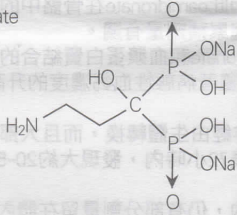


裴米索注射液 3公絲/公撮

本藥限由醫師使用 PAMISOL™ Concentrated Injection 3mg/ml

【藥名】

Disodium pamidronate



【概述】

Disodium pamidronate的分子式為 $C_3H_9NNa_2O_7P_2$ 。無水disodium pamidronate的分子量為279，CAS註冊碼為57248-88-1。Disodium pamidronate是白色結晶粉末，可溶於水及2M氫氧化鈉；微溶於0.1M鹽酸，幾乎不溶於有機溶劑。PAMISOL為透明、無色、無菌溶液，成分包括disodium pamidronate、磷酸、氫氧化鈉及注射水。磷酸和氫氧化鈉的作用為調整pH值。溶液的pH值約為6.5。PAMISOL的濃度分別有3mg/mL、6mg/mL及9mg/mL。

【適應症】

惡性腫瘤之蝕骨性骨頭轉移、惡性高血鈣症。

【用法和用量】

本藥限由醫師使用。

Disodium Pamidronate Concentrated Injection不可直接以靜脈“推注”的方式投與（特殊警告和使用注意事項）。

Disodium Pamidronate Concentrated Injection須慢慢輸注。

輸注速率不可超過60mg/小時（1mg/分），且輸注液中Disodium Pamidronate Concentrated Injection濃度不可超過90mg/250mL。90mg的劑量正常的投與方式，須於250mL輸注液中，輸注2小時，然而在病人為多發性骨髓瘤和惡性腫瘤引起高血鈣症時，建議濃度不可超過90mg/500mL，輸注時間須超過4小時。為了將注射部位的局部反應降至最低，套管針須插進較大的靜脈。

成人及老年患者

嚴重溶解性骨轉移和多發性骨髓瘤

Disodium Pamidronate Concentrated Injection用於嚴重溶解性骨轉移和多發性骨髓瘤的建議劑量為每四星期單一輸注90mg。病人本身有骨轉移且接受為期三週化學治療療程時，Disodium Pamidronate Concentrated Injection也是以每三週90mg的方式給予。

惡性腫瘤引起的高血鈣症之患者

建議病人在給藥前或給藥中須先以生理食鹽水補充水分。Disodium Pamidronate Concentrated Injection給予的劑量和時間須依病人的最初鈣值而定，以下依循的準則則由臨床所得“未校正的”血清鈣值濃度，然而所給建議劑量範圍亦適用於已經充分給予生理食鹽水輸液的病患，且依照血清白蛋白“校正後”之鈣值濃度。

| 最初血清鈣質濃度 | | 建議劑量 (mg) |
|-----------|-------------|--------------|
| (mmol/L) | (mg %) | |
| 3.0以上 | 12.0以下 | 15 ~ 30 |
| 3.0 ~ 3.5 | 12.0 ~ 14.0 | 30 ~ 60 |
| 3.5 ~ 4.0 | 14.0 ~ 16.0 | 60 ~ 90 |
| > 4.0 | | 90 |

Disodium Pamidronate Concentrated Injection可以一次單一輸注給藥或連續2~4天多次輸注。不論在首次或重複的療程中，每個療程最大劑量為90mg。

在Disodium Pamidronate Concentrated Injection給藥後，一般在24~48小時即可見到血鈣明顯降低，並且通常在3~7天內降至正常，假如在這時血鈣值還未降至正常則可再追加一劑量。反應期間因人而異，只要血鈣再度上昇，則可再重複給藥。臨床報告顯示，Disodium Pamidronate Concentrated Injection的藥效反應可能會隨著療程次數增加而遞減。

腎功能不全患者

依藥物動力學的研究顯示，用於任何程度的腎功能不全病人時，不須做劑量調整。而今，進一步經驗累積所得的結論，建議在腎功能不全病人，最大輸注速率為不超過每小時20mg。

肝功能障礙

藥物動力學研究顯示，對於有輕到中度肝功能不正常的病患，並不需要調整劑量（見藥物動力學特性—肝功能障礙）。

小兒患者

目前Disodium Pamidronate Concentrated Injection沒有用於小兒患者的臨床使用經驗。

【禁忌症】

已知對Disodium Pamidronate Concentrated Injection或其他bisphosphonates同種類藥物過敏者。

【特殊警告和使用注意事項】

警告

Disodium Pamidronate Concentrated Injection不應直接靜脈“推注”給予，通常應稀釋並緩慢靜脈輸注給予（請看用法，用量）。Disodium Pamidronate Concentrated Injection不應和其他bisphosphonates一起併用，因為目前沒有合併使用以增強效果的研究報告。

