

FAULDPAMI®

pamidronato dissódico

APRESENTAÇÕES

Solução injetável com 90 mg de pamidronato dissódico em cada frasco-ampola (10 mL). Embalagens contendo 1 frasco-ampola.

USO EXCLUSIVO INTRAVENOSO**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada 1 mL da solução contém 9 mg de pamidronato dissódico.

Veículos: ácido fosfórico, hidróxido de sódio, manitol e água para injeção.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**INDICAÇÕES**

Tratamento das condições associadas ao aumento da atividade osteoclástica:

- Metástases ósseas (predominantemente líticas)
- Mieloma múltiplo
- Hipercalcemia induzida por tumor
- Doença óssea de Paget.

RESULTADOS DE EFICÁCIA**- Metástases ósseas e mielomas múltiplos**

Theriault *et al.* (1999) conduziram estudo duplo-cego, randomizado e placebo controlado para avaliar a ação do pamidronato na morbidade esquelética de mulheres com câncer de mama em tratamento hormonal com pelo menos uma lesão óssea metastática. Trezentas e setenta e duas pacientes foram designadas para receber 90 mg de pamidronato (n = 182) ou placebo (n = 189) a cada quatro semanas, em um total de 24 ciclos. As pacientes foram avaliadas segundo complicações esqueléticas: fraturas patológicas, compressão da medula espinhal, necessidade de irradiação ou cirurgia óssea e hipercalcemia. A taxa de morbidade esquelética (relação entre número de complicações pelo tempo de estudo) foi a principal variável considerada, sendo significativamente reduzida no grupo pamidronato em relação ao placebo, comparando-se 12, 18 e 24 ciclos (p = 0,028; 0,023; e 0,008, respectivamente). No 24º ciclo, a proporção de pacientes com complicações esqueléticas foi de 56% no grupo do pamidronato, número significativamente menor que no grupo placebo (67%; p = 0,027). O surgimento da primeira complicação esquelética foi mais tardio no grupo do pamidronato em relação ao placebo (p = 0,049). Não houve diferença estatística na sobrevida das pacientes. Os autores consideraram a medicação segura e eficaz na prevenção de complicações esqueléticas relacionadas às metástases ósseas.

Hortobagyi *et al.* (1996) analisaram um grupo de 380 mulheres com câncer de mama avançado (estádio IV) em quimioterapia e com pelo menos uma lesão óssea metastática. As pacientes foram randomizadas para receber pamidronato (90 mg) em duas horas de infusão intravenosa ao mês (n = 185) ou placebo (n = 195) por 12 ciclos. A eficácia do tratamento foi avaliada em relação às complicações esqueléticas no período. No grupo do pamidronato, o tempo médio da primeira complicação foi 13,1 meses *versus* sete meses do grupo placebo (p = 0,005). A ocorrência de complicações esqueléticas foi menor no grupo pamidronato comparado ao placebo (43% *versus* 56%; p = 0,008), bem como a dor óssea (p = 0,046) e a condição de deterioração (p = 0,027). A frequência das complicações esqueléticas de qualquer tipo permaneceu mais baixa no grupo pamidronato em relação ao placebo (50% *versus* 70%, p < 0,001). Ambos os tratamentos foram bem tolerados pelas pacientes. O pamidronato foi considerado seguro e eficaz na prevenção de complicações esqueléticas das metástases ósseas.

O objetivo de um estudo realizado por Senkus-Konefka *et al.* (2003) foi avaliar a eficácia e viabilidade do tratamento com pamidronato em longo prazo (superior a nove meses) em pacientes com metástases ósseas. Através de análise retrospectiva, 36 pacientes com neoplasia (câncer de mama, n = 30; câncer de próstata, n = 3; mieloma múltiplo, n = 2; e carcinoma renal, n = 1) foram tratados com pamidronato, considerando a necessidade de analgésicos para o controle da dor secundária às lesões ósseas metastáticas. A indicação para o início de tratamento com pamidronato foi aparecimento de nova lesão (21 casos), progressão de lesão óssea prévia (13) ou intolerância ao clodronato (dois). O pamidronato foi administrado em infusão intravenosa, geralmente em uma dose de 90 mg mensal, com uma média de 15 infusões no total por pacientes (variando de nove a 35). O controle completo da dor foi observado em sete pacientes (19%), parcial em 21 (58%) e estabilização em oito (22%), com tempo médio de efeito máximo de cinco meses (de zero a 17). Cinco pacientes apresentaram febre (14%) e seis clínicas semelhantes a um resfriado comum (17%). Novas lesões apareceram em 16 pacientes (44%) após uma média de 12 meses (de um a 28). Complicações esqueléticas incluíram fraturas patológicas (nove casos, 25%) e hipercalcemia (dois casos, 5,6%). A progressão sintomática ocorreu em 27 pacientes (75%), após tempo médio de estabilidade de 14 meses (de cinco a 35) do início do tratamento com pamidronato. Os autores concluíram que o tratamento foi bem tolerado e útil no controle da dor relacionada às metástases ósseas.

