



得術泰注射劑40毫克

DYNASTAT 40MG POWDER FOR SOLUTION FOR INJECTION

衛署藥輸字 第 024143 號

限由醫師使用

版本日期 2023-05-23

心血管栓塞事件：

1. NSAIDs 藥品會增加發生嚴重心血管栓塞事件之風險，包括心肌梗塞和中風，且可能為致命的。此風險可能發生在使用該類藥品的初期，且使用藥品的時間越長，風險越大。
2. 進行冠狀動脈繞道手術 (Coronary artery bypass graft, CABG) 之後14天內禁用本藥。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每小瓶含parecoxib 40 mg (以parecoxib sodium 42.36 mg的形式呈現)。調配後parecoxib的濃度是20 mg/ml。調配後的粉末每2 ml含有40 mg的parecoxib。

1.2 賦形劑

無水磷酸氫二鈉

磷酸及/或氫氧化鈉 (調整酸鹼值)

具有已知作用的賦形劑

本品每劑含有少於1 mmol的鈉 (23 mg)。

以9 mg/ml (0.9%)氯化鈉溶液調配後，Dynastat每一小瓶含有約0.44 mmol的鈉。

1.3 劑型

凍晶注射劑(注射劑凍晶粉末)。

1.4 藥品外觀

白色至灰白色粉末。

2 適應症

短期(不宜超過四天)使用於外科手術後疼痛之緩解。

說明：

處方選擇性COX-2抑制劑的決定應以個別病人的整體風險評估為根據(參閱4禁忌與5.1警語/注意事項)。

3 用法及用量

3.1 用法用量

建議劑量為40 mg，靜脈注射或肌肉注射，接著視需要每12至24小時可再給予20 mg。如採靜脈注射，可直接迅速地注入靜脈或注入既有的靜脈注射管線中。如採肌肉注射，則需將注射液緩慢地注入肌肉深部(調配指示請參閱3.2調製方式)。

目前使用Dynastat治療超過三天的臨床經驗有限(參閱12 臨床試驗資料)。

因為第二型環氧酶(cyclooxygenase-2, COX-2)專一性抑制劑的心血管危險性可能隨劑量的增加而增加，故應儘可能縮短治療期及使用最低有效劑量。

3.2 調製方式

Dynastat使用前必須先調配。Dynastat不含防腐劑，因此調配時應採無菌操作方式。

調配溶劑

可用於調配Dynastat的溶劑如下：

- 氯化鈉9 mg/ml (0.9%) 注射液/輸注液
- 葡萄糖50 mg/ml (5%) 輸注液
- 氯化鈉4.5 mg/ml (0.45%) 加葡萄糖50 mg/ml (5%) 注射液/輸注液

調配過程

以無菌操作方式調配parecoxib凍晶粉末 (以parecoxib的形式)。

剝除parecoxib 40毫克小瓶的紫色易拉蓋，露出橡膠瓶塞的中央部分。用無菌注射針與針筒抽取2毫升適當的溶劑，將針插入橡膠瓶塞的中央部分，將溶劑注入40毫克小瓶內。輕輕旋轉小瓶，使粉末溶解，並在使用前檢查調配完成的產品。小瓶內全部的藥液應抽取供一次使用。

調配完成後的注射液應為澄清溶液。注射前，應目視檢查Dynastat注射液是否變色或有不溶物質。注射液一旦變色、渾濁或有不溶物質，則不得使用。調配完成之Dynastat注射液應於24小時內使用(參閱13.2效期)，否則應予以丟棄。

調配完成的溶液是等張溶液。

Dynastat若與溶液中其他藥物混合，可能會產生沉澱，因此調配或注射Dynastat期間不可與其他藥物混合。若需用同一條靜脈注射管線注射另一種藥品，投與Dynastat注射劑前後，必須用已知相容的溶液充分沖洗該靜脈注射管線。

靜脈注射管線內的溶液相容性

以合適的溶液調配之後，Dynastat只能以靜脈注射、肌肉注射或注入靜脈注射管線的方式給藥：

- 氯化鈉9 mg/ml (0.9%) 注射液/輸注液
- 葡萄糖50 mg/ml (5%) 輸注液
- 氯化鈉4.5 mg/ml (0.45%) 加葡萄糖50 mg/ml (5%) 注射液/輸注液

或

- 林格氏乳酸鹽注射液

僅供一次使用。

本品切勿與上述以外的藥物混合。

Dynastat與鴉片類藥物(opioids)不可置於同一支針筒內給藥。

林格氏乳酸鹽注射液(Ringer-Lactate solution)或含有葡萄糖50 mg/ml (5%)之林格氏乳酸鹽注射液會使parecoxib沉澱，因此不宜作為調配溶劑。

注射用水也不宜用來調配Dynastat，因為形成的溶液不是等張溶液。

不可將Dynastat注入正在輸注其他藥物的靜脈管線中。投與Dynastat注射劑前後，必須用已知相容的溶液充分沖洗靜脈管線。

不宜將Dynastat注入正在輸注含有葡萄糖50 mg/ml (5%)之林格氏乳酸鹽注射液或其他未列於前述之靜脈輸液的靜脈管線中，因為可能會造成藥品沈澱。

3.3 特殊族群用法用量

老年人：對於老年病人(≥65歲)通常無須調整劑量；然而，對於體重低於50公斤的老年病人

，Dynastat的起始劑量應為一般建議劑量的二分之一，每日最高劑量降至40 mg(參閱11藥物動力

學特性)。

肝功能不全病人：輕度肝功能不全病人(Child-Pugh評分5-6分)通常無須調整劑量。對於有中度肝功能不全的病人(Child-Pugh評分7-9分)應慎用Dynastat，起始劑量應為一般建議劑量的二分之一，每日最高劑量降至40 mg。對於有重度肝功能不全的病人(Child-Pugh評分 ≥ 10 分)並無使用Dynastat的臨床經驗，因此禁用於此類病人(參閱4禁忌與11藥物動力學特性)。

