

## 得術泰<sup>®</sup> 注射劑40毫克 Dynastat<sup>®</sup> 40 mg Powder for Solution for Injection



衛署藥輸字第024143號



- 品名**得術泰注射劑40毫克
- 定性與定量組成**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。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。完整的賦形劑請參閱**6.1賦形劑清單**。
- 劑型**凍晶注射劑(注射劑凍晶粉末)白色至灰白色粉末
- 臨床特性**
  - 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**4.3禁忌**與**4.4警語及注意事項**)。

**4.2 用法用量**

本藥限由醫師使用。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**6.6清理與其他操作特別注意事項**)。

目前使用Dynastat治療超過三天的臨床經驗有限。

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。

**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**5.2藥動學性質**)。

**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**4.3禁忌**與**5.2藥動學性質**)。

**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**4.4警語及注意事項**，**5.2藥動學性質**)。

**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。

**4.3 禁忌**

對本品有效成分或6.1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、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**4.4警語及注意事項**，**4.8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(cyclooxygenase-2，COX-2)抑制劑等藥物後發生支氣管痙攣、急性鼻炎、鼻竇內、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**4.6懷孕與授乳**，**5.3臨床前的安全性資料**)。

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)。

充血性心臟衰竭(NYHA II-IV)。

在冠狀動脈繞道手術(CABG)後，術後疼痛之治療(參閱**4.8不良反應**與**5.1藥效學性質**)。

確定的缺血性心臟病、周邊動脈疾病及/或腦血管疾病。

**4.4 警語及注意事項**

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的經驗很少。

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**4.2用法用量**)。用Dynastat治療超過三天的臨床經驗很有限。

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。

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

**心血管**

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**5.1藥效學性質**)。

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。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。

**Acetylsalicylic acid與其他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**5.1藥效學性質**)。Dynastat與warfarin及其他口服抗凝血劑併用時須謹慎(參閱**4.5藥物交互作用以及其他型式之交互作用**)。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**5.1藥效學性質**)。在個別病例報告中，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**5.3臨床前的安全性資料**)。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。老年人、同時使用其他NSAID或acetylsalicylic acid、糖皮質激素、選擇性血清素再吸收抑制劑、或有胃腸道疾病(如潰瘍和胃腸道出血)病史的病人發生此類胃腸道併發症的風險最高，治療此類病人須小心。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**4.8**)。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**4.3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**4.8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**4.3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**4.8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**4.2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。

**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**4.2用法用量**)。

**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**4.5藥物交互作用以及其他型式之交互作用**)。

**4.5 藥物交互作用以及其他型式之交互作用**

**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**4.4警語及注意事項**)。

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**5.1藥效學性質**)。

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，可能會削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。患者在使用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)、或腎功能減弱的患者，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。患者應充分攝取水分，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cyclosporin或tacrolimus併用被認為會增加cyclosporin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)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)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dextrometorphan (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，患者每週穩定的給予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**：未嘗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**5.1藥效學性質**)。

**4.6 生育能力、懷孕與授乳**

**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**4.3禁忌**、**5.1藥效學性質**、**5.3臨床前的安全性資料**)。

懷孕第三期禁用Dynastat (參閱**4.3禁忌**)。

想要懷孕的婦女不宜使用Dynastat (參閱**4.4警語及注意事項**、**5.1藥效學性質**、**5.3臨床前的安全性資料**)。

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**5.1藥效學性質**與**5.3臨床前的安全性資料**)。除非必要，否則懷孕第一、二期不可使用Dynastat。

**授乳**

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**4.3禁忌**)。

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**4.3禁忌**、**5.1藥效學性質**、**5.3臨床前的安全性資料**)。

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原因的婦女，應考慮停用NSAIDs (包括Dynastat)。

