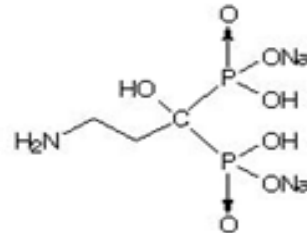


**พามิซอล ชนิดฉีด 15 มก./5มล., 30 มก./10 มล.
(PAMISOL CONCENTRATED INJECTION 15 MG/5ML., 30MG/10ML.)**

ชื่อยา

ตัวยาสําคัญคือ disodium-3-amino-1-hydroxypropylidene-1,1-biphosphonate



คุณลักษณะยา

Disodium pamidronate เป็นยาผงผลึก (crystalline powder) สีขาว ละลายน้ำ หรือ 2N sodium hydroxide ได้ ละลายได้เล็กน้อยใน 0.1N hydrochloric acid และ 0.1N acetic acid และจัดว่าไม่สามารถละลายได้ในตัวทำละลายอินทรีย์ (organic solvent) ค่าความเป็นกรด-ด่างของสารละลายความเข้มข้นร้อยละ 1 ในน้ำอยู่ที่ประมาณ 8.2

สูตรโมเลกุล: $C_3H_9NO_7P_2Na_2$

น้ำหนักโมเลกุล: 279.03 (ปราศจากน้ำ)

เลขที่ CAS: 57248-88-1

พามิซอลชนิดฉีด 15 มก./5มล., 30 มก./ 10 มล. เป็นสารละลายที่มีลักษณะใส ไม่มีสี ปราศจากเชื้อของ disodium pamidronate (INN : pamidronic acid) ค่าความเป็นกรด-ด่างของสารละลายอยู่ที่ประมาณ 6.5 ความแรงของ **พามิซอลชนิดฉีด 15 มก./5มล., 30 มก./ 10 มล.** ที่มีจำหน่ายคือ 3 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร

เภสัชวิทยา

เภสัชพลศาสตร์

Disodium pamidronate ออกฤทธิ์ยับยั้งการกำจัดกระดูกของเซลล์สลายกระดูก (osteoclast) ฤทธิ์ต้านการกำจัดกระดูกนี้คือที่มาของผลทางการรักษา

Disodium pamidronate ยับยั้งการสร้างและการละลายของผลึกแคลเซียมอะพาไทต์ในหลอดทดลอง ปฏิกริยาระหว่างกันทางเคมีกายภาพของ disodium pamidronate กับผลึกอะพาไทต์เป็นสาเหตุที่ทำให้ยาจับกับกระดูกอย่างมาก แต่ยังไม่ทราบกลไกที่ก่อให้เกิดการต้านการทำลายกระดูกที่ระดับเซลล์

Disodium pamidronate กัดความสามารถของเซลล์ตั้งต้นของ osteoclast ในการเข้าถึงกระดูกและเปลี่ยนเป็นเซลล์ osteoclast เต็มวัยที่กำจัดกระดูกได้ อย่างไรก็ตาม ผลต้านการกำจัดกระดูกเฉพาะที่และโดยตรงของ bisphosphonate ที่จับกับเนื้อกระดูก ดูเหมือนจะเป็นกลไกการออกฤทธิ์หลักทั้งในหลอดทดลองและในร่างกาย

การเปลี่ยนแปลงของค่าบ่งชี้ทางชีวเคมีซึ่งสะท้อนให้เห็นการกำจัดกระดูกที่ลดลงและผลที่สืบเนื่องมาจากการที่ระดับแคลเซียมในพลาสมากลับเป็นปกตินั้นรวมถึงการลดลงของระดับไฮดรอกซีโพรลีน (hydroxyproline) ในปัสสาวะ แคลเซียมในปัสสาวะ และฟอสเฟตในซีรัม

ภาวะแคลเซียมสูงสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะเลือดข้น โดยไปยับยั้งการดูดกลับของน้ำในส่วนของ tubular และลดอัตราการกรองผ่านไต (GFR) ทั้งสองสาเหตุนี้จะเหนี่ยวนำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของความเข้มข้น plasma creatinine ผลโดยตรงของการรักษาด้วย disodium pamidronate คือการทำให้ค่า GFR กลับมาอยู่ในเกณฑ์ดีและลดระดับ creatinine ในผู้ป่วยส่วนใหญ่

โรคพาเจทของกระดูก (Paget's disease of bone) ซึ่งมีลักษณะเฉพาะคือ การเพิ่มขึ้นของการกำจัดและการสร้างกระดูกเฉพาะที่ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของกระบวนการก่อรูปกระดูกในเชิงคุณภาพ ตอบสนองต่อการรักษาด้วย disodium pamidronate ได้ดี ระยะโรคสงบทางคลินิกและทางชีวเคมีนั้น พิจารณาจากผลการสแกนกระดูกหลังให้สารเภสัชรังสี (bone scintigraphy) การลดลงของระดับ hydroxyproline ปัสสาวะและเอนไซม์ alkalinephosphatase ในซีรัม และอาการของผู้ป่วยที่ดีขึ้น

เภสัชจลนศาสตร์

ลักษณะทั่วไป: disodium pamidronate มีความชอบจับสูงกับเนื้อเยื่อที่มีแคลเซียม และไม่พบการกำจัด disodium pamidronate โดยสมบูรณ์ภายในกรอบเวลาที่ศึกษาทดลอง เพราะฉะนั้น เนื้อเยื่อที่มีแคลเซียม จึงถือเป็นตำแหน่งของ "การกำจัดปรากฏ" (apparent elimination)

การดูดซึม (absorption): การให้ disodium pamidronate ทำโดยหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous infusion) ซึ่งตามนิยามแล้ว ถือว่าการดูดซึมสมบูรณ์เมื่อสิ้นสุดการหยดยา

การกระจายตัว (distribution): ความเข้มข้นของ disodium pamidronate ในพลาสมา จะสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว หลังจากเริ่มหยดยาเข้าหลอดเลือดและลดลงอย่างรวดเร็วเมื่อหยุดให้ยา ค่าครึ่งชีวิตในพลาสมาอยู่ที่ประมาณ 0.8 ชั่วโมง ดังนั้นระดับยาจึงขึ้นถึงความเข้มข้นระดับยาครั้งที่หลังหยดยาเข้าหลอดเลือดหลังหยดยาไปประมาณ 2 ถึง 3 ชั่วโมงขึ้นไป ความเข้มข้นระดับยาสูงสุดในพลาสมาอยู่ที่ประมาณ 10 นาโนโมล/มิลลิลิตร หลังจากได้รับยา 60 มิลลิกรัม เป็นเวลานานกว่า 1 ชั่วโมง

หลังการได้รับ disodium pamidronate แต่ละครั้ง พบว่าร่างกายของสัตว์ทดลองและมนุษย์จะกักเก็บยาไว้ได้ในร้อยละของยาที่ใกล้เคียงกัน ด้วยเหตุนี้กระดุกจึงสะสม disodium pamidronate ได้ไม่จำกัด และขึ้นอยู่กับขนาดยาสะสมที่ได้รับเพียงประการเดียว แพทย์ผู้รักษาควรตระหนักว่าประมาณร้อยละ 50 ของสารที่หยดเข้าหลอดเลือดจะคงอยู่ในกระดุกของผู้ป่วยเป็นเวลาหลายปี

ร้อยละของ disodium pamidronate ในกระแสเลือดที่จับกับโปรตีนในพลาสมา นั้นค่อนข้างต่ำ (ประมาณร้อยละ 54) และจะเพิ่มสูงขึ้นเมื่อความเข้มข้นของแคลเซียมเพิ่มสูงขึ้นจนก่อให้เกิดความผิดปกติ

การกำจัดออก (elimination): ดูเหมือนจะไม่มีกำจัด disodium pamidronate ด้วยการเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพ (biotransformation) หลังจากการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ จะตรวจพบ disodium pamidronate ประมาณร้อยละ 20 ถึง 55 ของขนาดยา ในปัสสาวะภายใน 72 ชั่วโมง ในรูปเดิม โดยยาส่วนที่เหลือยังคงอยู่ในร่างกายภายในกรอบเวลาของการศึกษาทดลอง ร้อยละของขนาดยาที่คงอยู่ในร่างกายไม่ขึ้นกับทั้งขนาดยา (ตั้งแต่ 15 ถึง 180 มิลลิกรัม) และอัตราการหยดยาเข้าหลอดเลือด (ตั้งแต่ 1.25 ถึง 60 มิลลิกรัม/ชั่วโมง) การกำจัด disodium pamidronate ในปัสสาวะเป็นแบบ biexponential โดยมีค่าครึ่งชีวิตปรากฏประมาณ 1.6 และ 27 ชั่วโมง การกำจัดทางไต (renal clearance) ประมาณ 54 มิลลิลิตร/นาที และมีแนวโน้มที่การกำจัดทางไตจะมีสหสัมพันธ์ (correlate) กับ creatinine clearance

ประชากรกลุ่มพิเศษ

ตับบกพร่อง

การกำจัดทางตับและทางเมตาบอลิซึมของ disodium pamidronate นั้นไม่มีนัยสำคัญ จึงคาดว่าความบกพร่องในการทำงานของตับไม่มีอิทธิพลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ disodium pamidronate ด้วยเหตุนี้จึงมีโอกาสเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาน้อยมากทั้งในระดับเมตาบอลิซึมและในระดับของการจับกับโปรตีน (ดูอันตรกิริยากับยาอื่น)

