

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pamidronato Hospira 3 mg/ml Concentrado para solución para perfusión
Pamidronato Hospira 6 mg/ml Concentrado para solución para perfusión
Pamidronato Hospira 9 mg/ml Concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Pamidronato Hospira 3 mg/ml concentrado para solución para perfusión en viales de 5 ml y 10 ml que contienen 15 mg y 30 mg respectivamente de pamidronato disódico.

Pamidronato Hospira 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión en 1 vial de 10 ml que contiene 60 mg de pamidronato disódico.

Pamidronato Hospira 9 mg/ml: concentrado para solución para perfusión en 1 vial de 10 ml contiene 90 mg de pamidronato disódico.

Excipientes con efecto conocido: Hidróxido sódico

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución transparente e incolora, sin partículas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de hipercalcemia de etiología tumoral.
- Prevención de afecciones óseas (fracturas patológicas, compresión espinal, radiación o cirugía ósea, hipercalcemia) en pacientes con cáncer de mama con metástasis ósea o mieloma múltiple con lesiones óseas, además del tratamiento específico del tumor.

4.2. Posología y forma de administración

Los pacientes tratados con Pamidronato Hospira deben recibir el prospecto y la tarjeta recordatorio para el paciente.

Posología

Exclusivamente para administración por perfusión intravenosa.

Forma de administración

El pamidronato disódico no debe ser administrado nunca como inyección en bolo (ver sección 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). La solución debe diluirse antes del uso (ver más adelante) e infundirse lentamente.

Para información respecto a la compatibilidad con soluciones para perfusión, consulte la sección 6.4 “Precauciones especiales de almacenamiento”.

La velocidad de perfusión no debe exceder nunca de 60 mg/hora (1 mg/min), y la concentración de pamidronato disódico en la solución de perfusión no debe exceder de 90 mg/250 ml. En pacientes con afección renal establecida o sospechosa (esto es, los que padecen hipercalcemia de etiología tumoral o mieloma múltiple), se recomienda que la tasa de perfusión no exceda de 22 mg/hora (ver también "Insuficiencia renal"). Con el fin de reducir al mínimo las reacciones locales en el lugar de la perfusión, la cánula se introducirá cuidadosamente en una vena relativamente larga. Normalmente, se debe administrar una dosis única de 90 mg, como una perfusión de 2 horas, en 250 ml de una solución de perfusión. Sin embargo, en pacientes con mieloma múltiple y en pacientes con hipercalcemia causada por tumores malignos, se recomienda que no se administre más de 90 mg en 500 ml en un periodo de 4 horas.

Población pediátrica

No existe experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes (menores de 18 años).

Hipercalcemia de etiología tumoral (HET)

Se recomienda rehidratar a los pacientes con una solución de cloruro sódico al 0,9% p/v, antes y durante el tratamiento.

La dosis total de pamidronato disódico durante un ciclo de tratamiento depende de los niveles iniciales del 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 aplicables para valores de calcio corregidos para suero o albúmina en pacientes rehidratados.

Calcio sérico inicial		Dosis total recomendada
(mmol/litro)	(mg %)	(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 pamidronato disódico se puede administrar en una perfusión única o en perfusiones múltiples durante 2-4 días consecutivos. La dosis máxima por cada periodo de tratamiento es de 90 mg, tanto para el ciclo inicial como para los ciclos repetidos.

Por regla general, se observa un descenso significativo en el calcio sérico a las 24-48 horas después de la administración de pamidronato disódico, y la normalización se consigue normalmente a los 3 -7 días. Si no se llega a la normocalcemia en dicho tiempo, se podrá administrar otra nueva dosis. La duración de la respuesta puede variar de un paciente a otro, y el tratamiento se puede repetir siempre que se vuelva a producir hipercalcemia. La experiencia clínica hasta ahora indica que pamidronato disódico puede perder eficacia al aumentar el número de tratamientos.

Mieloma múltiple en estado III

La dosis recomendada es de 90 mg cada 4 semanas.

Lesiones osteolíticas con metástasis óseas asociadas al cáncer de mama

La dosis recomendada es de 90 mg cada 4 semanas. Las dosis se pueden administrar también, si se desea, a intervalos de 3 semanas para coincidir con la quimioterapia.