腎功能不全病人：根據藥動學，對於有輕度至中度腎功能不全(肌酸酐清除率30-80毫升/分鐘)的病人，無須調整劑量。對於有重度腎功能不全(肌酸酐清除率 < 30 毫升/分鐘)或容易發生液體滯留的病人，應以最低建議劑量開始治療，並且密切監視病人的腎功能(參閱5.1警語/注意事項，11藥物動力學特性)。

兒童與青少年：Dynastat尚未在18歲以下的病人進行研究，因此不宜用於這些病人。

4 禁忌

對本品有效成分或1.2賦形劑清單中的任何賦形劑過敏。

以前發生過任何一種嚴重的藥物過敏反應，尤其是皮膚反應如史蒂文生氏-強生症候群、藥物疹合併嗜伊紅性白血球症及全身症狀(DRESS症候群)、毒性表皮壞死溶解、多形性紅斑，或已知對磺醯胺(sulfonamide)類藥物過敏的病人(參閱5.1警語/注意事項，8副作用/不良反應)。

活動性之消化性潰瘍或胃腸(GI)出血。

使用acetylsalicylic acid或非類固醇抗發炎藥(NSAIDs)，包括第二型環氧酶(COX-2)抑制劑等藥物後發生支氣管痙攣、急性鼻炎、鼻瘻肉、血管神經性水腫、蕁麻疹、或其他過敏性(allergic-type)反應的病人。

懷孕第三期與授乳期(參閱6特殊族群注意事項 – 6.1懷孕與6.2哺乳，10.3臨床前安全性資料)。

重度肝功能不全(血清白蛋白 < 25 g/l或Child-Pugh評分 ≥ 10 分)。

發炎性腸道疾病(inflammatory bowel disease)。

充血性心衰竭(NYHA II-IV)。

在冠狀動脈繞道手術(CABG)後，術後疼痛之治療(參閱8副作用/不良反應與12臨床試驗資料)。

確定的缺血性心臟病、周邊動脈疾病及/或腦血管疾病。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

Dynastat已在牙科、骨科、婦科(主要是子宮切除術)及冠狀動脈繞道手術做過研究。在其他手術類型(如胃腸道或泌尿道手術)使用Dynastat的經驗有限(參閱12臨床試驗資料)。

目前並無研究靜脈注射或肌肉注射以外的使用方式，因此不能使用其他的注射方式。

因為使用高劑量parecoxib、其他COX-2抑制劑和NSAIDs時發生不良反應的可能性會增加，所以接受parecoxib治療的病人，增加劑量後應再接受檢查。如果療效未增加，應考慮改用其他治療選擇(參閱3.1用法用量)。用Dynastat治療超過三天的臨床經驗很有限(參閱12臨床試驗資料)。

病人若在治療期間，下述任一器官系統功能有惡化現象，應採取適當的措施，並考慮停止parecoxib治療。

心血管栓塞事件

長期使用COX-2抑制劑伴隨發生心血管與血栓不良事件的風險增加。還不確定伴隨單一劑量的風險確切的大小，也不確定伴隨風險增加的確切治療期間。

對於有明顯心血管事件危險因子的病人(例如高血壓、高脂血症、糖尿病、吸煙)，只有經過審慎考慮之後，方可使用parecoxib治療(參閱12臨床試驗資料)。

對於這些病人，若有特定臨床症狀惡化的跡象，應考慮停止parecoxib治療，並採取適當的措施。依據多項COX-2選擇性抑制劑及非選擇性NSAIDs之臨床試驗研究，發現使用該類藥品達三年，會增加嚴重心血管栓塞事件之風險，包括心肌梗塞和中風，且可能為致命的。惟依目前現有研究數據，無法證實各種NSAIDs藥品是否具有相似之心血管栓塞事件風險。且無論病人有無心血管疾病或相關危險因子，發生嚴重心血管栓塞事件之相對風險，具有相似程度的增加。但是，有心血管疾病或具相關危險因子者，因本身出現心臟病發作或中風的風險即較高，故使用該類藥品後發生嚴重心血管栓塞事件之絕對風險更高。另一些觀察性研究發現，剛開始使用該類藥品的幾周內，即可能出現嚴重心血管栓塞事件，而且隨著使用劑量增加，其心血管栓塞事件之風險亦隨之增加。

為減少該類藥品之心血管不良事件潛在風險，建議儘可能使用最短治療時間及最小有效劑量。且在用藥期間，醫療人員及病人應注意心血管不良事件之發生，即使在先前未曾出現心血管相關不良症狀。病人需要被告知嚴重心血管不良事件之症狀以及發生時之處理方式。

冠狀動脈繞道手術(CABG)後

Dynastat未曾在冠狀動脈繞道手術(CABG)以外的心血管重建手術(revascularization)進行研究。對CABG以外的手術研究則只包含美國麻醉醫師學會(American Society of Anaesthesiology, ASA)全身狀態分類第一類至第三類的病人。

兩項大型臨床試驗研究顯示，於冠狀動脈繞道手術後10-14天內使用COX-2選擇性抑制劑藥品，其發生心肌梗塞及中風的情形增加。因此，進行冠狀動脈繞道手術之後14天內禁用本藥。

最近發生心肌梗塞的病人

觀察性研究顯示，在心肌梗塞後使用NSAIDs藥品，在用藥第一周時，出現再梗塞、心血管相關死亡及整體死亡率等情形皆增加。研究亦顯示，心肌梗塞後使用NSAIDs者，其第一年死亡率為20/100人/年，而未使用NSAIDs者之死亡率則為12/100人/年。雖然使用NSAIDs者第一年後之死亡率逐年下降，但其後4年內之死亡率仍相對較高。

因此，應避免使用本藥品於最近曾發生心肌梗塞的病人，除非經評估使用藥品之效益大於再發生心血管栓塞事件之風險。若本藥品使用於近期發生心肌梗塞的病人，應嚴密監視是否出現心肌缺血之症狀。

