

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dynastat 20 mg poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Flacon de 20 mg : chaque flacon contient 20 mg de parécoxib (sous forme de 21,18 mg de parécoxib sodium) pour reconstitution. Après reconstitution, la concentration finale en parécoxib est de 20 mg/ml.

Pour les excipients, cf. rubrique 6.1 Liste des excipients.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable
Poudre blanche à blanchâtre

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement à court terme des douleurs post-opératoires.

La décision de prescrire un inhibiteur sélectif de la COX-2 doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient (cf. rubriques 4.3 Contre-indications et 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

4.2 Posologie et mode d'administration

La dose recommandée est de 40 mg administrée par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM), suivie toutes les 6 à 12 heures d'une administration de 20 mg ou 40 mg en fonction des besoins, sans dépasser 80 mg/jour. L'injection IV en bolus peut être faite rapidement et directement dans une veine ou dans une voie veineuse existante. L'injection IM doit être faite lentement et profondément dans le muscle (cf. rubrique 6.6 pour les instructions pour la reconstitution).

Sujets âgés : Aucune adaptation posologique n'est généralement requise pour les sujets âgés (≥ 65 ans). Cependant, chez les sujets âgés dont le poids corporel est inférieur à 50 kg, initier le traitement à la moitié de la dose usuelle recommandée de Dynastat et réduire la dose maximale journalière à 40 mg (cf. rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Insuffisance hépatique : Aucune adaptation posologique n'est généralement requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh 5-6). Introduire Dynastat avec précaution et à la moitié de la dose usuelle recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7-9) et réduire la dose maximale journalière à 40 mg. On ne dispose pas d'expérience clinique chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh ≥ 10), l'utilisation est contre-indiquée chez ces patients (cf. rubriques 4.3 Contre Indications et 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Insuffisance rénale : Sur la base des paramètres pharmacocinétiques, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 80 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Toutefois, la prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou chez ceux qui

pourraient être prédisposés à des rétentions liquidiennes (cf. rubriques 4.4 Mises en garde spéciale et précautions particulières d'emploi et 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Enfants et adolescents : Dynastat n'a pas été étudié chez les patients âgés de moins de 18 ans. Son utilisation n'est donc pas recommandée chez ces patients.

4.3 Contre-indications

Antécédents d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients (cf. rubrique 6.1 Liste des excipients).

Hypersensibilité connue aux sulfamides (cf. rubriques 4.4 Mises en garde spéciale et précautions particulières d'emploi et 4.8 Effets indésirables).

Ulcère peptique évolutif ou saignement gastro-intestinal (GI).

Patients ayant des antécédents d'asthme, de rhinite aiguë, de polypes nasaux, d'œdème angioneurotique, d'urticaire ou d'autres réactions de type allergique déclenchés par la prise d'acide acétylsalicylique ou d'AINS y compris les inhibiteurs de la COX-2 (cyclo-oxygénase-2).

Troisième trimestre de la grossesse et allaitement (cf. rubriques 4.6 Grossesse et allaitement et 5.3 Données de sécurité précliniques).

Insuffisance hépatique sévère (albumine sérique < 25 g/l ou score de Child-Pugh \geq 10).

Maladie inflammatoire de l'intestin.

Insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-IV).

Traitement de la douleur post-opératoire après pontage coronaire (cf. rubriques 4.8 Effets indésirables et 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

Cardiopathie ischémique avérée et/ou antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

L'expérience clinique d'un traitement de plus de 3 jours avec Dynastat est limitée.

En raison de la possibilité d'effets indésirables accrus à des doses relativement élevées de parécoxib, des autres inhibiteurs de la COX-2 et des AINS, un contrôle des patients traités par le parécoxib s'impose après augmentation de la posologie et si l'efficacité n'est pas améliorée, d'autres options thérapeutiques devront être envisagées (cf. rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

Les patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires (par exemple, hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) ou d'artériopathie périphérique devront être traités avec le parécoxib uniquement après une évaluation approfondie (cf. rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

Des mesures appropriées devront être prises et l'arrêt du traitement par le parécoxib devra être envisagé s'il existe une preuve clinique de détérioration symptomatique de l'état de ces patients (cf. rubrique 5.1. Propriétés pharmacodynamiques). Dynastat n'a pas été étudié dans les protocoles de revascularisation cardiovasculaire autres que ceux utilisés lors de pontages coronaires. Des essais effectués dans d'autres types de chirurgie que le pontage coronaire ont inclus des patients avec un score ASA (American Society of Anaesthesiology) de I-III seulement.