Insuficiencia renal

Los estudios farmacocinéticos indican que no es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal media (aclaramiento de creatinina de 61 a 90 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml/min) (ver sección 5.2 “Propiedades Farmacocinéticas”). En tales pacientes, la velocidad de perfusión no debería ser superior a 90 mg/4 h (aproximadamente 22 mg/h)

No se debe administrar pamidronato a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) a menos que la hipercalcemia de etiología tumoral constituya una amenaza vital, por tanto el beneficio sea mayor que el riesgo potencial (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Como con otros bifosfonatos intravenosos, se recomienda una monitorización de la función renal, es decir, una valoración de la creatinina sérica antes de cada dosis de pamidronato disódico. En pacientes que reciben pamidronato disódico para metástasis ósea o mieloma múltiple y que muestran un deterioro evidente de la función renal, el tratamiento con pamidronato disódico debería ser suspendido hasta que la función renal vuelva a estar dentro de un 10 % de los valores de la línea base. Esta recomendación está basada en un ensayo clínico, en el cual el deterioro de la función renal se definió como se indica a continuación:

- Para pacientes con una línea base normal de creatinina, incremento de 0,5 mg/dl
- Para pacientes con una línea base anormal de creatinina, incremento de 1,0 mg/dl

Insuficiencia hepática

Un estudio farmacocinético indica que no es preciso ajustar la dosis en pacientes con una función hepática alterada de media a moderada. Pamidronato disódico no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo tanto no se pueden dar recomendaciones específicas para este tipo de pacientes (ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al pamidronato, a otros bifosfonatos o a cualquiera de sus excipientes enumerados en sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Pamidronato debe administrarse bajo la supervisión de un médico con equipamiento adecuado para monitorizar los efectos clínicos y bioquímicos.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis máxima (90 mg), por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

Pamidronato puede producir irritación ocular.

Pamidronato no debe ser administrado nunca como inyección de bolo, pues podría provocar reacciones locales graves y tromboflebitis. Siempre debe ser diluido y después administrado como perfusión intravenosa lenta (ver sección 4.2 "Posología y forma de administración").

En el tratamiento inicial de la hipercalcemia de etiología tumoral, es esencial iniciar la rehidratación intravenosa para mantener la producción de orina. Los pacientes deberán ser adecuadamente hidratados durante el tratamiento, pero evitando la sobrehidratación, esto es especialmente importante en pacientes que reciben terapia diurética. En pacientes con enfermedad cardíaca, especialmente los ancianos, una sobrecarga adicional de solución salina puede provocar una insuficiencia cardíaca (insuficiencia ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca congestiva). La fiebre (síntomas similares a la gripe) también puede contribuir a este deterioro.

Los parámetros metabólicos habituales relacionados con la hipercalcemia, como las concentraciones séricas de calcio y fosfato, deben ser cuidadosamente vigilados después de iniciar la terapia con pamidronato disódico.

Los pacientes a los que se haya intervenido de tiroides pueden ser particularmente susceptibles de sufrir hipocalcemia debido a hipoparatiroidismo relativo.

Se realizarán evaluaciones hematológicas regulares de los pacientes con anemia, leucopenia o trombocitopenia

Insuficiencia renal

No administrar el pamidronato conjuntamente con otros bifosfonatos. El uso de otros agentes para reducir el calcio junto con pamidronato, podría provocar hipocalcemia significativa.

Los bifosfonatos, incluido el pamidronato disódico, han sido asociados con toxicidad renal que se manifiesta como deterioro de la función renal y fallo renal potencial. En pacientes después de una dosis inicial o de una dosis única de pamidronato disódico se ha descrito deterioro renal, la progresión hasta fallo renal y diálisis. Si hay deterioro de la función renal durante el tratamiento con pamidronato, la perfusión se suspenderá. Se ha comunicado deterioro de la función renal (incluido fallo renal) tras un tratamiento a largo plazo con pamidronato en pacientes con mieloma múltiple. No obstante, también estuvieron presentes una progresión subyacente de la enfermedad y/o complicaciones concomitantes, por lo que la relación causal con pamidronato está por demostrar. Debido al riesgo de un deterioro clínicamente significativo de la función renal que puede progresar hasta fallo renal, las dosis únicas de pamidronato disódico no deberían ser superiores a 90 mg y se debe mantener la velocidad de perfusión recomendada (ver sección 4.2 "Posología y forma de administración").