心臟衰竭與水腫

隨機分派研究結果顯示，使用COX-2選擇性抑制劑及非選擇性NSAIDs藥品治療的病人發生心臟衰竭住院的比例為安慰劑組的兩倍。且在觀察性研究亦發現，有心臟衰竭的病人使用該類藥品，其心肌梗塞、因為心臟衰竭住院及死亡等情形皆增加。

有些使用NSAIDs藥品的病人被觀察到有水分滯留及水腫等情形。因此使用本藥品可能會使一些藥品之心血管作用變得不明顯，例如diuretics、ACE inhibitors 或angiotensin receptor blockers (ARBs)。

因此，應避免使用本藥品於嚴重心臟衰竭的病人，除非經評估使用之效益大於心臟衰竭惡化之風險。若本藥品使用於嚴重心臟衰竭的病人，應嚴密監視是否出現心臟衰竭惡化之症狀。

Acetylsalicylic acid與其他的NSAIDs

COX-2抑制劑沒有抗血小板的作用，因此不能替代acetylsalicylic acid作為心血管血栓性疾病的預防用藥。所以不可以停止抗血小板治療(參閱12臨床試驗資料)。Dynastat與warfarin及其他口服抗凝血劑併用時須謹慎(參閱7交互作用)。Parecoxib應避免與其他非acetylsalicylic acid的NSAIDs同時使用。

Dynastat可能會掩蓋發燒或其他發炎徵象(參閱10.1作用機轉)。在個別的病例報告中，軟組織感染惡化被描述與使用NSAIDs有關；在Dynastat的非臨床試驗中也有這種描述(參閱10.3臨床前安全性資料)。對於接受Dynastat的外科病人，應注意監測其切口的感染徵象。

胃腸道

接受parecoxib治療的病人曾發生過上胃腸道(GI)併發症(穿孔、潰瘍或出血 [PUBs])，有些病人因死亡。治療具有與NSAIDs相關之胃腸道併發症高風險病人須小心；老年人、或有胃腸道疾病(如潰瘍和胃腸道出血)病史的病人、或同時使用acetylsalicylic acid的病人。NSAIDs類藥物併用糖皮質激素、選擇性血清素再吸收抑制劑、其他抗血小板藥物、其他NSAIDs或病人飲酒也與胃腸道併發症風險增加有關。當parecoxib與acetylsalicylic acid (即使是低劑量)併用時，發生胃腸道不良反應(胃腸潰瘍或其他胃腸道併發症)的風險更高。

皮膚反應

在上市後監視期間，曾有接受valdecoxib的病人發生嚴重皮膚反應，包括多形性紅斑、剝落性皮膚炎、史蒂文生氏-強生症候群(有些會致死)的報告。此外，上市後監視報告病人使用valdecoxib(parecoxib的活性代謝物)曾有毒性表皮溶解壞死的致死報告，因此不能排除使用parecoxib發生這類嚴重皮膚反應的可能性(參閱8副作用/不良反應)。依據暴露在celecoxib和valdecoxib曾被報告的嚴重皮膚反應，parecoxib暴露可能會導致DRESS症候群。似乎在治療初期病人發生這些事件的風險最高，在大多數病例，這種反應是在治療的第一個月內出現。醫師應採取適當的措施(例如額外的病人諮詢服務)來監測治療引起的任何嚴重皮膚反應。應建議病人將任何突然出現的皮膚狀況立即報告醫師。

一出現皮疹、黏膜病灶或其他過敏徵象，就該立即停止使用parecoxib。已知使用NSAIDs(包括COX-2選擇性抑制劑)和其他藥物可能會發生嚴重的皮膚反應。但與其他COX-2抑制劑相比，使用valdecoxib時通報發生嚴重皮膚事件的比率似乎比較高。有磺醯胺過敏病史的病人發生皮膚反應的風險比較高(參閱4禁忌)，但沒有對磺醯胺過敏病史的病人仍有發生嚴重皮膚反應的可能。

過敏

在valdecoxib和parecoxib上市後的使用經驗裡，有發生過敏反應(過敏性反應和血管性水腫)的報告(參閱8副作用/不良反應)。這些反應曾經發生在有磺醯胺過敏病史的病人(參閱4禁忌)。一出現過敏徵象，就該停用parecoxib。

在上市後使用經驗中曾發生注射parecoxib不久後發生嚴重低血壓報告。這些病例有些並無過敏反應。醫師應做好治療嚴重低血壓的準備。

液體滯留、水腫與腎臟

和其他已知會抑制前列腺素合成的藥物一樣，有些病人接受parecoxib治療後曾有發生液體滯留與水腫的現象。因此，對於心臟功能受損、原本有水腫、或有其他容易發生液體滯留或因液體滯留惡化之疾病的病人，應謹慎使用parecoxib。若有臨床跡象顯示這些病人的病情惡化，應採取適當的措施，包括停止使用parecoxib。

在上市後的監視期間，有使用parecoxib的病人發生急性腎衰竭的報告(參閱8副作用/不良反應)。因為抑制前列腺素合成可能會導致腎功能惡化和液體滯留，所以對於腎功能不全(參閱3.3特殊族群用法用量)、高血壓、心臟功能或肝功能受損、或容易發生液體滯留的病人，投與Dynastat時應謹慎。

對於脫水的病人開始治療時應謹慎。建議先為病人補充水分，再開始parecoxib治療。

高血壓

Parecoxib和所有的NSAIDs一樣，可能導致新的高血壓發病或使原有的高血壓惡化，進而促使心血管事件的發生率增加。對於高血壓病人，應謹慎使用parecoxib。在開始parecoxib治療與整個療程中，應該密切監測血壓。倘若血壓明顯升高，應考慮改用其他治療。

使用口服抗凝血劑

NSAIDs與口服抗凝血劑併用會增加出血風險。口服抗凝血劑包括warfarin/coumarin類及新型口服抗凝血劑(例如apixaban、dabigatran和rivaroxaban) (參閱7交互作用)。