En raison de leur absence d'effets anti-plaquettaires, les inhibiteurs de la COX-2 ne peuvent se substituer à l'acide acétylsalicylique dans la prévention des maladies cardiovasculaires thromboemboliques. Par conséquent, les traitements anti-plaquettaires ne devront pas être arrêtés (cf. rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

Des complications gastro-intestinales hautes [perforations, ulcères ou hémorragies (PUH)], dont certaines d'issue fatale, ont été observées chez des patients traités par parécoxib. La prudence est recommandée lors du traitement des patients les plus à risque de développer une complication gastro-intestinale avec les AINS : -les sujets âgés, -les patients prenant conjointement d'autres AINS -ou de l'acide acétylsalicylique -ou les patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale telle qu'ulcération et hémorragie gastro-intestinale. Il existe une majoration du risque d'effets indésirables gastro-intestinaux (ulcération gastro-intestinale ou autres complications gastro-intestinales) lorsque le parécoxib est utilisé en association avec l'acide acétylsalicylique (même à de faibles posologies).

Dynastat a été étudié en chirurgie dentaire, orthopédique, gynécologique (principalement hystérectomie) et après pontage coronaire. Il y a peu d'expérience dans les autres types de chirurgie, par exemple gastro-intestinale ou urologique.

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'issue fatale, telles que érythème polymorphe, dermite exfoliatrice, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique ont été rapportées chez des patients recevant du valdécoxib depuis sa commercialisation. Ces réactions cutanées graves ne peuvent être exclues pour le parécoxib (prodrogue du valdécoxib) (cf. rubrique 4.8 Effets indésirables). L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante chez les patients en début de traitement, le délai d'apparition se situant dans la majorité des cas dans les 2 premières semaines de traitement.

Le parécoxib devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité. Le nombre d'événements cutanés graves rapportés semble être plus élevé pour le valdécoxib que pour les autres inhibiteurs sélectifs de la COX-2. Les patients présentant des antécédents d'allergie aux sulfamides peuvent être sujets à un risque accru de réactions cutanées (cf. rubrique 4.3 Contre indications). Les patients sans antécédent d'allergie aux sulfamides peuvent également présenter un risque de réactions cutanées graves.

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie et angioedème) ont été rapportées lors de la commercialisation du valdécoxib et du parécoxib (cf. rubrique 4.8 Effets indésirables). Certaines de ces réactions sont survenues chez des patients présentant des antécédents d'allergie aux sulfamides (cf. rubrique 4.3 Contre indications). Le parécoxib devra être arrêté dès l'apparition des premiers signes d'hypersensibilité.

Depuis la commercialisation, des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez les patients recevant du parécoxib (cf. rubrique 4.8 Effets indésirables). L'inhibition de la synthèse des prostaglandines pouvant conduire à une détérioration de la fonction rénale et à une rétention hydrique, des précautions devront être prises lors de l'administration de Dynastat chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (cf. rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration) ou une hypertension, ou chez les patients présentant une fonction cardiaque ou hépatique altérée ou d'autres états favorisant une rétention hydrique.

Des précautions devront être prises lors de l'initiation du traitement par Dynastat chez des patients présentant une déshydratation. Il est recommandé dans ce cas de commencer par réhydrater le patient avant d'initier le traitement par Dynastat.

Dynastat devra être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7-9) (cf. rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

Des mesures appropriées seront prises et l'arrêt du traitement par le parécoxib sera envisagé s'il existe une altération de l'état du patient au cours du traitement quant aux événements décrits ci-dessus.

Dynastat peut masquer une fièvre et d'autres signes d'inflammation (cf. rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques). Dans des cas isolés, une aggravation de l'infection des tissus mous a été décrite lors de l'utilisation des AINS et dans des études pré-cliniques avec Dynastat (cf. rubrique 5.3 Données de sécurité précliniques). Un suivi attentif de la suture devra être effectué chez les patients opérés recevant Dynastat afin de surveiller les signes d'infection.

Des précautions doivent être prises lors de l'administration concomitante de Dynastat avec la warfarine ou avec d'autres anticoagulants oraux (cf. rubrique 4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions).

Comme pour tout médicament inhibant la synthèse de cyclooxygénase/prostaglandine, l'utilisation de Dynastat n'est pas recommandée chez les femmes envisageant une grossesse (cf. rubriques 4.6 Grossesse et allaitement et 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Interactions pharmacodynamiques

Le traitement anticoagulant doit être surveillé, particulièrement pendant les premiers jours suivant l'instauration du traitement par Dynastat, chez les patients recevant de la warfarine ou d'autres anticoagulants, ces patients présentant un risque accru de complications hémorragiques. Pour cette raison, la prise d'anticoagulants oraux doit s'accompagner d'une étroite surveillance du taux de prothrombine et de l'INR des patients, principalement lors des premiers jours suivant l'initiation du traitement par parécoxib ou lors d'un changement de la posologie du parécoxib (cf rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Dynastat n'a pas d'effet sur l'inhibition de l'agrégation plaquettaire ou sur le temps de saignement induits par l'acide acétylsalicylique. Des essais cliniques ont montré que Dynastat peut être prescrit avec de faibles doses d'acide acétylsalicylique (≤ 325 mg). Dans les études soumises, comme avec d'autres AINS, un risque augmenté d'ulcération gastro-intestinale ou d'autres complications gastro-intestinales a été mis en évidence lors de l'administration concomitante de faibles doses d'acide acétylsalicylique, en comparaison à l'utilisation du parécoxib seul (cf. rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

L'administration concomitante de parécoxib sodium et d'héparine n'a pas affecté les paramètres pharmacodynamiques de l'héparine (temps de thromboplastine partiel activé) comparé à l'héparine seule.