El pamidronato disódico se excreta inalterado principalmente por el riñón (ver sección 5.2 "Propiedades farmacocinéticas"), por lo tanto el riesgo de reacciones adversas renales puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal.

No se debe administrar pamidronato a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) a menos que la hipercalcemia de etiología tumoral constituya una amenaza vital, por tanto el beneficio sea mayor que el riesgo potencial. En dichos casos, se utilizará el pamidronato con cautela, controlando además cuidadosamente la función renal.

Se evaluarán los parámetros estándar de laboratorio (creatinina sérica y sangre, urea, nitrógeno; BUN) y la función renal clínica de los pacientes antes de cada dosis de pamidronato disódico, en especial de los

pacientes que reciban perfusiones frecuentes de pamidronato durante mucho tiempo y en pacientes con enfermedad renal previa o con predisposición a la disfunción renal (por ejemplo, los pacientes con mieloma múltiple y/o hipercalcemia de etiología tumoral). El balance de líquidos (producción de orina, pesos diarios) se vigilará también cuidadosamente.

Insuficiencia hepática

Pamidronato disódico no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo tanto no se pueden dar recomendaciones específicas para este tipo de pacientes (ver sección 4.2 “Posología y forma de administración”).

Suplementos de calcio y vitamina D

En ausencia de hipercalcemia, los pacientes con metástasis ósea predominantemente lítica o mieloma múltiple, los cuales tienen un riesgo de déficit de calcio y vitamina D, se deberán dar suplementos orales de calcio y vitamina D, para minimizar el riesgo de hipocalcemia.

Osteonecrosis de la mandíbula

La osteonecrosis de la mandíbula (ONM) se ha notificado con poca frecuencia en ensayos clínicos y en la etapa postcomercialización en pacientes que reciben pamidronato.

El inicio del tratamiento o de un nuevo ciclo de tratamiento se debe retrasar en el caso de pacientes con lesiones abiertas, no curadas en las partes blandas de la boca, excepto en situaciones de urgencia médica.

Se recomienda realizar una revisión dental con odontología preventiva adecuada y evaluación individual de la relación riesgo-beneficio antes del tratamiento con bisfosfonatos en pacientes con factores de riesgo concomitantes.

Deben tenerse en cuenta los siguientes factores de riesgo al evaluar el riesgo individual de desarrollar ONM:

- **Potencia del bisfosfonato (mayor riesgo para compuestos de gran potencial, vía de administración (mayor riesgo para la administración parenteral) y dosis acumulada de bisfosfonato**
- **Cáncer, enfermedades concomitantes (p. ej., anemia, coagulopatías, infección), tabaquismo**
- **Tratamientos concomitantes: quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis (véase sección 4.5), radioterapia en cuello y cabeza, corticosteroides**
- **Antecedentes de enfermedades odontológicas, higiene bucal deficiente, enfermedades periodontales, procedimientos dentales invasivos (p. ej., extracciones de piezas dentales) y prótesis con un mal ajuste**

Se debe advertir a todos los pacientes a mantener una buena higiene bucal, realizarse revisiones dentales periódicas y comunicar de inmediato cualquier síntoma bucal, como movilidad dental, dolor o hinchazón, llagas que no curan o supuraciones durante el tratamiento con Pamidronato Hospira. Mientras se recibe el tratamiento, los procedimientos dentales invasivos solo deben llevarse a cabo después de una evaluación detenida y se deben evitar si la administración de pamidronato está demasiado próxima. Las intervenciones odontológicas pueden exacerbar la afección de aquellos pacientes que desarrollen osteonecrosis de la mandíbula mientras están en tratamiento con un bisfosfonato. Respecto a los pacientes que requieren procedimientos dentales, no hay datos disponibles que indiquen que la interrupción del tratamiento con bisfosfonato reduce el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula.

El plan de tratamiento para los pacientes que desarrollan ONM se debe establecer en estrecha colaboración entre el médico responsable del tratamiento y un odontólogo o cirujano maxilofacial con experiencia en la ONM.

Se debe tener en cuenta la interrupción temporal del tratamiento con pamidronato hasta la resolución de la afección y hasta que se atenúen los factores que aumentan el riesgo, siempre y cuando sea posible.