鈉含量

本品每毫升含有少於1 mmol的鈉(23 mg)，因此基本上可視為「不含鈉」。

5.3 操作機械能力

接受Dynastat後感到頭暈、眩暈或嗜眠的病人應避免駕駛或操作機械。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

在懷孕第三期投予parecoxib疑似會導致嚴重的出生缺陷，因為它和其他已知會抑制前列腺素的藥物一樣，可能會造成早發性動脈導管閉鎖(premature closure of the ductus arteriosus)或子宮收縮無力(參閱4禁忌、10.1作用機轉、10.3臨床前安全性資料)。

在嚴重的案例中，於懷孕第二或第三期使用NSAIDs可能會引起胎兒腎功能異常而可能造成羊水量減少或羊水過少，在某些情況下還會導致新生兒腎功能異常。平均而言，在治療數天至數週後會觀察到這些不良後果，但在頻率極低的情況下於開始使用NSAIDs後最快48小時曾有出現羊水過少的通報。羊水過少通常(但並非總是如此)可於停藥後逆轉。長時間羊水過少的併發症可能包括(例如)肢體攣縮和延遲肺成熟。在某些上市後新生兒腎功能不全的個案中，需要進行侵入性程序，例如交換輸血或透析。使用NSAIDs的懷孕婦女應密切監測羊水量，如果發生羊水減少，請停用parecoxib，並根據臨床實務進行追蹤。

懷孕第三期禁用Dynastat (參閱4禁忌)。

想要懷孕的婦女不宜使用Dynastat (參閱5.1警語/注意事項、10.1作用機轉、10.3臨床前安全性資料)。

尚未有懷孕婦女或分娩時使用parecoxib之充分資料。然而，抑制前列腺素合成，可能對懷孕有不良作用。流行病學試驗資料顯示，懷孕初期使用前列腺素合成抑制劑後，會使流產的風險增加。動物使用前列腺素合成抑制劑(包括 parecoxib)，顯示會增加著床前與著床後死亡，以及胚胎與胎兒死亡(參閱10.1作用機轉與10.3臨床前安全性資料)。除非必要，否則懷孕第一、二期不可使用Dynastat。

6.2 哺乳

剖腹產後，投予授乳婦女單一劑量的parecoxib，於人類乳汁內會有相對少量的 parecoxib與其活性代謝物valdecoxib，而導致在嬰兒內可發現相對較低劑量的藥物(大約為依照體重調整的母體劑量1%)。授乳婦女不可使用Dynastat(參閱4禁忌)。

6.3 有生育能力的女性與男性

和其他已知會抑制環氧酶/前列腺素合成的藥物一樣，想要懷孕的婦女不宜使用Dynastat(參閱4禁忌、10.1作用機轉、10.3臨床前安全性資料)。

依據 NSAIDs 的作用機轉，使用 NSAIDs 可能延緩或防止卵巢濾泡破裂，這可能與部分婦女的可逆性不孕有關。懷孕困難或正在調查不孕症原因的婦女，應考慮停用 NSAIDs (包括Dynastat)。

6.6 肝功能不全

對於有中度肝功能不全的病人(Child-Pugh評分7-9分)，應慎用Dynastat (參閱3.3特殊族群用法用量)。

6.7 腎功能不全

對於腎功能不全的病人，應慎用Dynastat (參閱3.3特殊族群用法用量、5.1警語/注意事項)。

7 交互作用

藥效學交互作用

對於正在使用warfarin或其他抗凝血劑的病人，應該監測抗凝血治療，尤其在開始Dynastat治療的最初幾天，因為這些病人發生出血併發症的風險會升高。因此，對於接受口服抗凝血劑的病人，應密切監測其凝血酶原時間INR，尤其在開始parecoxib治療或改變parecoxib劑量的最初幾天(參閱5.1警語/注意事項)。

Dynastat對acetylsalicylic acid中介的血小板凝集抑制作用或出血時間都沒有影響。臨床試驗結果顯示，Dynastat可以與小劑量的acetylsalicylic acid (≤ 325 mg)併用。在提交的研究報告中，和其他NSAIDs一樣，parecoxib與低劑量acetylsalicylic acid併用時，發生胃腸道潰瘍或其他胃腸道併發症的風險比單獨使用parecoxib時增加(參閱12臨床試驗資料)。

與單獨使用肝素(heparin)相比，parecoxib與肝素併用不會影響肝素的藥效學性質(活化部分凝血活酶時間，aPTT)。

NSAIDs，包括COX-2抑制劑，對前列腺素的抑制作用，可能會減弱血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑、血管收縮素II拮抗劑、乙型交感神經阻斷劑及利尿劑的效果。病人在使用parecoxib同時併用ACE抑制劑、血管收縮素II拮抗劑、乙型交感神經阻斷劑及利尿劑時，應考慮此一交互作用。

對老年人、體液減少(包括接受利尿劑治療者)、或腎功能減弱的病人，將NSAIDs(包括COX-2抑制劑)與ACE抑制劑或血管收縮素II拮抗劑合併投予可能會導致腎功能進一步惡化，甚至可能會引發急性腎衰竭。這些影響通常都具有可逆性。

因此，併用這些藥物時應謹慎。病人應充分攝取水分，且在開始併用時即應評估腎功能，並於往後定期監測。

由於NSAIDs會影響腎臟的前列腺素，因此NSAIDs與ciclosporin或tacrolimus併用被認為會增加ciclosporin和tacrolimus的腎毒性。當parecoxib與此類任何藥物併用時，應監測腎功能。

Dynastat可與類鴉片(opioid)止痛劑併用。在臨床試驗中，當與parecoxib併用時，需要時使用的類鴉片每日需要量顯著減少。

其他藥物對parecoxib(或其活性代謝產物valdecoxib)藥動學的影響

Parecoxib迅速被水解為活性代謝產物valdecoxib。研究顯示valdecoxib在人體主要經由CYP3A4和2C9同功酶代謝。

與fluconazole (主要是CYP2C9抑制劑)併用時，valdecoxib的血漿暴露量會增加，AUC和Cmax分別增加62%和19%，表示對於正在接受fluconazole治療的病人，應減低parecoxib的劑量。