Les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques et des médicaments antihypertenseurs. Comme pour les AINS, le risque d'insuffisance rénale aiguë peut être augmenté lors de la co-administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou de diurétiques et de parécoxib sodium.

Une augmentation des effets néphrotoxiques de la ciclosporine et du tacrolimus a été suggérée lors de la co-administration des AINS et de la ciclosporine ou du tacrolimus. La fonction rénale doit être surveillée quand le parécoxib sodium et l'un de ces médicaments sont co-administrés.

Dynastat peut être co-administré avec les analgésiques opiacés. Lors de l'administration concomitante de Dynastat avec la morphine, une plus faible dose (diminuée de 28-36%) de morphine pourra être utilisée pour obtenir le même niveau clinique d'analgésie.

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du parécoxib (ou de son métabolite actif le valdécoxib)

Le parécoxib est rapidement hydrolysé en son métabolite actif, le valdécoxib. Chez l'homme, les études ont montré que le valdécoxib était principalement métabolisé par les isoenzymes CYP3A4 et 2C9.

L'exposition plasmatique (ASC et C_{max}) au valdécoxib est augmentée (respectivement de 62% et de 19%) lors d'une co-administration avec le fluconazole (inhibiteur principalement du CYP2C9), indiquant que la dose de parécoxib sodium devra être diminuée chez les patients recevant du fluconazole.

L'exposition plasmatique (ASC et C_{max}) au valdécoxib est augmentée (respectivement de 38% et de 24%) lors d'une co-administration avec le kétoconazole (inhibiteur du CYP3A4) ; toutefois un ajustement posologique ne sera généralement pas nécessaire chez les patients recevant du kétoconazole.

L'effet de l'induction enzymatique n'a pas été étudié. Le métabolisme du valdécoxib peut être augmenté lors de la co-administration avec des inducteurs enzymatiques tels que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine ou la dexaméthasone.

Effets du parécoxib (ou de son métabolite actif le valdécoxib) sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Le traitement avec le valdécoxib (40 mg deux fois par jour pendant 7 jours) augmente de 3 fois les concentrations plasmatiques de dextrométhorphan (substrat du CYP2D6). Aussi, des précautions doivent être prises lors de la co-administration de Dynastat et de produits principalement métabolisés par le CYP2D6 et qui ont une marge thérapeutique étroite (comme la flécaïnide, la propafénone et le métoprolol).

L'exposition plasmatique à l'oméprazole (substrat du CYP2C19) 40 mg une fois par jour était augmentée de 46% après l'administration de valdécoxib 40 mg deux fois par jour pendant 7 jours, tandis que l'exposition plasmatique au valdécoxib était inchangée. Ces résultats indiquent que bien que le valdécoxib ne soit pas métabolisé par CYP2C19, il peut être un inhibiteur de cette isoenzyme. Aussi, des précautions doivent être prises lors de l'administration de Dynastat avec des médicaments connus pour être des substrats du CYP2C19 (comme la phénytoïne, le diazépam ou l'imipramine).

Dans des études d'interaction chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde et recevant chaque semaine du méthotrexate par voie intramusculaire, le valdécoxib administré par voie orale (40 mg deux fois par jour) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur les concentrations plasmatiques du méthotrexate. Cependant, un suivi adéquat de la toxicité liée au méthotrexate doit être envisagé lors de l'association de ces deux médicaments.

La co-administration de valdécoxib et de lithium a entraîné une baisse significative de la clairance sérique du lithium (25%) et de la clairance rénale (30%) avec une augmentation de 34% de l'exposition sérique comparativement au lithium seul. La lithémie devra être étroitement surveillée lors de l'initiation ou de la modification du traitement par le parécoxib sodium chez les patients recevant du lithium.

La co-administration de valdécoxib avec le glibenclamide (substrat du CYP3A4) n'a affecté ni la pharmacocinétique (exposition) ni la pharmacodynamie (glycémie, insulinémie) du glibenclamide.