Osteonecrosis del canal auditivo externo

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bisfosfonatos, principalmente asociado con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia; existen también factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben bisfosfonatos y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

Dolor musculoesquelético

En la experiencia postcomercialización, se han notificado en pacientes que eran tratados con bisfosfonatos dolor óseo grave y ocasionalmente incapacitante, dolor en las articulaciones y/o dolor muscular. Sin embargo estas notificaciones han sido poco frecuentes. Este grupo de medicamentos incluye el pamidronato disódico para perfusión. El tiempo que tardan en manifestarse los síntomas varía desde un día hasta varios meses después de comenzar el tratamiento con el medicamento. La mayoría de los pacientes tienen un alivio de los síntomas después de suspender el tratamiento. Cuando se ha reiniciado el tratamiento con el mismo medicamento u otro bisfosfonato, se ha producido una recurrencia de los síntomas.

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.

Pamidronato no está recomendado durante el embarazo.

No existe experiencia clínica con pamidronato en pacientes pediátricos y adolescentes (menores de 18 años).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El empleo concomitante con otros bifosfonatos, otros agentes antihipercalcémicos y calcitonina podría producir hipocalcemia con síntomas clínicos asociados (parestesia, tetania, hipotensión).

En pacientes con hipercalcemia grave, pamidronato se ha combinado con éxito con calcitonina y mitramicina para acelerar y potenciar el efecto reductor de calcio.

Como el pamidronato se fija al hueso, en teoría podría interferir con los análisis mediante escintigrafía ósea.

Pamidronato disódico se ha administrado concomitantemente con la mayoría de los medicamentos antitumorales sin interacciones significativas.

Se recomienda precaución cuando el pamidronato disódico se usa con otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos.

Se recomienda precaución cuando se administra pamidronato con medicamentos antiangiogénicos, ya que se ha observado un aumento en la incidencia de ONM en pacientes tratados simultáneamente con estos medicamentos.

En pacientes con mieloma múltiple, el riesgo de alteración renal puede ser incrementado cuando el pamidronato disódico se usa en combinación con talidomida.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos clínicos disponibles del uso de pamidronato en mujeres embarazadas. No hay evidencia inequívoca de teratogenia en estudios en animales. Pamidronato puede suponer un riesgo para el feto / neonato debido a su acción farmacológica sobre la homeostasis del calcio. Cuando se administra durante el periodo de gestación en animales, pamidronato puede causar defectos de la mineralización ósea, especialmente de los huesos largos resultando en una distorsión angular... El riesgo potencial para los humanos es desconocido, por lo tanto, pamidronato no debería ser administrado a mujeres embarazadas excepto en casos de hipercalcemia que pongan en peligro la vida.

Lactancia

La experiencia muy limitada indica niveles de pamidronato en la leche materna por debajo del límite de detección. Además la absorción oral de pamidronato es escasa sobre el total de la absorción, por lo tanto en lactantes es descartable. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento debido a la limitada experiencia y a que pamidronato tiene un impacto importante en la mineralización del hueso.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Hay que advertir a los pacientes que puede producirse somnolencia y/o mareos tras la perfusión de pamidronato disódico, en cuyo caso no deberán conducir, utilizar máquinas potencialmente peligrosas, ni realizar otras actividades que puedan ser arriesgadas debido a una disminución del estado de alerta.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas del pamidronato disódico son, por lo general, leves y pasajeras. Las más comunes son hipocalcemia asintomática, con síntomas como de gripe y fiebre (un aumento de la temperatura corporal de 1°C-2°C que puede durar hasta 48 horas). La fiebre remite, en general, espontáneamente y no

precisa tratamiento. Las reacciones agudas "como de gripe" usualmente sólo se producen con la primera perfusión de pamidronato. La hipocalcemia sintomática es frecuente. También puede producirse inflamación del tejido blando local en el sitio de perfusión, en especial a las dosis más elevadas. Se ha informado en ocasiones poco frecuentes de osteonecrosis afectando primero a las mandíbulas (ver sección 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de uso").

Frecuencia estimada: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas tanto en ensayos clínicos como en la experiencia postcomercialización con pamidronato.

Infecciones e infestaciones:

Muy raros: Reactivación de Herpes simplex y Herpes zoster.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Frecuentes: Anemia, trombocitopenia, linfocitopenia.

Muy raros: Leucopenia.

Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuentes: Reacciones alérgicas, reacciones anafilácticas, broncoespasmo (disnea) y edema de Quincke (angioneurótico).