與ketoconazole (CYP3A4抑制劑)併用時，valdecoxib的血漿暴露量會增加，AUC和Cmax分別增加38%和24%；然而，對於正在接受ketoconazole治療的病人通常無須調整劑量。

酵素誘發的影響尚未經研究。當與酵素誘發劑如rifampicin、phenytoin、carbamazepine或dexamethasone併用時，valdecoxib的代謝可能會增加。

Parecoxib(或其活性代謝產物valdecoxib)對其他藥物藥動學的影響

用valdecoxib (40 mg每天二次，共七天)治療會使dextromethorphan (CYP2D6受質)的血漿濃度升高3倍。因此Dynastat與主要經由CYP2D6代謝而且治療範圍狹窄的藥物(如flecainide、propafenone、metoprolol)併用時須謹慎。

投與valdecoxib 40 mg每天二次七天後，omeprazole (CYP2C19受質)的血漿暴露量增加46%；然而valdecoxib的血漿暴露量不受影響。這些結果表示雖然valdecoxib不被CYP2C19代謝，但它可能是這種同功酶的抑制劑。因此，Dynastat與已知是CYP2C19受質的藥物(如phenytoin、diazepam、或imipramine)併用時須謹慎。

在類風濕性關節炎病人所做的兩項藥物動力學交互作用研究中，病人每週穩定的給予methotrexate時(劑量為5-20 mg一週一次，口服或肌肉注射方式投予)口服投與valdecoxib (10 mg每天兩次或40 mg每天兩次)對於methotrexate的穩定的血漿濃度幾乎沒有影響。然而，methotrexate與NSAIDs併用時仍應謹慎，因為使用NSAID可能導致methotrexate的血漿濃度增加。併用parecoxib和

methotrexate時，應該考慮對methotrexate的相關毒性進行適當的監測。

Valdecoxib與鋰鹽(lithium)併用時，會顯著降低鋰的血清清除率(25%)和腎清除率(30%)，使其血清暴露量比單獨使用鋰鹽時增加34%。因此對於接受鋰鹽治療的病人，開始或改變parecoxib治療時，應密切監測鋰的血清濃度。

Valdecoxib與glibenclamide (CYP3A4受質) 併用對於glibenclamide的藥動學(暴露量)或藥效學(血糖及胰島素濃度)都沒有影響。

注射型麻醉劑：靜脈注射parecoxib 40 mg與propofol (CYP2C9 受質) 或midazolam(CYP3A4受質) 併用，對於靜脈注射propofol或靜脈注射midazolam 的藥動學(代謝和暴露量)或藥效學表現(心電圖作用、精神運動試驗和從鎮靜狀態清醒)都沒有影響。此外，同時投與valdecoxib對於口服之midazolam在肝臟或腸道所受由CYP3A4中介的代謝，沒有臨床上顯著的影響。靜脈注射parecoxib 40 mg對於靜脈注射fentanyl或靜脈注射alfentanil(CYP3A4受質)的藥動學表現沒有顯著影響。

吸入型麻醉劑：未曾做過正式的交互作用研究。在外科研究，手術前投與parecoxib與一氧化二氮(nitrous oxide)及isoflurane等吸入型麻醉劑尚未見有藥效學上交互作用之證據(參閱12臨床試驗資料)。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

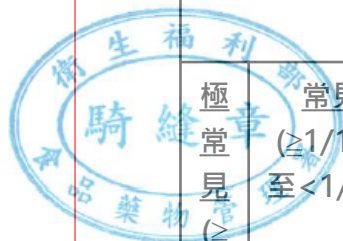
安全性摘要

使用Dynastat時最為常見的不良反應為噁心。最為嚴重的反應相當少見或罕見，包括心血管事件(如心肌梗塞與嚴重低血壓)及過敏(如過敏性反應、血管性水腫與嚴重皮膚反應)。在冠狀動脈繞道手術後，使用Dynastat的病人發生不良反應的風險比較高，例如：心血管/血栓栓塞性事件(包括心肌梗塞、中風/短暫性腦缺血發作(TIA)、肺栓塞和深部靜脈血栓；參閱4禁忌與12臨床試驗資料)、深部手術感染與胸骨癒合併發症。

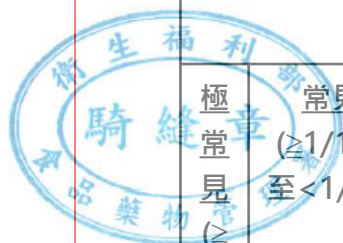
8.2 臨床試驗經驗

以下為在28件以安慰劑作為對照組的臨床試驗中接受parecoxib治療之病人(N=5,402)所通報的不良反應。在上市後使用經驗中所通報的不良反應皆歸類為「發生頻率不明」，因為無法依據現有的資料估算個別反應的發生頻率。在各個發生頻率欄目中，不良反應都是採用MedDRA術語，並依嚴重程度由高至低列出。

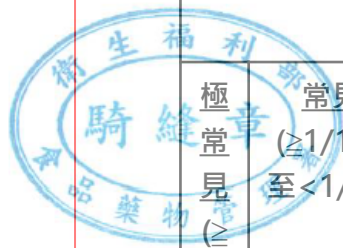
不良藥物反應發生頻率				
極常見 ($\geq 1/10$)	常見 ($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)	少見 ($\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$)	罕見 ($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)	不明
感染與侵染				
	咽炎、乾性齒槽骨炎(乾性齒	胸骨漿液性傷口引流異常、傷口感染		



