CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	PAMIDRONATO DISÓDICO 90 mg
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para solución inyectable por infusión IV
Fortaleza:	90 mg
Presentación:	Estuche por una ampolleta de vidrio incoloro y una ampolla de vidrio incoloro con 10 mL de diluyente.
Titular del Registro Sanitario, país:	FÁRMACO URUGUAYO S.A., Montevideo, Uruguay.
Fabricante, país:	FÁRMACO URUGUAYO S.A., Montevideo, Uruguay.
Número de Registro Sanitario:	M-09-010-M05
Fecha de Inscripción:	30 de enero de 2009
Composición:	
Cada ampolleta contiene:	
Pamidronato disódico (como Pamidronato disódico pentahidrato)	90,0 mg
Cada ampolleta de disolvente contiene:	
Agua para inyección csp.	10,0 mL
Manitol	375,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Inhibidor de la resorción ósea.

Hipercalcemia asociada a procesos neoplásicos.

Tratamiento de las condiciones asociadas con una actividad aumentada de los osteoclastos.

Metástasis ósea predominantemente lítica y mieloma múltiple.

Hipercalcemia inducida por tumor.

Enfermedad de Paget del hueso.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Pamidronato disódico o a otros bisfosfonatos, insuficiencia cardiaca y/o renal.

Precauciones:

Deben monitorearse los electrólitos séricos, el calcio y el fosfato después del inicio de la terapia con Pamidronato. Los pacientes que se han sometido a cirugía de tiroides pueden ser particularmente susceptibles a desarrollar hipocalcemia debido al relativo hipoparatiroidismo.

Los pacientes que reciben infusiones frecuentes de Pamidronato durante un periodo prolongado, especialmente aquellos con enfermedad renal preexistente o una predisposición al deterioro renal (por ejemplo, pacientes con mieloma múltiple y/o hipercalcemia inducida por tumor) deben tener evaluaciones periódicas de los parámetros estándar del laboratorio y clínicos de la función renal ya que se ha reportado deterioro de la función renal (incluyendo falla renal) después del tratamiento a largo plazo con Pamidronato en pacientes con mieloma múltiple. Sin embargo, el avance de la enfermedad subyacente y/o las complicaciones concomitantes también estuvieron presentes y, por lo tanto, la relación causal con el Pamidronato no está demostrada.
Como no se dispone de datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática severa, no puede darse ninguna recomendación específica para esta población de pacientes.

En pacientes con enfermedad cardiaca, especialmente en los ancianos, la sobrecarga de solución salina adicional puede precipitar la falla cardiaca (falla ventricular izquierda o falla cardiaca congestiva). La fiebre (síntomas parecidos a la influenza) también puede contribuir a este deterioro. Los pacientes con enfermedad de Paget del hueso, quienes están en riesgo de deficiencia de calcio o vitamina D, deben recibir suplementos adicionales de calcio y de vitamina D con objeto de minimizar el riesgo de hipocalcemia.

Advertencias especiales precauciones de uso:

Intravenosa (lenta). El Pamidronato nunca debe administrarse como inyección en bolo. La solución reconstituida del polvo en los viales debe diluirse en una solución para infusión sin calcio (por ejemplo, cloruro de sodio al 0.9% o glucosa al 5%) e infundirse lentamente.

La velocidad de infusión no debe exceder de 60 mg/h (1 mg/min) y la concentración de Pamidronato en la solución para infusión no debe exceder de 90 mg/250 ml. Debe administrarse normalmente una dosis de 90 mg como infusión de 2 horas en solución de infusión de 250 ml.

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. Con el fin de minimizar las reacciones locales en el sitio de la infusión, la cánula debe insertarse cuidadosamente en una vena relativamente grande.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas al Pamidronato son generalmente leves y transitorias. Las reacciones adversas más comunes son hipocalcemia asintomática y fiebre (un incremento en la temperatura corporal de 1-2°C), que ocurren dentro de las primeras 48 horas de la infusión. La fiebre generalmente se resuelve espontáneamente y no requiere tratamiento. La hipocalcemia sintomática es rara.

Frecuencia estimada: Frecuente > 10%, ocasional > 1-10%, rara > 0.001-1%, casos aislados < 0.001%.

Organismo en general: Frecuente: fiebre y síntomas parecidos a la influenza acompañados algunas veces por malestar, rigor, fatiga y rubores.

Reacciones locales: Ocasional: reacciones en el sitio de la infusión: dolor, enrojecimiento, hinchazón, induración, flebitis, tromboflebitis.

Sistema músculo esquelético: Ocasional: dolor de huesos transitorio, artralgia, mialgia, dolor generalizado. Raro: calambres musculares.

Tracto gastrointestinal: Ocasional: náusea, vómito. Raro: anorexia, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, dispepsia. Casos aislados: gastritis.

Sistema nervioso central: Ocasional: dolor de cabeza. Raro: hipocalcemia sintomática (parestesia, tetania), agitación, confusión, mareos, insomnio, somnolencia, letargo. Casos aislados: convulsiones, alucinaciones visuales.

