



仁怡

帕米膦酸二钠注射液

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 帕米膦酸二钠注射液
英文名称: Pamidronate Disodium Injection
汉语拼音: Pamilinsuanerna Zhusheyey

【成份】

本品活性成份为帕米膦酸二钠。
化学名称: 3-氨基-1-羟羧基-二膦酸二钠五水合物
化学结构式:

分子式: C₂H₅NNaO₅P₂·5H₂O
分子量: 369.11
辅料: 甘露醇、磷酸和/或氢氧化钠, 注射用水。

【性状】

本品为无色的澄明液体。

【适应症】

恶性肿瘤并发的高钙血症和溶骨性骨转移引起的骨痛。

【规格】

按C₂H₅NNaO₅P₂计 (1) 10ml:30mg (2) 10ml:60mg (3) 10ml:90mg

【用法用量】

将用前, 稀释于不含钙离子的0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖液中, 静脉缓慢滴注4小时以上, 浓度不得超过15mg/125ml, 滴速不大于12-30mg/2小时。
治疗骨转移性疼痛: 推荐剂量一般每次用药30-60mg, 可根据医嘱调整每次用量和用药次数, 通常每4周滴注一次。
治疗高钙血症: 应严格按照病人治疗前血清钙水平确定疗程总剂量, 在医生指导下酌情用药。一般推荐剂量:

治疗前血清钙浓度 (mmol/L)	总钙量~血清钙+蛋白结合钙* (mg%)	推荐总剂量 (mg)
<3.0	<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**

*本用量指导原则是根据未校正的血清钙值确定的, 准确的标准宜按照血清白校正钙值(离子钙)来确定。
**此一剂量的使用经验有限。
本品总剂量既可单次滴注也可分次滴注。目前为止, 临床经验提示, 如果增加本品的用药频率, 其疗效可能无相应降低。

【不良反应】

1. 以下不良反应主要来自国外临床研究数据:
本品的不良反应多为轻度 and 一过性的。最常见不良反应是无症状性低钙血症和发热(体温升高1-2℃), 通常发生在滴注后最初48小时内, 发热一般不需要处理而自行消退。
频率的定义: 非常常见: ≥1/10; 常见: ≥1/100到<1/10; 不常见: ≥1/1000到<1/100; 少见: ≥1/10000到<1/1000; 非常少见: <1/10000。
全身症状非常常见: 发热和流感样症状(接近9%), 有时合并全身不适、寒战、疲劳及面部发红。常见: 注射部位的反应、疼痛、红肿、硬结、静静脉炎, 血栓性静脉炎。
肌肉骨骼系统常见: 暂时性骨痛、关节痛、肌痛, 全身痛。不常见: 肌痉挛。
肾脏系统常见: 恶心、呕吐、尿急、尿频、尿痛、便秘。罕见: 消化不良。
中枢神经系统常见: 有症状的低钙血症(周围神经感觉异常、抽搐)、头痛、失眠、嗜睡。不常见: 癫痫发作, 易激惹、头晕、昏厥。非常少见: 意识障碍, 幻觉。
血液系统常见: 贫血、血小板减少症、淋巴细胞减少。非常少见: 白细胞减少。
免疫系统不常见: 变态反应包括过敏反应、支气管炎、哮喘、血管神经性水肿。非常少见: 过敏性休克。
心血管系统常见: 高血压。非常少见: 左心室衰竭(呼吸困难、肺水肿), 摄入液量过多所致充血性心力衰竭(水肿)。
肾脏系统常见: 急性肾功能衰竭。少见: 局灶性节段性肾小球硬化症包括塌陷变异, 肾盂综合征。非常少见: 原有肾脏病进一步加重, 血尿。
皮肤常见: 皮疹。不常见: 痒疹。
传染病和感染非常少见: 单纯疱疹和带状疱疹复发。
生化改变非常常见: 低钙血症、低磷血症。常见: 低钾血症, 低镁血症, 血清肝酶升高。不常见: 肝功能检查异常, 血清尿酸升高。非常少见: 高钾血症, 高钠血症。
特殊感觉系统常见: 结膜炎。不常见: 葡萄膜炎(虹膜炎、虹膜睫状体炎)。非常少见, 巩膜炎, 巩膜外层炎, 黄斑症。

