberá ser aplazado hasta que la función renal vuelva a estar dentro del 10% del valor basal.

Insuficiencia hepática

No hay datos publicados para el uso de pamidronato en pacientes con insuficiencia hepática. Por lo tanto no se pueden dar recomendaciones sobre su uso en estos pacientes.





Niños y adolescentes (< 18 años)

No existe experiencia clínica con pamidronato en niños o adolescentes.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Pamidronato no debe inyectarse nunca en forma de bolo. La solución reconstituida debe diluirse en una solución para perfusión, libre de calcio (p.ej. cloruro sódico para perfusión al 0.9% o glucosa al 5%) y administrarse en perfusión lenta. La velocidad de perfusión no debe exceder nunca los 60 mg/h (1 mg/min), y la concentración de pamidronato en la solución para perfusión no debe exceder de 90 mg/250 mL. Normalmente se administrará una dosis de 90 mg durante 2 horas en 250 mL de solución de perfusión. Sin embargo, en pacientes con mieloma múltiple y en pacientes con hipercalcemia inducida por tumor, se recomienda no exceder 90 mg en 500 mL durante 4 horas.

Los pacientes deben ser correctamente rehidratados antes o durante la administración de Pamidronato.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Muy raras: Reactivación de herpes simple, reactivación de herpes zoster.

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Frecuentes: Anemia, trombocitopenia, linfocitopenia.

Muy raras: Leucopenia.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, gastritis.

Poco frecuentes: Dispepsia.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Insuficiencia renal aguda.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Raras: Glomerulosclerosis
focal segmentaria, síndrome
nefrótico.

Muy raras: Deterioro de enfermedad renal preexistente, hematuria.

Trastornos cardiovasculares

Frecuentes: Hipertensión.

Poco frecuentes: Hipotensión.

Muy raras: Insuficiencia ventricular izquierda (disnea, edema pulmonar), insuficiencia cardíaca congestiva (edema) debida a una sobrecarga de fluido.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Hipocalcemia sintomática (parestesia, tétanos), cefalea, insomnio, somnolencia.

Poco frecuente: Convulsiones, agitación, mareo, letargia.

Muy raras: Confusión, alucinaciones visuales.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Dolor óseo transitorio, artralgia, mialgia, dolor generalizado.

Poco frecuentes: Calambres musculares, osteonecrosis (principalmente de mandíbula)

Raras: Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Rash

Poco frecuentes: Prurito

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuente: Reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides, broncospasmo/disnea, edema de Quincke (angioneurótico).

Muy rara: Shock anafiláctico

Trastornos oculares

Frecuentes: Conjuntivitis

Poco frecuente: Uveítis (iritis, iridociclitis).

Muy raras: escleritis, episcleritis, xantopsia, inflamación de la órbita.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Muy frecuentes: Fiebre y síntomas similares a los de la gripe a veces acompañados de malestar, rigidez,

fatiga y sofocos.

Frecuentes: Reacciones en el lugar de perfusión (dolor, enrojecimiento, hinchazón, induración, flebitis, tromboflebitis).

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: hipocalcemia, hipofostatemia.

Frecuentes: hipocalcemia, hipomagnesemia, aumento de la creatinina sérica.

Poco frecuentes: pruebas de función hepática anormales, aumento de la urea en suero.

Muy raras: hipercalcemia, hipernatremia.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Pamidronato junto con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos, puede producir o empeorar la insuficiencia renal.

En pacientes con mieloma múltiple, el riesgo de disfunción renal puede aumentar si se administra Pamidronato en combinación con talidomida.

Como cualquier compuesto que afecte el metabolismo del calcio, debe ser usado con precaución en los pacientes que concomitantemente estén recibiendo anticoagulantes orales, hipoglucemiantes orales o compuestos que interactúan con el transporte de calcio iónico.

En las hipercalcémias, la administración concomitante de formulaciones conteniendo calcio o vitamina D, incluyendo calciferol, alfacalcidol o calcitriol, puede antagonizar los efectos del pamidronato.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Pamidronato debe administrarse siempre diluido como perfusión intravenosa lenta. Los pacientes deben ser evaluados antes de la administración de pamidronato para asegurar que están adecuadamente hidratados. Esto es especialmente importante en pacientes que reciben tratamiento con diuréticos.