Em um estudo de intervenção, prospectivo, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, Lipton *et al.* (2000) acompanharam os resultados de eficácia e segurança do tratamento utilizando pamidronato a longo prazo (até 24 meses) em 751 mulheres com carcinoma de mama avançado (estádio IV) com metástase óssea (754 mulheres randomizadas, porém, três delas foram excluídas da análise da população com intenção de tratar). As pacientes receberam infusão de 90 mg de pamidronato intravenoso (n = 367) ou infusão de placebo (n = 384) a cada três ou quatro semanas, sendo observados eventos de “complicações ósseas” no período. Do grupo do pamidronato, 31,3% concluíram o estudo e 22,1% abandonaram seu uso devido às reações adversas; já em relação ao grupo placebo, 26% concluíram o estudo e 19,8% abandonaram seu uso devido às reações adversas. A taxa de morbidade esquelética foi de 2,4 no grupo do pamidronato e 3,7 no grupo placebo (p < 0,001). No grupo pamidronato 51% apresentaram complicações esqueléticas, taxa inferior aos 64% do grupo placebo (p < 0,001). O tempo médio para o surgimento da primeira complicação

esquelética foi de 12,7 meses para o pamidronato *versus* sete meses do placebo ($p < 0,001$). A dor relacionada à lesão óssea bem como a necessidade do uso de analgésicos foram maiores no grupo placebo. Os autores consideraram que o tratamento com infusões mensais de 90 mg de pamidronato, como complemento à terapia antineoplásica, demonstrou ser bem tolerado e superior ao placebo na prevenção de complicações esqueléticas e alívio paliativo dos sintomas destas pacientes.

Tralongo *et al.* (2004) realizaram estudo ambulatorial para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do tratamento a longo prazo com pamidronato no tratamento de 22 pacientes idosos (idade média de 73 anos; variando de 70 a 77 anos) com doença neoplásica (46% carcinoma de mama, 32% carcinoma de próstata, 22% mieloma múltiplo) com pelo menos uma lesão metastática óssea com 1 cm ou mais de diâmetro (média de duas; variando de uma a quatro). Tanto a terapia hormonal como regime quimioterápico foram permitidos se clinicamente indicados. Os pacientes foram tratados com uma dose fixa de 90 mg de pamidronato dissódico, em infusão de três horas a cada quatro semanas em regime ambulatorial. Foi observada a estabilização das lesões em 11 pacientes (50% dos casos), resposta parcial em seis pacientes (28%) e progressão da doença (PD) em cinco (22%). A duração média do tratamento foi de 19 meses, sendo no geral bem tolerado; em cinco pacientes (23%) foi observada febre, em três pacientes (18%) náusea e em três (14%) diarreia. Foram registrados também dois casos (9%) de insuficiência renal aguda (creatinina 1,7 e 1,6 mg/dL) e três casos (14%) de hipocalcemia (7,6; 7,5 e 7,8 mg/dL). A disfunção renal foi reversível com medidas clínicas, e não foi necessária alteração na dosagem e/ou hospitalização. Os autores consideraram seguro e eficaz o uso da medicação nesta faixa etária.

– Hipercalcemia induzida por tumor

Nussbaum *et al.* (1993) analisaram a eficácia e segurança do pamidronato no tratamento de hipercalcemia paraneoplásica moderada e grave (acima de 12 mg/dL) em estudo duplo-cego, randomizado e multicêntrico. Trinta e dois homens e 18 mulheres receberam em dose única infusão de 30 mg, 60 mg ou 90 mg de pamidronato. O controle da hipercalcemia foi dose-dependente, alcançado em 40%, 61% e 100% para as doses de 30, 60 e 90 mg, respectivamente. A medicação foi bem tolerada, com apenas alguns casos de elevação leve da temperatura corpórea, hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia assintomáticas. A anorexia e astenia clínicas relacionadas à hipercalcemia prévia também tiveram remissão.