上述一些不良反应可能与原发病有关。
2. 上市后至监测到帕米膦酸二钠制剂的下列不良反应/事件:
(1) 全身: 流感样症状、发热、寒战、肌痛、疼痛、乏力等。
(2) 给药部位: 输液部位疼痛、局部肿胀、注射部位反应等。
(3) 肾脏系统: 恶心、呕吐、尿急、尿频、消化不良、便秘等。
(4) 神经系统: 头晕、头痛、感觉减退、肌肉不自主收缩、局灶性癫痫发作、木僵等。
(5) 肌肉骨骼及结缔组织: 肌痛、骨痛、关节痛、腰痛、肢体疼痛、骨痛肌肉疼痛、肌肉肿胀、颌骨坏死等。
(6) 皮肤及皮下组织: 皮疹(包括红疹、丘疹等、荨麻疹)、潮红、痒疹、出汗增加等。
(7) 心血管系统: 心悸、紫绀、高血压、肺水肿等。
(8) 免疫系统: 过敏反应、过敏反应反应、过敏反应休克等。
(9) 呼吸系统: 呼吸困难、呼吸急促、咳嗽等。
(10) 代谢和营养: 低钙血症、低钾血症等电解质异常, 厌食等。
(11) 血液系统: 白细胞减少症、粒细胞减少症、贫血、全血细胞减少症等。
(12) 眼部: 结膜炎、葡萄膜炎、眼痛、巩膜炎等。
(13) 其他: 肝功能异常、肾功能异常、精神障碍等。

【禁忌】

已知对本品或其它双膦酸盐或本品任何组分过敏者禁用。

【注意事项】

1. 本品不应静脉推注, 应用不含钙的液体稀释后缓慢静脉滴注(见【用法用量】)。
2. 双膦酸盐, 包括帕米膦酸二钠, 与毒性有关, 表现为肾功能恶化和潜在的肾功能衰竭。由于存在肾功能恶化的风险, 可能进展为肾功能衰竭, 帕米膦酸二钠的单次给药不应超过90mg(有关注文中, 见【用法用量】)。在首次或单次接受帕米膦酸二钠后, 已有患者出现肾功能恶化、进展为肾功能衰竭和需要透析的报道。不建议严重肾损害(肌酐清除率<30mL/min)患者使用本品。
3. 接受双膦酸盐治疗的癌症患者中有发生颌骨坏死的报告。颌骨坏死常伴有多种危险因素, 如癌症、接受化疗或糖皮质激素等治疗、合并症(如贫血、凝血功能障碍、感染、既往牙科疾病)等。
对于正在接受双膦酸盐治疗且已出现颌骨坏死的患者, 牙科手术不可加重病情。在接受双膦酸盐治疗前应考虑进行牙科检查, 并尽可能避免牙科手术。对于需要接受牙科操作的患者, 目前尚无资料支持停止双膦酸盐治疗可降低颌骨坏死的风险。应请医生评估患者个体获益后进行治疗。
4. 本品不应与其它双膦酸盐类药物同时给药, 因为尚未研究其联合效应。
5. 本品给药开始后, 应立即监测血清电解质、血清钙和血清磷。
6. 甲状腺术后病人因引起相应的甲状腺机能减退, 可能对低钙非常敏感。
7. 本品主要通过排泄(见药代动力学), 因此, 肾功能不全患者发生肾不良反应的风险相应增大。因为在长期应用本品的多发性骨髓瘤病人中发现了肾功能损害(包括肾功能衰竭), 所以对长期频繁接受本品滴注的病人, 尤其是那些同时合并肾脏疾病或对肾功能损害敏感性增加者(如多发性骨髓瘤和/或肾衰竭引起的高钙血症病人)应定期评价其有关肾功能的实验室和临床资料。
8. 出于尚无严重肾功能损害患者使用本品的临床试验资料, 目前无法对此类患者进行推荐。
9. 对于心脏病病人, 尤其是老年病人, 额外的盐水过重负荷可使其发生心力衰竭(左室衰竭或充血性心力衰竭), 发热(类流感症状), 可能亦增加这种损害。
10. 对于贫血、白细胞减少或血小板减少的病人应进行常规血液监测。
11. 对于治疗高钙血症时, 应同时注意补充液体, 使每日尿量达2L以上。
12. 双膦酸盐治疗(包括帕米膦酸二钠)有非典型股骨髁下骨折和骨干骨折的报道。
13. 对驾驶及操作机械能力的影响。
应预先通知病人滴注本品后有极少数人会发生嗜睡和/或头晕, 出现上述症状的病人, 出于其警觉性降低, 他们不应驾驶、操作有潜在危险的机器或从事其它冒险活动。