注意事項

在開始使用Disodium Pamidronate Concentrated Injection治療時，應監測血清電解質、鈣值及磷酸值的濃度。病人若曾動過甲狀腺手術者，由於其相對的副甲狀腺低下症，可能特別容易造成低血鈣症。

病人之前有腎臟疾病或腎功能不全傾向者（如：多發性骨髓瘤或惡性腫瘤引起高血鈣症病患），若經常使用Disodium Pamidronate Concentrated Injection輸注，且經過一段較長的時間，應定期進行標準實驗室與臨床腎功能檢測。尤其是多發性骨髓瘤病患，在長期使用Disodium Pamidronate Concentrated Injection後，曾有報告指出腎功能嚴重惡化者（包括腎功能衰竭）。然而，腎功能惡化亦可能和病人本身疾病的發展或伴隨併發症有關，與Disodium Pamidronate Concentrated Injection使用之間的因果關係，並未被證實。

對於嚴重肝功能不正常之病患，目前並無臨床數據可供參考，對於這類病患並沒有特別的建議。

心臟病患者，特別是年長者，過多生理食鹽水的負荷可能陷於心臟衰竭（左心室衰竭或充血性心臟衰竭）。發燒（類似流行性感官症狀）可能也會造成惡化。病人若有骨骼的Paget氏病時，會有缺乏鈣質和維他命D的危險，應給予口服鈣質和維他命D的補充，以便將併發低血鈣的危險降至最低。

使用雙磷酸鹽類藥品曾有非典型股骨骨折案例報告，病患使用此類藥品後，若感覺大腿或鼠蹊部疼痛，醫師應評估是否為股骨骨折。

【交互作用】

Disodium Pamidronate Concentrated Injection可和常用的抗癌藥物併用並不會有交互作用發生。

嚴重高血鈣病人，可以採Disodium Pamidronate Concentrated Injection和Calcitonin併用，會有加成的效果且會快速的降低血清鈣值。

【懷孕和哺乳】

在動物實驗中，pamidronate並沒有導致畸形胎的報告，且對一般生殖能力或受孕能力並沒有影響。在以大白鼠實驗中報告會延長分娩時間，並且降低新生鼠的存活率，可能是由於母鼠血鈣降低所造成。對於懷孕母鼠，pamidronate已被證實會通過胎盤障壁(barrier)，且積蓄在胎兒的骨骼，此情形和成鼠類似。Disodium Pamidronate Concentrated Injection並沒有臨床經驗的支持用於懷孕婦女。因此，除了有生命危險的高血鈣症之外，不應使用於懷孕婦女。在以哺乳的大白鼠所進行的研究顯示pamidronate會進入乳汁中，因此，母親若有給予Disodium Pamidronate Concentrated Injection治療時，不應以母乳哺育嬰兒。

【開車及機械操作的影響】

極少數病患可能會在Disodium Pamidronate Concentrated Injection輸注後，發生思睡及/或頭昏，因此在某些狀況下應警告病人不可駕駛或操作具有危險性的機械，或參加一些可能有傷害性的活動，因為病患警覺性可能會因使用Disodium Pamidronate Concentrated Injection而降低。

【副作用】

Disodium Pamidronate Concentrated Injection的副作用通常是輕微且暫時的，最常見的是無症狀的低血鈣症和發燒（體溫會升高1-2°C），通常在輸注後的48小時內發生，發燒通常會自行消滅，不須特別治療。有臨床症狀的低血鈣症則很罕見。

發生頻率估計：

常見>10%，偶見>1-10%，罕見0.001-1%，特例<0.001%。

全身整體而言

常見：發燒並有像流行性感官般的症狀。有時會有身體不適，寒顫，疲勞，發熱或潮紅。

注射部位局部反應

偶見：在注射部位會有痛，紅，腫，硬結，靜脈炎，及血栓靜脈炎。

肌肉骨骼系統

偶見：暫時性的骨頭疼痛，關節痛，肌肉疼痛，全身疼痛。
罕見：肌肉痙攣。

胃腸道系統

偶見：噁心，嘔吐。

罕見：食慾不振，腹部疼痛，腹瀉，便秘，消化不良。

特例：胃炎。

中樞神經系統

偶見：頭痛

罕見：有症狀的低血鈣症(感覺異常，手足抽搐)，激動，錯亂，頭昏，失眠，嗜睡，倦怠。

特例：癲癇發作，視覺幻想。

血液方面

偶見：淋巴球減少症。

罕見：貧血，白血球缺乏症。

特例：血小板減少症。

心臟血管系統

罕見：低血壓，高血壓。

特例：左心室衰竭(呼吸困難，肺水腫)，由於體液負荷過大造成之充血性心臟病(肢端水腫表現)。

腎臟泌尿系統

特例：血尿，急性腎衰竭，原本腎疾病更惡化。

皮膚

常見：皮疹，搔癢。

特殊感覺器官

特例：結膜炎，葡萄膜炎(虹膜炎，虹膜睫狀體炎)，鞏膜炎，外鞏膜炎，黃視幻。

其他

罕見：過敏反應(包括假過敏反應，支氣管痙攣，呼吸困難，血管神經性水腫)。

極罕見：過敏性休克。

特例：疱疹及帶狀疱疹。

生化值改變

常見：低血鈣症，血中磷酸鹽過低症。

偶見：低血鎂症。

罕見：高血鉀症，低血鉀症，高血鈉症。

特例：肝功能異常，血清肌酐酸和血尿素氮值增加。

這些副作用也可能和原來本身疾病有關。

【過量】

病人所接受的劑量高於建議劑量時應小心監視。萬一在臨床上出現明顯低血鈣症並有感覺異常，四肢抽搐和低血壓時，可輸注 Calcium gluconate而使血鈣回復正常。

【藥效學】

Pamidronate disodium 是一強力的蝕骨性骨吸收抑制劑，它會和氫氧磷灰石結晶緊密結合，體外研究指出該藥物會抑制這些結晶的形成和促進結晶溶解作用。體內研究則指出該藥物會抑制蝕骨性骨吸收，至少部分歸因於藥物和骨礦質部分的結合。

Pamidronate 抑制蝕骨細胞(osteoclast)之前驅細胞進入骨骼的過程，並抑制其轉變為成熟具耗損骨質的「蝕骨細胞」。然而，在體內及體外直接局部與骨骼結合，是bisphosphonate 抗骨質再吸收的主要作用機轉。實驗研究已顯示，在植入癌細胞之前或同時給予pamidronate，可以抑制腫瘤細胞引起的骨溶解作用。Disodium Pamidronate Concentrated Injection 對腫瘤引起高血鈣的抑制作用，反應在生化值的改變，顯著的降低血清鈣值和磷酸值，並進一步減低尿中鈣值，磷酸值及hydroxyproline 的分泌。

高血鈣症會導致細胞外液耗盡，且會使腎絲球過濾速率(GFR)減低。Disodium Pamidronate Concentrated Injection 可有效控制大部分病患的高血鈣症，並改善腎絲球過濾速率及降低已升高的血清肌酐值。在嚴重溶解性骨轉移及多發性骨髓瘤病患的臨床試驗顯示，Disodium Pamidronate Concentrated Injection 可預防或延遲骨痛相關的病變(高血鈣症，病理性骨折，放射治療合併症，骨外科手術合併症，脊髓壓迫症候)，並減少骨痛疼痛。Disodium Pamidronate Concentrated Injection 若和標準抗癌藥物併用，可延遲骨轉移的進行。此外，用於已對化學治療和荷爾蒙治療藥物的治療反應不佳之溶解性骨轉移病患，Disodium Pamidronate Concentrated Injection 對病情有穩定作用，且在放射線影像學上已被證實。

骨骼Paget氏病是一種在骨骼局部吸收增加，造成骨再塑品質改變的疾病。給予Disodium Pamidronate Concentrated Injection 治療會有很好的反應，在臨床和生化方面顯示對疾病具緩解作用，可由骨骼同位素閃爍攝影檢查，尿液中hydroxyproline，血清鹼性磷酸酶，與症狀的改善得知。

【藥物動力學】

一般特點

Pamidronate 對鈣化的組織有很強的親和力，在實驗研究中所設定的時間內，並未觀察到pamidronate 由體內完全排除，因此認為「鈣化組織」是另一個排出或堆積的地方。