Anesthésiques injectables : L'administration conjointe de 40 mg de parécoxib sodium IV avec le propofol (substrat du CYP2C9) ou avec le midazolam (substrat du CYP3A4) n'a affecté ni les paramètres pharmacocinétiques (métabolisme et exposition), ni les paramètres pharmacodynamiques (effets sur l'EEG, les tests psychomoteurs et la sortie de sédation) du propofol IV ou du midazolam IV. De plus, l'administration conjointe de valdécoxib n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur le métabolisme hépatique ou intestinal induit par le CYP3A4 du midazolam administré par voie orale. L'administration IV de parécoxib sodium 40 mg n'a pas eu d'effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du fentanyl IV ou de l'alfentanil IV (substrats du CYP3A4).

Anesthésiques inhalés : Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée. Dans les études menées en chirurgie dans lesquelles le parécoxib sodium était administré en pré-opératoire, aucune interaction pharmacodynamique n'a été observée chez les patients recevant le parécoxib sodium et les

anesthésiques inhalés : protoxyde d'azote et isoflurane (cf. rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation de Dynastat est contre-indiquée pendant le dernier trimestre de la grossesse parce que, comme d'autres médicaments connus pour inhiber la synthèse des prostaglandines, il peut entraîner une fermeture prématurée du canal artériel ou une inertie utérine (cf. rubriques 4.3 Contre indications, 5.1 Propriétés pharmacodynamiques et 5.3 Données de sécurité précliniques).

Comme les autres médicaments qui inhibent la COX-2, Dynastat n'est pas recommandé chez les femmes qui souhaitent débiter une grossesse (cf. rubriques 4.4 Mises en gardes spéciales et précautions particulières d'emploi, 5.1 Propriétés pharmacodynamiques et 5.3 Données de sécurité précliniques).

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation du parécoxib sodium chez la femme enceinte ou pendant le travail. Les études chez l'animal ont montré des effets sur la reproduction (cf. rubriques 5.1 Propriétés pharmacodynamiques et 5.3 Données de sécurité précliniques). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu. Dynastat ne doit pas être utilisé au cours des deux premiers trimestres de la grossesse, ni pendant le travail, à moins que le bénéfice potentiel pour la patiente soit supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Le parécoxib, le valdécoxib (son métabolite actif) et un métabolite actif du valdécoxib sont excrétés dans le lait de rates. On ignore si le valdécoxib est excrété dans le lait maternel humain. Dynastat ne devra pas être administré chez la femme qui allaite (cf. rubriques 4.3 Contre indications et 5.3 Données de sécurité précliniques).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il n'y a pas d'étude sur l'effet du Dynastat sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Toutefois, les patients présentant des étourdissements, des vertiges ou une somnolence après l'administration de Dynastat devront s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Parmi les patients traités par Dynastat lors d'essais cliniques contrôlés, 1962 patients présentaient une douleur post-opératoire.

Les effets indésirables suivants ont eu une fréquence supérieure au placebo et ont été rapportés chez 1543 patients traités par Dynastat 20 mg ou 40 mg en dose unique ou répétée (jusqu'à 80 mg/jour) lors de 12 essais contrôlés versus placebo, après chirurgies dentaire, gynécologique, orthopédique ou pontage coronaire ou en administration pré-opératoire lors d'interventions de chirurgies dentaire et orthopédique. Le taux d'arrêt lié aux effets indésirables dans ces essais était de 5,0% pour les patients recevant Dynastat et 4,3% pour les patients recevant le placebo.

[Très fréquents (> 1/10) ; Fréquents (\geq 1/100, < 1/10) ; Peu fréquents (\geq 1/1000, < 1/100) ; Rares (\geq 1/10.000, < 1/1000) ; Très rares (< 1/10.000 incluant des cas isolés)]

Infections

Peu fréquent : drainage séreux anormal de la plaie sternale, infection de plaie

Troubles sanguins et du système lymphatique

Fréquent : anémie postopératoire

Peu fréquent : thrombocytopénie

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : hypokaliémie

Troubles psychiatriques

Fréquent : agitation, insomnie

Troubles du système nerveux central et périphérique

Fréquent : hypoesthésie,

Peu fréquent : troubles vasculaires cérébraux

Troubles cardiaques

Peu fréquent : bradycardie

Troubles vasculaires (extracardiaques)

Fréquent : hypertension, hypotension

Peu fréquent : hypertension aggravée

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquent : pharyngite, insuffisance respiratoire

Troubles gastro-intestinaux

Fréquent : ostéite alvéolaire (alvéolite), dyspepsie, flatulences

Peu fréquent : ulcération gastroduodénale

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Fréquent : prurit

Peu fréquent : ecchymose

Troubles du tissu musculosquelettique et du tissu conjonctif

Fréquent : douleurs dorsales

Troubles du système urinaire et rénal

Fréquent : oligurie

Troubles généraux et problèmes rencontrés au niveau du site d'administration

Fréquent : œdèmes périphériques

Investigations

Fréquent : élévation de la créatinine

Peu fréquent : élévation des ASAT, élévation des ALAT, élévation de l'urée sanguine

Les rares événements indésirables sévères suivants ont été rapportés lors de l'utilisation des AINS et ne peuvent pas être écartés pour Dynastat : bronchospasme et hépatite.