【孕/哺乳期妇女用药】

动物实验表明, 帕米膦酸二钠无降低生殖力和, 也不影响生殖行为和能力, 因母鼠血清钙水平降低可导致延迟分娩及幼鼠存活率下降。帕米膦酸二钠可通过妊娠鼠的胎盘屏障, 并聚集于胎儿骨上, 这与成熟动物特点相似。
尚无临床妊娠支持本品可用于孕妇, 除非非危及生命的极高钙血症, 否则孕妇均不应使用本品。
对哺乳鼠一项研究表明, 帕米膦酸二钠可进入乳汁。因此, 母亲接受本品治疗期间不应哺乳。

【儿童用药】

目前尚无本品用于儿童治疗的临床经验。一般不用于儿童, 因可能影响骨骼成长。

【老年用药】

在帕米膦酸二钠临床研究的受试者中, 约20%的患者为65岁及以上, 而约15%为75岁及以上。未观察到这些受试者与年轻受试者在安全性或有效性方面的总体差异, 并且其他报告的经验也未发现老年患者和年轻患者之间的反应差异, 但不能排除一些老年人药物敏感性更高。一般来说, 老年患者的剂量选择应谨慎, 通常从低剂量开始, 能够更好地反映肝、肾或心脏功能下降以及伴随疾病或其他药物治疗的发生率。

【药物相互作用】

1. 合用样利尿剂对帕米膦酸二钠的肾药作用没有影响。
2. 本品与其它常用抗骨质疏松药(如3-羧基酸、羧基酸衍生物)合并时未发生相互作用。
3. 本品与其他潜在肾毒性药物合用时应谨慎, 予以注意。当本品与沙利度胺合用治疗多发性骨髓瘤时, 发生肾功能恶化风险增加。
4. 本品与钙离子联合应用治疗严重高钙血症病人时, 可产生协同作用, 导致血清钙降低更为迅速。
5. 由于二价阳离子形成复合物, 因此帕米膦酸二钠不应加入含钙注射液中进行滴注。
6. 因本品与骨结合, 故本品干扰骨同位素扫描图像。

其他相互作用尚未研究。

【药物过量】

病人用过量超过推荐剂量时, 应对其进行密切监测。如病人出现明显的周围神经感觉异常、抽搐和低血压等低钙临床症状时, 此类患者应接受短期静脉补钙(如葡萄糖酸钙)治疗使其恢复正常。

【临床试验】

药代动力学

以下数据主要来自国外文献报道。
帕米膦酸二钠静脉注射后血浆浓度在滴注开始后迅速升高, 在滴注结束时迅速下降。静脉滴注60mg帕米膦酸二钠1小时后的血浆峰浓度为约110nmol/L, 肿瘤患者以45mg溶于500ml生理盐水中静脉滴注4小时以上, 滴注结束时血液浓度为0.96μg/mL。

血浆蛋白结合率相对较低(约54%), 当血钙浓度病理性升高时, 帕米膦酸二钠血浆蛋白结合率相应升高。
动物实验表明, 给药后迅速从循环系统清除, 主要分布在骨髓、肝脏、脾脏和气管软骨中。本品可长期滞留于骨组织中, 半衰期最长可达300天。

帕米膦酸二钠不经生物转化而被清除。静脉滴注72小时内, 约20-55%帕米膦酸二钠以原形从尿中排出。保留在体内的药量百分比与给药剂量(范围15-180mg)和滴注速度(范围1.25-60mg/小时)无关。帕米膦酸二钠在尿中以两种方式清除, 其表现半衰期分别为1.6和27小时, 帕米膦酸二钠肾脏表观清除率约为54mL/分钟, 且与肌酐清除率呈明显相关趋势。

特殊人群的药代动力学

肝损害

帕米膦酸二钠的肝脏代谢和清除不明显。因此, 肝功能损害不影响本品的药代动力学特点。
针对肝肾功能正常(n=6)和轻度至中度肝功能障碍(n=9)的男性癌症骨转移患者进行的药代动力学研究中, 每位患者给予单剂该品90mg并滴注4小时以上, 肝损害患者的平均AUC(39.7%)和Cmax(28.6%)值显示出较肝功正常患者高, 但无论怎样肝损害患者对帕米膦酸二钠的血浆清除率迅速, 给药12-36小时后血清中活性物质已检测不出, 由于本品给药疗程为一个月, 不会出现药物累积, 因此, 轻度至中度肝损害患者无需调整给药剂量。

肾损害

肿瘤患者的药代动力学研究表明, 无肾功能障碍的患者和肾功能轻度至中度损害的患者其帕米膦酸二钠在血浆中的药时曲线下面积(AUC)没有差别。严重肾功能损害病人(肌酐清除率<30mL/分钟)的平均血浆药时曲线下面积(AUC)大约是正常患者(肌酐清除率>90mL/分钟)的3倍。