吸收

Pamidronate disodium 由靜脈輸注給藥，在輸注完後即被完全吸收。

分佈

在開始輸注pamidronate 後血漿濃度迅速上升，且在輸注停止後，亦迅速下降。

血漿半衰期約0.8小時，血中濃度穩定期約在比輸注期間(2-3小時)更長一點的時間內達到。給予pamidronate 60mg 大於1小時靜脈輸注後，可達血中尖峰濃度約10nmol/ml。

在每次投與pamidronate disodium 後，在動物體內和人體類似的劑量百分比滯留在體內，因此pamidronate 在骨骼中的蓄積是沒有容量限制，亦即只和投與的總累積劑量有關。

在血液循環中的pamidronate 和血漿蛋白質結合的百分比相對的較低(約54%)，但可能會隨著病態性血鈣濃度的升高而增加。

排泄

Pamidronate 的排泄並非經由生體轉換，而且大部份藥物可由腎臟清除。在給予靜脈輸注後72小時內，發現大約20-55%的「原形」pamidronate 由尿液排出。

在所設定的實驗時間內，仍有部分劑量留在體內，滯留體內劑量百分比和所給的劑量(範圍15-180mg)及輸注速率(範圍1.25-60mg/小時)兩者皆無關連。Pamidronate 在尿液的排泄是二次羣(biexponential) 模式排泄，其半衰期約分別為1.6和27小時。在血漿的總清除率約每分鐘180ml，而腎的清除率約每分鐘54ml，腎清除率和肌酸酐清除率有相關連性的趨勢。

特殊病人

Pamidronate 在肝臟的代謝清除並不明顯。因此，無論是在代謝方面或蛋白質結合方面，Disodium Pamidronate Concentrated Injection 較少有藥物間的交互作用存在(請參考前述)。

肝功能障礙

Pamidronate 的藥物動力學試驗是以男性癌症病患來研究其骨轉移產生機率，其中肝功能正常有6位，而9位有輕到中度之肝功能障礙。每一位病患都投與Disodium Pamidronate Concentrated Injection 90mg 超過4小時之注射時間。雖然在肝功能正常與不良之病患，其藥物動力學特性顯著不同，但其差異並不認為會表現在臨床上。肝功能不良病患表現出較高的平均血中濃度曲線下面積(39.7%)及最高血中濃度(28.6%)。此外，Pamidronate 也會快速的自血清中被清除，藥物濃度在注射後12-36小時就無法被測得。由於Disodium Pamidronate Concentrated Injection 被建議每月注射一次，藥物並不會蓄積。對於輕到中度肝功能不良病患，Disodium Pamidronate Concentrated Injection 並不需要調整劑量。(見『用法用量』)

腎功能不全

當癌症病患骨轉移機率和嚴重腎功能不全時(肌酸酐清除率小於每分鐘30ml)，此時血漿藥物AUC大約為一般平均的兩倍，尿液排除速率會隨著肌酸酐清除速率的下降而降低，然而由尿液排除的總量並不會受腎功能的影響而有很大的改變。因此腎功能正常或不正常與否，所存留於人體內的pamidronate 是相近的，且這些癌症病人於建議使用劑量下，則不須調整劑量。

臨床使用前的安全性試驗資料

Pamidronate 的毒性試驗，針對有大量血流經過器官(特別是腎臟)，在靜脈注射後，做直接細胞毒性試驗加以追蹤評估，發現本化合物並未顯示有致突變和致癌性可能性。

【配伍禁忌】

Pamidronate 會與帶兩價電荷陽離子形成共價複合物，因此不應在靜脈輸注液中加入含鈣溶液。

【過量】

徵狀

Disodium pamidronate 過量可能會導致低血鈣症的徵狀，如感覺錯亂、強直性痙攣和低血壓。

治療

應小心監視接受超過disodium pamidronate 建議劑量的病人。對於有感覺錯亂、強直性痙攣和低血壓的臨床顯著低血鈣症，可以葡萄糖酸鈣輸注反轉。因為在治療後數天血漿鈣值會逐漸下降，不期望於disodium pamidronate 治療時發生急性低血鈣症。

【包裝】

3公絲 / 公撮：5公撮、10公撮小瓶裝，100支以下盒裝。

6公絲 / 公撮：10公撮小瓶裝，100支以下盒裝。

9公絲 / 公撮：10公撮小瓶裝，100支以下盒裝。

【貯存】

貯存於25°C 以下。



製造廠名：Hospira Australia Pty Ltd.

製造廠址：1 Lexia Place, Mulgrave, Victoria 3170, Australia

藥商名稱：新加坡商赫士睿股份有限公司台灣分公司

藥商地址：台北市敦化南路二段333號18樓