ไตบกพร่อง

พื้นที่ได้กราฟในพลาสมาเฉลี่ยในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของไตรุนแรง (creatinine clearance น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที) มีเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าโดยประมาณ อัตราการขับถ่ายทางปัสสาวะลดลงเมื่อ creatinine clearance ลดลงแม้ว่าการทำงานของไตไม่มีอิทธิพลต่อปริมาณรวมที่ขับถ่ายในปัสสาวะมากนัก เพราะฉะนั้น การกักเก็บ disodium pamidronate ในร่างกายจึงคล้ายกันทั้งในผู้ป่วยที่มีและไม่มีการทำงานของไตบกพร่อง แม้ว่าข้อมูลดังกล่าวจะเสนอแนะว่าอาจไม่จำเป็นต้องลดขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง แต่ก็ยังมีข้อมูลทางคลินิกในเรื่องการใช้ disodium pamidronate ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวไม่เพียงพอที่จะสนับสนุนคำแนะนำเช่นนั้น (ดูข้อควรระวัง)

การศึกษาทางคลินิก

มีการศึกษาแบบมีการสุ่ม ปกปิดข้อมูลสองทาง มีกลุ่มยาหลอกควบคุม (randomised, double blind, placebo controlled trial) สามารถศึกษาเพื่อสังเกตผลของ disodium pamidronate ต่อการเกิดเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับกระดูก (skeletal related events; SRE) (SRE: กระดูกหักเนื่องจากเนื้อกระดูกผิดปกติ การบำบัดด้วยรังสีหรือศัลยกรรมกระดูก ไซสัสนหลังถูกกดทับ) และคะแนนความปวด (pain score) ในผู้ป่วยโรค multiple myeloma และผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแพร่กระจายไปยังกระดูกแบบมีการสลายกระดูกอย่างเด่นชัด

ในการศึกษาแรก ผู้ป่วยที่เป็นโรค multiple myeloma ระยะลุกลาม ได้รับ disodium pamidronate หรือยาหลอก 90 มิลลิกรัม แบบหยดยาเข้าหลอดเลือดดำนาน 4 ชั่วโมง ทุกเดือน เป็นเวลา 9 เดือนเสริมจากการรักษาเพื่อต้านเนื้องอกไขกระดูก ผู้ป่วยได้รับเคมีบำบัดที่เหมาะสมมาเป็นเวลาอย่างน้อย 2 เดือนก่อนเข้าสู่การศึกษา ผู้ป่วยที่ได้รับ disodium pamidronate รวม 196 ราย และผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกรวม 181 ราย อยู่ในเกณฑ์ที่ประเมินประสิทธิผลได้ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ disodium pamidronate เกิด SRE ใดๆ (ร้อยละ 24 เทียบกับร้อยละ 41 ค่า p น้อยกว่า 0.001) เป็นจำนวนน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ และมีอัตราการเจ็บป่วยเกี่ยวกับกระดูกเฉลี่ย (mean skeletal morbidity rate) ต่ำกว่า (1.1 เทียบกับ 2.1 SRE/ปี ค่า p น้อยกว่า 0.02) นอกจากนี้ กลุ่มที่ได้รับ disodium pamidronate ยังมีระยะเวลาจนกว่าจะเกิด SRE ครั้งแรก กระดูกหักเนื่องจากเนื้อกระดูกผิดปกติ และเข้ารับการรักษากระดูกด้วยรังสีนานกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (ค่า p เท่ากับ 0.001, 0.006 และ 0.046 ตามลำดับ) ผู้ป่วยที่ได้รับ disodium pamidronate เกิดกระดูกหักเนื่องจากเนื้อกระดูกผิดปกติ (ร้อยละ 17 เทียบกับร้อยละ 30 ค่า p เท่ากับ 0.004) หรือต้องได้รับการบำบัดกระดูกด้วยรังสี (ร้อยละ 14 เทียบกับร้อยละ 22 ค่า p เท่ากับ 0.049) เป็นจำนวนน้อยกว่า คะแนนความปวด (pain score) ในการประเมินครั้งสุดท้ายของผู้ป่วยที่มีอาการปวดก่อนการศึกษาลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อรักษาด้วย disodium pamidronate (ค่า p น้อยกว่า

0.05) แต่ไม่ลดลงเมื่อใช้ยาหลอก

ผู้ป่วยที่ผ่านการศึกษารุ่นแรกจะได้รับการหยดยา disodium pamidronate หรือยาหลอกเข้าหลอดเลือด ทุก 4 สัปดาห์ต่อไปอีก 11 ครั้ง ในระยะรักษาต่อเนื่องของการศึกษา (ระยะสังเกต) หลังผ่านไป 21 เดือน สัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิด SRE ใดก็ตามในกลุ่มที่ได้รับ disodium pamidronate น้อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (ค่า p เท่ากับ 0.015) อัตราการเจ็บป่วยเกี่ยวกับกระดูกเฉลี่ยต่ำกว่า (ค่า p เท่ากับ 0.008) และระยะเวลาก่อนจะเกิด SRE แรกนานกว่า (ค่า p เท่ากับ 0.016) พบว่าอุบัติการณ์ความเป็นพิษต่อไตเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับ disodium pamidronate ในระยะสังเกตของการศึกษา แม้ว่าจะไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ดูข้อควรระวัง)

ในการศึกษาที่ 2 และ 3 ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแพร่กระจายไปยังกระดูกแบบมีการสลายกระดูกอย่างเด่นชัดอย่างน้อย 1 แห่ง ได้รับ disodium pamidronate 90 มิลลิกรัม หรือยาหลอก แบบหยดยาเข้าหลอดเลือด เลือดดำนาน 2 ชั่วโมง ทุก 3 หรือ 4 สัปดาห์ เป็นเวลา 12 เดือน

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในการศึกษาที่ 2 ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดด้วยยาที่เป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxic chemotherapy) ผู้ป่วยที่ได้รับ disodium pamidronate รวม 185 ราย และผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกรวม 195 ราย อยู่ในเกณฑ์ที่ประเมินประสิทธิผลได้ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ disodium pamidronate เกิด SRE ใดๆ เป็นจำนวนน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 43 เทียบกับร้อยละ 56 ค่า p น้อยกว่า 0.01) มีอัตราการเจ็บป่วยเกี่ยวกับกระดูกเฉลี่ยน้อยกว่า (2.5 เทียบกับ 3.3 SRE/ปี ค่า p น้อยกว่า 0.01) และระยะเวลาก่อนจะเกิด SRE แรกนานกว่า (ค่าเฉลี่ยมัธยฐาน 13.1 เทียบกับ 7.0 เดือน ค่า p น้อยกว่า 0.01) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ disodium pamidronate ต้องได้รับการบำบัดกระดูกด้วยรังสีเป็นจำนวนน้อยกว่า มีอัตราการเจ็บป่วยเกี่ยวกับกระดูกเฉลี่ยซึ่งต้องรับการบำบัดด้วยรังสีต่ำกว่า และเวลาจะบำบัดด้วยรังสีครั้งแรกนานกว่า (ค่า p น้อยกว่า 0.01 สำหรับแต่ละเหตุการณ์) อัตราการตอบสนองสมบูรณ์บวกกับบางส่วนในด้านรอยโรคกระดูกเท่ากับ ร้อยละ 33 ในผู้ป่วยที่ได้รับ disodium pamidronate และร้อยละ 18 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (ค่า p เท่ากับ 0.001)

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในการศึกษาที่ 3 ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนเมื่อเข้าสู่การศึกษา ผู้ป่วยที่ได้รับ disodium pamidronate รวม 182 ราย และผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกรวม 189 ราย ผ่านการประเมินประสิทธิผล อัตราการเจ็บป่วยเกี่ยวกับกระดูกเฉลี่ยที่ได้รับการบำบัดด้วยรังสีในกลุ่มที่รักษาด้วย disodium pamidronate นั้นต่ำกว่ายาหลอก (0.6 เทียบกับ 1.1 SRE/ปี ค่า p น้อยกว่า 0.01) และเวลาจะบำบัดด้วยรังสีครั้งแรกก็นานกว่าเช่นกัน (ค่า p น้อยกว่า 0.01 ไม่ได้เวลาเฉลี่ยมัธยฐานในระหว่างการรักษา)

สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษากระดูกด้วยรังสีใดๆ ในกลุ่มที่ได้รับ disodium pamidronate ต่ำกว่ายาหลอก (ร้อยละ 21 เทียบกับร้อยละ 33 ที่เวลา 12 เดือน ค่า p น้อยกว่า 0.01) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในด้านสัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิด SRE ใดก็ตาม ด้านอัตราการเจ็บป่วยเกี่ยวกับกระดูกสำหรับ SRE ใดๆ ด้านเวลาก่อนจะเกิด SRE ใดๆ ครั้งแรก และด้านอัตราการตอบสนองของรอยโรคกระดูก

ในการศึกษาทั้งสอง คะแนนความปวด (การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจากค่าเริ่มต้นในการวัดครั้งสุดท้าย) แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่รักษาด้วย disodium pamidronate มีอาการปวดน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (ค่า p น้อยกว่า 0.05 สำหรับผู้ป่วยเคมีบำบัด ค่า p น้อยกว่า 0.01 สำหรับผู้ป่วยที่บำบัดด้วยฮอร์โมน)

ข้อบ่งใช้

ใช้รักษาผู้ป่วยที่มีการทำงานของเซลล์สลายกระดูก (osteoclast) เพิ่มขึ้น:

- การแพร่กระจายไปยังกระดูกแบบมีการสลายกระดูกอย่างเด่นชัดจากมะเร็งเต้านมและมะเร็ง multiple myeloma ระยะลุกลาม
- การดูแลรักษา (acute management) ภาวะแคลเซียมสูงเกินจากมะเร็ง (hypercalcaemia of malignancy)
- ใช้รักษาโรคพาเจทของกระดูก (Paget's disease of bone) ที่แสดงอาการ

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้พามีซอลใน:

- ผู้ป่วยที่ไว (hypersensitivity) ต่อ disodium pamidronate หรือ bisphosphonate อื่นๆ หรือส่วนประกอบอื่นใดที่ได้ระบุไว้ในรายการตัวยาไม่สำคัญ
- สตรีมีครรภ์
- สตรีให้นมบุตร

ข้อควรระวัง

ความปลอดภัยและประสิทธิผลของ disodium pamidronate ในการรักษา hyperparathyroidism ยังไม่ได้รับการพิสูจน์

การออกฤทธิ์ของ disodium pamidronate นั้นต้องอาศัยเวลา ดังนั้นจึงควรพิจารณา disodium pamidronate ในฐานะที่เป็นเพียงองค์ประกอบหนึ่งของการให้การบริบาลภาวะแคลเซียมสูงเกินที่เกิดจาก

เนื้องอกในระยะเย็บปล้นเท่านั้น

พบการกระตุ้นให้เกิดอาการชัก (convulsion) ในผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมสูงเกินที่เกิดจากเนื้องอก เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงอิเล็กโทรไลต์ที่เกี่ยวข้องกับภาวะดังกล่าวและการรักษาที่ได้ผล

การใช้ในผู้ป่วยที่ไตบกพร่อง

ยากลุ่ม bisphosphonate ซึ่งรวมถึง disodium pamidronate สัมพันธ์กับความเป็นพิษต่อไตที่แสดงออกเป็นการเสื่อมของไตและอาจเกิดไตวายได้ disodium pamidronate ขับถ่ายในรูปเดิมผ่านไตเป็นหลัก เพราะฉะนั้น ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องจึงอาจเสี่ยงต่อปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทางไตมากขึ้น มีรายงานการเสื่อมของไต การลุกลามไปเป็นภาวะไตวายและการล้างไตในผู้ป่วยหลังจากได้รับ disodium pamidronate ครั้งแรกหรือครั้งเดียว

นอกจากนี้มียาทำงานของไตเสื่อมลง (รวมถึงไตวาย) หลังจากการรักษาด้วย disodium pamidronate ระยะยาวในผู้ป่วยมะเร็ง multiple myeloma อย่างไรก็ตาม พบว่ามีการลุกลามของโรคประจำตัวและ/หรือภาวะแทรกซ้อนร่วมด้วย จึงไม่อาจพิสูจน์ความสัมพันธ์ที่เป็นเหตุและผลกับ disodium pamidronate ได้

ไม่ควรให้ disodium pamidronate แก่ผู้ป่วยไตบกพร่องรุนแรง (creatinine clearance น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที) ยกเว้นในกรณีของภาวะแคลเซียมสูงเกินที่เกิดจากเนื้องอกที่เป็นอันตรายถึงชีวิตซึ่งประโยชน์ที่ได้รับมีน้ำหนักมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น แม้ไตจะขับถ่าย disodium pamidronate ในรูปเดิม (ดูเภสัชวิทยา) แต่มีการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีระดับ creatinine ในพลาสมาสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (รวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตด้วยไตเทียมและการล้างไตผ่านทางช่องท้อง) โดยไม่พบว่าผลไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้นแต่อย่างใด อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพการใช้ disodium pamidronate ในผู้ป่วยไตบกพร่องรุนแรง (creatinine ในซีรัม: มากกว่า 440 ไมโครโมล/ลิตร หรือ 5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ในผู้ป่วย TIH มากกว่า 180 ไมโครโมล/ลิตร หรือ 2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ในผู้ป่วยโรค multiple myeloma) ยังมีอยู่จำกัด หากแพทย์พิจารณาจากข้อมูลทางคลินิกและพบว่าประโยชน์ที่อาจเกิดขึ้นได้มีน้ำหนักมากกว่าความเสี่ยงในกรณีเช่นนั้น ควรใช้ disodium pamidronate อย่างระมัดระวังและตรวจติดตามการทำงานของไตอย่างเคร่งครัด

แม้ว่าการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยมะเร็งที่มีการทำงานของไตปกติหรือบกพร่อง (ดูเภสัชจลนศาสตร์) จะบ่งชี้ว่าอาจไม่จำเป็นต้องปรับลดขนาดยาในผู้ป่วยไตบกพร่องไม่รุนแรง (creatinine clearance 61 – 90 มิลลิลิตร/นาที) ถึงไตบกพร่องปานกลาง (creatinine clearance 30-60 มิลลิลิตร/นาที)

แต่ก็ยังมีข้อมูลทางคลินิกของการใช้ disodium pamidronate ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวไม่เพียงพอที่จะสนับสนุนให้แนะนำเช่นนั้น (ดูขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

ตับบกพร่อง

เนื่องจากไม่มีข้อมูลทางคลินิกในผู้ป่วยตับบกพร่องรุนแรง จึงไม่สามารถให้ข้อแนะนำจำเพาะสำหรับประชากรผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่ควรระวังเมื่อให้ disodium pamidronate แก่ผู้ป่วยเหล่านี้ (ดูขนาดยาและวิธีการใช้ยา และเภสัชจลนศาสตร์)

การใช้ในผู้สูงอายุ

ยังไม่มีข้อมูล ในกรณีของผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นโรคหัวใจ โปรตีนที่ ขนาดยาและวิธีการใช้ยา คำแนะนำในการตรวจติดตามผู้ป่วย

ภาวะกระดูกขากรรไกรตายเนื่องจากขาดเลือด

มีรายงานภาวะกระดูกขากรรไกรตายเนื่องจากขาดเลือด (osteonecrosis of the jaw; ONJ) ที่ชัดเจนในผู้ป่วยมะเร็งที่รักษาด้วยยากกลุ่ม bisphosphonates ซึ่งรวมถึง disodium pamidronate ผู้ป่วยเหล่านี้จำนวนมากได้รับเคมีบำบัดและยากกลุ่ม corticosteroids ร่วมด้วย หลายรายมีอาการของการติดเชื้อเฉพาะที่ซึ่งรวมถึงกระดูกอักเสบเป็นหนอง (osteomyelitis) ผู้ป่วยอาจมาพบแพทย์ด้วยอาการปวดขากรรไกร ปวดฟัน กระจกโผล่ การรับความรู้สึกเปลี่ยนแปลงไป และการติดเชื้อเฉพาะที่ซึ่งรวมถึงกระดูกอักเสบเป็นหนอง ภาวะนี้อาจส่งผลให้เกิดอาการปวดเรื้อรัง อาจต้องต่อการรักษา และในกรณีร้ายแรงอาจทำให้เสียชีวิต

ประสบการณ์หลังวางจำหน่ายและวรรณกรรมต่างๆ เสนอแนะว่าความถี่ของการเกิด ONJ อาจเพิ่มขึ้นตามชนิดของเนื้องอก (มะเร็งเต้านมระยะลุกลาม โรค multiple myeloma) และสถานะทางทันตกรรม (การถอนฟัน โรคปริทันต์ การบาดเจ็บเฉพาะที่ซึ่งรวมถึงฟันปลอมที่ใส่ไม่พอดีด้วย)

ผู้ป่วยมะเร็งควรรักษาสุขอนามัยในช่องปากให้ดีและควรได้รับการตรวจทางทันตกรรมพร้อมการทำหัตถการเพื่อป้องกันก่อนเริ่มการรักษาด้วยยากกลุ่ม bisphosphonates ผู้ป่วยและทันตแพทย์ประจำตัวควรได้รับแจ้งว่ามีรายงานภาวะกระดูกขากรรไกรตายเนื่องจากขาดเลือด เพื่อให้ประเมินอาการทางทันตกรรมที่เกิดขึ้นในระหว่างการรักษาได้ครบถ้วนก่อนเริ่มต้นหัตถการทางทันตกรรม

ในขณะที่รักษาอยู่ ผู้ป่วยเหล่านี้ควรหลีกเลี่ยงหัตถการทางทันตกรรมที่ก่อให้เกิดแผลหากเป็นไปได้ ในผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกขากรรไกรตายเนื่องจากขาดเลือดขณะได้รับยา bisphosphonate ศัลยกรรมช่องปากอาจกระตุ้นให้อาการยิ่งกำเริบขึ้น ยังไม่มีข้อมูลที่ระบุว่า การหยุดการรักษาด้วย bisphosphonate ลดความ

เสี่ยงต่อภาวะกระดูกขากรรไกรตายเนื่องจากขาดเลือดหรือไม่ในผู้ป่วยที่ต้องได้รับหัตถการทางทันตกรรม ควรวางแผนทางดูแลรักษาผู้ป่วยแต่ละรายโดยประเมินประโยชน์/ความเสี่ยงที่จะได้รับด้วยพิจารณาญาณของแพทย์ผู้ในการรักษา

ภาวะกระดูกช่องหูชั้นนอกตายเนื่องจากขาดเลือด

มีรายงานพบภาวะกระดูกช่องหูชั้นนอกตายเนื่องจากขาดเลือดในผู้ป่วยมะเร็งที่เป็นผู้ใหญ่ที่รักษาด้วยยากกลุ่ม bisphosphonates มากเป็นพิเศษ ซึ่งรวมถึง disodium pamidronate ด้วย

มีรายงานพบภาวะกระดูกช่องหูชั้นนอกตายเนื่องจากขาดเลือดจากการใช้ยากกลุ่ม bisphosphonates ซึ่งส่วนใหญ่สัมพันธ์กับการรักษาระยะยาว ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะกระดูกช่องหูชั้นนอกตายเนื่องจากขาดเลือดนั้นอาจรวมถึง การใช้ยาสเตียรอยด์และเคมีบำบัด และ/หรือปัจจัยเสี่ยงเฉพาะที่ เช่น การติดเชื้อหรือการบาดเจ็บ ควรคำนึงถึงความเป็นไปได้ที่จะเกิดภาวะกระดูกช่องหูชั้นนอกตายเนื่องจากขาดเลือดเมื่อผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม bisphosphonates มีอาการเกี่ยวกับหู รวมถึงการติดเชื้อเรื้อรังในหู