Gucalp *et al.* (1994) conduziram estudo multicêntrico, randomizado, placebo controlado e duplo-cego em 69 pacientes com hipercalcemia paraneoplásica que receberam 60 mg de pamidronato [dois regimes: infusão em quatro horas (23 pacientes) ou em 24 horas (23 pacientes)] em comparação a infusão de salina (23 pacientes). As respostas completas ocorreram em 18 pacientes (78%) e em 14 (61%) dos pacientes tratados com infusões de quatro horas e infusões de 24 horas de pamidronato (significativamente melhores em comparação aos cinco pacientes (22%) do grupo salina ($p < 0,05$), mas sem diferenças entre os regimes de aplicação do pamidronato). A duração da resposta completa foi de seis dias para salina (faixa de três a 57), seis dias para infusão de pamidronato em quatro horas (faixa de um a 59) e 11 dias para a infusão de 24 horas (faixa de um a 62). O tempo médio de recaída (incluindo respostas completas, parciais e nenhuma resposta) foi de zero (faixa de zero a 59), sete (faixa de zero a 60) e sete (faixa de zero a 63) dias para o grupo com salina, infusão de pamidronato em quatro horas e infusão de pamidronato em 24 horas. Houve ocorrência de febre leve a moderada em dez pacientes tratados com pamidronato. Tanto a infusão de pamidronato em quatro horas quanto a infusão em 24 horas foram consideradas seguras e eficazes, assim como foram superiores à salina no tratamento de pacientes com hipercalcemia associada ao câncer.

Em um estudo clínico, Body *et al.* (1986) avaliaram 26 pacientes consecutivos com hipercalcemia paraneoplásica tratados com 15 mg de pamidronato em duas horas de infusão intravenosa diariamente até atingir o controle do cálcio sérico e o urinário por 48 horas. A dose média necessária foi de três aplicações (45 mg de pamidronato) com duração média dos efeitos de três semanas (variando de um a oito). O pamidronato foi bem tolerado, sem toxicidade aparente.

– Doença óssea de Paget

Grauer *et al.* (1996) analisaram prospectivamente 40 casos consecutivos com doença de Paget tratados com 180 mg ($n = 21$) ou 100 mg ($n = 19$) de pamidronato durante nove ou cinco dias, respectivamente, e monitoraram sua eficácia e reações adversas por até dois anos. O pamidronato reduziu significativamente a fosfatase alcalina sérica e os níveis urinários da hidroxiprolina em 24 horas, demonstrando controle da doença, inclusive no período mais tardio de acompanhamento (dois anos). O tratamento foi bem tolerado com casos transitórios de febre, dor óssea e cefaleia, sendo a medicação considerada segura e eficaz.

Chakravarty *et al.* (1994) avaliaram prospectivamente a eficácia de uma única dose de 60 mg de pamidronato no tratamento da doença óssea de Paget ativa em 26 pacientes. O seguimento dos pacientes envolveu dois anos, sendo permitida nova aplicação neste período, caso necessário. Obtiveram controle clínico (dor óssea) em 92% dos pacientes no período de um mês e de 76% em seis meses; e controle laboratorial (fosfatase alcalina sérica) em 77% em um ano. Receberam nova aplicação 27% dos casos em um ano, 50% em 1,5 ano e 7,5% em dois anos. O pamidronato foi considerado efetivo, mais barato e seguro no tratamento da doença, podendo ser realizado em ambiente *daycare*.

Miravet e Kuntz (1989) avaliaram 18 pacientes com doença de Paget resistentes à calcitonina e/ou etidronato sob tratamento com pamidronato dissódico, por até seis meses, com controle laboratorial de eficácia (fosfatase alcalina sérica e hidroxiprolina urinária). Foi alcançado controle em 61% dos casos entre um e seis meses, sendo necessário novo tratamento em 22% no período entre 12 e 36 meses, novamente com resposta positiva. Os autores consideraram a eficácia demonstrada notável no grupo de pacientes com doença de Paget resistente à calcitonina e/ou etidronato.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O pamidronato dissódico é da família de compostos conhecidos como bisfosfonatos, análogo do pirofosfato, quimicamente denominado ácido fosfônico (3-amino-1-hidroxipropilideno) bis-, sal dissódico, com fórmula molecular de $C_3H_9NO_7P_2Na_2 \cdot 5H_2O$; e peso molecular, 369,1