Après pontage coronaire, les patients recevant Dynastat ont présenté un risque accru d'effets indésirables comme des événements cardiovasculaires / thromboemboliques, des infections chirurgicales profondes ou des complications de la cicatrisation de la plaie sternale. Les événements cardiovasculaires / thromboemboliques incluent infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral / accident ischémique transitoire, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde (cf. rubriques 4.3 Contre indications et 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

Suite à la commercialisation, les événements indésirables rares et graves suivants ont été rapportés en association avec l'utilisation du parécoxib : insuffisance rénale aiguë et insuffisance cardiaque congestive, érythème polymorphe et réactions d'hypersensibilité incluant anaphylaxie et angioedème (cf. rubrique 4.4 mises en gardes spéciales et précautions particulières d'emploi).

Suite à la commercialisation du valdécoxib, les réactions suivantes ont été rapportées : infarctus du myocarde (très rare), dermatite exfoliatrice, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (cf. rubrique 4.4 mises en gardes spéciales et précautions particulières d'emploi) et ne peuvent être exclues pour le parécoxib.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage avec le parécoxib n'a été rapporté.

En cas de surdosage, les patients devront bénéficier d'un traitement symptomatique. Le valdécoxib n'est pas éliminé par hémodialyse. Une diurèse ou une alcalinisation des urines ne devrait pas être utile en raison de la forte liaison aux protéines du valdécoxib.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Coxib, code ATC : M01AH04.

Le parécoxib est une prodrogue du valdécoxib. Le valdécoxib est un inhibiteur oral, sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) aux doses utilisées en clinique. La cyclo-oxygénase est responsable de la synthèse des prostaglandines. Deux isoformes, COX-1 et COX-2, ont été identifiées. La cyclo-oxygénase-2 (COX-2) est l'isoforme de l'enzyme induite par des stimuli pro-inflammatoires et est admise comme étant le principal responsable de la synthèse des médiateurs prostanoides de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre. La COX-2 est également impliquée dans l'ovulation, l'implantation et la fermeture du canal artériel, la régulation de la fonction rénale, et certaines fonctions du SNC (induction de la fièvre, perception de la douleur et fonction cognitive). Elle pourrait également jouer un rôle dans la cicatrisation des ulcères. La COX-2 a été mise en évidence dans les tissus autour des ulcères gastriques chez l'homme mais son implication dans la cicatrisation des ulcères n'a pas été établie.

La différence d'activité antiplaquettaire entre certains AINS inhibiteurs de la COX-1 et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 peut avoir une signification clinique chez les patients à risque de réactions thromboemboliques. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 réduisent la formation de prostacycline systémique (et par conséquent, possiblement endothéliale), sans altérer le thromboxane plaquettaire. La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie.

L'efficacité de Dynastat a été établie dans des études de douleur chirurgicale dentaire, gynécologique (hystérectomie), orthopédique (prothèse du genou et de la hanche) et au cours du pontage coronaire. La première sensation d'analgésie est apparue dans les 7-13 minutes, une analgésie cliniquement significative apparaissant dans les 23-39 minutes. Le pic d'activité est survenu dans les 2 heures qui ont suivi l'administration d'une dose unique de 40 mg IV ou IM de Dynastat. L'amplitude de l'analgésie de la dose de 40 mg était comparable à celle du kétorolac 60 mg IM ou du kétorolac 30 mg IV. Après une dose unique, la durée de l'analgésie était dépendante de la dose et du modèle clinique de douleur, et allait de 6 à plus de 12 heures.

Etudes gastro-intestinales : Dans les études endoscopiques de courte durée (7 jours) chez le volontaire sain jeune et âgé (≥ 65 ans) l'incidence des ulcères gastro-duodénaux ou des érosions après administration de Dynastat (5-21%), bien que supérieure au placebo (5-12%), restait significativement inférieure à l'incidence observée avec les AINS (66-90%).

Études de tolérance postopératoires après pontage coronaire : En complément de la notification spontanée des événements indésirables, un certain nombre d'événements, prédéterminés par un comité d'experts indépendant, ont été examinés dans deux études de tolérance contrôlées contre placebo.

Dans ces études, les patients ont reçu du parécoxib pendant au moins 3 jours, suivi d'une administration orale de valdécoxib sur une durée totale de 10 à 14 jours. Tous les patients ont reçu les soins antalgiques standards au cours des études.

Les patients étaient traités par acide acétylsalicylique à faible dose avant la randomisation et pendant toute la durée des deux études après pontage coronaire.