ภาวะกระดูกในตำแหน่งอื่นๆ ตายเนื่องจากขาดเลือด

มีรายงานภาวะกระดูกในตำแหน่งอื่นๆ ตายเนื่องจากขาดเลือด ซึ่งรวมถึงสะโพกและต้นขาในผู้ป่วยมะเร็งที่เป็นผู้ใหญ่ที่รักษาด้วยยากกลุ่ม bisphosphonates มากเป็นพิเศษ ซึ่งรวมถึง disodium pamidronate ด้วย

กระดูกต้นขาหักผิดปกติ

มีรายงานกระดูกต้นขาหักผิดปกติที่ตำแหน่ง subtrochanteric และ diaphysis เมื่อบำบัดด้วยยา bisphosphonate โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาภาวะกระดูกพรุนระยะยาว กระดูกหักตามขวางหรือกระดูกหักเฉียงสั้นๆ อาจเกิดขึ้นที่ตำแหน่งใดก็ได้ตลอดแนวกระดูกต้นขาตั้งแต่ใต้ปุ่มกระดูก lesser trochanter จนถึงเหนือ supracondylar flare พอดี การหักเหล่านี้เกิดขึ้นหลังอุบัติเหตุเล็กน้อยหรือไม่มีอุบัติเหตุใดๆ และผู้ป่วยบางจะปวดต้นขาหรือบริเวณขาหนีบซึ่งบ่อยครั้งมักเกิดร่วมกับภาพถ่ายรังสีที่มีลักษณะของกระดูกหักล้า (stress fracture) นานหลายสัปดาห์ถึงหลายเดือนก่อนกระดูกต้นขาจะหักโดยสมบูรณ์ กระดูกมักหักทั้ง 2 ข้าง จึงควรตรวจกระดูกต้นขาอีกฝั่งในผู้ป่วยที่รักษาด้วย bisphosphonate ที่กระดูกต้นขาหักด้วย นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่ากระดูกหักเหล่านี้สมานไม่ดีนัก ควรพิจารณาหยุดยา bisphosphonate ในผู้ป่วยที่สงสัยว่ากระดูกต้นขาหักอย่างผิดปกติโดยคำนึงถึงประโยชน์และความเสี่ยงในผู้ป่วยแต่ละราย

ระหว่างการรักษาด้วยยา bisphosphonate ควรแนะนำให้ผู้ป่วยรายงานอาการปวดต้นขา สะโพกหรือบริเวณขาหนีบใดๆ และตรวจหาการหักของกระดูกต้นขาที่ไม่สมบูรณ์ในผู้ป่วยรายใดก็ตามที่มาด้วยอาการ

เซ็่นนั้

อาการปวดกล้ามเนื้อและกระดูก

จากประสบการณ์หลังวางจำหน่าย มีรายงานอาการปวดกระดูก ข้อและ/หรือกล้ามเนื้อรุนแรงและถึงขั้นไม่อาจขยับตัวได้ในบางกรณี ในผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม bisphosphonates อย่งไรก็ตาม มีรายงานเซ็่นนั้ไม่บ่อย ยากลุ่มนี้รวมถึง disodium pamidronate (สำหรับการหยดยาเข้าหลอดเลือด) ด้วย เวลาก่อนจะเริ่มเกิดอาการนั้นแปรผันได้ตั้งแต่ 1 วัน ถึงหลายเดือนหลังจากเริ่มยา อาการของผู้ป่วยส่วนใหญ่ทุเลาลงหลังจากหยุดการรักษา ผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งกลับเป็นซ้ำเมือให้ยาเดิมหรือยากลุ่ม bisphosphonate ตัวอื่นอีกครั้

ผลต่อความสามารถในการขับขี้และใช้เครื่องจักรกล

ควรเตือนผู้ป่วยว่าอาจเกิดอาการง่วงและ/หรือเวียนศีรษะขึ้นหลังจากการหยดยา disodium pamidronate เข้าหลอดเลือด ซึ่งหากเกิดเหตุการณ์ดังกล่าว ผู้ป่วยไม่ควรขับขี้ เดินเครื่องจักรกลที่อาจเป็นอันตรายหรือเข้าร่วมกิจกรรมอื่น ๆ ที่อาจเป็นอันตราย อาการดังกล่าวมักคงอยู่ไม่ถึง 24 ชั่วโมง ผู้ป่วยนอกที่ได้รับการหยดยา disodium pamidronate เข้าหลอดเลือดไม่ควรขับขี้ยานพาหนะกลับบ้านเอง

ข้อมูลความปลอดภัยทางพรีคลินิก

ลักษณะเฉพาะของความเป็นพิษของ disodium pamidronate คือ เกิดผลโดยตรง (เป็นพิษต่อเซลล์) ต่ออวัยวะที่มีเลือดมาเลี้ยงมาก เช่น กระเพาะอาหาร ปอด ไต การศึกษาในสัตว์ทดลองด้วยการให้ยาเข้าหลอดเลือดดำพบว่รอยโรคที่หลอดเลือดไตฝอย (renal tubular lesion) เป็นผลไม่พึงประสงค์ที่เด่นชัดและพบเป็นประจำ

การศึกษาในลูกหนูพบว่า การสร้างเนื้อฟันถูกขัดขวางหลังได้รับยากลุ่ม bisphosphonates ครั้เดียว และหลายครั้ ยังไม่ทราบนัยสำคัญทางคลินิกของผลการศึกษา

การก่อเมะเร็ง

ยังไม่มีข้อมูลความเป็นพิษระยะยาวจากการศึกษาในสัตว์ทดลองด้วยการให้ยาเข้าหลอดเลือดดำ การศึกษาการก่อเมะเร็งในหนูขาวที่กินยาทุกวันเป็นเวลา 104 สัปดาห์ พบว่ามีความสัมพันธ์เชิงแปรผันตามกันระหว่างการตอบสนองกับยาที่ได้รับในการเกิดเนื้องอกที่ต่อมหมวกไตชนิด pheochromocytoma ของสัตว์เพศผู้

แม้ว่าพบภาวะดังกล่าวในสัตว์เพศเมียเช่นกัน แต่อุบัติการณ์ไม่ม้นัยสำคัญทางสถิติ เมื่อปรับการคำนวณขนาดยาให้ชดเชยค่า bioavailability ทางปากของ disodium pamidronate ที่จำกัดในหนูขาวแล้ว ขนาดยา

ต่อวันต่ำสุดที่สัมพันธ์กับกับเนื้องอกที่ต่อมหมวกไตชนิด pheochromocytoma ใกล้เคียงกับขนาดยาทางคลินิกที่ใช้ในมนุษย์ การศึกษาการก่อกะเร็งในหนูขาวชนิดที่ 2 ไม่มีรายงานภาวะเนื้องอกที่ต่อมหมวกไตชนิด pheochromocytoma ที่ขนาดยาใกล้เคียงกับขนาดยาทางคลินิกที่ใช้ในมนุษย์ การให้ disodium pamidronate โดยการกินทุกวันไม่มีผลก่อกะเร็งในการศึกษานาน 80 สัปดาห์ หรือ 104 สัปดาห์ ในหนูถีบจักร

พิษทางพันธุกรรม

Disodium pamidronate ไม่แสดงผลพิษทางพันธุกรรมในการวิเคราะห์การกลายพันธุ์ของยีนและการทำลายโครโมโซมมาตรฐาน

ผลต่อระบบสืบพันธุ์

การให้ disodium pamidronate โดยการกิน (ถึง 150 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) ไม่มีผลต่อระบบสืบพันธุ์และสมรรถนะสืบพันธุ์ทั่วไป แม้พบว่าการคลอดนานขึ้นและผิดปกติ ไม่มีการศึกษาลักษณะนี้กับการให้ยาเข้าหลอดเลือดดำ

การใช้ยาในสตรีตั้งครรภ์ (Category B3)

ไม่ควรใช้พามิซอลในระหว่างตั้งครรภ์ (ดู ข้อห้ามใช้)

มีหลักฐานว่า disodium pamidronate ผ่านรก และมีผลต่อแม่และเอ็มบริโอ/ตัวอ่อนในท้องแบบไม่ก่อภาวะลูกวิรูปในหนูขาวและกระต่าย ยานี้สะสมในกระดูกของตัวอ่อนในลักษณะคล้ายกับที่สังเกตพบในสัตว์โตเต็มวัย พบว่า disodium pamidronate เพิ่มระยะเวลาในการตั้งท้องและการคลอดในหนูขาว ส่งผลให้อัตราตายของลูกหนูเพิ่มขึ้นเมื่อให้กินในขนาด 60 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ขึ้นไป ทุกวัน (เท่ากับ 0.7 เท่า ของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำสำหรับมนุษย์จากการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำครั้งเดียว) การให้ disodium pamidronate ขนาดสูงๆ เข้าหลอดเลือดดำของหนูขาวตั้งท้อง (12 และ 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) สัมพันธ์กับความเป็นพิษต่อแม่และความผิดปกติทางพัฒนาการของตัวอ่อนในท้อง (ตัวอ่อนในท้องบวมน้ำและมีกระดูกสั้นลง) ส่วนขนาดยา 6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ขึ้นไปสัมพันธ์กับการสร้างกระดูกที่ลดลง การให้ disodium pamidronate เข้าหลอดเลือดดำที่ขนาดยาดังกล่าว (1 ถึง 6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) ครอบคลุม (ภาวะเครียดก่อนคลอดและความเป็นพิษต่อตัวอ่อนในท้อง) การคลอดปกติในหนูขาว ทั้งนี้อาจสัมพันธ์กับภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำของแม่