Fauldpami[®], cujo princípio ativo é o pamidronato dissódico, exerce sua atividade terapêutica através da inibição da reabsorção óssea (atividade osteoclástica). O fármaco liga-se fortemente aos cristais de hidroxiapatita inibindo sua formação e dissolução *in vitro*. Essa inibição provavelmente se deve, *in vivo*, pela ligação do pamidronato dissódico ao mineral ósseo. Também inibe o acesso de precursores osteoclásticos ao tecido ósseo e subsequente transformação em osteoclastos maduros, que apresentam atividade de reabsorção óssea. Entretanto, o efeito da antirreabsorção local e direta do bifosfonato ligado ao osso, parece ser o mecanismo

predominante de ação *in vivo* e *in vitro*. Estudos experimentais demonstraram que o pamidronato dissódico inibe a osteólise induzida pelo tumor, quando administrado antes ou no momento da inoculação ou do transplante com células tumorais. Alterações nos parâmetros bioquímicos, que refletem o efeito inibitório do pamidronato dissódico na hipercalcemia, são caracterizadas por uma diminuição do cálcio e do fosfato sérico e, secundariamente, por diminuição da excreção urinária de cálcio, fosfato e hidroxiprolina.

A hipercalcemia pode conduzir à depleção do líquido extracelular e à redução na taxa de filtração glomerular. O pamidronato dissódico controla a hipercalcemia, melhorando a taxa de filtração glomerular, com diminuição dos níveis de creatinina sérica, na maioria dos pacientes.

Estudos clínicos em pacientes com metástases ósseas (predominantemente líticas) e mieloma múltiplo demonstraram que o pamidronato dissódico previne ou retarda eventos relacionados aos ossos, como hipercalcemia, fraturas, compressão medular e reduz a dor óssea. Quando administrado com agentes quimioterápicos, o pamidronato dissódico retarda a progressão das metástases ósseas. Metástases ósseas osteolíticas resistentes à terapia citotóxica e hormonal podem, em exames radiológicos, apresentar estabilidade ou esclerose com o uso destes agentes.

A doença óssea de Paget, caracterizada por áreas localizadas de reabsorção e formação óssea aumentada, com alterações qualitativas na sua remodelação, apresenta uma boa resposta ao tratamento com pamidronato dissódico. A remissão clínica e bioquímica foi demonstrada por cintilografia óssea, pela diminuição na excreção urinária de hidroxiprolina, fosfatase alcalina sérica e melhora sintomática.

O pamidronato dissódico apresenta grande afinidade pelos tecidos calcificados. Durante o período de estudos experimentais, não foi observada sua eliminação total do organismo. Os tecidos calcificados são, portanto, considerados locais de eliminação aparente. O pamidronato dissódico é administrado por infusão intravenosa. Por definição, a absorção é completa ao final da infusão.

As concentrações plasmáticas de pamidronato dissódico elevam-se rapidamente após o início da infusão, caindo rapidamente quando a infusão é interrompida. A meia-vida aparente no plasma é cerca de 48 minutos. As concentrações aparentes no estado de equilíbrio são alcançadas com infusões de mais de duas ou três horas de duração. Picos de concentração plasmática de pamidronato dissódico de cerca de 10 mmol/mL são alcançados após infusão de 60 mg, administradas durante uma hora. Em animais e no homem, uma porcentagem semelhante da dose é retida no organismo após cada administração de pamidronato dissódico. Assim, o acúmulo de pamidronato no osso não é limitado pela sua capacidade, sendo dependente somente da dose cumulativa total administrada. A porcentagem de pamidronato dissódico circulante ligado às proteínas plasmáticas é relativamente baixa (cerca de 54%), aumentando quando as concentrações de cálcio estão patologicamente elevadas.

O pamidronato dissódico apresenta baixo potencial para interações medicamentosas, tanto em nível metabólico quanto em nível de ligação proteica.

Ele não parece ser eliminado por biotransformação. Após infusão intravenosa, cerca de 20 a 55% da dose é recuperada na urina em 72 horas, sob forma inalterada. Durante o período de estudos experimentais, a fração de dose remanescente permaneceu retida no organismo. A porcentagem da dose retida no organismo independe tanto da quantidade administrada (faixa de 15 a 180 mg), quanto da velocidade de infusão (faixa de 1,25 a 60 mg/h). A eliminação do pamidronato dissódico pela urina é biexponencial, com meia-vida aparente de cerca de uma hora e 36 minutos e 27 horas. O *clearance* plasmático aparente total é de cerca de 180 mL/min. O *clearance* renal aparente é de aproximadamente 54 mL/min, havendo uma tendência de correlação entre o *clearance* renal e o *clearance* da creatinina.

Uso em pacientes com insuficiência hepática: o *clearance* hepático e metabólico do pamidronato dissódico não é significativo, indicando pouca probabilidade de influência em sua farmacocinética devido a distúrbios hepáticos.