不良藥物反應發生頻率				
極常見 ($\geq 1/10$)	常見 ($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)	少見 ($\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$)	罕見 ($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)	不明
	槽)			
<u>血液與淋巴系統障礙</u>				
	手術後貧血	血小板減少		
<u>免疫系統障礙</u>				
			類過敏性反應	
<u>代謝與營養障礙</u>				
	低鉀血症	高血糖、厭食		
<u>精神障礙</u>				
	激動、失眠			
<u>神經系統障礙</u>				
	感覺遲鈍、頭暈	腦血管障礙		
<u>耳與迷路障礙</u>				
	-	耳朵痛		
<u>心臟障礙</u>				
		心肌梗塞、心搏徐緩		循環衰竭、充血性心衰竭、心搏過速
<u>血管障礙</u>				



不良藥物反應發生頻率				
極常見 ($\geq 1/10$)	常見 ($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)	少見 ($\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$)	罕見 ($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1000$)	不明
	高血壓、 低血壓	高血壓(惡化)、姿勢性低血壓		
<u>呼吸、胸腔與縱膈障礙</u>				
	呼吸不足	肺栓塞		呼吸困難
<u>胃腸障礙</u>				
噁心	腹痛、嘔吐、便秘、消化不良、脹氣	胃十二指腸潰瘍、胃食道逆流疾病、口乾、胃腸道聲音異常	胰臟炎、食道炎、口周水腫(口周腫脹)	
<u>皮膚與皮下組織障礙</u>				
	搔癢、多汗症	瘀斑、皮疹、蕁麻疹		史蒂文生-強生氏症候群、多形性紅斑、剝落性皮膚炎
<u>肌肉骨骼與結締組織障礙</u>				
	背痛	關節痛		
<u>腎臟與泌尿系統障礙</u>				
	寡尿		急性腎衰竭	腎衰竭
<u>全身性障礙與給藥部位症狀</u>				
	周邊水腫	無力、注射部位疼痛、注射部位反應		過敏反應，包括過敏性反應和血管性水腫



不良藥物反應發生頻率				
極常見 ($\geq 1/10$)	常見 ($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)	少見 ($\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$)	罕見 ($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)	不明
生化檢查				
	血中肌酸酐濃度升高	血中肌酸磷酸激酶(CPK)升高、血中乳酸去氫酶(LDH)升高、肝臟酵素血清麩胺草醋酸轉胺酶(SGOT)及血清麩胺丙酮酸轉胺酶(SGPT)升高、血尿素氮(BUN)升高		
外傷・中毒和手術併發症				
		注射後併發症(皮膚)		

8.3 上市後經驗

特定不良反應說明

在上市後的使用經驗裡，毒性表皮壞死溶解曾被報告與使用valdecoxib有關，至於parecoxib則不能排除其可能(參閱5.1警語/注意事項)。此外，下列罕見的嚴重不良反應曾被報告與使用NSAIDs有關，因此對Dynastat亦不能排除其可能性：支氣管痙攣與肝炎。

9 過量

因parecoxib用藥過量而通報之不良事件，亦曾於建議劑量的使用時提及。

萬一急性用藥過量時，應給予病人適當的症狀治療與支持性治療。並無特定的解毒劑。Parecoxib為Valdecoxib的前驅藥物。Valdecoxib無法經由血液透析排除，因為valdecoxib與蛋白質高度結合，所以利尿與鹼化尿液可能沒有幫助。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

藥理治療分類：抗發炎與抗風濕藥物、Coxibs，ATC碼：M01AH04

Parecoxib是valdecoxib的前驅藥。Valdecoxib在臨床劑量範圍內是一種選擇性COX-2抑制劑。環氧酶負責前列腺素的生成，業已認出兩種同分異構物—COX-1和COX-2。COX-2此一同分異構物會被促進發炎的刺激誘發，被認為主要是負責產生疼痛、發炎和發燒等症狀的類前列腺素(prostanoid)介質。COX-2也與排卵、著床、動脈導管閉合、腎功能的調節及中樞神經系統功能(誘發發燒、疼痛感受、認知功能)有關。它對潰瘍癒合可能也扮演某種角色。曾在人類胃潰瘍周圍的組織中發現COX-2，但還不確定它與潰瘍癒合的關係。

對於有血栓栓塞性反應風險的病人，在一些抑制COX-1的NSAIDs與COX-2選擇性抑制劑之間的抗血小板活性差異可能具有臨床意義。COX-2選擇性抑制劑會使全身(因此可能內皮)前列環素(prostacyclin)的形成減少，但不會影響血小板血栓素(thromboxane)。這些觀察結果的臨床相關性尚未確立。

10.2 藥效藥理特性

Parecoxib 已用於一系列主要和次要手術。Dynastat的療效已在牙科、婦科(子宮切除術)、骨科(膝關節與髖關節置換術)、及冠狀動脈繞道手術疼痛的臨床試驗中確立。靜脈注射或肌肉注射投與Dynastat 40 mg單一劑量之後，第一個顯而易見的止痛作用於7-13分鐘出現，在臨床上有意義的止痛效果於23-39分鐘出現，尖峰止痛效果在2小時內達到。40 mg的止痛效果與ketorolac 60 mg肌肉注射或ketorolac 30 mg靜脈注射相當。投與單一劑量之後，止痛效果持續的時間視劑量和臨床疼痛模型而定，從6小時到12小時以上。

10.3 臨床前安全性資料

根據安全性藥理或2倍parecoxib人類最大暴露量之多劑量毒性等傳統試驗的臨床前資料顯示，本藥對人體沒有特別的危險。然而，在以狗和大鼠進行的多劑量毒性試驗中，valdecoxib(parecoxib的活性代謝產物)的全身暴露量約為老年人每天80 mg之暴露量的0.8倍。較高的劑量與皮膚感染的惡化與延遲癒合有關，這種效果可能與抑制COX-2有關。在生殖毒性試驗方面，以兔子進行的試驗在對母體無毒性的劑量下，會發生胚胎著床後流失、吸收及胎兒體重增加遲滯。但在大鼠則未見parecoxib對雄鼠或雌鼠的生育力有任何影響。在妊娠後期或生產前後期，parecoxib之影響尚未經評估。對授乳的大鼠投與一劑parecoxib靜脈注射後，乳汁中的parecoxib、valdecoxib和valdecoxib活性代謝產物濃度與母體的血漿濃度相近。Parecoxib的致癌可能性尚未經評估。