การศึกษาการให้ยาทางหลอดเลือดดำกับกระต่ายตั้งท้องนั้นมีเฉพาะที่ขนาดยาด่างๆ เนื่องจากความเป็นพิษต่อแม่ และพบว่าขนาดยาสูงสุดที่ใช้ (1.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) สัมพันธ์กับอัตราการกำจัดกระดูกเพิ่มขึ้นและ

การสร้างกระดูกลดลง

ยังไม่ทราบว่า disodium pamidronate ผ่านรกรกมนุษย์หรือไม่ ยังไม่มีการศึกษาที่ดีพอและควบคุมเป็นอย่างดีในสตรีตั้งครรภ์ หรือประสพการณ์ทางคลินิกที่สนับสนุนการใช้ disodium pamidronate ในสตรีมีครรภ์ ดังนั้นไม่ควรใช้ disodium pamidronate ในระหว่างการตั้งครรภ์ (ดูข้อห้ามใช้)

สตรีวัยเจริญพันธุ์ต้องใช้วิธีคุมกำเนิดที่ได้ผลสูงในระหว่างการรักษา

ยากลุ่ม bisphosphonates เข้าไปรวมอยู่ในเนื้อกระดูก (bone matrix) และค่อยๆ ปลดปล่อยออกมาในช่วงระยะเวลาหลายสัปดาห์ถึงหลายปี ดังนั้น ปริมาณของ bisphosphonate ที่เข้าไปรวมอยู่ในกระดูกของผู้ใหญ่ ซึ่งก็คือปริมาณที่รอการปลดปล่อยกลับเข้าสู่กระแสเลือดทั่วร่างกายนั้น จึงสัมพันธ์กับขนาดยารวมและระยะเวลาที่ได้รับ bisphosphonate โดยตรง แม้ข้อมูลด้านความเสี่ยงต่อทารกในครรภ์ของมนุษย์จะมีอยู่จำกัดมาก แต่ยากลุ่ม bisphosphonates ก็ก่อให้เกิดอันตรายต่อตัวอ่อนในท้องของสตรีทดลอง เพราะฉะนั้น ในทางทฤษฎีแล้ว จึงมีความเสี่ยงที่ทารกในครรภ์จะได้รับอันตราย (เช่น ความผิดปกติทางกระดูกและอื่นๆ) หากสตรีเกิดตั้งครรภ์ขึ้นหลังจากสิ้นสุดการรักษาด้วย bisphosphonate ยังไม่มีการพิสูจน์ผลกระทบของตัวแปรต่างๆ เช่น ระยะเวลาตั้งแต่หยุดยา bisphosphonate จนถึงวันปฏิสนธิ ด้วย bisphosphonate ที่ใช้ และวิธีการบริหารยา (เข้าหลอดเลือดดำเทียบกับรับประทาน) ต่อความเสี่ยงนี้

นิยามของ **Category B3** ตามคำจำกัดความของออสเตรเลีย:

ยาที่มีการใช้โดยสตรีตั้งครรภ์และสตรีวัยเจริญพันธุ์เพียงจำนวนจำกัด โดยไม่พบการเพิ่มขึ้นของความถี่ในการเกิดภาวะวิรูปหรือผลที่เป็นอันตรายโดยตรงหรือโดยอ้อมอื่นใด ต่อทารกในครรภ์ของมนุษย์ หลักฐานจากการศึกษาในสัตว์ทดลองบ่งชี้ว่าความผิดปกติของตัวอ่อนในท้องเพิ่มขึ้น แต่ยังไม่ทราบนัยสำคัญที่แน่ชัดของความเสียหายนี้ต่อมนุษย์

การใช้ยาในสตรีให้นมบุตร

ไม่ควรใช้พามีซอลในสตรีให้นมบุตร (ดู ข้อห้ามใช้)

ยังไม่มีการประสพการณ์ทางคลินิกด้าน disodium pamidronate ในสตรีให้นมบุตร ไม่ทราบว่า disodium pamidronate และ/หรือเมตาบอไลต์ของยาผ่านเข้าสู่น้ำนมมนุษย์หรือไม่ การศึกษาในหนูขาวที่อยู่ในระหว่างให้นมลูก พบว่า disodium pamidronate ผ่านทางน้ำนมได้ ดังนั้นมารดาที่ได้รับการรักษาด้วยยาดังกล่าว ไม่ควรให้นมบุตร (ดูข้อห้ามใช้)

การใช้ยาในเด็ก

ปัจจุบันนี้ ประสิทธิภาพทางคลินิกในเด็กยังมีอยู่จำกัด ไม่ควรให้ disodium pamidronate แก่เด็ก ยกเว้นในกรณีที่วิธีอื่น ๆ ไม่สามารถควบคุมภาวะแคลเซียมสูงเกินที่เป็นอันตรายถึงชีวิตได้ หรือไม่เหมาะสมต่อผู้ป่วย แนะนำให้ใช้ยานี้ในผู้ป่วยผู้ใหญ่เท่านั้นจนกว่าจะมีประสิทธิภาพการใช้ยานี้ในเด็กที่มากพอ

การรบกวนการทดสอบทางห้องปฏิบัติการ

เนื่องจาก disodium pamidronate จับกับกระดูก จึงรบกวนการสแกนกระดูกหลังให้สารเภสัชรังสี (bone scintigraphy)

อันตรกิริยากับยาอื่น

Disodium pamidronate เมื่อใช้ร่วมกับยากลุ่มต้านมะเร็งที่ใช้กันบ่อยๆ (รวมถึง aminoglutethimide, cisplatin, corticosteroids, cyclophosphamide, cytarabine, doxorubicin, etoposide, fluorouracil, megestrol, melphalan, methotrexate, mitoxantrone, paclitaxel, tamoxifen, vinblastine และ vincristine) ไม่เกิดอันตรกิริยาอย่างมีนัยสำคัญ

ไม่ควรใช้ disodium pamidronate ร่วมกับยากลุ่ม bisphosphonate ตัวอื่นๆ อาจเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำอย่างมีนัยสำคัญหากใช้ยาลดแคลเซียมอื่นๆ ร่วมกับ disodium pamidronate

การใช้ร่วมกับยา calcitonin ในผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมสูงเกินอย่างรุนแรง จะเสริมฤทธิ์กัน ส่งผลให้ระดับแคลเซียมในซีรัมลดลงเร็วขึ้น

ต้องระวังเมื่อใช้ disodium pamidronate กับยาอื่นๆ ที่อาจเป็นพิษต่อไต

ในผู้ป่วยโรค multiple myeloma ความเสี่ยงต่อการทำงานของไตผิดปกติอาจเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ disodium pamidronate ร่วมกับ thalidomide

อาการไม่พึงประสงค์

โดยปกติ ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์พบน้อยและเป็นเพียงชั่วคราว ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดคือภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำซึ่งไม่แสดงอาการ อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ ช้อบวม และไข้ต่ำ (อุณหภูมิร่างกายเพิ่มขึ้นมากกว่า 1 องศาเซลเซียส ซึ่งอาจนานถึง 48 ชั่วโมง) ไข้มักหายไปเองและไม่ต้องรักษา ปฏิกริยา "คล้ายไข้หวัดใหญ่" เจ็บพลงมักเกิดขึ้นเฉพาะครั้งแรกของการได้รับการหยดยาเข้าหลอดเลือด พบภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำแบบแสดงอาการไม่บ่อย เกิดการอักเสบของเนื้อเยื่ออ่อนเฉพาะที่ ณ ตำแหน่งที่หยด

ยาเข้าหลอดเลือดขึ้นเช่นกัน โดยเฉพาะที่ขนาดยาสูงสุด (90 มิลลิกรัม)

ความถี่โดยประมาณของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ด้านล่างเป็นดังต่อไปนี้:

พบบ่อยมาก: (มากกว่า 1/10) พบบ่อย: (มากกว่า 1/100 และน้อยกว่า 1/10) พบไม่บ่อย: (มากกว่า 1/1,000 น้อยกว่า 1/100) พบน้อย: (มากกว่า 1/10,000 น้อยกว่า 1/1,000) และพบน้อยมาก: (น้อยกว่า 1/10,000) โดยรวมถึงรายงานที่เป็นเอกเทศต่างๆ ด้วย

ความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมและโภชนาการ

พบบ่อยมาก: ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ ภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ

พบบ่อย: ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ การชักเกร็ง ภาวะเบื่ออาหาร

พบน้อยมาก: ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ภาวะโซเดียมในเลือดสูง

การทดสอบทางห้องปฏิบัติการ

พบบ่อย: creatinine ในซีรัมเพิ่มขึ้น

พบไม่บ่อย: ค่าการทำงานของตับผิดปกติ ยูเรียในซีรัมเพิ่มขึ้น

ความผิดปกติของเลือดและระบบน้ำเหลือง

พบบ่อย: ภาวะเลือดจาง ภาวะลิมโฟไซต์ต่ำ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำกว่า ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ

มีรายงานมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด lymphoblastic เฉียบพลัน 1 กรณี ในผู้ป่วยโรคพาเจท ยังไม่ทราบความสัมพันธ์ที่เป็นเหตุและผลกับการรักษาหรือโรคประจำตัว

ความผิดปกติทางหัวใจ

พบบ่อย: หัวใจห้องบนเต้นแฉ่วระรัว (atrial fibrillation)

พบน้อยมาก: หัวใจห้องล่างซ้ายวาย (อาการที่แสดงรวมถึง หายใจลำบาก ปวดบวมหน้า) โรคหัวใจล้มเหลว (รวมถึง บวมหน้า) อันเนื่องมาจากปริมาณสารน้ำมากเกินไป