Uso em pacientes com insuficiência renal: a área sob a curva (ASC) plasmática média é aproximadamente o dobro em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* da creatinina > 30 mL/min). A taxa de excreção urinária do medicamento diminui com a diminuição do *clearance* da creatinina, apesar da quantidade total excretada não ser muito alterada de acordo com a função renal. A retenção do pamidronato dissódico no organismo é, portanto, similar em pacientes portadores ou não de insuficiência renal, não sendo necessários ajustes de dose nesses pacientes, quando se utilizam os esquemas de doses recomendados.

CONTRAINDICAÇÕES

Em pacientes com hipersensibilidade ao pamidronato dissódico, a outros bisfosfonatos, ou a qualquer componente de sua formulação.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Fauldpami® nunca deve ser administrado em *bolus* devido à possibilidade de ocorrência de reações locais graves e tromboflebite. O medicamento deve ser sempre diluído e administrado por infusão intravenosa lenta.

Independente do volume de solução no qual for diluída, a infusão intravenosa lenta é necessária para segurança de uso. O medicamento deve ser diluído em solução de infusão livre de cálcio (soro fisiológico 0,9% ou soro glicosado 5%). Não deve ser diluído em solução de Ringer ou Hartmann.

Este medicamento não deve ser administrado com outros bisfosfonatos, pois seus efeitos combinados não foram investigados. Se outros agentes redutores de cálcio forem utilizados em conjunto com o Fauldpami®, poderá ocorrer hipocalcemia significativa. Para minimizar reações no local de infusão, a cânula deve ser inserida em uma veia relativamente grande.

Pacientes submetidos à cirurgia da tireoide podem ser particularmente suscetíveis ao desenvolvimento da hipocalcemia causada por hipoparatiroidismo. No tratamento inicial da hipercalcemia induzida pelo tumor, é essencial a reidratação intravenosa para regularizar a excreção urinária. Os pacientes devem ser hidratados adequadamente, porém, deve ser evitada uma super-hidratação.

Em pacientes com cardiopatias, especialmente idosos, uma sobrecarga salina adicional poderá levar à insuficiência cardíaca (insuficiência ventricular esquerda ou insuficiência cardíaca congestiva). A febre (sintomas similares à gripe) também pode contribuir para o agravamento do quadro.

Pacientes com doença óssea de Paget devem receber suplemento adicional de cálcio e vitamina D via oral, a fim de minimizar o risco da hipocalcemia.

Pacientes tratados com infusões frequentes de pamidronato dissódico por período de tempo prolongado, especialmente aqueles com disfunção renal prévia ou predisposição à insuficiência renal (por exemplo: pacientes com mieloma múltiplo e/ou hipercalcemia

induzida por tumor) devem realizar avaliações periódicas dos parâmetros laboratoriais e clínicos da função renal. Foi relatada deterioração da função renal (inclusive insuficiência renal) após tratamento de longo prazo com pamidronato dissódico em pacientes com mieloma múltiplo. Entretanto, a progressão da moléstia de base e/ou as complicações concomitantes estiveram também presentes, não estando comprovada a relação causal com pamidronato dissódico.

Insuficiência renal: o pamidronato dissódico é eliminado principalmente pelos rins, e o risco de reações adversas renais pode ser maior em pacientes com comprometimento renal. Os pacientes sob tratamento com pamidronato dissódico devem ter controlados seus níveis séricos de creatinina antes de cada tratamento. Os pacientes com metástase óssea, que estiverem sob tratamento com pamidronato, e apresentarem evidência da deterioração da função renal devem ter o tratamento descontinuado até que a função renal volte ao nível basal. Como ainda não existem estudos realizados em pacientes com insuficiência renal de classe D (creatinina >5,0 mg/dL), para o tratamento de metástase óssea em pacientes com sério comprometimento renal, não é recomendado o uso do pamidronato dissódico. Para outras indicações deve ser avaliado o risco-benefício da terapia.

Osteonecrose maxilar: foram relatados casos de osteonecrose maxilar em pacientes com câncer que receberam tratamento com bisfosfonatos. Muitos destes pacientes receberam também quimioterapia e corticosteroides. A maioria dos casos reportados foi associada a procedimentos odontológicos bem como extração dentária. Muitos tinham sinais de infecção local incluindo osteomielite. É recomendável avaliação odontológica preventiva antes do início do tratamento com bisfosfonatos nos pacientes com fatores de risco (câncer, quimioterapia, corticosteroides, falta de higiene bucal). Enquanto os pacientes estiverem sob tratamento, devem evitar procedimentos odontológicos invasivos, se possível. Os pacientes que desenvolverem osteonecrose maxilar enquanto estiverem sob terapia com bisfosfonatos podem ter exacerbada esta condição pela cirurgia dentária. Para os pacientes que necessitarem de tratamento odontológico, não existem dados disponíveis que indiquem que a descontinuação do tratamento com os bisfosfonatos reduza o risco da osteonecrose maxilar. Nestes casos deve ser avaliado o risco/benefício para cada paciente.

