

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時最爲常見的不良反應爲噁心。最爲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

以下爲在28件以安慰劑作爲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爲「發生頻率不明」，因爲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至<1/10) | 少見 (≥1/1000至<1/100) | 罕見 (≥1/10,000至<1/1000) | 不明 |
|---------------------|-------------------|-------------------------------------|------------------------|--------------------------|
| 感染與傳染 | | | | |
| | 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、心悸徐緩 | 循環衰竭、充血性心衰竭、心悸過速 | |
| 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CPK升高、血中LDH升高、SGOT升高、SGPT升高、BUN升高 | | |
| 外傷，中毒和手術併發症 | | | | |
| | | 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，因爲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，被認爲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，尖端止痛效果在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)，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 (降低幅度分別爲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爲5-21%，雖比安慰劑爲高(5-12%)，在統計上卻顯著比NSAIDs (66-90%)爲低。

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，然後改爲口服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手術試驗是爲期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天改爲valdecoxib口服(20 mg每12小時一次)(n=544)；安慰劑靜脈注射隨後改爲valdecoxib口服(n=544)；或安慰劑靜脈注射隨後改爲安慰劑口服(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%)爲高(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爲高，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爲valdecoxib口服(20 mg每12小時一次)(n=525)；或接受安慰劑靜脈注射，隨後改爲安慰劑口服(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爲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爲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，這是因爲肌肉注射給藥後，血管外的吸收比較慢。這些減少在臨床上並不重要，因爲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爲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，濃度約爲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%的劑量被代謝爲非活性產物，經由尿液排出。Valdecoxib的血漿清除率(CLp)約6公升/小時。靜脈注射或肌肉注射parecoxib後，valdecoxib的排除半衰期(T1/2)約爲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代謝爲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的起始劑量應減爲建議劑量的二分之一，每日最高劑量應降至40 mg，因爲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)的全身暴露量約爲老年人每天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。

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**作爲調配溶劑。

注射用水也**不宜**用來調配Dynastat，因爲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，因爲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小時視爲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爲重要，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。

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。

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)。

剷除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爲澄清溶液。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。未用完的藥品或廢棄物應按當地規定清理。

版本：MOH 20161012-1

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