ความผิดปกติในหลอดเลือด

พบบ่อย: ความดันโลหิตสูง

พบไม่บ่อย: ความดันโลหิตต่ำ

ความผิดปกติในระบบประสาท

พบบ่อย: ปวดศีรษะ ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยนแบบแสดงอาการ [symptomatic paraesthesia] ง่วงนอน

พบไม่บ่อย: ภาวะง่วงงุน อาการชัก เวียนศีรษะ

ความผิดปกติทางจิตเวช

พบน้อยมาก: สับสน เกิดภาพหลอน กระสับกระส่าย นอนไม่หลับ

ความผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร

พบน้อย: คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง อากาศท้องร่วง ท้องผูก ภาวะเพาะอาหารอักเสบ

พบไม่บ่อย: อาหารไม่ย่อย

ความผิดปกติทั่วไปและสภาพของบริเวณที่ฉีดยา

พบน้อยมาก: ไข้และอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ซึ่งบางครั้งเกิดพร้อมกับความรู้สึกไม่สบายตัว หนาวสั่น อ่อนล้า และหน้าแดง

พบน้อย: ปฏิกริยาบริเวณที่หยดยาเข้าหลอดเลือด รวมถึง ปวด แดง บวม เนื้อเยื่อแข็ง หลอดเลือดดำอักเสบ หลอดเลือดดำอักเสบมีลิ่มเลือด (thrombophlebitis)

ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน

พบไม่บ่อย: ปฏิกริยาภูมิไวเกิน ปฏิกริยา anaphylactic หลอดลมหดเกร็ง หายใจลำบาก

พบน้อยมาก: ช็อกแบบ anaphylactic

การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต

พบน้อยมาก: โรคเรื้อรังและงูสวัดกำเริบ

ความผิดปกติของกล้ามเนื้อและกระดูก และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน

พบน้อย: ปวดกระดูกชั่วคราว ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ ปวดทั้งตัว

พบไม่บ่อย: ตะคริวกล้ามเนื้อ

ความผิดปกติของไตและทางเดินปัสสาวะ

พบไม่บ่อย: ไตวายเฉียบพลัน

พบน้อย: focal segmental glomerulosclerosis ซึ่งรวมถึงโรคไตชนิด collapsing variant nephrotic syndrome

พบน้อยมาก: ปัสสาวะมีเลือดปน ภาวะทรุดหนักของโรคไตที่เป็นอยู่เดิม

ความผิดปกติของผิวหนังและหนังกำพร้า

พบบ่อย: ผื่นขึ้น

พบไม่บ่อย: อาการคัน อาการบวมน้ำชนิด Quincke's (angioneurotic) oedema

ความผิดปกติของตา

พบบ่อย: เยื่อบุตาอักเสบ

พบไม่บ่อย: ผื่นลูกตาชั้นกลางอักเสบ (รวมถึง ม่านตาอักเสบ การอักเสบของคอรอยด์)

พบน้อยมาก: เปลือกลูกตาอักเสบ การอักเสบของตาขาวในชั้นตื้นๆ มองเห็นเป็นสีเหลือง (xanthopsia) การอักเสบของเบ้าตา

ผลอันไม่พึงปรารถนาเหล่านี้จำนวนมากอาจเกี่ยวข้องกับโรคเดิมของผู้ป่วย

หลังวางจำหน่าย

มีรายงานปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้ในระหว่างการใช้ disodium pamidronate หลังการอนุมัติ เนื่องจากรายงานเหล่านี้มาจากกลุ่มประชากรที่มีขนาดไม่แน่นอนและได้รับผลกระทบจากปัจจัยแฝงอื่น ๆ จึงไม่อาจประมาณการความถี่หรือพิสูจน์ความสัมพันธ์ที่เป็นเหตุและผลกับการได้รับยาในระดับที่น่าเชื่อถือได้

ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ช่องอก และอวัยวะระหว่างปอด (mediastinal):

ภาวะการหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome; ARDS) โรคปอดผิดปกติ เนื่องจากเนื้อเยื่อในปอดอักเสบหรือเป็นแผล (interstitial lung disease; ILD)

ความผิดปกติของกล้ามเนื้อและกระดูก และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน: ภาวะกระดูกตายเนื่องจากขาดเลือด ปวดกระดูก ข้อ และ/หรือกล้ามเนื้อรุนแรงและอาจถึงขั้นยับยั้งไม่ได้ (มีรายงานไม่บ่อย)

โรคของไตและทางเดินปัสสาวะ: โรคหรือความผิดปกติของหลอดไตฝอย (renal tubular disorder; RTD) ไตอักเสบบริเวณอินเทอร์สตีเทียมของท่อไต (tubulointerstitial nephritis) และโรคไตชนิด glomerulonephropathy

ความผิดปกติของตา: ประสาทตาอักเสบ

ความผิดปกติในระบบประสาท: ภาวะเสมือนเนื้องอกสมอง (pseudotumor cerebri)

ความผิดปกติในหูและห้องหูชั้นใน: ภาวะกระดูกช่องหูชั้นนอกตายเนื่องจากขาดเลือด (ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ของกลุ่มยา bisphosphonate)

การบาดเจ็บ ความเป็นพิษ และอาการแทรกซ้อนจากการทำหัตถการ: กระดูกต้นขาหักผิดปกติ (กระดูกต้นขาหักผิดปกติที่ตำแหน่ง subtrochanteric และ diaphyseal) เป็นปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากกลุ่มยา bisphosphonate

คำอธิบายผลไม่พึงประสงค์บางประการ

หัวใจห้องบนเต้นแผ่วระรัว (Atrial fibrillation): พบการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์การเกิดหัวใจห้องบนเต้นแผ่วระรัวในการศึกษาที่ไม่เกี่ยวข้องกันจำนวนหนึ่งซึ่งทำการศึกษากลุ่ม bisphosphonates ยังไม่ทราบกลไกการเพิ่มอุบัติการณ์หัวใจห้องบนเต้นแผ่วระรัวดังกล่าวในการศึกษาที่ไม่เกี่ยวข้องกันซึ่งทำการศึกษากลุ่ม bisphosphonates เหล่านี้

ภาวะกระดูกขากรรไกรตายเนื่องจากขาดเลือด: มีรายงานภาวะกระดูกตายเนื่องจากขาดเลือด (ที่ขากรรไกรเป็นหลัก) ซึ่งพบที่ตำแหน่งอื่นๆ ด้วยรวมถึงสะโพก ต้นขาและรูหูชั้นนอกใน ที่ชัดเจนในผู้ป่วยมะเร็งที่รักษาด้วยยาในกลุ่ม bisphosphonates ซึ่งรวมถึง disodium pamidronate (พบไม่บ่อย) ผู้ป่วยเหล่านี้จำนวนมากมีอาการของการติดเชื้อเฉพาะที่ซึ่งรวมถึงกระดูกอักเสบเป็นหนอง และรายงานส่วนใหญ่กล่าวถึงผู้ป่วยมะเร็งหลังการถอนฟันหรือศัลยกรรมช่องปากอื่นๆ ภาวะกระดูกขากรรไกรตายเนื่องจากขาดเลือดมีปัจจัยเสี่ยงที่มีหลักฐานบันทึกไว้ชัดเจนหลายตัวซึ่งรวมถึงผลวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็ง การรักษาอื่นๆ ที่ให้ร่วม (เช่น เคมีบำบัด รังสีบำบัด ยาที่ยับยั้งการสร้างหลอดเลือด ยาในกลุ่ม corticosteroids) และโรคร่วม (เช่น ภาวะเลือดจาง โรคเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด การติดเชื้อ โรคช่องปากที่เป็นอยู่ก่อนแล้ว) แม้ว่ายังไม่พบความสัมพันธ์เชิงเหตุผล (causality) แต่ก็ควรใช้ความรอบรอบและหลีกเลี่ยงศัลยกรรมช่องปากเนื่องจากการฟื้นตัวอาจช้ากว่าปกติ (ดูข้อควรระวัง) ข้อมูลบ่งชี้ว่าความถี่ในการเกิด ONJ แปรผันตามชนิดของเนื้องอก (มะเร็งเต้านม มะเร็งกระดูก กล้ามเนื้อ โรค multiple myeloma)

ภาวะแคลเซียมสูงเกินที่เกิดจากเนื้องอก และโรคพาเจท

พบการทำงานของไตเสื่อมถอยในผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาในกลุ่ม bisphosphonates แต่เนื่องจากผู้ป่วยจำนวนมากที่มีภาวะแคลเซียมสูงเกินที่เกิดจากเนื้องอกมีการทำงานของไตบกพร่องก่อนได้รับการรักษาภาวะแคลเซียมสูงเกินอยู่แล้ว (ดูข้อควรระวัง) การประเมินผลของยาในกลุ่ม bisphosphonate เดี่ยวๆ ที่มีต่อการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตซึ่งเกิดขึ้นภายหลังจึงเป็นเรื่องยาก สังเกตพบการทำงานของไตเสื่อมถอย (creatinine ในซีรัมสูงขึ้นเกินค่าตั้งต้นมากกว่าร้อยละ 20) ซึ่งไม่สามารถระบุให้ชัดเจนว่าเกิดจากโรคไตที่เป็นอยู่ก่อนแล้ว ยาเคมีบำบัดที่เป็นพิษต่อไตที่ได้รับก่อนหน้า หรือปริมาณของเลือดที่ผิดปกติใน

ผู้ป่วย 7 จาก 404 ราย ที่รักษาด้วย disodium pamidronate ที่ได้มีการรายงานข้อมูลไว้ บทบาทของ disodium pamidronate ในการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตเหล่านี้ยังไม่แน่ชัด แต่ควรสังเกตอย่างใกล้ชิด