Dor musculoesquelética: foi observada ocasionalmente dor muscular, dor óssea incapacitante e nas articulações, nos pacientes tratados com compostos bisfosfonatos. No entanto, os relatos têm sido pouco frequentes. O tempo de duração dos sintomas variou de um dia a vários meses após a interrupção da terapia. A maioria dos pacientes teve alívio dos sintomas após a interrupção do tratamento.

Testes de laboratório: os pacientes sob terapia com compostos bisfosfonados devem ser monitorados quanto à creatinina sérica antes de cada tratamento. Devem ser também monitorados os níveis séricos de cálcio, potássio, fosfato, magnésio e avaliação das células sanguíneas através de hemograma completo. Os pacientes com anemia, leucemia e trombocitopenia preexistente devem ser cuidadosamente monitorados nas duas primeiras semanas após o tratamento.

Uso em pacientes com insuficiência renal: não necessários ajustes de dose, desde que utilizado os esquemas de doses recomendados.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas: os pacientes devem ser alertados que, em casos raros, pode ocorrer sonolência ou tontura após a infusão de pamidronato dissódico e, nesses casos, não devem dirigir veículos, operar máquinas potencialmente perigosas ou exercer atividades que possam se tornar perigosas pela redução do estado de alerta. Esse efeito raramente dura mais de 24 horas. Pacientes ambulatoriais que tenham recebido infusão de pamidronato dissódico não devem dirigir ao voltar para casa.

Teratogenicidade, mutagenicidade e reprodução: em um estudo de carcinogenicidade realizado em ratos durante 104 semanas (administração oral diária), houve uma resposta positiva relacionada à dose para feocromocitoma adrenal benigno nos machos ($P > 0,00001$). Embora esta condição também tenha sido observada nas fêmeas, sua incidência não foi estatisticamente significativa. Quando as doses foram ajustadas de acordo com a biodisponibilidade oral do pamidronato dissódico nos ratos, a dose diária mais baixa associada ao feocromocitoma adrenal foi similar à dose clínica pretendida. O feocromocitoma adrenal foi também observado em poucos animais do grupo controle e é considerado neoplasma espontâneo relativamente comum em ratos. O pamidronato dissódico não demonstrou carcinogenicidade num estudo de 80 semanas em camundongos. Demonstrou não ser mutagênico em seis ensaios: teste Ames, teste microssoma hepático/*Salmonella* e *Escherichia*, teste de anomalia de núcleo (“nucleus-anomaly”), estudo de troca de cromátide irmã, “point-mutation test” e teste de micronúcleo em rato. Nos ratos, a diminuição da fertilidade ocorreu na primeira geração de filhotes cujos pais receberam 150 mg/kg de pamidronato dissódico via oral, no entanto, isto ocorreu apenas quando os animais foram cruzados com membros do mesmo grupo de dose. Neste estudo o pamidronato dissódico não foi administrado via intravenosa.

Mulheres grávidas: Categoria de risco na gravidez: **D**

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Estudos realizados em ratas e coelhas com infusão intravenosa em *bolus* demonstraram que o pamidronato dissódico produz toxicidade materna e embriofetal quando administrado durante a organogênese em doses de 0,6 a 8,3 vezes superiores a maior dose recomendada para humanos em uma única infusão intravenosa. Como o pamidronato pode atravessar a barreira placentária em ratas grávidas e promover toxicidade materna e efeitos não teratogênicos embriofetais, não deve ser administrado durante a gravidez. Os bisfosfonatos são incorporados pela matriz óssea, de onde são liberados gradualmente por semanas a anos. A quantidade de bisfosfonato incorporado ao osso adulto e disponível para liberação na circulação sistêmica está diretamente relacionada à dose total administrada e ao tempo de uso do bisfosfonato. Embora não existam dados sobre o risco fetal humano, os resultados dos experimentos com animais demonstraram que os bisfosfonatos promovem danos e que a captação do fármaco pelo osso fetal é maior à observada no osso materno.