Sangre: Ocasional: linfocitopenia. Raro: anemia, leucopenia. Casos aislados: trombocitopenia.

Sistema cardiovascular: Raro: hipotensión, hipertensión. Casos aislados: falla ventricular izquierda (disnea, edema pulmonar), falla cardiaca congestiva (edema) debido a una sobrecarga de líquidos.

Sistema renal: Casos aislados: hematuria, falla renal aguda, deterioro de la enfermedad renal preexistente.

Piel: Raro: rash, prurito.

Posología y modo de administración:

Hipercalcemia maligna: la hidratación salina abundante puede ser suficiente para tratar la hipercalcemia leve y asintomática. La hipercalcemia moderada (12 a 13.5 mg/dl) se debería tratar con 60 a 90 mg de Pamidronato. Los 60 mg se pueden administrar en una infusión de 4 horas. Cuando la hipercalcemia es severa (>13 mg/dl) la dosis de Pamidronato debería ser de 90 mg, administrados en infusión intravenosa en 24 horas.

En la enfermedad de Paget la dosis recomendada de Pamidronato es de 30 mg diarios administrados en una infusión de 4 horas durante tres días consecutivos.

En las lesiones osteolíticas de Mieloma Múltiple la dosis recomendada es de 90 mg administrados en una infusión de 4 horas una vez al mes.

En las metástasis osteolíticas de cáncer de mama, la dosis recomendada es de 90 mg en una infusión de 2 horas dada cada 3 ó 4 semanas.

Adultos y ancianos:

Metástasis ósea predominantemente lítica y mieloma múltiple: la dosis recomendada de Pamidronato para el tratamiento de la metástasis ósea predominantemente lítica y el mieloma múltiple es de 90 mg administrados como una infusión simple cada 4 semanas. En pacientes con metástasis ósea que reciben quimioterapia a intervalos de 3 semanas, también puede administrárseles Pamidronato 90 mg en un esquema de cada 3 semanas.

Hipercalcemia inducida por tumor: Se recomienda que los pacientes sean rehidratados con solución salina normal antes o durante el tratamiento.

La dosis total de Pamidronato a ser usada para un curso de tratamiento depende de los niveles de calcio en suero iniciales del paciente.

Los siguientes lineamientos se derivan de los datos clínicos con valores de calcio no corregidos. Sin embargo, las dosis dentro de los rangos dados, también son aplicables para los valores de calcio corregidos para la proteína o albúmina sérica en pacientes rehidratados.

Calcio sérico inicial		Total recomendado
(mmol/l)	(mg %)	Dosis (mg)
hasta 3.0	hasta 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

La dosis total de Pamidronato puede administrarse ya sea en una infusión simple o en infusiones múltiples durante 2 - 4 días consecutivos. La dosis máxima por curso de tratamiento es de 90 mg tanto para el curso inicial como para los repetidos. Se observa generalmente una reducción significativa en el calcio sérico 24-48 horas después de la administración de Pamidronato y la normalización generalmente ocurre dentro de 3 a 7 días. Si no se logra la normocalcemia dentro de este tiempo, puede darse una dosis adicional. La duración de la respuesta puede variar de paciente a paciente y el tratamiento puede repetirse siempre que reaparezca la hipercalcemia. La

experiencia clínica a la fecha sugiere que el Pamidronato puede volverse menos efectivo conforme aumenta el número de tratamientos.

Enfermedad de Paget del hueso: La dosis total recomendada para un curso de tratamiento es de 180-210 mg. Esta puede administrarse en 6 dosis unitarias de 30 mg una vez a la semana (dosis total de 180 mg).

Este régimen, omitiendo la dosis inicial, puede repetirse después de 6 meses hasta lograr la remisión de la enfermedad, y cuando ocurra una recaída.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

La solución reconstituida de Pamidronato no deberá mezclarse con soluciones que contengan calcio como la solución Ringer.

Uso en embarazo y lactancia:

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y no existe experiencia clínica para asegurar el empleo de Pamidronato en mujeres gestantes. Por ello no debe utilizarse durante el embarazo excepto en casos graves de hipercalcemia con riesgo vital de la enferma.

Un estudio en ratas lactantes ha demostrado que el Pamidronato pasa a la leche materna. Las mujeres tratadas con Pamidronato no deben amamantar a sus hijos

Efectos sobre la conducción de maquinarias/vehículos.

Debido a la frecuente aparición de los efectos indeseables, no es aconsejable conducir ni hacer funcionar maquinaria.

Sobredosis:

Los pacientes que han recibido dosis mayores a las recomendadas deben ser monitoreados cuidadosamente. En caso de hipocalcemia clínicamente significativa con parestesia, tetania e hipotensión, puede lograrse la inversión con una infusión de gluconato de sodio.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: M05BA03 Bifosfonatos

El Pamidronato tiene una fuerte afinidad por los tejidos calcificados, y la eliminación total del Pamidronato del cuerpo no se observa dentro del marco de tiempo de los estudios experimentales. Los tejidos calcificados se conocen, por lo tanto, como el sitio de “eliminación aparente”.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción: El Pamidronato disódico se administra mediante infusión intravenosa. Por definición, la absorción está completa al final de la infusión.

