

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_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**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