Portanto, existe um risco potencial de toxicidade fetal (por exemplo: anormalidades esqueléticas e outras) no caso de a mulher engravidar após completar o ciclo de tratamento com o bisfosfonato. O impacto das variáveis como o tempo entre a suspensão do tratamento com o bisfosfonato e a concepção, o tipo de bisfosfonato utilizado e a via de administração (intravenosa ou oral), não foram estabelecidos.

Lactação: não existem evidências clínicas que assegurem o uso do pamidronato dissódico em mulheres em fase de lactação. Não se sabe se o pamidronato ou seus metabólitos passam para o leite materno humano. Um estudo em ratas durante o período de lactação mostrou que o pamidronato dissódico pode passar para o leite materno. Portanto, a amamentação durante o tratamento não é

aconselhada. O médico deve avaliar o risco-benefício para o lactente e para a paciente.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- agentes antineoplásicos (incluindo aminoglutetimida, cisplatina, ciclofosfamida, citarabina, doxorubicina, etoposídeo, fluoruracila, megestrol, melfalano, metotrexato, mitoxantrona, paclitaxel, tamoxifeno, vimblastina e vincristina): o pamidronato dissódico tem sido coadministrado com esses fármacos e em pacientes com hipercalcemia grave (mitramicina), sem apresentar interações significativas.
- outros bifosfonatos: não deve ocorrer essa coadministração.
- calcitonina: em pacientes com hipercalcemia grave, resulta em efeito sinérgico de queda mais rápida do cálcio sérico.
- diurético de alça: não apresenta efeito na redução do cálcio.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegido da luz.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, manter sob refrigeração (entre 2°C e 8°C) por no máximo 24 horas.

A solução injetável é límpida, incolor e deve estar livre de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Fauldpami® não deve ser administrado em *bolus* (vide “Advertências e precauções”). Deve ser sempre administrado por infusão intravenosa lenta, após diluição em solução fisiológica 0,9% ou soro glicosado 5%.

- **Todos os procedimentos para manuseio, dispensação e descarte adequado de medicamentos injetáveis devem ser considerados**

Todo o procedimento de manuseio e dispensação devem ser realizados por pessoal treinado; é recomendada a manipulação em capela de fluxo laminar, mediante material de proteção adequado; todos os dispositivos utilizados na reconstituição (seringas, agulhas, etc.) devem ser adequada e cuidadosamente descartados.

- **Preparação para administração intravenosa**

Como regra geral, antes de sua administração, as medicações para uso parenteral devem ser inspecionadas visualmente quanto à presença de partículas em suspensão e quanto à descoloração, sempre que a solução e o recipiente permitirem.

Podem ser utilizadas seringas com ajuste “Luer-Lock” e de diâmetro interno largo, a fim de minimizar a pressão e a eventual formação de aerossol, que pode ser diminuída pela utilização de agulha com respiro durante a preparação.

- **Estabilidade e condições de armazenamento**

O pamidronato dissódico forma complexos com cátions bivalentes e não deve ser adicionado às soluções intravenosas que contenham cálcio, como solução de Ringer ou de Hartmann.

Fauldpami® não contém qualquer agente conservante, por isso, para evitar a possibilidade de contaminação microbiana, a infusão deve ser iniciada logo após a sua preparação e todos os resíduos devem ser descartados. Caso a infusão não possa ser usada imediatamente após sua preparação, deve ser mantida sob refrigeração, entre 2°C e 8°C, por no máximo 24 horas.

- **Risco de uso por via de administração não recomendada:** este medicamento deve ser administrado apenas por via intravenosa.

- **Dosagem**

Metástases ósseas predominantemente líticas e mieloma múltiplo: a dose recomendada para o tratamento de metástases ósseas (predominantemente líticas) e mieloma múltiplo é de 90 mg, administradas em infusão única a cada quatro semanas. Em pacientes com metástases ósseas recebendo quimioterapia a intervalos de três semanas, o pamidronato dissódico também deve ser administrado a cada três semanas. A taxa de infusão não deve exceder 60 mg/h (1 mg/min) e a concentração de pamidronato dissódico na solução não deve exceder 90 mg/250 mL.

Hipercalcemia induzida por tumor: recomenda-se que os pacientes sejam reidratados com soro fisiológico a 0,9%, antes e/ou durante o tratamento.