La première étude après pontage coronaire a été réalisée sur 14 jours, en double aveugle, contrôlée contre placebo, chez des patients traités par parécoxib sodium IV 40 mg deux fois par jour pendant au moins 3 jours, suivi d'un traitement par valdécoxib 40 mg deux fois par jour (pour le groupe parécoxib / valdécoxib, n=311) ou par placebo (pour le groupe placebo / placebo, n=151). Neuf événements indésirables prédéterminés ont été évalués (événements cardiovasculaires thromboemboliques, péricardite, nouvelle apparition ou exacerbation d'insuffisance cardiaque congestive, trouble de la fonction rénale / insuffisance rénale, complications hautes d'ulcère gastro-intestinal, hémorragies importantes non gastro-intestinales, infections, complications pulmonaires non infectieuses et décès). L'incidence des événements cardiovasculaires / thromboemboliques (infarctus du myocarde, ischémie, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) était significativement plus élevée ($p < 0,05$) dans le groupe parécoxib / valdécoxib que dans le groupe placebo / placebo pendant la période de traitement par voie IV (2,2 % et 0,0 % respectivement) et pendant la durée totale de l'étude (4,8 % et 1,3 % respectivement). Un taux plus élevé de complications des plaies chirurgicales (concernant principalement la plaie sternale) a été observé dans le groupe parécoxib/valdécoxib.

Dans la seconde étude après pontage coronaire, quatre événements prédéterminés ont été évalués (événements cardiovasculaires / thromboemboliques, trouble de la fonction rénale / insuffisance rénale ; ulcère / hémorragie gastro-intestinaux hauts; complication de la plaie chirurgicale).

Les patients étaient randomisés dans les 24 heures après le pontage coronaire et ont reçu :

- soit une dose initiale de parécoxib de 40 mg IV puis 20 mg IV toutes les 12 heures pendant au moins 3 jours, suivi d'une administration orale de valdécoxib (20 mg toutes les 12 heures) pour la période restante sur les 10 jours de traitement (n = 544);
- soit placebo IV suivi d'une administration orale de valdécoxib (n = 544)
- ou placebo IV suivi d'une administration orale de placebo (n = 548).

L'incidence des événements cardiovasculaires / thromboemboliques a été significativement plus élevée ($p = 0,033$) dans le groupe parécoxib / valdécoxib (2,0 %) par rapport au groupe de traitement placebo / placebo (0,5 %).

Le traitement par placebo / valdécoxib était également associé à une incidence supérieure d'événements CV thromboemboliques que le traitement par placebo mais cette différence n'a pas atteint le seuil de significativité statistique. Trois des six cas d'événements cardiovasculaires thromboemboliques du groupe placebo / valdécoxib sont survenus pendant la période de traitement par placebo ; valdécoxib n'a pas été administré à ces patients. Les événements dont l'incidence était la plus élevée dans les 3 groupes de traitement sont ceux des complications de la plaie chirurgicale, incluant les infections chirurgicales profondes et les cicatrifications de la plaie sternale.

Aucune différence significative n'a été constatée entre les traitements actifs et le placebo pour les autres événements pré-déterminés (trouble / insuffisance de la fonction rénale, complications hautes d'ulcère gastro-intestinal ou complications de la plaie chirurgicale).

Etudes de tolérance en chirurgie générale : Dans une grande étude portant sur la chirurgie orthopédique/générale (N = 1 050), les patients ont reçu une dose initiale de parécoxib 40 mg IV, puis :

- 20 mg IV toutes les 12 heures pendant au moins 3 jours, suivi de valdécoxib par voie orale (20 mg toutes les 12 heures) (n = 525) pour la période restante sur les 10 jours de traitement;
- ou placebo par voie IV suivi de placebo par voie orale (n = 525).

Chez ces patients après chirurgie, aucune différence significative n'a été constatée entre le groupe parécoxib / valdécoxib comparativement au groupe placebo, en ce qui concerne le profil de tolérance globale, incluant les 4 types d'événements pré-déterminés décrits ci-dessus pour la seconde étude après pontage coronaire.

Etudes de la fonction plaquettaire : Dans une série de petites études à doses multiples chez le volontaire sain jeune et âgé, Dynastat 20 mg ou 40 mg deux fois par jour n'a pas eu d'effet différent du placebo sur l'agrégation plaquettaire ou sur les saignements. Chez les sujets jeunes, Dynastat 40 mg deux fois par jour n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'inhibition de la fonction plaquettaire induite par l'acide acétylsalicylique (cf. rubrique 4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après une injection IV ou IM, le parécoxib est rapidement transformé en valdécoxib, la substance pharmacologiquement active, par hydrolyse enzymatique au niveau du foie.