11 藥物動力學特性

靜脈注射或肌肉注射給藥後，parecoxib迅速被肝臟酵素水解為具有藥理活性的物質valdecoxib。

吸收

在臨床劑量範圍內投與單一劑量的Dynastat之後，以血中濃度對時間之曲線下面積(AUC)及最高血中濃度(C_{max})衡量，valdecoxib的暴露量約與劑量成線性關係。以高達50 mg靜脈注射和20 mg肌肉注射的劑量，每天注射兩次，AUC和 C_{max} 與劑量成線性關係。每天注射兩次，valdecoxib的血漿濃度可在四天內達穩定狀態。

靜脈注射及肌肉注射parecoxib 20mg的單一劑量後，valdecoxib的 C_{max} 大約分別於30分鐘及1小時達到。就AUC和 C_{max} 來說，靜脈注射與肌肉注射給藥後，valdecoxib的暴露量相近。就AUC來說，靜脈注射與肌肉注射給藥後，parecoxib的暴露量相近。相較於靜脈注射，肌肉注射給藥後parecoxib的 C_{max} 平均值比較低，這是因為肌肉注射給藥後，血管外的吸收比較慢。這些減少在臨床並不重要，因為肌肉注射和靜脈注射parecoxib之後，valdecoxib的 C_{max} 相當。

分佈

靜脈注射給藥後，valdecoxib的分佈體積約55公升。在給予最高建議劑量每天80 mg所達到的濃度範圍內，valdecoxib與血漿蛋白的結合率約98%。Valdecoxib極易進入紅血球，但parecoxib無此性質。

生物轉化

在體內，parecoxib迅速且完全地被代謝為valdecoxib和丙酸，血漿半衰期約22分鐘。Valdecoxib經由廣泛的肝臟代謝排除，代謝途徑多樣，包括細胞色素P450(CYP)3A4及CYP2C9同功酶，以及在其磺醯胺(sulfonamide)基團上之葡萄糖醛酸化(glucuronidation，約20%)。人體血漿中可測得

valdecocix經由CYP途徑羥基化(hydroxylated)之活性代謝產物，它也是一種COX-2抑制劑，濃度約為valdecocix的十分之一。因其濃度低，故預料在投與parecoxib的治療劑量後，此種活性代謝產物沒有顯著的臨床作用。

排除

Valdecocix主要由肝臟代謝排除，未代謝直接由尿液排出者低於5%。尿液中未測得parecoxib，糞便中也僅測得微量的parecoxib。約70%的劑量被代謝為非活性產物，經由尿液排出。Valdecocix的血漿清除率(CLp)約6公升/小時。靜脈注射或肌肉注射parecoxib後，valdecocix的排除半衰期($T_{1/2}$)約為8小時。

老年人

在藥動學及治療臨床試驗中，已有335位65至96歲的老年病人注射過Dynastat。在健康的老年受試者，valdecocix的擬似口服清除率降低，以致valdecocix血漿暴露量比健康的年輕受試者高出約40%。以體重校正後，valdecocix的穩定狀態血漿暴露量，老年婦女約比老年男士高出16%(參閱3.3特殊族群用法用量)。

腎功能不全

對具有不同程度腎功能不全的病人投與Dynastat 20 mg靜脈注射後，parecoxib迅速從血漿被清除。由於腎臟排除不是valdecocix的重要代謝途徑，因此即使是重度腎功能不全或接受透析的病人，valdecocix的清除率均未見改變(參閱3.3特殊族群用法用量)。

肝功能不全

中度肝功能不全不會減低parecoxib代謝為valdecocix的速率及程度。對於有中度肝臟損傷的病人(Child-Pugh評分7-9分)，Dynastat的起始劑量應減為建議劑量的二分之一，每日最高劑量應降至40 mg，因為valdecocix在這些病人的血中暴露量會增加一倍以上(130%)。Dynastat未曾於有重度肝功能不全的病人進行試驗，因此不建議對有重度肝功能不全的病人使用Dynastat(參閱3.3特殊族群用法用量及4禁忌)。

12 臨床試驗資料

使用parecoxib超過3天

在多數試驗設計中，parecoxib給藥至多3天。但該試驗計畫書允許parecoxib治療超過3天，並將其3項隨機分配、安慰劑對照試驗的資料進行整合和分析。在676位病人的整合分析中，有318位接受安慰劑，358位接受parecoxib治療。接受parecoxib治療的病人中，有317位病人接受長達4天的parecoxib治療，32接受長達5天的治療，只有8位病人接受長達6天的治療，以及1位接受7天或以上的治療；而接受安慰劑治療的病人中，有270位接受長達4天的安慰劑治療，43位接受長達5天的治療，只有3位病人接受長達6天的治療，以及2位接受7天或以上的治療。兩組有相似的人口統計學資料。Parecoxib的平均(標準差)治療時間為4.1 (0.4)天，安慰劑為4.2 (0.5)天；另parecoxib的治療天數範圍介於4-7天，安慰劑的治療天數範圍則介於4-9天。接受4-7天(中位數為4天) parecoxib治療的病人，該不良事件發生率在治療第3天後較低，且與安慰劑組的發生率相似。

鴉片類用量節約效應

在一項安慰劑對照性骨科與一般外科手術的臨床試驗中($n=1050$)，病人除了接受標準照護(包括追加性的病人自控式鴉片類)之外，另接受Dynastat的治療，先靜脈注射40 mg的起始劑量，然後每天注射兩次20 mg的劑量，至少持續治療72小時。在使用Dynastat治療的情況下，第2天與第3天的鴉片類降低了7.2 mg與2.8 mg (降低幅度分別為37%與28%)。隨著鴉片類用量降低，病人通報發生鴉片類相關不適症狀的情形也明顯減少。此項研究顯示，疼痛緩解效果較單獨使用鴉片類時提高。在其他外科領域所進行的研究也有類似的發現。在與鴉片類併用的情況下，並無任何資料顯示使用parecoxib時的整體不良事件較使用安慰劑時少。