**4.7 對駕駛與機械操作能力之影響**

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。

**4.8 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/TIA、肺栓塞和深部靜脈血栓；參閱**4.3禁忌**與**5.1藥效學性質**)、深部手術感染與胸骨癒合併發症。

**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治療之患者(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。

極常見(≥1/10)	常見(≥1/100，<1/10)	少見(≥1/1000，<1/100)	罕見(≥1/10,000，<1/1000)	發生頻率不明
<b>感染與侵染</b>				
	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		

<b>血液與淋巴系統障礙</b>				
<span></span>	手術後貧血	血小板減少		
<b>免疫系統障礙</b>				
<span></span>			類過敏性反應	
<b>代謝與營養障礙</b>				
<span></span>	低鉀血症	高血糖、厭食		
<b>精神障礙</b>				
<span></span>	激動、失眠			
<b>神經系統障礙</b>				
<span></span>	感覺遲鈍、頭暈	腦血管障礙		
<b>耳與迷路障礙</b>				
<span></span>		耳朵痛		
<b>心臟障礙</b>				
<span></span>		心肌梗塞、心悸徐緩		循環衰竭、充血性心衰竭、心悸過速
<b>血管障礙</b>				
<span></span>	高血壓、低血壓	高血壓(惡化)、姿勢性低血壓		
<b>呼吸、胸腔與縱膈障礙</b>				
<span></span>	呼吸不足	肺栓塞		呼吸困難
<b>胃腸障礙</b>				
<span></span>	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)	
<b>皮膚與皮下組織障礙</b>				
<span></span>	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
<b>肌肉骨骼與結締組織障礙</b>				
<span></span>	背痛	關節痛		
<b>腎臟與泌尿系統障礙</b>				
<span></span>	寡尿		急性腎衰竭	腎衰竭
<b>全身性障礙與給藥部位症狀</b>				
<span></span>	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
<b>生化檢查</b>				
<span></span>	血中肌酸酐濃度升高	血中CPK升高、血中LDH升高、SGOT升高、SGPT升高、BUN升高		
<b>外傷，中毒和手術併發症</b>				
<span></span>		注射後併發症(皮膚)		

**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**4.4 警語及注意事項**)。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。

**4.9 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。

萬一用藥過量時，應給予病人適當的症狀治療與支持性治療。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。

**5. 藥劑學性質**

**5.1 藥效學性質**

藥理治療分類：抗發炎與抗濕潤藥物、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第二型環氧酶(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。

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。

**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)，患者除了接受標準照護(包括追加性的病患自控式鴉片類)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，病患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**4.5藥物交互作用以及其他形式之交互作用**)。

**5.2 藥動學性質**

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(Cmax)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Cmax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 20 mg的單一劑量後，valdecoxib的Cmax大約分別於30分鐘及1小時達到。就AUC和Cmax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Cmax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Cmax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途徑經基化(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<sub>p</sub>)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<sub>1/2</sub>)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**4.2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**4.2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**4.2用法用量**及**4.3禁忌**)。

**5.3 臨床前的安全性資料**

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，以免子進行的試驗在對母體無毒性的劑量下，會發生胚胎着床後流失、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。

**6. 藥劑學特性**

**6.1 賦形劑清單**

磷酸氫二鈉

磷酸及/或氫氧化鈉(調整酸鹼值)

**6.2 配伍禁忌**

本品切勿與在6.6清理與其他操作特別注意事項所列藥物以外的藥物混合。

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(參閱**6.6清理與其他操作特別注意事項**)。

**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6.6清理與其他操作特別注意事項之靜脈輸液的靜脈管線中，因為可能會造成藥品沈澱。

**6.3 架儲期**

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好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。

**6.4 儲存特別注意事項**

調配前，儲存無任何特別注意事項。

調配完成之藥品的儲存條件請參閱6.3架儲期。

**6.5 容器的材質與容量**

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

**6.6 清理與其他操作特別注意事項**

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公撮適當的溶劑，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**6.3架儲期**)，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。未用完的溶液、溶劑或廢棄物應按當地規定清理。

**版本：**SPC 20150115-1

**製造廠：**Pharmacia & Upjohn Company

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

新北市淡水區中正東路二段177號