【药理毒理】

药理作用

帕米膦酸二钠的主要药理作用为抑制骨吸收。虽然其抑制骨吸收的作用机制尚不完全清楚, 但可能与几个因素有关。帕米膦酸二钠吸附在骨中的磷酸钙(羟基磷灰石)晶体上并可直接阻止这种骨矿物质成分的溶解。体外试验也显示抑制破骨细胞活性有助于抑制骨吸收。在动物试验中, 在治疗高钙血症的推荐剂量下, 帕米膦酸二钠明显抑制骨吸收, 而不抑制骨形成和矿化。在动物试验中, 帕米膦酸二钠可抑制多种肿瘤引起破骨细胞过度活跃所导致的骨吸收加快, 该结果与帕米膦酸二钠治疗恶性肿瘤高钙血症相关。

毒理学研究

遗传毒性

帕米膦酸二钠的Ames试验、异常交配试验、姐妹染色体互换试验、点突变试验和大鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

雄大鼠经口给予帕米膦酸二钠150mg/kg, 交配后产生的第一代子代生育力下降。未开展静脉注射的生育力试验。
妊娠大鼠和妊娠兔于器官发生期静脉注射帕米膦酸二钠, 剂量为单次静脉滴注入最大推荐剂量(HRHD)的0.6至3倍, 可见母体和胚胎-胎仔发育毒性。帕米膦酸二钠可通过大鼠胎盘, 并在大鼠和兔中产生明显的母体和非致畸性胚胎-胎仔毒性。

致癌性

在大鼠104周致癌性试验中, 每日经口给予帕米膦酸二钠, 在雄性中性肾上腺嗜铬细胞瘤发生率呈剂量相关性升高; 虽然在雌性中未观察到这种效应, 但无统计学意义。当基于帕米膦酸二钠在大鼠中的口服生物利用度有限的考虑而调整剂量计算时, 发生肾上腺嗜铬细胞瘤的最低剂量的系统暴露量与预期临床剂量下的系统暴露量相当。肾上腺嗜铬细胞瘤在对照组少量动物也可见, 且被认为是在大鼠中常见的一种自发肿瘤。在80周小鼠致癌性试验中, 每天经口给予帕米膦酸二钠, 未观察到致癌性。

急性毒性

在大鼠和大鼠中均可见静脉注射(静脉推注和输注)帕米膦酸二钠相关的毒性。在天中进行了两项天的静脉输注试验, 帕米膦酸二钠剂量为1-20mg/kg, 给药1、4或24h, 连续给药7天。在第一项试验中, 在3mg/kg剂量下输注4或24h耐受性良好(相当于单次静脉注射HRHD的1/10倍), 但当3mg/kg剂量给1h, 或剂量=10mg/kg时可见尿尿素氮和肌酐升高。小鼠管饲后等毒性。在第二项试验中, 1只雌性1mg/kg输注4小时可见较轻微的肾小球管尿, 其他发现包括在1-mg/kg剂量每次输注后一些动物出现尿素氮水平升高、肾小管扩张和充血。

在重复给药毒性试验中, 大鼠剂量为2、6和20mg/kg, 剂量为2、4、6和20mg/kg, 每周一次, 每次输注1h, 连续3个月, 恢复期1个月。在大鼠中, ≥6mg/kg时可见肾毒性, 包括尿尿素氮和肌酐升高、肾小管变性和坏死。在20mg/kg剂量下恢复期结束时仍未恢复。在大鼠中, 20mg/kg时出现尿尿死/死亡和肾毒性, ≥6mg/kg时可见尿尿素氮和肌酐升高, ≥4mg/kg时可见肾小管变性。在6mg/kg剂量这些变化可部分恢复。在以上两项试验中, 肾损害的未见不良不良反应为2mg/kg(相当于单次静脉注射HRHD的1/10)。

【贮藏】密封, 不超过30℃保存。请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】中硼硅玻璃安瓿。1支/盒、3支/盒、10支/盒。

【有效期】24个月。

【执行标准】国家药品监督管理局药品注册标准YB133432025

【批准文号】(1) 10ml:30mg: 国药准字H20256437

(2) 10ml:60mg: 国药准字H20256436

(3) 10ml:90mg: 国药准字H20256435

【上市许可持有人】

企业名称: 南京正大天晴制药有限公司
注册地址: 南京经济技术开发区惠恩路9号
邮政编码: 210038
电话号码: 025-85109999
传真号码: 025-85803122
网 址: www.njcttq.com

【生产企业】

企业名称: 南京正大天晴制药有限公司
生产地址: 南京经济技术开发区惠恩路9号
邮政编码: 210038
电话号码: 025-85109999
传真号码: 025-85803122
网 址: www.njcttq.com

