

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aredia 15 mg polvo y disolvente para solución para perfusión

Aredia 30 mg polvo y disolvente para solución para perfusión

Aredia 90 mg polvo y disolvente para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Por vial: 15 mg, 30 mg ó 90 mg de pamidronato de disodio y ampollas de agua para preparaciones inyectables de 5 ml (Aredia 15 mg) ó 10 ml (Aredia 30 y 90 mg) para su reconstitución.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución para perfusión.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de condiciones asociadas a un incremento de la actividad osteoclástica:

- Hipercalcemia inducida por tumor.
- Metástasis ósea predominantemente lítica en cáncer de mama y en mieloma múltiple.
- Enfermedad de Paget refractaria a otros tratamientos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos y personas de edad avanzada

Metástasis ósea predominantemente lítica en cáncer mama y en mieloma múltiple

La dosis recomendada de Aredia para el tratamiento de la metástasis ósea predominantemente lítica en cáncer de mama y en mieloma múltiple es de 90 mg administrados como perfusión única cada 4 semanas.

En pacientes con metástasis ósea que reciban quimioterapia a intervalos de 3 semanas, también puede administrarse Aredia 90 mg en un régimen de 3 semanas.

Hipercalcemia inducida por tumor

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

La dosis total de Aredia durante un ciclo de tratamiento depende de los niveles iniciales de calcio sérico del paciente. Las siguientes pautas derivan de los datos clínicos de valores de calcio no corregidos. Sin embargo, estos rangos de dosis también son válidos para valores de calcio corregidos para proteínas o albúmina séricas en pacientes rehidratados.

Tabla 1 Dosis recomendadas según los niveles de calcio sérico

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	>16,0	90

La dosis total de Aredia puede ser administrada tanto como perfusión única como en perfusiones múltiples durante 2-4 días consecutivos. La dosis máxima por cada período de tratamiento es de 90 mg tanto en el período inicial como en los sucesivos.

Generalmente se observa una disminución significativa en el calcio sérico 24-48 horas después de la administración de Aredia y la normalización se alcanza normalmente a los 3-7 días. Si no se alcanza la normalización de los niveles de calcio en este tiempo, se puede administrar una dosis adicional. La duración de la respuesta puede variar entre pacientes y el tratamiento puede repetirse en el momento en que recurre la hipercalcemia. La experiencia clínica hasta el momento sugiere que Aredia puede perder eficacia a medida que aumenta el número de tratamientos.

Enfermedad ósea de Paget

La dosis total recomendada de Aredia para un período de tratamiento es de 180-210 mg. Puede administrarse tanto en 6 unidades de dosis de 30 mg una vez a la semana (dosis total 180 mg) como en 3 unidades de dosis de 60 mg cada 2 semanas; se recomienda en este caso iniciar el tratamiento con una dosis inicial de 30 mg (dosis total 210 mg).

Este régimen, omitiendo la dosis inicial, puede repetirse después de 6 meses hasta alcanzar la remisión de la enfermedad o cuando se produce una recaída.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No deberá administrarse Aredia a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) a menos que se trate de una hipercalcemia inducida por tumor que suponga una amenaza para la vida del paciente, en cuyo caso el beneficio supera el riesgo potencial.

Al igual que para otros bisfosfonatos administrados por vía i.v. se recomienda control renal, como por ejemplo una medición de la creatinina sérica antes de cada dosis de Aredia. En los pacientes que reciban Aredia para el tratamiento de metástasis óseas o mielomas múltiples y presenten evidencia de deterioro de la función renal, se deberá interrumpir el tratamiento hasta que los valores de la función renal vuelvan a estar dentro del 10% del valor basal. Esta recomendación se basa en un estudio clínico en el que se definió deterioro renal de la siguiente forma:

- Para pacientes con creatinina basal normal: aumento de 0,5 mg/dl.
- Para pacientes con creatinina basal alterada: aumento de 1,0 mg/dl.