Los parámetros metabólicos estándar relacionados con la hipercalcemia, tales como el calcio y fosfato séricos, deberán controlarse tras el inicio de la terapia con pamidronato.

Los pacientes sometidos a intervención de la glándula tiroides pueden ser especialmente propensos a desarrollar hipocalcemia debido al hipoparatiroidismo asociado.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

En pacientes con enfermedad cardíaca, de edad avanzada y pacientes con fiebre, una sobrecarga

adicional de solución salina puede provocar una insuficiencia cardíaca (insuficiencia ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca congestiva).

Los bisfosfonatos, incluyendo pamidronato, se han asociado a toxicidad renal que se manifiesta por un deterioro de la función renal e insuficiencia renal potencial. Se han observado casos de pacientes con deterioro renal, progresión a insuficiencia

renal y a diálisis después de las dosis iniciales, una única dosis o tras el tratamiento a largo plazo con pamidronato.

Se recomienda control de la función renal antes de cada administración de pamidronato. En ausencia de hipercalcemia, en pacientes con lisis ósea predominante o mieloma múltiple, con riesgo de déficit de calcio o vitamina D, y en los pacientes con enfermedad ósea de Paget, se debe administrar suplementos de calcio oral y vitamina D para minimizar el riesgo de hipocalcemia.

Se ha observado osteonecrosis de mandíbula (ONM) predominantemente en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos. Muchos de estos pacientes también recibían quimioterapia y corticosteroides. Muchos mostraron signos de infección local incluyendo osteomielitis.

En aquellos pacientes con factores de riesgo concomitantes (p.ej. cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, higiene bucal pobre) deberán mantener una buena higiene dental y realizar un examen dental preventivo, antes de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos.

Durante el tratamiento, si es posible, estos pacientes deben evitar procesos dentales invasivos. La cirugía dental puede agravar la situación en pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula durante la terapia con bisfosfonatos. No hay datos disponibles que indiquen si la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula en pacientes que precisen procesos dentales. La valoración clínica del médico, debe orientar sobre cómo proceder con cada paciente según la valoración individual de la relación beneficio-riesgo.

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bisfosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. Estas fracturas se producen después de un traumatismo mínimo o en ausencia de él y algunos pacientes tienen dolor en el muslo o en la ingle, a menudo asociado con imágenes características de fracturas por sobrecarga, semanas a meses antes de que se presente la fractura femoral completa. Las fracturas son generalmente bilaterales; por lo tanto, el fémur del lado opuesto debe ser examinado en los pacientes tratados con bisfosfonatos que hayan tenido una fractura de la diáfisis femoral. También se





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

ha notificado un bajo índice de consolidación de estas fracturas. Debe considerarse la interrupción del

tratamiento con bisfosfonatos, valorando de forma individualizada el balance beneficio/riesgo, en aquellos pacientes en los que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación.

Durante el tratamiento con bisfosfonatos debe advertirse a los pacientes que notifiquen cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle. En cualquier paciente que presente dichos síntomas deberá valorarse si existe una fractura de fémur incompleta.

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de dolor óseo, articular y muscular grave y ocasionalmente incapacitante, en pacientes que toman bisfosfonatos. Esta categoría de fármacos incluye pamidronato de disodio para perfusión. El tiempo hasta la aparición de los síntomas varió desde un día hasta varios meses tras el inicio del tratamiento. La mayor parte de los pacientes mejoró al suspender el tratamiento

8.2. Embarazo

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

En pacientes con hipersensibilidad conocida a pamidronato, a otros bisfosfonatos o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Insuficiencia renal, enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Una sobredosis de Pamidronato puede producir hipocalcemia que puede estar acompañada de parestesias, contracturas, tétanos, hipotensión.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

10.2. Tratamiento

Los pacientes que hayan recibido dosis mayores a las recomendadas deberán ser cuidadosamente monitorizados. En los casos de hipocalcemia clínicamente significativa acompañada de parestesia, tétanos e hipotensión, se pueden revertir con una perfusión de gluconato de calcio.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.
Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA.



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