Muy raro: Shock anafiláctico.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy frecuentes: Hipocalcemia, hipofosfatemia.

Frecuente: Hipopotasemia, hipomagnesemia.

Muy raros: Hiperpotasemia, hipernatremia.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Hipocalcemia sintomática (parestesia, tetania), cefaleas, insomnio, somnolencia.

Poco frecuentes: Convulsiones, agitación, mareos, letargia.

Muy raros: Confusión, alucinaciones visuales.

Desconocidos: pseudotumor cerebral

Trastornos oculares:

Frecuentes: Conjuntivitis

Poco frecuentes: Uveítis (iritis, iridociclitis).

Muy raros: Escleritis, episcleritis, xantopsia.

Desconocidos: Inflamación orbital.

Trastornos del oído y del laberinto:

Muy raros: Osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos).

Trastornos cardiacos:

Muy raros: Insuficiencia ventricular izquierda (disnea, edema pulmonar), insuficiencia cardíaca congestiva (edema) debido a sobrecarga de líquido.

Desconocidos: fibrilación atrial.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: Hipertensión.

Poco frecuentes: Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy raros: Síndrome del distress respiratorio del adulto, enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos gastrointestinales:

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

Poco frecuentes: Dispepsia.

Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel:

Frecuentes: Rash.

Poco frecuentes: Prúrigo.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

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

Poco frecuentes: Calambres musculares, osteonecrosis.

No conocida: Osteonecrosis de la mandíbula

Osteonecrosis de la mandíbula

Se han notificado casos de osteonecrosis (de la mandíbula), principalmente en pacientes con cáncer tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, como Pamidronato Hopsira (ver sección 4.4). Muchos de estos pacientes también estaban recibiendo quimioterapia y corticosteroides, y presentaban signos de infección local como osteomielitis.

La mayoría de los informes hacen referencia a pacientes con cáncer después de extracciones de piezas dentales u otras intervenciones odontológicas.

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: Insuficiencia renal aguda.

Raros: Glomeruloesclerosis segmental focal incluyendo la variante colapsante, síndrome nefrótico.

Muy raros: Hematuria, deterioro de enfermedad renal preexistente, desordenes renales tubulares, nefritis tubulointersticial, glomerulonefropatía.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fiebre y síntomas similares a la gripe, acompañados a veces de malestar, escalofríos, fatiga y sofocos.

Frecuentes: Reacción en el lugar de la perfusión (dolor, enrojecimiento, inflamación, induración, flebitis, tromboflebitis).

Exploraciones complementarias:

Frecuentes: Incremento de la creatinina sérica.

Poco frecuentes: Anomalías en pruebas de función hepática, incremento de la urea sérica.

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

Cuando se compararon en un ensayo clínico los efectos del ácido zoledrónico (4 mg) y del pamidronato (90 mg), el número de reacciones adversas de fibrilación atrial fue más elevado en el grupo de pamidronato (12/556, 2,2%) que en el grupo de ácido zoledrónico (3/563, 0,5%). Previamente, se había observado en un ensayo clínico, investigando pacientes con osteoporosis post-menopáusica, que pacientes tratados con ácido zoledrónico (5 mg) tuvieron un porcentaje incrementado de reacciones adversas graves de fibrilación atrial comparadas con el placebo (1,3% comparada con el 0,6%). El mecanismo por el que se produce el incremento de la incidencia de la fibrilación atrial en asociación con el ácido zoledrónico y pamidronato es desconocido.

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado las siguientes reacciones (frecuencia poco frecuente): Casos de osteonecrosis (inicialmente de la mandíbula) predominantemente en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos. Muchos pacientes presentaban signos de infección local que incluía osteomielitis. La mayoría de los casos registrados se referían a pacientes con cáncer que habían sufrido extracciones u otras cirugías dentales. La osteonecrosis de la mandíbula tiene múltiples y bien documentados factores de riesgo que incluyen el diagnóstico de cáncer, terapias concomitantes (por ejemplo, quimioterapia, radioterapia, corticoides) y condiciones co-mórbidas (por ejemplo, anemia, coagulopatías, infección y enfermedad oral pre-existente). Aunque no se ha determinado la causalidad, es prudente, evitar cirugías dentales ya que la recuperación puede ser prolongada (ver sección 4.4). Los datos sugieren que hay una mayor frecuencia de las notificaciones de osteonecrosis de mandíbula según el tipo de tumor (cáncer de mama avanzado, mieloma múltiple).