Distribución: Las concentraciones plasmáticas del Pamidronato se elevan rápidamente después del inicio de una infusión y caen rápidamente cuando la infusión se detiene. La vida media aparente en plasma es alrededor de 0.8 horas. Las concentraciones aparentes en el estado estable se logran, por lo tanto, con infusiones alrededor de 2-3 horas. Las concentraciones pico del Pamidronato en plasma alrededor de 10 nmol/ml se logran después de una infusión intravenosa de 60 mg administrada durante 1 hora.

En animales y en el hombre, se retiene un porcentaje similar en el cuerpo después de cada dosis de Pamidronato disódico. Así, la acumulación del Pamidronato en el hueso no está limitada a la capacidad y es dependiente únicamente de la dosis total acumulativa administrada.

El porcentaje de Pamidronato circulante unido a las proteínas plasmáticas es relativamente bajo (alrededor de 54%) y aumenta cuando las concentraciones de calcio están patológicamente elevadas.

Eliminación: El Pamidronato no parece eliminarse mediante biotransformación, y es casi exclusivamente eliminado mediante excreción renal. Después de una infusión intravenosa, se recupera alrededor del 20-55% de la dosis en la orina dentro de 72 horas como Pamidronato sin cambio. Dentro del marco de tiempo de los estudios experimentales, la fracción remanente de la dosis se retiene en el cuerpo. El porcentaje de la dosis retenida en el cuerpo es independiente de la dosis (rango 15-180 mg) y de la tasa de infusión (rango 1.25-60 mg/h).

La eliminación del Pamidronato en la orina es biexponencial con vidas medias aparentes alrededor de 1.6 y 27 horas. La depuración total aparente del plasma es alrededor de 180 ml/min y la depuración renal aparente es alrededor de 54 ml/min. Hay una tendencia para la correlación de la depuración renal del Pamidronato con la depuración de la creatinina.

El Pamidronato disódico, es un potente inhibidor de la resorción ósea osteoclástica. Se une fuertemente a los cristales de hidroxilapatita e inhibe la formación y disolución de estos cristales in vitro. La inhibición de la resorción ósea osteoclástica in vivo puede deberse, al menos parcialmente, a la unión del fármaco al mineral del hueso.

El Pamidronato suprime el acceso de los precursores del osteoclasto al hueso y su subsecuente transformación en los osteoclastos maduros, que se reabsorben. Sin embargo, el efecto antirresortivo local y directo del bisfosfonato unido a hueso parece ser el modo de acción predominante in vitro e in vivo.

Los estudios experimentales han demostrado que el Pamidronato inhibe la osteólisis inducida por tumor cuando se administra antes o en el momento de la inoculación o en el trasplante con células del tumor.

Los cambios bioquímicos que reflejan el efecto inhibitorio sobre la hipercalcemia inducida por el tumor, están caracterizados por una reducción en el calcio y el fosfato séricos, y secundariamente por la reducción en la excreción urinaria del calcio, fosfato e hidroxiprolina.

La hipercalcemia puede llevar a un agotamiento en el volumen de líquido extracelular y una reducción en la tasa de filtración glomerular (GFR). Controlando la hipercalcemia, el Pamidronato mejora la GFR y reduce los niveles de creatinina sérica elevados en la mayoría de los pacientes.

Los estudios clínicos en pacientes con metástasis ósea predominantemente lítica o mieloma múltiple mostraron que el Pamidronato evitó o retrasó los eventos relacionados al esqueleto (hipercalcemia, fracturas, terapia de radiación, cirugía del hueso, compresión de la médula espinal) y redujo el dolor de huesos. Cuando se usa en combinación con tratamiento anticáncer estándar, el Pamidronato llevó a un retraso en el avance de la metástasis ósea.

Adicionalmente, la metástasis ósea osteolítica, que ha demostrado ser refractaria a la terapia citotóxica y hormonal puede mostrar evidencia radiológica de estabilización de la enfermedad o esclerosis.

La enfermedad de Paget del hueso, la cual se caracteriza por áreas locales de resorción aumentada del hueso y formación con cambios cualitativos en la remodelación del hueso, responde bien al tratamiento con Pamidronato.

La remisión clínica y bioquímica de la enfermedad ha sido demostrada mediante centellografía ósea, por las reducciones en la hidroxiprolina urinaria y la fosfatasa alcalina sérica y por la mejoría sintomática.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Para la eliminación y la información sobre seguridad, hay que seguir las directrices sobre la manipulación segura de los fármacos antineoplásicos. Evitar el contacto innecesario con el líquido. En caso de contacto de la solución con la piel, las mucosas o los ojos, lavar inmediatamente a fondo con agua. Para limpiar la piel se puede usar jabón.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de julio de 2019.