Absorption

L'exposition au valdécoxib après administration de doses uniques de Dynastat, mesurée à la fois par l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) et le pic de concentration (C_{max}), est approximativement linéaire dans l'échelle des doses cliniques. L'ASC et la C_{max} après une administration deux fois par jour sont linéaires jusqu'à 50 mg IV et 20 mg IM. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du valdécoxib sont atteintes dans les 4 jours après une administration bi-quotidienne.

Après l'administration de doses uniques de 20 mg de parécoxib sodium par voie IV et IM, la C_{max} du valdécoxib est atteinte approximativement en 30 minutes et en 1 heure, respectivement. L'exposition au valdécoxib est similaire en terme de ASC et de C_{max} après une administration IV et IM. L'exposition au parécoxib est semblable en terme de ASC après administration IV ou IM. La C_{max} moyenne du parécoxib après administration IM est inférieure à celle obtenue après bolus IV. Ceci est dû à une absorption extravasculaire plus lente après administration IM. Ces diminutions n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives du fait que la C_{max} du valdécoxib était similaire après administration de parécoxib sodium en IM et IV.

Distribution

Le volume de distribution du valdécoxib après administration IV est approximativement de 55 litres. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 98% sur l'échelle de concentrations obtenue avec la plus forte dose recommandée, 80 mg/jour. Le valdécoxib, mais pas le parécoxib, est largement distribué dans les érythrocytes.

Métabolisme

Le parécoxib est rapidement et presque complètement converti en valdécoxib et acide propionique *in vivo* avec une demi-vie plasmatique d'environ 22 minutes. L'élimination du valdécoxib se fait par un intense métabolisme hépatique mettant en œuvre différentes voies, incluant les isoenzymes des cytochromes P450 (CYP)3A4 et CYP2C9 ainsi que par une glucuronidation (environ 20%) de l'entité sulphonamide. Un métabolite hydroxylé du valdécoxib (via la voie CYP) a été identifié dans le plasma humain comme étant un inhibiteur actif de la COX-2. Il représente environ 10% de la concentration en valdécoxib ; du fait de la faible concentration de ce métabolite, celui-ci n'est pas considéré comme contribuant à un effet clinique significatif après l'administration de doses thérapeutiques de parécoxib sodium.

Elimination

Le valdécoxib est éliminé par métabolisme hépatique avec moins de 5% de valdécoxib inchangé retrouvé dans les urines. Il n'y a pas de parécoxib inchangé détecté dans les urines et seules des traces sont retrouvées dans les fèces. Environ 70% de la dose sont excrétés dans les urines sous forme de métabolites inactifs. La clairance plasmatique (CL_p) du valdécoxib est d'environ 6 l/h. Après administration IV ou IM de parécoxib sodium, la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) du valdécoxib est d'environ 8 heures.

Sujets âgés : Dynastat a été administré à 335 patients âgés (65-96 ans) dans des études pharmacocinétiques et thérapeutiques. Chez les volontaires sains âgés, la clairance orale apparente du

valdécoxib était réduite, résultant en une exposition plasmatique du valdécoxib supérieure de 40% comparée à celle des volontaires sains jeunes. Après ajustement en fonction du poids corporel, l'exposition plasmatique du valdécoxib à l'état d'équilibre chez les sujets âgés féminins était supérieure de 16% à celle trouvée chez les sujets âgés masculins (cf. rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

Insuffisance rénale : Chez les patients présentant différents degrés d'insuffisance rénale, traités par 20 mg IV de Dynastat, le parécoxib était rapidement éliminé du plasma. L'élimination du valdécoxib au niveau rénal n'étant pas importante pour son devenir, aucun changement de la clairance du valdécoxib n'a été observé même chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère ou chez des patients sous dialyse (cf. rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

Insuffisance hépatique : L'insuffisance hépatique modérée n'a pas entraîné de réduction ou d'augmentation de la conversion de parécoxib en valdécoxib. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7-9), le traitement devra être initié à la moitié de la dose usuelle recommandée de Dynastat et la dose maximale journalière devra être réduite à 40 mg, l'exposition au valdécoxib étant plus que doublée (130%) chez ces patients. Il n'y a pas d'étude chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et en conséquence l'utilisation de Dynastat n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf. rubriques 4.2 Posologie et mode d'administration et 4.3 Contre indications).

5.3 Données de sécurité pré-cliniques

Les données pré-cliniques ne révèlent aucun risque particulier chez l'homme, d'après les études conventionnelles de pharmacologie ou de toxicité à doses répétées correspondant à 2 fois l'exposition maximale chez l'homme. Cependant, dans les études de toxicité à doses répétées chez le chien et le rat, les expositions plasmatiques au valdécoxib (métabolite actif du parécoxib) correspondaient approximativement à 0,8 fois l'exposition plasmatique chez le sujet âgé à la dose maximale recommandée de 80 mg par jour. Des doses plus élevées ont été associées à une aggravation et un retard de cicatrisation des infections cutanées, un effet qui est probablement associé à l'inhibition de la COX-2.