Un estudio farmacocinético realizado en pacientes con cáncer y función renal normal o deteriorada indica que no resulta necesario un ajuste de la dosis en los casos de deterioro renal leve (aclaramiento de creatinina 61-90 ml/min) a moderado (aclaramiento de creatinina 30-60 ml/min). En estos pacientes, la velocidad de perfusión no debe superar los 90 mg/4h (aproximadamente 20-22 mg/h).

Insuficiencia hepática

Un estudio farmacocinético indica que no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada (ver sección 5.2). Aredia no ha sido estudiado en pacientes con disfunción hepática grave (ver sección 4.4). Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar Aredia a pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

Existen datos limitados de eficacia y seguridad de Aredia en pacientes pediátricos. Por lo tanto, no está recomendado el uso de Aredia en niños.

Forma de administración

Aredia no debe inyectarse nunca en forma de bolo (ver sección 4.4).

Aredia no se debe mezclar con soluciones que contengan calcio u otros cationes divalentes, tales como solución de Ringer, y se debe administrar como una solución intravenosa única en una vía de perfusión separada de otros fármacos.

La solución reconstituida de Aredia 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 Aredia 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.

Para minimizar las reacciones locales en el punto de perfusión, la cánula debe introducirse con precaución en una vena relativamente larga.

4.3 Contraindicaciones

Aredia está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad conocida a pamidronato, a otros bisfosfonatos o a cualquiera de los excipientes de Aredia.durante el periodo de lactancia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Aredia no debe administrarse nunca como inyección en bolo. Debe siempre diluirse y administrarse como perfusión intravenosa lenta (ver sección 4.2).

Los pacientes deben ser evaluados antes de la administración de Aredia 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, fosfato, magnesio y potasio séricos, deberán controlarse tras el inicio de la terapia con Aredia.

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

En pacientes con enfermedad cardíaca, especialmente en los de edad avanzada, una sobrecarga adicional de solución salina puede provocar una insuficiencia cardíaca (insuficiencia ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca congestiva). Por lo tanto, deberá evitarse la sobrehidratación especialmente en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca. La fiebre (síntomas similares a la gripe) puede contribuir también a este deterioro.

Los pacientes con anemia, leucopenia o trombocitopenia deben pasar un control hematológico periódico.

Insuficiencia renal

Los bisfosfonatos, incluyendo Aredia, 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 o de una única dosis de Aredia. También se ha observado deterioro de la función renal (incluyendo insuficiencia renal) tras el tratamiento a largo plazo con Aredia en pacientes con mieloma múltiple.

Aredia se excreta inalterado a través del riñón como vía primaria (ver sección 5.2), de este modo el riesgo de reacciones adversas renales puede aumentar en pacientes con función renal deteriorada.

Debido al riesgo clínicamente significativo de deterioro de la función renal que puede progresar a insuficiencia renal, las dosis únicas de Aredia no deberán superar los 90 mg y también deberá observarse el tiempo de perfusión recomendado (ver sección 4.2).

Al igual que sucede con otros bisfosfonatos administrados por vía intravenosa, se recomienda control renal, como por ejemplo una medición de la creatinina sérica antes de cada dosis de Aredia.

Los pacientes que reciban perfusiones frecuentes de Aredia durante un periodo de tiempo prolongado, especialmente aquellos con enfermedad renal preexistente o predisposición a deterioro renal (por ejemplo pacientes con mieloma múltiple y/o hipercalcemia inducida por tumor), deberían someterse a evaluaciones de los parámetros clínicos y de laboratorio estándar de la función renal antes de cada administración de Aredia.

En los pacientes que reciban Aredia para el tratamiento de metástasis óseas o mieloma múltiple deberá interrumpirse el tratamiento si se deteriora la función renal (ver sección 4.2).

Aredia no debe administrarse con otros bisfosfonatos ya que sus efectos combinados no han sido investigados.

