



# 得術泰® 注射劑40毫克

## Dynastat® 40 mg Powder for Solution for Injection

衛署藥輸字第024143號



8R0000  
62

### 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. 品名

得術泰注射劑40毫克

### 2. 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。

### 3. 劑型

凍晶注射劑(注射劑凍晶粉末)

白色至灰白色粉末

### 4. 臨床特性

#### 4.1 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。

因爲第二型環氧酶(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。

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的起始劑量應爲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，起始劑量應爲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、鼻癢、血管神經性水腫、鼻麻疹、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。

因爲使用高劑量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5.1藥效學性質)。

對於這些病人，若有特定臨症狀惡化的跡象，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。爲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，其第一年死亡率爲20/100人/年，而未使用NSAIDs者之死亡率則爲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爲安慰劑組的兩倍。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、因爲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、飲酒、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valdecoxb的病人發生嚴重皮膚反應，包括多形性紅斑、剥落性皮膚炎、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valdecoxb(parecoxib的活性代謝物)會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valdecoxb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valdecoxb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)。因爲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。建議先爲病人補充水分，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，因爲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中介的血小板凝聚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，可能會減弱血管收縮轉化酶(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拮抗劑併用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併用被認爲會增加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valdecoxb)藥動學的影響

Parecoxib迅速被水解爲活性代謝產物valdecoxb。研究顯示valdecoxb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，valdecoxb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，valdecoxb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

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)。

#### 4.7 對駕駛與機械操作能力之影響

接受Dynastat後感到頭暈、眩暈或嗜睡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。

##### 不良藥物反應發生頻率

極常見 (≥1/10)	常見 (≥1/100至<1/10)	少見 (≥1/1,000至<1/100)	罕見 (≥1/10,000至<1/1,000)	不明
感染與侵染				
咽喉炎、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、胸腔與縱隔障礙				
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、剥落性皮膚炎	
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				
	尿量	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valdecoxb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。Valdecoxb無法經由血液透析排除，因爲valdecoxb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valdecoxb的前驅藥。Valdecoxb在臨床劑量範圍內是一種選擇性第二型環氧化酶(COX-2)抑制劑。環氧化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，在臨牀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，止痛效果累積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，然後改爲口服valdecoxb，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valdecoxb 40 mg每天二次(parecoxib/valdecoxb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/valdecoxb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/valdecoxb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valdecoxb口服(20 mg每12小時一次)(n=544)；安慰劑靜脈注射隨後改爲valdecoxb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/valdecoxb治療組(2.0%)明顯比安慰劑/安慰劑治療組(0.5%)高(p=0.033)。安慰劑/valdecoxb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高，但此差異未達統計上的顯著性。在安慰劑/valdecoxb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valdecoxb。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)均無顯著差異。

##### 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valdecoxb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/valdecoxb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牀上顯著的影響(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valdecoxb。

##### 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，valdecoxb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，valdecoxb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，valdecoxb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，valdecoxb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。這些減少在臨牀上並不重要，因爲肌肉注射和靜脈注射parecoxib之後，valdecoxb的Cmax相當。

##### 分佈

靜脈注射給藥後，valdecoxb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，valdecoxb與血漿蛋白的結合率約98%。Valdecoxb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valdecoxb和丙酸，血漿半衰期約22分鐘。Valdecoxb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)基團上之前葡萄糖醛酸化(glucuronidation，約20%)。人體血漿中可測得valdecoxb經由CYP途徑羟基化(hydroxylated)之活性代謝產物，它也是一種COX-2抑制劑，濃度約爲valdecoxb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牀作用。

##### 排除

Valdecoxb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。Valdecoxb的血漿清除率(CLp)約6公升/小時。靜脈注射或肌肉注射parecoxib後，valdecoxb的排除半衰期(T<sub>1/2</sub>)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，valdecoxb的擬似口服清除率降低，以致valdecoxb血漿暴露量比健康的年輕受試者高出約40%。以體重校正後，valdecoxb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valdecoxb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，valdecoxb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valdecoxb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valdecoxb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。在，以在狗和大鼠進行的多劑量毒性試驗中，valdecoxb(parecoxib的活性代謝產物)的全身暴露量約爲老年人每80 mg之暴露量的0.8倍。較高的劑量與皮膚感染的惡化與遲延癒合有關，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、valdecoxb和valdecoxb活性代謝產物濃度與母體的血漿濃度相近。