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).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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

No existe información disponible de sobredosis con pamidronato.

Los pacientes que hayan recibido una dosis superior a la recomendada, deberán ser cuidadosamente controlados. En caso de hipocalcemia clínicamente significativa con parestesia, tetania e hipotensión, se puede revertir la situación con una perfusión de gluconato cálcico. No es de esperar que pamidronato produzca hipocalcemia aguda, debido a que los niveles plasmáticos de calcio disminuyen progresivamente durante varios días después del tratamiento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico Medicamentos que afectan a la mineralización- Bifosfonatos.

Código ATC: M05B A03

Pamidronato disódico es un potente inhibidor de la resorción ósea osteoclástica. Se une fuertemente a los cristales de hidroxapatita e inhibe la formación y la disolución de dichos cristales *in vitro*. La inhibición de la resorción ósea osteoclástica *in vivo* puede deberse, al menos en parte, a la unión del fármaco a la sustancia ósea mineral.

Pamidronato suprime el acceso de los precursores osteoclásticos en el hueso. No obstante, el efecto antirresortivo local y directo del bifosfonato fijado al hueso parece ser el principal modo de acción tanto *in vitro* como *in vivo*.

Estudios experimentales han demostrado que pamidronato inhibe la osteolisis inducida por tumor, cuando se administra antes o al mismo tiempo de la inoculación o el trasplante con células tumorales. Los cambios bioquímicos que reflejan el efecto inhibidor de pamidronato disódico en la hipercalcemia inducida por el tumor, se caracterizan por un descenso de calcio y fosfato séricos y, en segundo lugar, por una reducción de la excreción urinaria de calcio, fosfato e hidroxiprolina.

La hipercalcemia puede causar una disminución del volumen del fluido extracelular y una reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG). Controlando la hipercalcemia, pamidronato disódico mejora la TFG y reduce los niveles elevados de creatinina sérica en la mayoría de los pacientes.

Ensayos clínicos en pacientes con cáncer de mama tratados con quimioterapia y predominantemente metástasis óseas líticas o con mieloma múltiple en estado III con lesiones osteolíticas asociadas, demostraron que pamidronato disódico previene o retarda los episodios relacionados con la estructura esquelética (hipercalcemia, fracturas, radioterapia, intervenciones de huesos, compresión de la médula espinal) y reduce el dolor óseo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Pamidronato disódico se administra por perfusión intravenosa. Por definición, la absorción es completa al finalizar la perfusión.

Distribución:

Las concentraciones plasmáticas de pamidronato aumentan con rapidez tras iniciar la perfusión y disminuyen rápidamente cuando ésta se interrumpe. La semivida plasmática aparente es de aproximadamente 0,8 horas. Las concentraciones aparentes en estado estacionario se consiguen con perfusiones de más de 2-3 horas de duración. Las concentraciones plasmáticas máximas de pamidronato de aproximadamente 10 nmol/ml se alcanzan tras una perfusión intravenosa de 60 mg administrada durante 1 hora, y el aclaramiento plasmático aparente es de aproximadamente 180 ml/min.

Tanto en animales como en humanos, se retiene en el organismo un porcentaje similar de la dosis después de cada administración de pamidronato disódico. Por tanto, la acumulación de pamidronato en el hueso no está limitada por la capacidad, sino que depende únicamente de la dosis total acumulativa administrada. El porcentaje de pamidronato circulante unido a las proteínas plasmáticas es relativamente bajo (aproximadamente un 54 %), y aumenta cuando las concentraciones de calcio están patológicamente elevadas.

Eliminación:

Pamidronato no parece eliminarse por biotransformación. Tras una perfusión intravenosa, aproximadamente un 20-55 % de la dosis se recupera en la orina a las 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 en el organismo es independiente tanto de la

dosis (intervalo de 15-180 mg) como de la velocidad de perfusión (intervalo de 1,25-60mg/h). La eliminación urinaria de pamidronato, es biexponencial con semividas aparentes de aproximadamente 1,6 y 27 horas. El aclaramiento renal aparente es de aproximadamente 54 ml/min, y existe una tendencia a que el aclaramiento renal tenga relación con el aclaramiento de creatinina.