Tratamento inicial: a dose total pode ser administrada por infusão única, ou dividida em duas ou quatro doses diárias consecutivas. A dose total recomendada para cada tratamento com pamidronato dissódico está relacionada à concentração plasmática inicial de cálcio. Os esquemas posológicos a seguir são derivados de dados clínicos sobre valores de cálcio não corrigidos:

Cálcio sérico inicial * (valores não corrigidos)		Dose total recomendada
(mmol/L)	(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

* Valores medidos não corrigidos para albumina

A dose máxima para cada tratamento é de 90 mg, tanto para o tratamento inicial, como para tratamentos subsequentes. Uma diminuição significativa do cálcio sérico é geralmente observada entre 24 e 48 horas após a administração de pamidronato dissódico e sua normalização entre três e sete dias. Se a normalização do nível de cálcio não ocorrer neste período, uma dose adicional poderá ser administrada. A duração da resposta pode variar em cada paciente e o tratamento pode ser repetido quando houver recorrência de

hipercalcemia.

Doença óssea de Paget: o curso de tratamento recomendado consiste de uma dose total de 180 mg, administrada em doses unitárias de 30 mg, uma vez por semana, por seis semanas consecutivas, ou 60 mg a cada duas semanas, durante seis semanas. A experiência disponível até o momento sugere que quaisquer efeitos indesejáveis leves e transitórios (vide “Reações adversas”) tendem a ocorrer após a primeira dose. Desta forma, se forem usadas doses unitárias de 60 mg, recomenda-se, no início do tratamento, uma dose adicional de 30 mg (aumentando-se assim a dose total para 210 mg). Cada dose de 30 ou 60 mg deve ser diluída, respectivamente, em 125 ou 250 mL de infusão intravenosa de soro fisiológico a 0,9%, com taxa de infusão não excedendo 60 mg/hora (1 mg/min). Este esquema, omitindo-se a dose inicial, pode ser repetido a cada seis meses, até que a remissão da doença seja atingida ou haja recorrência.

Insuficiência renal: estudos farmacocinéticos indicam não ser necessário o ajuste da dose em pacientes com qualquer grau de insuficiência renal. Entretanto, até que se adquira maior experiência, recomenda-se uma taxa máxima de infusão de 20 mg/h em pacientes com insuficiência renal.

REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (≥ 10%): febre e sintomas gripais, algumas vezes acompanhados de mal-estar, rigidez, fadiga e rubor; hipocalcemia, hipofosfatemia.

Reação comum (≥ 1% e < 10%): hipomagnesemia; linfocitopenia; cefaleia; náusea, vômito; reações no local da infusão (dor, vermelhidão, edema, endurecimento, flebite, tromboflebite); dor óssea transitória, artralgia, mialgia, dor generalizada.

Reação incomum (≥ 0,1% e < 1%): hipercalcemia e hipocalcemia, testes anormais das funções hepáticas, aumento nos níveis de ureia e creatinina sérica; anemia, leucopenia, trombocitopenia. Um caso de leucemia linfoblástica aguda foi reportado em um paciente com doença de Paget (sua relação causal com o tratamento ou com a doença é desconhecida). Hipotensão, hipertensão, dispneia, edema pulmonar; confusão, letargia, hipocalcemia sintomática (parestesia, tetania), ataques convulsivos, alucinações visuais; diarreia; câibras musculares; falência renal aguda; rash, prurido; conjuntivites, uveíte.

Reação rara (≥ 0,01% e < 0,1%): falência congestiva do coração; reações alérgicas (olhos inchados, coriza e coceira na garganta); hipernatremia; agitação, tontura, insônia, sonolência; anorexia, dor abdominal, constipação, dispepsia; hematúria; iridociclite, esclerite, xantopsia.

Reação muito rara (< 0,01%): falência ventricular esquerda; gastrite; deterioração da insuficiência renal preexistente; síndrome da depressão respiratória no adulto, pneumonite intersticial; reações alérgicas, choque anafilático, reações anafiláticas, broncoespasmo (dispneia), edema de Quincke, reativação do herpes simples e herpes zoster.

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

SUPERDOSE

Pacientes que receberam doses de pamidronato dissódico acima das recomendadas devem ser cuidadosamente monitorados. Em casos de hipocalcemia significativa com parestesia, tetania e hipertensão, a reversão do quadro clínico pode ser obtida por infusão de gluconato de cálcio.

Casos de hipocalcemia aguda não são esperados com a administração do pamidronato dissódico, a menos que os níveis do cálcio diminuam progressivamente por muitos dias após o tratamento.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS nº: 1.0033.0141.

Farmacêutica responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125

Registrado por:

LIBBS FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por:

LIBBS FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu – SP

Indústria brasileira

www.libbs.com.br

Uso restrito a hospitais.

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 16/04/2013.



☺ 08000-135044
libbs@libbs.com.br