胃腸試驗

在短期臨床試驗(七天)，在接受Dynastat的健康年輕人及老年人(≥ 65 歲)中，用內視鏡觀察到的胃腸潰瘍或糜爛發生率為5-21%，雖比安慰劑為高(5-12%)，在統計上卻顯著比NSAIDs (66-90%) 為低。

冠狀動脈繞道手術(CABG)術後安全性試驗

除了例行的不良反應報告之外，預先指定的不良事件類別(由獨立的專家委員會裁定)曾在兩個安慰劑對照安全性試驗中做過檢查。在這兩項試驗，病人接受parecoxib至少3天，然後改為口服valdecoxib，總共治療10-14天。所有的病人在治療期間都接受標準止痛照護。

病人在隨機分組之前，並在這兩項CABG手術試驗期間始終接受低劑量acetylsalicylic acid (aspirin)。

第一個CABG手術試驗是為期14天的雙盲安慰劑對照試驗，評估接受靜脈注射parecoxib 40 mg每天二次至少3天，隨後用valdecoxib 40 mg每天二次(parecoxib/valdecoxib組，n=311)或安慰劑/安慰劑組(n=151)治療的病人。評估九類預先指定的不良事件(心血管/血栓栓塞性事件、心包膜炎、充血性心衰竭的新發作或惡化、腎衰竭/功能障礙、上胃腸道潰瘍併發症、重大的非胃腸道出血、感染、非感染性肺部併發症、死亡)。相較於安慰劑/安慰劑組，明顯較高的心血管/血栓栓塞性事件(心肌梗塞、缺血、腦血管意外、深部靜脈栓塞及肺水腫)發生率($p < 0.05$)見於parecoxib/valdecoxib治療組的靜脈注射給藥期(2.2%比0.0%)和整個研究期間(4.8%比1.3%)。用parecoxib/valdecoxib治療也伴有發生手術傷口併發症(大多數與胸骨傷口有關)比例增多的現象。

第二個CABG手術試驗評估四類預先指定的不良反應(心血管/血栓栓塞性事件、腎功能障礙/腎衰竭、上胃腸道潰瘍/出血、手術傷口併發症)。病人在CABG手術後24小時內被隨機分到下列各組

：parecoxib起始劑量40 mg靜脈注射，然後20 mg靜脈注射，每12小時一次，至少3天，隨後10天改為valdecoxib口服(20 mg每12小時一次) (n=544)；安慰劑靜脈注射隨後改為valdecoxib口服(n=544)；或安慰劑靜脈注射隨後改為安慰劑口服(n=548)。心血管/血栓栓塞性事件的發生率在parecoxib/valdecoxib治療組(2.0%)明顯比安慰劑/安慰劑治療組(0.5%)為高($p = 0.033$)。安慰劑/valdecoxib治療伴隨的心血管血栓栓塞性事件發生率也比安慰劑治療為高，但此差異未達統計上的顯著性。在安慰劑/valdecoxib治療組發生的六次心血管血栓栓塞性事件中，有三次發生在安慰劑治療期。這些病人即未再接受valdecoxib。在這三個治療組，發生率最高的預先指定事件是手術傷口併發症類事件，包括深部手術感染和胸骨傷口癒合事件。

在有效成分治療和安慰劑治療之間，其他預先指定的不良事件類別(腎功能障礙/腎衰竭、上胃腸道潰瘍併發症或手術傷口併發症)均無顯著差別。

一般外科手術

在一項大型(n=1050)骨科/一般外科的大手術試驗中，病人接受parecoxib 40 mg靜脈注射之起始劑量，然後20 mg每12小時一次，至少三天，隨後在十天治療期其餘幾天改為valdecoxib口服(20 mg每12小時一次)(n=525)；或接受安慰劑靜脈注射，隨後改為安慰劑口服(n=525)。在這些術後病人中，parecoxib/valdecoxib與安慰劑治療的整體安全性，包括前述第二個CABG手術試驗所描述之四類預先指定的不良反應事件在內，皆並無顯著差異。

血小板試驗

在一系列以健康的年輕人與老年人為對象的小型多劑量試驗中，相較於安慰劑，Dynastat 20 mg或40 mg每天二次對血小板凝集或出血沒有影響。在年輕的受試者，Dynastat 40 mg每天二次對acetylsalicylic acid中介的血小板功能抑制作用沒有臨床上顯著的影響(參閱7交互作用)。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

第一型透明玻璃小瓶(5毫升)，具有橡膠瓶塞，在鋁蓋上以紫色易拉帽蓋密封。10小瓶盒裝。



調配好的Dynastat注射液(不可冷藏或冷凍)，其化學與物理安定性於25°C時可維持24小時。因此，應將24小時視為調配好之藥物的最長架儲期。不過，由於發生微生物感染的風險對注射用藥物而言極為重要，因此，除非調配的過程是在控制良好且經過確認的無菌條件下進行，否則調配好的溶液都應立即使用。除非符合這些要求，否則使用前的儲存時間和狀況須由使用者負責，通常在25°C時儲存時間不可超過12小時。

13.3 儲存條件

調配前建議儲存於30°C以下。

調配完成之藥品的儲存條件請參閱13.2 效期。

13.4 儲存注意事項

未用完的藥品或廢棄物應按當地規定清理。

15 其他

版本：SPC 20220718-1

製造廠

製造廠：PHARMACIA & UPJOHN
COMPANY LLC

7000 Portage Road, Kalamazoo, MI, 49001, USA

包裝廠：PFIZER
MANUFACTURING BELGIUM NV

RIJKSWEWEG 12, 2870, PUURS, BELGIUM

藥商

輝瑞大藥廠股份有限公司

台北市信義區松仁路100號42、43樓