Características en pacientes:

En pacientes con función renal alterada (incluidos aquellos con insuficiencia renal grave), no se observó acumulación plasmática de pamidronato que diera lugar algún efecto clínico secundario. Por tanto, no es necesaria una reducción de la dosis en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal aunque la experiencia en pacientes con insuficiencia grave es limitada (ver sección 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y 4.2 Posología y forma de administración).

Un estudio farmacocinético efectuado en pacientes con cáncer no mostró diferencias en el AUC plasmática de pamidronato entre pacientes con función renal normal y pacientes con insuficiencia renal media a moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), el AUC de pamidronato fue de aproximadamente 3 veces más elevado que en pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 90 ml/min).

Estudios farmacocinéticos indican que no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal. Sin embargo, hasta no disponer de más experiencia, no se recomienda una perfusión de más de 22 mg/hora en pacientes con insuficiencia renal.

Los aclaramientos hepático y metabólico de pamidronato son insignificantes. De ahí que no se espere que un deterioro de la función hepática influya en la farmacocinética de pamidronato disódico. Pamidronato disódico posee un escaso potencial para las interacciones entre medicamentos, tanto a nivel metabólico, como a nivel de unión a proteínas (ver anteriormente).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En ratas gestantes, se ha observado que pamidronato cruza la placenta y se acumula en el hueso fetal de manera similar a la observada en animales adultos. Se ha observado que pamidronato disódico incrementa en ratas el tiempo de gestación y parto, resultante en un incremento de la mortalidad de las crías. Dosis altas intravenosas administradas a ratas gestantes se han asociado con toxicidad materna y desarrollo de anomalías fetales (edema fetal y acortamiento de los huesos) y osificación reducida. Estos efectos fueron probablemente causados por una disminución de los niveles séricos de calcio maternos. En conejas gestantes se ha observado, a dosis intravenosas causantes de toxicidad materna, un incremento de la velocidad de reabsorción y reducción de la osificación, aunque no teratogénica.

En estudios de animales con administración intravenosa, las lesiones renales tubulares fueron significativas así como consistentes efectos adversos del tratamiento.

Pamidronato no mostró efectos carcinogénicos en estudios a largo plazo en ratones y ratas.

Pamidronato no mostró actividad genotóxica en estudios de mutagénesis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol,
Ácido fosfórico,

Solución de hidróxido sódico
Agua para inyección.

6.2. Incompatibilidades

El pamidronato puede formar complejos con cationes divalentes y no deberá añadirse a soluciones intravenosas que contengan calcio.

6.3. Periodo de validez

3 años

En uso:

La estabilidad química y física durante su empleo ha mostrado ser de 24 h. en solución de cloruro sódico al 0,9% y glucosa al 5%, cuando se almacena de 2°-8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser empleado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento durante su empleo y las condiciones antes de su empleo serán responsabilidad del usuario y no deberían exceder de 24 horas a una temperatura de 2°C-8°C.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar por encima de 25°C.

Tras la dilución - ver sección 6.3

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Pamidronato Hospira 3 mg/ml:

Viales de vidrio transparente de 5 ml en estuches de 5 viales.

Viales de vidrio transparente de 5 ml en estuches de 4 (5 x 5 ml) viales.

Viales de vidrio transparente de 10 ml en estuches de 1 vial.

Viales de vidrio transparente de 10 ml en estuches de 4 (1 x 10 ml) viales.

Pamidronato Hospira 6 mg/ml y 9 mg/ml:

Viales de vidrio transparente de 10 ml en estuches de 1 vial.

Viales de vidrio transparente de 10 ml en estuches de 4 (1 x 10 ml) viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El pamidronato disódico debe ser diluido antes de su administración. Para información concerniente a la incompatibilidad con soluciones de perfusión, ver sección 6.4. Precauciones especiales de conservación.

La concentración de Pamidronato disódico en la solución de perfusión no deberá exceder de 90 mg/250 ml.

Sólo deben emplearse soluciones transparentes, sin partículas visibles.

Para un sólo uso. Se debe desechar cualquier porción no utilizada.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer, S.L.

Avenida de Europa, 20 B
Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pamidronato Hospira 3 mg/ml concentrado para solución para perfusión - 64.945

Pamidronato Hospira 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión - 64.946

Pamidronato Hospira 9 mg/ml concentrado para solución para perfusión - 64.947

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

26 de Julio de 2002/ 16 de Junio de 2006/ Septiembre 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2016