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。

<u>調配溶劑</u>
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

<u>調配過程</u>
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、鼻瘜肉、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 作為心血管血栓栓塞性疾病的預防用藥。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)。一些 NSAIDs 及選擇性 COX-2 抑制劑與廣泛大水泡性固定型藥物疹(generalized bullous fixed drug eruptions，GBFDE)風險增加有關。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)。

懷孕婦女使用

懷孕 30 週或以上之孕婦應避免使用 Dynastat(參閱 4 禁忌)，因可能導致胎兒動脈導管過早閉合和肺動脈高壓。懷孕 20 週或以上之孕婦使用非類固醇抗發炎藥(NSAIDs)可能導致胎兒腎臟功能不全(fetal renal dysfunction)、羊水過少(oligohydramnios)，甚至新生兒腎臟損傷(renal impairment)。若醫療專業人員認為病人有必要於孕期 20 至 30 週時使用非類固醇抗發炎藥，則應限制以最低有效劑量及最短期間治療。若治療時間超過 48 小時，醫療專業人員應考慮使用超音波監測羊水狀態。

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

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，可能影響懷孕和/或胚胎/胎兒發育。部分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、心臟畸形的風險增加。動物使用前列腺素合成抑制劑（包括 parecoxib），顯示會導致著床前與著床後胚胎損失率以及胚胎/胎兒致死率增加(參閱 10.1 作用機轉與 10.3 臨床前安全性資料)；此外，曾有動物實驗報告指出，於器官形成期使用前列腺素合成酶抑制劑之動物，其胚胎畸形（包括心血管畸形）之發生率增加。從懷孕 20 週開始，使用 Dynastat 可能會引起胎兒腎功能異常而造成羊水過少。這可能發生在開始治療後不久，通常於停藥後逆轉。此外，曾通報在第二孕期接受治療後，發生動脈導管收縮，其中大多數在停止治療後會消失。因此，除非必要，否則懷孕第一、二期不可使用 Dynastat。如果計畫懷孕的女性或在第一及第二孕期間使用 Dynastat，則劑量應盡可能低，且治療持續時間應盡可能短。從妊娠第 20 週開始，接觸 Dynastat 幾天後，應考慮對羊水過少和動脈導管收縮進行產前監測。如果發現羊水過少或動脈導管收縮，應停止使用 Dynastat。

在第三孕期間，所有前列腺素合成抑制劑都可能使胎兒暴露於：

- 心肺毒性（動脈導管過早收縮/閉合和肺動脈高壓）；
- 腎功能異常（參閱上文）；

在懷孕結束時，對母體和新生兒有以下影響：

- 可能延長出血時間，即使在非常低的劑量狀況下也可能會產生抗凝集作用；
- 抑制子宮收縮，導致分娩延遲或延長。

因此，在懷孕的第三孕期間禁用 Dynastat （參閱 4 禁忌和 10.3 臨床前安全性資料）。

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*
感染與侵染				
	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		
血液與淋巴系統障礙				
	手術後貧血	血小板減少		
免疫系統障礙				
			類過敏性反應	
代謝與營養障礙				
	低鉀血症	高血糖、厭食		
精神障礙				

	激動、失眠			
神經系統障礙				
	感覺遲鈍、頭暈	腦血管障礙		
耳與迷路障礙				
		耳朵痛		
心臟障礙				
		心肌梗塞、心搏徐緩		循環衰竭、充血性心衰竭、心搏過速
血管障礙				
	高血壓、低血壓	高血壓(惡化)、姿勢性低血壓		
呼吸、胸腔與縱膈障礙				
	呼吸不足	肺栓塞		呼吸困難
胃腸障礙				
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)	
皮膚與皮下組織障礙				
	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
肌肉骨骼與結締組織障礙				
	背痛	關節痛		
腎臟與泌尿系統障礙				
	寡尿		急性腎衰竭	腎衰竭
全身性障礙與給藥部位症狀				
	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
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)基團上之葡萄醣醛酸化(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。

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℃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℃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 30ºC 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 20240219-4(MOH20240206)

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-Sint-Amands, 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