Insuficiencia hepática

Dado que no se dispone de datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática grave, no puede darse una recomendación específica para esta población de pacientes aunque se recomienda precaución en este grupo de pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2).

Embarazo y lactancia

Aredia no debe administrarse a mujeres embarazadas excepto en casos de hipercalcemia con riesgo para la vida. No se debe utilizar Aredia durante la lactancia materna (ver sección 4.6).

Suplementos de Calcio y Vitamina D

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.

Osteonecrosis de mandíbula

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

La experiencia postcomercialización y los casos publicados sugieren una mayor frecuencia de notificaciones de ONM según el tipo de tumor (cáncer de mama avanzado, mieloma múltiple) y el estado dental (extracción dental, enfermedad periodontal, trauma local incluyendo un mal ajuste de prótesis dentales).

Los pacientes deberán mantener una buena higiene dental y realizar un examen dental con una odontología preventiva, 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.

Fracturas atípicas de fémur

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 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.

Dolor musculoesquelético

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de dolor óseo, articular y muscular grave y ocasionalmente incapacitante, en pacientes que toman bisfosfonatos, incluyendo Aredia. 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. Un subgrupo presentó recurrencia de los síntomas al administrar otra vez el mismo fármaco u otro bisfosfonato.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aredia muestra un bajo potencial para interacciones con otros fármacos (ver sección 5.2. Aredia se ha administrado con otros agentes antitumorales sin que se produjeran interacciones.

Aredia se ha utilizado en combinación con calcitonina en pacientes con hipercalcemia severa, provocando un efecto sinérgico de disminución rápida del calcio sérico.

Se recomienda precaución si se administra Aredia junto con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Las mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento.

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de pamidronato en mujeres embarazadas. No existe una evidencia inequívoca de teratoxicidad en estudios con animales. Pamidronato puede suponer un riesgo para el feto/niño recién nacido por su acción farmacológica sobre la homeostasis del calcio. Cuando se administra

durante el periodo completo de gestación en animales, el pamidronato puede provocar defectos de la mineralización ósea, especialmente en huesos largos, provocando una distorsión angular.

Se desconoce el riesgo potencial para humanos. Por ello, Aredia no debe administrarse a mujeres embarazadas, excepto en casos graves de hipercalcemia con riesgo vital de la enferma.

Lactancia

Se dispone de experiencia limitada que indica que se hallan niveles de pamidronato en leche materna por debajo del límite de detección. Además la biodisponibilidad oral es baja por lo que no es probable una absorción total de pamidronato por parte del lactante. Sin embargo, debido a la experiencia extremadamente limitada y al potencial de que pamidronato tenga un impacto importante sobre la mineralización ósea, se contraindica la lactancia durante el tratamiento.

Fertilidad

No existen datos disponibles.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes deben ser advertidos que puede producirse somnolencia y/o mareo tras la perfusión de Aredia, en cuyo caso no deberá conducir, manejar maquinaria peligrosa o llevar a cabo actividades que requieran un estado especial de alerta.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas de Aredia son, en general, leves y pasajeras. Las reacciones adversas más comunes son hipocalcemia asintomática y fiebre (aumento de la temperatura corporal de 1-2°C), que ocurren normalmente dentro de las 48 horas después de la perfusión. La fiebre suele desaparecer espontáneamente y no requiere tratamiento.

Las reacciones adversas se clasifican por categoría de frecuencias, la más frecuente primero, utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las siguientes reacciones adversas se notificaron a partir de ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización con pamidronato.

Infecciones e infestaciones

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: anemia, trombocitopenia, linfocitopenia, leucopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

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

Muy rara: shock anafiláctico.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: hipocalcemia, hipofostatemia.

Frecuentes: hipocalcemia, hipomagnesemia.

Muy raras: hipercalcemia, hipernatremia.