Lors d'études de toxicité sur la reproduction chez le lapin, des pertes post-implantatoires, des résorptions et retards de croissance pondérale foetale ont été observés à des doses ne produisant pas de toxicité maternelle. Aucun effet du parécoxib sur la fertilité du mâle ou de la femelle n'a été trouvé chez le rat.

Les effets du parécoxib sodium n'ont pas été évalués lors de grossesses avancées ou lors des périodes pré- et post-natales.

Après administration de parécoxib sodium en dose unique par voie intraveineuse à des rates allaitantes, les concentrations dans le lait du parécoxib, du valdécoxib et du métabolite actif du valdécoxib étaient similaires à celles du plasma maternel.

Le potentiel carcinogène du parécoxib sodium n'a pas été évalué.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Phosphate de sodium dibasique heptahydraté

Acide phosphorique et/ou hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH).

Flacon de 20 mg : après reconstitution avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%), Dynastat contient approximativement 0,22 mEq de sodium par flacon.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit **pas** être mélangé à d'autres médicaments autres que ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Dynastat et les opiacés ne doivent pas être administrés ensemble dans la même seringue.

L'utilisation d'une solution de Ringer-Lactate pour injection ou de glucose 50 g/l (5%) dans une solution de Ringer-lactate pour injection pour la reconstitution entraîne la précipitation du parécoxib dans la solution et n'est de ce fait **pas** recommandée.

L'utilisation d'eau pour préparation injectable stérile n'est **pas** recommandée, la solution ainsi constituée n'étant pas isotonique.

Ne pas injecter Dynastat dans une tubulure de perfusion délivrant tout autre médicament. La tubulure de perfusion doit être rincée avant et après l'injection de Dynastat avec une solution de compatibilité connue (cf. rubrique 6.6.).

L'injection dans les tubulures de perfusion délivrant du glucose à 50 g/l (5%) dans une solution de Ringer-Lactate pour injection, ou d'autres solutions IV non listées en 6.6, n'est **pas** recommandée du fait d'une précipitation possible de la solution.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution reconstituée a été démontrée sur 24 heures à 25°C. Sur le plan microbiologique, le produit obtenu de manière aseptique devra être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les conditions et le temps de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devront pas dépasser 12 heures à 25°C, à moins que la reconstitution n'ait été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation avant reconstitution.

Ne pas mettre au réfrigérateur ou congeler des solutions reconstituées.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons de parécoxib sodium

Flacon de 20 mg de verre incolore de type I (2 ml) avec un bouchon laminé scellé avec une capsule en aluminium recouverte d'une capsule jaune.

Dynastat est disponible en conditionnement de 10 flacons.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation et l'élimination

Dynastat doit être reconstitué avant usage. Dynastat ne contient pas de conservateur. Sa préparation doit se faire selon une technique aseptique.

Solvants de reconstitution :

Les solvants adaptés pour la reconstitution de Dynastat sont :

solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%)
solution glucosée pour perfusion à 50 g/l (5%)
solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/ml (0,45%) et de glucose à 50 g/l (5%).

Procédé de reconstitution :

Utiliser une technique aseptique pour la reconstitution du parécoxib lyophilisé (sous forme de parécoxib sodium). Retirer la capsule jaune pour exposer la partie centrale du bouchon en caoutchouc du flacon de 20 mg de parécoxib. Retirer avec une aiguille et une seringue stériles 1 ml d'un solvant acceptable et insérer l'aiguille au travers de la partie centrale du bouchon en caoutchouc pour transférer le solvant dans le flacon de 20 mg. Dissoudre la poudre complètement en agitant par rotation modérée et vérifier le produit reconstitué avant utilisation. La totalité du contenu du flacon doit être retirée pour une administration unique.

Après reconstitution, Dynastat doit être inspecté visuellement avant administration pour vérifier l'absence de particules et de décoloration. La solution ne doit pas être utilisée si elle est décolorée ou trouble ou si des particules sont observées. Dynastat doit être administré dans les 24 heures suivant sa reconstitution (cf. rubrique 6.3.) sinon il sera jeté.

Le produit reconstitué est isotonique.

Compatibilité des solutions avec les tubulures de perfusion :

Après reconstitution avec les solvants appropriés, Dynastat peut **uniquement** être injecté par IV ou IM, ou dans des tubulures de perfusion délivrant :

solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%)
solution pour perfusion de glucose à 50 g/l (5%)
solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/ml (0,45%) et de glucose à 50 g/l (5%)
solution pour injection Ringer-Lactate.

Pour usage unique seulement. Toute solution non utilisée, solvant ou matériel usagé, devra être éliminé en accord avec les exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pharmacia Europe EEIG
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/209/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

22 mars 2002

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE