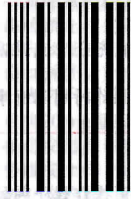




得術泰® 注射劑40公絲

Dynastat® 40 mg Powder for Solution for Injection

衛署藥輸字第024143號



8R1018
497

1. 品名

得術泰注射劑40公絲

2. 定性與定量組成

40公絲小瓶：每小瓶含parecoxib 40 mg (以parecoxib sodium 42.36 mg的形式呈現)。調配後parecoxib的最終濃度是20 mg/ml。

40公絲小瓶：以9 mg/ml (0.9%)氯化鈉溶液調配後，Dynastat每一小瓶含有約0.44 mEq的鈉。

完整的賦形劑請參閱6.1賦形劑清單。

3. 劑型

乾粉注射劑

白色至灰白色粉末

4. 臨床特性

4.1 適應症

短期(不超過四天)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)。

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

對本品有效成分或其他成分過敏(參閱6.1賦形劑清單)。

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，或已知對磺胺類(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、鼻息肉、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

用Dynastat治療超過三天的臨床經驗很有限。

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)。

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(參閱5.1藥效學性質)。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 Anesthesiology, ASA)全身狀態分類第一類至第三類的病人。

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5.1藥效學性質)。

接受parecoxib治療的病人曾發生過上胃腸道併發症[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、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 sodium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。

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。

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)，但沒有對磺胺過敏病史的病人仍有發生嚴重皮膚反應的可能。

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。

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)。

病人若在治療期間，上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 sodium治療。

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。

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交互作用)。

和其他已知會抑制環氧酶前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4.6懷孕與授乳及5.1藥效學性質)。

4.5 藥物交互作用以及其他型式之交互作用

僅在成人進行交互作用研究。

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 sodium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會減弱利尿劑和降血壓藥的效果。如同NSAIDs一樣，當parecoxib sodium與ACE抑制劑或利尿劑併用時，發生急性腎功能不全的風險可能會增加。

NSAIDs與cyclosporin或tacrolimus併用被認為會增加cyclosporin和tacrolimus的腎毒性。當parecoxib sodium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。當Dynastat與嗎啡併用時，可用較低劑量的嗎啡(降低28-36%)達到同樣的臨床止痛效果。

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 sodium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)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。

在每週接受一次methotrexate肌肉注射的類風濕性關節炎病人所做的交互作用研究中, 口服投與valdecoxib(40 mg每天二次)對於methotrexate的血漿濃度沒有臨床上顯著的影響。然而, 併用這兩種藥物時, 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 sodium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 sodium 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 sodium 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: 未曾做過正式交互作用研究。在外科研究, 手術前投與parecoxib sodium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 懷孕與授乳

懷孕:

懷孕第三期禁止使用Dynastat, 因為它和其他已知會抑制前列腺素合成的藥物一樣, 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)。

就像其他會抑制COX-2的藥物一樣, 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 sodium之充分資料。動物實驗顯示它對生殖有影響(參閱5.1藥效學性質與5.3臨床前的安全性資料)。對人體的潛在風險不明。

懷孕第一、二期或分娩期間不可使用Dynastat, 除非對母親潛在效益超過對胎兒的潛在危險。

授乳:

Parecoxib、valdecoxib(它的活性代謝產物)及valdecoxib的活性代謝產物會分泌至授乳大鼠的乳汁中, 是否也會分泌於人類乳汁中則尚不知曉。授乳婦女不可使用Dynastat(參閱4.3禁忌與5.3臨床前的安全性資料)。

4.7 對駕駛與機械操作能力之影響

Dynastat對駕駛或機械操作能力之影響尚未經研究。然而, 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

在每個不良反應發生頻率群組是以嚴重性遞減的方式排列。

在對照性試驗接受Dynastat治療的病人中, 1962人有手術後疼痛。

以下是在12個安慰劑對照試驗, 包括牙科、婦科、骨科手術或冠狀動脈繞道手術, 以及術前投藥的牙科和骨科手術等試驗, 1543名接受Dynastat 20或40 mg單一劑量或多劑量(最多80 mg/日)治療的病人中發生率大於安慰劑的不良反應。在這些臨床試驗中, 接受Dynastat的病人, 因不良反應停藥的比率是5.0%, 而接受安慰劑的病人則是4.3%。

[很常見(>1/10), 常見(≥1/100, <1/10), 少見(≥1/1000, <1/100), 罕見(≥1/10,000, <1/1000), 非常罕見(<1/10,000包括獨立的案例)]

感染與侵染

少見: 不正常的胸骨膿液性傷口引流、傷口感染

血液與淋巴系統障礙

常見: 手術後貧血

少見: 血小板減少

代謝與營養障礙

常見: 低鉀血症

精神障礙

常見: 精神激動、失眠

神經系統障礙

常見：感覺遲鈍

少見：腦血管障礙

心臟障礙

少見：心律失常

血管障礙

常見：高血壓、低血壓

少見：高血壓惡化

呼吸、胸腔與縱膈障礙

常見：咽炎、呼吸不足

胃腸障礙

常見：乾性齒槽骨炎(dry socket)、消化不良、脹氣

少見：胃十二指腸潰瘍

皮膚與皮下組織障礙

常見：搔癢

少見：瘰癧

肌肉骨骼與結締組織障礙

常見：背痛

腎與泌尿系統障礙

常見：寡尿

全身障礙與給藥部位狀況

常見：周邊水腫

生化檢查

常見：血中肌酸酐濃度升高

少見：SGOT升高、SGPT升高、血中尿素氮升高

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。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/血栓性事件、深部手術感染或胸骨癒合併症。心血管/血栓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4.3禁忌與5.1藥效學性質)

在上市後的使用經驗裡，下列嚴重不良反應曾被報告與使用parecoxib有關：

罕見：急性腎衰竭、腎衰竭、充血性心衰竭、腹痛、噁心、嘔吐、呼吸困難、心悸過速。

非常罕見：多形性紅斑、剝落性皮膚炎及過敏反應，包括過敏性和血管性水腫(參閱4.4警語及注意事項)。

在上市後的使用經驗裡，下列反應曾被報告與使用valdecoxib有關，至於parecoxib則不能排除其可能：心肌梗塞(非常罕見)、剝落性皮膚炎、史蒂文生氏-強生症候群及毒性表皮壞死溶解(參閱4.4警語及注意事項)。

4.9 過量

從未有parecoxib用藥過量的病例報告。

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：Coxib, 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。

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 sodium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。

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 sodium 40 mg每天二次至少3天，隨後用valdecoxib 40 mg每天二次(parecoxib sodium/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 sodium/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(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 sodium 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 sodium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。

代謝

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 sodium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 sodium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 sodium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 sodium的致癌可能性尚未經評估。

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑清單

粉末

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 g/l (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 g/l (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

3年。

調配好的Dynastat注射液，其化學與物理安定性於25°C時可維持24小時。從微生物學的觀點來看，以無菌操作程序調配好的產品應儘快使用。若未立即使用，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，除非調配過程是在受控制並確認的無菌條件下進行的。

6.4 儲存特別注意事項

調配前，儲存無特別注意事項。

調配完成之Dynastat注射液不可冷藏或冷凍。

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

Parecoxib sodium小瓶

40公絲小瓶：

第一型透明玻璃小瓶(5公撮)，具有層壓橡膠瓶塞，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

葡萄糖50 g/l (5%)注射液

氯化鈉4.5 mg/ml (0.45%)加葡萄糖50 g/l (5%)注射液

調配過程

以無菌操作方式調配parecoxib凍晶粉末(以parecoxib sodium的形式)。

剝除parecoxib 40公絲小瓶的紫色易拉蓋，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公絲小瓶內。輕輕旋轉小瓶，使粉末溶解，並在使用前檢查調配完成的产品。小瓶內全部的藥液應抽取供一次使用。

調配完成後、注射前，應目視檢查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

葡萄糖50 g/l (5%)注射液

氯化鈉4.5 mg/ml (0.45%)加葡萄糖50 g/l (5%)注射液

林格氏乳酸鹽注射液

不宜將Dynastat注入正在輸注含有葡萄糖50 g/l (5%)之林格氏乳酸鹽注射液或其他未列於上述之靜脈輸注液的靜脈管線中，因為可能會造成藥品沈澱。

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：EU SPC 20090723-1

製造廠：Pharmacia & Upjohn Company

7000 Portage Road, Kalamazoo, MI 49001, USA

包裝廠：Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12, B-2870 Puurs, Belgium

藥商：輝瑞大藥廠股份有限公司

台北縣淡水鎮中正東路二段177號

8R1018