Trastornos del sistema nervioso

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

Poco frecuentes: convulsiones, agitación, mareo, letargia.

Muy raras: confusión, alucinaciones visuales.

Trastornos oculares

Frecuente: conjuntivitis.

Poco frecuentes: uveítis (iritis, iridociclitis).

Muy raras: escleritis, episcleritis, xantopsia.

Frecuencia no conocida: Inflamación orbital.

Trastornos cardíacos

Frecuente: Fibrilación auricular

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

Trastornos vasculares

Frecuente: hipertensión.

Poco frecuente: hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: síndrome de distress respiratorio agudo, enfermedad pulmonar intersticial

Trastornos gastrointestinales

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

Poco frecuentes: dispepsia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: rash.

Poco frecuente: prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuente: dolor óseo transitorio, artralgia, mialgia, dolor generalizado.

Poco frecuente: calambres musculares, osteonecrosis.

Frecuencia no conocida: dolor óseo, articular y/o muscular grave y ocasionalmente incapacitante.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuente: insuficiencia renal aguda.

Raras: glomerulosclerosis focal segmentaria incluyendo la variante colapsante, síndrome nefrótico.

Muy raras: deterioro de enfermedad renal preexistente, hematuria.

Frecuencia no conocida: alteración tubular renal, nefritis tubulointersticial, glomerulonefropatía.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

Frecuente: aumento de la creatinina sérica.

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

Muchas de estas reacciones adversas pueden estar relacionadas con una enfermedad subyacente.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas (efecto de clase)

Durante la experiencia postcomercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas. Frecuencia rara: Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos).

No es posible establecer de forma fiable la frecuencia o la relación causal con la exposición al fármaco, puesto que estas notificaciones provienen de una población de un tamaño incierto y están sujetas a factores de confusión.

Se han observado casos de osteonecrosis (principalmente de mandíbula) predominantemente en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos, incluyendo Aredia (poco frecuente). Muchos de estos pacientes presentaron signos de infección local incluyendo osteomielitis y la mayoría de los informes se refieren a pacientes con cáncer sometidos a extracciones dentales u otro tipo de cirugía oral. La osteonecrosis de mandíbula tiene múltiples factores de riesgo bien documentados, incluyendo diagnóstico de cáncer, terapias concomitantes (por ejemplo: quimioterapia, radioterapia, corticosteroides) y condiciones patológicas concomitantes (por ejemplo: anemia, infecciones, coagulopatías, enfermedades orales preexistentes). Aunque no se ha determinado la causalidad, se recomienda evitar la cirugía dental ya que la recuperación puede ser larga (ver sección 4.4). Los datos sugieren una mayor frecuencia de notificaciones de ONM según el tipo de tumor (cáncer de mama avanzado, mieloma múltiple).

Fibrilación auricular: Cuando se compararon los efectos del ácido zoledrónico (4 mg) con pamidronato (90 mg) en un estudio clínico, el número de acontecimientos adversos de fibrilación auricular fue mayor en el grupo de pamidronato (12/556, 2.2%) que en el grupo de ácido zoledrónico (3/563, 0.5%). También se han notificado casos aislados de algunos estudios con otros bisfosfonatos con mayor incidencia de fibrilación. Se desconoce el mecanismo de esta mayor incidencia de fibrilación auricular en estudios aislados con algunos bisfosfonatos, incluido Aredia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor de la resorción ósea, código ATC: M05B A 03.

El pamidronato de sodio, sustancia activa de Aredia, es un potente inhibidor de la resorción ósea osteoclástica. Se une fuertemente a los cristales de hidroxiapatita e inhibe la formación y disolución de estos cristales in vitro. La inhibición de la resorción ósea osteoclástica in vivo puede ser debida, por lo menos parcialmente, a la unión del fármaco a la sustancia ósea mineral.

El pamidronato suprime el acceso de los precursores osteoclásticos al hueso y su subsiguiente transformación en osteoclastos maduros resorbentes. 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.

Estudios experimentales han demostrado que el pamidronato inhibe la osteolisis inducida por tumor cuando se administra antes o al efectuar la inoculación o el trasplante con células tumorales. Los cambios bioquímicos que reflejan el efecto inhibitor de Aredia en la hipercalcemia inducida por tumor, 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. Al controlar la hipercalcemia, Aredia mejora la tasa de filtración glomerular y disminuye los niveles elevados de creatinina sérica en la mayoría de los pacientes.

Ensayos clínicos en pacientes con metástasis óseas predominantemente líticas o con mieloma múltiple han demostrado que Aredia 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, Aredia 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 aumentada y de formación ósea con cambios cualitativos de remodelación ósea, responde bien al tratamiento con Aredia. 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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El pamidronato presenta una fuerte afinidad por los tejidos calcificados y la eliminación total del pamidronato del organismo no se observa dentro del plazo de duración de los estudios experimentales. Los tejidos calcificados son considerados por ello como lugares de "eliminación aparente".

Absorción

El pamidronato de disodio se administra por perfusión intravenosa. Por definición, la absorción es completa al final de la perfusión.

Distribución

Las concentraciones plasmáticas de pamidronato aumentan rápidamente tras el inicio de la perfusión y disminuyen rápidamente cuando ésta se interrumpe. La semivida plasmática aparente es de aprox. 0.8 horas. Las concentraciones aparentes en estado estacionario se alcanzan, por tanto, con perfusiones de más de 2-3 horas de duración. Concentraciones plasmáticas máximas de pamidronato de aprox. 10 nmol/mL se alcanzan tras una perfusión intravenosa de 60 mg administrados durante 1 hora.

En animales y en el hombre, se retiene en el organismo un porcentaje similar de la dosis tras cada administración de pamidronato de disodio. Por tanto, 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 no se elimina por biotransformación y se elimina casi exclusivamente por vía renal. Tras una perfusión intravenosa de Aredia, aprox. un 20-55% de la dosis se recupera en orina en el plazo de 72 horas como pamidronato inalterado. Durante el plazo de duración de los estudios experimentales 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 semividas aparentes de aprox. 1.6 y 27 horas. El aclaramiento plasmático total aparente es de aprox. 180 mL/min y el aclaramiento renal aparente es de aprox. 54 mL/min. Existe una tendencia del aclaramiento renal de pamidronato a estar en correlación con el aclaramiento de creatinina.

Características en pacientes

Los aclaramientos hepático y metabólico del pamidronato son insignificantes.

Aredia desarrolla un escaso potencial en cuanto a interacciones entre fármacos tanto a nivel metabólico como a nivel de unión a proteínas.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de pamidronato se estudió en pacientes con cáncer de sexo masculino con riesgo de metástasis óseas, con función hepática normal (n = 6) y disfunción hepática de leve a moderada (n = 9). Cada paciente recibió una dosis única de 90 mg de Aredia en perfusión durante 4 horas. Aunque hubo una diferencia estadísticamente significativa en la farmacocinética entre pacientes con función hepática normal y disfunción hepática, la diferencia no fue considerada clínicamente relevante. Los pacientes con insuficiencia hepática mostraron mayores valores medios de AUC (39,7%) y C_{máx.} (28,6%). Sin embargo, el pamidronato fue eliminado aún más rápidamente desde el plasma. No se detectaron niveles de fármaco en los pacientes a las 12-36 horas después de la perfusión. No se espera acumulación del fármaco ya que Aredia se administra mensualmente. No se recomiendan cambios en el régimen de dosificación de Aredia para pacientes con disfunción hepática de leve a moderada (ver 4.2. Posología y forma de administración).