การแพร่กระจายไปยังกระดูกและโรค multiple myeloma

มีรายงานการทำงานของไตเสื่อมถอย (รวมถึงไตวาย) หลังจากการรักษาด้วย disodium pamidronate ระยะยาวในผู้ป่วยโรค multiple myeloma อย่างไรก็ตาม พบการลุกลามของโรคเดิมและ/หรือภาวะแทรกซ้อนร่วมด้วย จึงไม่อาจพิสูจน์ความสัมพันธ์ที่เป็นเหตุและผลกับ disodium pamidronate ได้

ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

สำหรับให้ทางหลอดเลือดดำในรูปแบบของการหยดเข้าหลอดเลือดดำเท่านั้น

ห้ามให้พามีซอลโดยการฉีดเข้าร่างกายโดยตรงในคราวเดียว เนื่องจากความเข้มข้นเฉพาะตำแหน่งที่สูง อาจทำให้เกิดปฏิกิริยาเฉพาะตำแหน่งที่รุนแรงและภาวะหลอดเลือดดำอักเสบมีลิ่มเลือด ดังนั้นควรให้พามีซอลโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างช้า ๆ หลังผสมในน้ำเกลือที่มีความเข้มข้นร้อยละ 0.9 หรือ กลูโคส ร้อยละ 5 ไม่ว่าจะเจือจางพามีซอลในสารละลายที่มีปริมาตรเท่าใด ก็ยังต้องให้โดยการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำช้า ๆ เสมอเพื่อความปลอดภัย

ควรให้ disodium pamidronate ภายใต้การควบคุมดูแลของแพทย์ซึ่งมีอุปกรณ์ที่เหมาะสมสำหรับการตรวจติดตามค่าบ่งชี้ทางคลินิกและชีวเคมี

ต้องประเมินผู้ป่วยก่อนการให้ disodium pamidronate เพื่อให้มั่นใจว่าผู้ป่วยไม่ขาดน้ำ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่กำลังรับการรักษาด้วยยาขับปัสสาวะ

พามีซอล ไม่ได้ใส่สารต้านจุลินทรีย์ ยานี้สำหรับใช้ครั้งเดียวเท่านั้นและที่เหลือควรทิ้ง เมื่อนำยานี้ไปเจือจาง ให้ได้ความเข้มข้นดังที่ระบุด้านล่างในถุงพลาสติกชนิด PVC สำหรับการหยดยาเข้าหลอดเลือด พบว่าตัวยาคงสภาพทางเคมีในสารละลายน้ำเกลือที่มีความเข้มข้นร้อยละ 0.9 และกลูโคสร้อยละ 5 สำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำตามระยะเวลาดังที่แสดงในตารางที่ 1:

ตารางที่ 1: สภาพการเก็บรักษาและระยะเวลาที่ตัวยาคงสภาพของพามีซอลที่ผ่านการเจือจางด้วยสารละลายน้ำเกลือที่มีความเข้มข้นร้อยละ 0.9 และกลูโคสร้อยละ 5 สำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ

สารละลายที่หยด	ความเข้มข้น	สภาพการเก็บรักษา	ระยะเวลาที่ตัวยาคง
----------------	-------------	------------------	--------------------

เข้าหลอดเลือด	(มิลลิกรัม/มิลลิลิตร)		สภาพปกติ (ชั่วโมง)
น้ำเกลือ 0.9%	0.06 ถึง 0.36	25 องศาเซลเซียส บริเวณที่มีแสง	24
น้ำเกลือ 0.9%	0.06 ถึง 0.36	2 ถึง 8 องศาเซลเซียส ในที่มืด	24
กลูโคส 5%	0.06 ถึง 0.36	25 องศาเซลเซียส บริเวณที่มีแสง	24
กลูโคส 5%	0.06 ถึง 0.36	2 ถึง 8 องศาเซลเซียส ในที่มืด	24

เพื่อลดอันตรายจากจลินทรีย์ เมื่อเจือจางตัวยาแล้ว ควรใช้ทันที และส่วนที่เหลือควรทิ้ง แต่ถ้าไม่สามารถใช้ได้ทันทีหรือโดยเร็วที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ในทางปฏิบัติ ควรเก็บที่อุณหภูมิ 2 ถึง 8 องศาเซลเซียส ไม่เกิน 24 ชั่วโมง

เพื่อที่จะให้เกิดปฏิกิริยาเฉพาะที่ ณ ตำแหน่งที่หยดยาเข้าหลอดเลือดน้อยที่สุด ควรแทงเข็มอย่างระมัดระวังเข้าไปในหลอดเลือดดำที่มีขนาดค่อนข้างใหญ่

ขนาดยา

การแพร่กระจายไปยังกระดูกแบบมีการสลายกระดูกอย่างเด่นชัดเนื่องจากมะเร็งเต้านม และโรค *multiple myeloma* ระยะลุกลาม: ขนาดยา disodium pamidronate ที่แนะนำให้ใช้สำหรับการรักษาการแพร่กระจายไปยังกระดูกแบบมีการสลายกระดูกอย่างเด่นชัดเนื่องจากมะเร็งเต้านม และโรค *multiple myeloma* ระยะลุกลาม คือ 90 มิลลิกรัม หยดเข้าหลอดเลือดหนึ่งครั้งทุก ๆ 4 สัปดาห์

ในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายไปยังกระดูกซึ่งได้รับเคมีบำบัดทุก ๆ 3 สัปดาห์ อาจให้ยา disodium pamidronate 90 มิลลิกรัม ทุก ๆ 3 สัปดาห์ เช่นเดียวกันได้

อัตราการหยดยาเข้าหลอดเลือดไม่ควรเกิน 60 มิลลิกรัม/ชั่วโมง (1 มิลลิกรัม/นาที) และความเข้มข้นของ disodium pamidronate ในสารละลายหยดเข้าหลอดเลือดไม่ควรเกิน 90 มิลลิกรัม/250 มิลลิลิตร ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ปกติควรให้ขนาดยา 90 มิลลิกรัม ในสารละลาย 250 มิลลิลิตร หยดเข้าหลอดเลือดโดยใช้เวลา 2 ชั่วโมง แต่อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยโรค *multiple myeloma* ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้คือไม่เกิน 90 มิลลิกรัมในสารละลาย 500 มิลลิลิตร หยดเข้าหลอดเลือดโดยใช้เวลา 4 ชั่วโมง

ภาวะแคลเซียมสูงเกินที่เกิดจากเนื้องอก: ต้องให้น้ำเกลือที่มีความเข้มข้นร้อยละ 0.9 ก่อนหรือตลอดเวลาที่รักษา เพื่อให้ร่างกายของผู้ป่วยมีของเหลวเพียงพอ

การรักษาขั้นแรก: ขนาดยาทั้งหมดสำหรับการรักษาแต่ละครั้ง สามารถหยดเข้าหลอดเลือดครั้งเดียว หรือ แบ่งให้ต่อเนื่องกัน 2 หรือ 3 ครั้งต่อวัน อัตราความเร็วในการหยดยาเข้าหลอดเลือดไม่ควรเกิน 60 มิลลิกรัม/ชั่วโมง (1 มิลลิกรัม/นาที) และความเข้มข้นของ disodium pamidronate ในสารละลายสำหรับการหยดเข้าหลอดเลือดไม่ควรเกิน 90 มิลลิกรัม/250 มิลลิลิตร อย่างไรก็ตาม ไม่แนะนำให้เกิน 90 มิลลิกรัม/500 มิลลิลิตร ในช่วงระยะเวลา 4 ชั่วโมง

ขนาดยาทั้งหมดที่แนะนำให้ใช้สำหรับการรักษาแต่ละครั้งด้วย disodium pamidronate มีความสัมพันธ์กับ ระดับแคลเซียมในพลาสมาเริ่มต้น ขนาดยาที่แนะนำแสดงไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2: แนวทางการกำหนดขนาดยา disodium Pamidronate

ความเข้มข้นของแคลเซียมในซีรัมเริ่มต้น*		ขนาดยา disodium pamidronate ทั้งหมดที่แนะนำ
(มิลลิโมล/ลิตร)	(มิลลิกรัม %)	(มิลลิกรัม)
0 ถึง 3.0	0 ถึง 12.0	30
3.0 ถึง 3.5	12.0 ถึง 14.0	30 ถึง 60
3.5 ถึง 4.0	14.0 ถึง 16.0	60 ถึง 90
>4.0	>16.0	90

* ค่าที่วัดไม่ได้แก้ไขซดเซยอัลบูมิน

การรักษาครั้งต่อไป: หากเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูงเกินซ้ำ หรือระดับแคลเซียมในพลาสมาไม่ลดลง ภายใน 2 วัน สามารถให้ยา disodium pamidronate โดยหยดเข้าหลอดเลือดเพิ่มได้ ตามตารางแนะนำ ขนาดยาสำหรับการรักษาเริ่มต้น

จากประสบการณ์ทางคลินิกจนถึงทุกวันนี้ พบว่าผลตอบสนองทางการรักษาอาจลดลงในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ระยะลุกลามและ/หรือตามจำนวนครั้งของการรักษาที่เพิ่มขึ้น ระดับแคลเซียมในซีรัมในผู้ป่วยที่มีภาวะ แคลเซียมสูงเนื่องจากมะเร็งอาจไม่สะท้อนถึงความรุนแรงของภาวะแคลเซียมสูงเนื่องจากมักพบภาวะเลือด มีอัลบูมินน้อยร่วมด้วย

