

得術泰[®]注射劑 40 毫克

Dynastat[®] 40mg Powder for Solution for Injection

衛署藥輸字第 024143 號

本藥限由醫師使用

特殊警語

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])，有些病人因而死亡。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 C_{max} 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 C_{max} 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

不良反應列表

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 (≥1/10)	常見 (≥1/100 至 <1/10)	少見 (≥1/1000 至<1/100)	罕見 (≥1/10,000 至 <1/1000)	不明
<u>感染與侵染</u>				
	咽炎、乾性齒槽骨炎(乾性齒槽)	胸骨漿液性傷口引流異常、傷口感染		
<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>				
	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
<u>生化檢查</u>				
	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		
<u>外傷，中毒和手術併發症</u>				
		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。這些減少在臨床上並不重要，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 valdecoxib 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 valdecoxib 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

Valdecoxib 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。Valdecoxib 的血漿清除率(CL_p)約 6 公升/小時。靜脈注射或肌肉注射 parecoxib 後，valdecoxib 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，valdecoxib 的擬似口服清除率降低，以致 valdecoxib 血漿暴露量比健康的年輕受試者高出約 40%。以體重校正後，valdecoxib 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 valdecoxib 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，valdecoxib 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 valdecoxib 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 valdecoxib 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中也發現。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。

13.2 效期

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：Pharmacia & Upjohn Company LLC
7000 Portage Road, Kalamazoo, MI 49001, USA

包裝廠：Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 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