Insuficiencia renal

Un estudio farmacocinético realizado en pacientes con cáncer no mostró diferencias en el AUC plasmático de pamidronato entre pacientes con función renal normal y pacientes con deterioro renal de leve a moderado. En pacientes con deterioro renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), el AUC de pamidronato fue aproximadamente 3 veces superior que en los pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina >90 ml/min).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad del pamidronato está caracterizada por efectos (citotóxicos) directos sobre los órganos con gran riego sanguíneo, particularmente riñones, tras administración intravenosa. El compuesto no es mutagénico y no parece tener potencial cancerogénico.

Estudios de administración en forma de bolus intravenoso llevados a cabo en ratas y conejos determinan que el pamidronato produce toxicidad materna y efectos embriofetales cuando se administra durante la organogénesis a dosis de 0,6 a 8,3 veces superiores a la dosis humana más alta recomendada para una única perfusión intravenosa. 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.

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

Los bisfosfonatos se incorporan a la matriz ósea, desde donde se liberan gradualmente durante períodos de semanas a años. La cantidad de bisfosfonatos incorporados en el hueso adulto, y por lo tanto, la cantidad disponible para liberar de nuevo a la circulación sistémica, está directamente relacionada con la dosis total

y la duración del tratamiento con bisfosfonatos. Aunque hay datos limitados del riesgo fetal en humanos, los bisfosfonatos causan daño fetal en animales y los 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. No se ha establecido el impacto de variables como el tiempo entre el cese del tratamiento con bisfosfonatos y la concepción, el bisfosfanato utilizado, y la vía de administración (intravenosa versus oral) sobre este riesgo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Viales: manitol, ácido fosfórico.

Ampolla disolvente: agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Estudios realizados con botellas de vidrio, así como bolsas de perfusión de cloruro de polivinilo y polietileno (conteniendo solución de cloruro de sodio al 0,9% p/V o solución de glucosa al 5% p/V) no mostraron incompatibilidad con Aredia.

Con el fin de evitar incompatibilidades potenciales, la solución reconstituida de Aredia deberá diluirse con una solución de cloruro de sodio al 0,9% p/V o una solución de glucosa al 5% p/V.

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

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

La solución reconstituida es física y químicamente estable durante 24 horas a temperatura ambiente. No obstante, desde el punto de vista microbiológico, es preferible utilizar el producto inmediatamente después de la reconstitución aséptica y la dilución.

Si no se emplea inmediatamente, la duración y las condiciones de almacenamiento antes de usar son responsabilidad de la persona que administra el medicamento. El tiempo total que puede transcurrir entre reconstitución, dilución, almacenamiento en nevera entre 2 y 8°C y el final de la administración no debe superar las 24 horas.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio incoloro de 10 ml, con cierre de un derivado de caucho butilo.

Ampolla de vidrio incoloro conteniendo 5 ml: Aredia 15 mg.

Ampollas de vidrio incoloro conteniendo 10 ml: Aredia 30 mg y Aredia 90 mg.

- Aredia 15 mg y 30 mg. Envase con 4 viales + 4 ampollas.
- Aredia 90 mg. Envase con 1 vial + 1 ampolla.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El polvo liofilizado en viales ha de disolverse primero en agua para inyección estéril; es decir, 15 mg en 5 mL, y 30 mg ó 90 mg en 10 mL. El agua para inyección estéril está disponible en ampollas suministradas junto con los viales. El pH de la solución reconstituida es 6.0-7.04. La solución reconstituida debe ser diluida después con una solución para perfusión libre de calcio (cloruro sódico al 0.9% o glucosa al 5%) antes de la administración. Es importante que el polvo quede completamente disuelto antes de que la solución reconstituida sea diluida posteriormente.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 - Barcelona (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aredia 15 mg polvo y disolvente para solución para perfusión: 62.129
Aredia 30 mg polvo y disolvente para solución para perfusión: 62.130
Aredia 90 mg polvo y disolvente para solución para perfusión: 62.132

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

28 septiembre 1998.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2015