ขนาดยาสูงสุดที่ใช้ในการรักษาแต่ละครั้งของ disodium pamidronate คือ 90 มิลลิกรัม ไม่ว่าจะเป็นการรักษาขั้นแรกหรือการรักษาครั้งต่อไป การใช้ขนาดยาที่สูงกว่านี้ ไม่มีประโยชน์ในทางคลินิก

โรคพาเจทของกระดูก: ขนาดยา disodium pamidronate ที่แนะนำในผู้ป่วยโรคพาเจทแบบแสดงอาการคือ การหยดยาเข้าหลอดเลือดครั้งเดียว 60 มิลลิกรัม อัตราการหยดยาเข้าหลอดเลือดไม่ควรเกิน 15 ถึง 30 มิลลิกรัม/2 ชั่วโมง และความเข้มข้นของ disodium pamidronate ไม่ควรเกิน 90 มิลลิกรัม/ลิตร

การรักษาซ้ำ: เมื่อมีข้อบ่งชี้ทางคลินิก ควรรักษาผู้ป่วยซ้ำด้วยขนาดยาเดียวกับการรักษาเริ่มต้น

การปรับขนาดยา

ไตบกพร่อง: ไม่แนะนำให้ใช้ disodium pamidronate ในผู้ป่วยไตบกพร่องรุนแรง (ดูข้อควรระวัง การให้ยาในผู้ป่วยที่ไตบกพร่อง)

ในผู้ป่วยไตบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง อัตราการหยดยา disodium pamidronate สูงสุดที่แนะนำคือ 90 มิลลิกรัม ในช่วงเวลา 4 ชั่วโมง (ประมาณ 20-22 มิลลิกรัม/ชั่วโมง)

ตับบกพร่อง: ไม่น่าจะจำเป็นต้องหยุดยาในผู้ป่วยตับบกพร่องไม่รุนแรงถึงรุนแรงปานกลาง อย่างไรก็ตาม มีข้อมูลอยู่จำกัด (ดูเภสัชจลนศาสตร์) ไม่มีข้อมูลในผู้ป่วยตับบกพร่องรุนแรง แนะนำให้หยดยา disodium pamidronate เข้าหลอดเลือดที่อัตราสูงสุด 20 มิลลิกรัม/ชั่วโมงในผู้ป่วยตับบกพร่องไม่รุนแรงถึงรุนแรงปานกลางจนกว่าจะมีประสบการณ์เพิ่มเติม ยังไม่มีการศึกษา disodium pamidronate ในผู้ป่วยตับบกพร่องรุนแรง จึงไม่สามารถให้คำแนะนำจำเพาะสำหรับผู้ป่วยตับบกพร่องรุนแรง

คำแนะนำในการตรวจติดตามผู้ป่วย

ควรวัด creatinine ในซีรัมก่อนการให้ disodium pamidronate แต่ละ dose ทุกครั้ง

ผู้ป่วยที่ได้รับ disodium pamidronate เพื่อรักษาการแพร่กระจายไปยังกระดูก โรค multiple myeloma หรือภาวะแคลเซียมสูงเกินที่เกิดจากเนื้องอก ซึ่งมีหลักฐานแสดงว่าการทำงานของไตเสื่อมลง ควรระวังการรักษาจนกว่าค่า creatinine ในซีรัมจะกลับมาอยู่ในระดับที่แตกต่างจากค่าตั้งต้นไม่เกินร้อยละ 10 เว้นแต่ในกรณีที่ต้องรักษาทันทีเนื่องจากเกิดภาวะแคลเซียมสูงเกินที่เป็นอันตรายถึงชีวิต การทำงานของไตเสื่อมลงได้ให้หายมาไว้ดังนี้:

- creatinine เพิ่มขึ้นมากกว่า 45 ไมโครโมล/ลิตร สำหรับผู้ป่วยที่มี creatinine ในซีรัมตั้งต้นปกติ
- creatinine เพิ่มขึ้นมากกว่า 90 ไมโครโมล/ลิตร สำหรับผู้ป่วยที่มี creatinine ในซีรัมตั้งต้นผิดปกติ

ผู้ป่วยที่ได้รับการหยดยา disodium pamidronate เข้าหลอดเลือดบ่อยๆ เป็นระยะเวลาสั้น โดยเฉพาะที่

เป็นโรคไตอยู่ก่อนแล้วหรือมีแนวโน้มที่ไตจะเสื่อม (เช่น ผู้ป่วยโรค multiple myeloma และ/หรือภาวะแคลเซียมสูงเกินที่เกิดจากเนื้องอก) ควรได้รับการตรวจประเมินค่าบ่งชี้การทำงานของไตทางคลินิกและทางห้องปฏิบัติการโดยทั่วไปก่อนได้รับยาแต่ละครั้ง และตรวจติดตามสมมูลสารน้ำ (ปริมาณปัสสาวะต่อวัน น้ำหนักในแต่ละวัน) อย่างใกล้ชิด ต้องหยุดการหยุดยาเข้าหลอดเลือดหากการทำงานของไตเสื่อมลงในระหว่างการบำบัดด้วย disodium pamidronate

เมื่อทำการรักษาภาวะแคลเซียมสูงเกินที่เกิดจากเนื้องอกในเบื้องต้น ต้องชดเชยสารน้ำเข้าหลอดเลือดดำ เพื่อให้ปริมาณปัสสาวะต่อวันกลับสู่ปกติ ควรให้สารน้ำแก่ผู้ป่วยให้เพียงพอตลอดการรักษา แต่ต้องหลีกเลี่ยงการให้สารน้ำมากเกินไป

ควรตรวจติดตามค่าบ่งชี้ทางเมตาบอลิซึมโดยทั่วไปที่เกี่ยวข้องกับภาวะแคลเซียมสูงเกิน ซึ่งรวมถึงระดับอิเล็กโทรไลต์ แคลเซียมและฟอสเฟตในซีรัม หลังจากเริ่มให้ disodium pamidronate ผู้ป่วยที่ผ่านการผ่าตัดไทรอยด์อาจไวต่อการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำเป็นพิเศษเนื่องจากภาวะพาราไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ (hypoparathyroidism)

ในผู้ป่วยโรคหัวใจโดยเฉพาะในผู้สูงอายุ การให้น้ำเกลือมากเกินไปอาจทำให้เกิดภาวะหัวใจวาย (หัวใจห้องล่างซ้ายวายหรือโรคหัวใจล้มเหลว) เพราะฉะนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการให้สารน้ำมากเกินไปโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อภาวะหัวใจวาย อาการไข้ (อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่) อาจเป็นปัจจัยร่วมที่ทำให้อาการของผู้ป่วยทรุดลงเช่นนี้ ผู้ป่วยภาวะเลือดจาง ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำหรือภาวะเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติ ควรได้รับการประเมินทางโลหิตวิทยาสม่ำเสมอ ข้อมูลรายบุคคลเผยให้เห็นว่าผู้ป่วยหลายรายมีจำนวนเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ควรทำการทดสอบทางโลหิตวิทยาถ้ามีข้อบ่งชี้ทางคลินิก

ผู้ป่วยโรคพาเจทของกระดูกที่มีความเสี่ยงต่อการขาดแคลเซียมหรือวิตามินดีควรได้รับแคลเซียมและวิตามินดีในรูปแบบรับประทานเสริมเพื่อลดความเสี่ยงต่อภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำให้เหลือน้อยที่สุด

การใช้ยาเกินขนาด

อาการ

การใช้ยา disodium pamidronate เกินขนาดน่าจะส่งผลให้เกิดอาการต่างๆ ของภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ เช่น ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน (paraesthesia) การชักเกร็ง และความดันโลหิตต่ำ

การรักษา

ควรตรวจติดตามผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยา disodium pamidronate สูงกว่าที่แนะนำไว้อย่างใกล้ชิด ในกรณีนี้

เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกพร้อมกับความรู้สึกสัมผัสเปลี่ยน (paraesthesia) การชักเกร็งและความดันโลหิตต่ำนั้น อาจแก้ไขโดยการให้ calcium gluconate หยดเข้าหลอดเลือด disodium pamidronate ไม่น่าจะก่อภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำเฉียบพลัน เนื่องจากระดับแคลเซียมในพลาสมาจะค่อยๆ ลดลงอย่างต่อเนื่องเป็นเวลาหลายวันหลังจากการรักษา

ขนาดบรรจุ

Pamisol ชนิดฉีด 15 มก./5มล. เป็นสารละลายใสไร้สี ปราศจากอนุภาคขนาดเล็กที่มองเห็นได้ และบรรจุอยู่ในขวดแก้วใสขนาด 5 มิลลิลิตร ห่อละ 1 หรือ 5 ขวด

Pamisol ชนิดฉีด 30 มก./10 มล. เป็นสารละลายใสไร้สี ปราศจากอนุภาคขนาดเล็กที่มองเห็นได้ และบรรจุอยู่ในขวดแก้วใสขนาด 10 มิลลิลิตร ห่อละ 1 ขวด

รายการตัวยาไม่สำคัญ

Mannitol

Phosphoric acid

Sodium hydroxide

Water for Injections

ความไม่เข้ากัน

ไม่ควรเติมพามีซอลในสารละลายสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำที่มีส่วนผสมของแคลเซียม เช่น Ringer's solution และ Hartmann's solution

อายุการเก็บรักษา

ดูรายละเอียดบนกล่อง

การเก็บรักษา

เก็บในอุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส

ชื่อผู้รับอนุญาตนำเข้าหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร
บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด

LPD Title: Pamidronic Acid

LPD rev no.: 2.2

LPD Date: November 05, 2021

Country: Thailand

Reference Australian PI ver: hhppamii10620; date: June 15, 2020

LPD Revision No.: 2.2

LPD Date: November 05, 2021

Country: Thailand