

## **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 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. Paragraphe 6.1.

## 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.

### 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. Paragraphe 6.6 pour les instructions pour la reconstitution).

*Sujets âgés* : Aucune adaptation posologique n'est généralement requise pour les sujets âgés ( $\geq 65$  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. Paragraphe 5.2).

*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  $\geq 10$ ), l'utilisation est contre-indiquée chez ces patients (cf. Paragraphes 4.3 et 5.2).

*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. Paragraphes 4.4 et 5.2).

*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. Paragraphe 6.1).

Hypersensibilité connue aux sulfamides (cf. Paragraphes 4.4 et 4.8).

Ulçère 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. Paragraphes 4.6 et 5.3).

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

Maladie inflammatoire de l'intestin.

Insuffisance cardiaque congestive sévère (NYHA III-IV) .

Traitement de la douleur post-opératoire après pontage coronarien (cf. paragraphes 4.8 et 5.1).

### **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 Paragraphe 4.2).

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 un risque accru d'effets indésirables gastro-intestinaux pour le parécoxib, les autres inhibiteurs de la COX-2 et les AINS, en cas d'association avec l'acide acétylsalicylique (même à de faibles doses).

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

En raison de leur absence d'effet sur la fonction plaquettaire, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ne peuvent se substituer à l'acide acétylsalicylique dans la prévention des maladies cardiovasculaires thromboemboliques. Le parécoxib, n'inhibant pas l'agrégation plaquettaire, les traitements antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique par exemple) ne doivent pas être arrêtés et, s'ils sont indiqués, les traitements antiagrégants plaquettaires devront être envisagés chez les patients à risque ou ayant des antécédents d'accidents cardiovasculaires ou thrombotiques (Infarctus du myocarde, angine de poitrine, cardiopathie ischémique, athérosclérose, AVC, ischémie cérébrale, pontage coronarien ou chirurgie vasculaire périphérique) (cf. Paragraphes 4.5 et 5.1).

La prudence sera de rigueur chez les patients ayant des antécédents de cardiopathie ischémique en raison du profil pharmacodynamique des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 mentionné ci-dessus. Des mesures appropriées seront prises et l'arrêt du traitement par le parécoxib sera envisagé s'il existe une preuve clinique de détérioration symptomatique de l'état de ces patients (cf paragraphe 5.1). Dynastat n'a pas été étudié dans les protocoles de revascularisation cardiovasculaire autres que ceux de pontage coronarien

Des réactions cutanées graves, certaines fatales, 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. Paragraphe 4.8). Les patients semblent avoir un risque plus important d'apparition de ces effets en début de traitement, le déclenchement de cet événement apparaissant 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 muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité. Le nombre d'événements cutanés graves rapportés semble être plus élevé pour le valdécoxib en comparaison des 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. Paragraphe 4.3). Les patients sans antécédent d'allergie aux sulfamides peuvent également avoir 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. Paragraphe 4.8). Certaines de ces réactions sont survenues chez des patients présentant des antécédents d'allergie aux sulfamides (cf. Paragraphe 4.3). Le parécoxib devra être arrêté dès l'apparition des premiers signes d'hypersensibilité.

Une insuffisance rénale aiguë a été rapportée après commercialisation chez les patients recevant du parécoxib (cf. Paragraphe 4.8). 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. Paragraphe 4.2) 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. Paragraphe 4.2).

Dynastat peut masquer une fièvre et d'autres signes d'inflammation (cf. paragraphe 5.1). 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. Paragraphe 5.3). 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 et d'autres anticoagulants oraux (cf. Paragraphe 4.5).

Comme pour tout médicament inhibant la synthèse de cyclooxygénase/prostaglandine, l'utilisation de Dynastat n'est pas recommandée chez les femmes souhaitant débuter une grossesse (cf. Paragraphes 4.6 et 5.1).

## 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 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 paragraphe 4.4).

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 ( $\leq 325$  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 paragraphe 5.1).

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, insulïnémie) 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. Paragraphe 5.1).

## **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. Paragraphes 4.3, 5.1 et 5.3).

Comme les autres médicaments qui inhibent la COX-2, Dynastat n'est pas recommandé chez les femmes qui souhaitent débiter une grossesse (cf. Paragraphes 4.4, 5.1 et 5.3).

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. Paragraphes 5.1 et 5.3). 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 ne connaît pas le passage du valdécoxib dans le lait maternel humain. Dynastat ne devra pas être administré chez la femme qui allaite (cf. Paragraphes 4.3 et 5.3).

#### **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 coronarien 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 fréquents : 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 un pontage coronarien, les patients recevant Dynastat présentent un risque accru d'effets indésirables tels qu'événements cardiovasculaires / thromboemboliques, infections chirurgicales profondes ou complications de la cicatrisation de la plaie sternale. Les événements cardiovasculaires/ thromboemboliques incluent l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral/AIT, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde (cf. Paragraphes 4.3 et 5.1).

Suite à la commercialisation, les événements indésirables suivants, rares, graves 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. Paragraphe 4.4).

Suite à la commercialisation du valdécoxib, les réactions suivantes ont été rapportées : infarctus du myocarde (très rare), dermite exfoliatrice, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (cf. Paragraphe 4.4) 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 coronarien. 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.

*Études gastro-intestinales* : Dans les études endoscopiques de courte durée (7 jours) chez le volontaire sain jeune et âgé ( $\geq 65$  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 de pontage coronarien* : En complément de la notification spontanée des événements indésirables, des catégories prédéterminées d'événements, décidées par un comité d'experts indépendant, ont été examinées dans deux études de tolérance contrôlées contre placebo au cours desquelles les patients ont reçu du parécoxib sodium pendant au moins 3 jours, suivi de valdécoxib oral pendant une durée totale de 10 à 14 jours. Tous les patients ont reçu les soins antalgiques standards au cours du traitement. Dans les deux études, le profil global des événements indésirables était similaire pour les traitements actifs et le placebo.

Les patients ont reçu de faibles doses d'acide acétylsalicylique avant la randomisation et pendant toute la durée des deux études de pontage coronarien.

La première étude de pontage coronarien a étudié 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 (groupe parécoxib sodium/valdécoxib) (n=311) ou placebo / placebo (n=151) dans une étude sur 14 jours en double aveugle contrôlée contre placebo. Neuf catégories prédéterminées d'événements indésirables ont été évaluées (événements cardiovasculaires thromboemboliques, péricardite, nouvelle apparition ou exacerbation d'insuffisance cardiaque congestive, insuffisance/ trouble de la fonction rénale, complications hautes d'ulcère gastro-intestinal, hémorragies importantes non GI, 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 de pontage coronarien, quatre catégories pré-déterminées d'événements ont été évaluées (cardiovasculaires/thromboemboliques, trouble de la fonction rénale/insuffisance rénale ; ulcère/hémorragie GI hauts; complication de la plaie chirurgicale). Les patients ont été randomisés dans les 24 heures après pontage coronarien et ont reçu : une dose initiale de parecoxib de 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 = 544) pour la période restante sur les 10 jours de traitement ; placebo par voie IV suivi de valdécoxib par voie orale (n = 544) ou placebo par voie IV suivi de placebo par voie orale (n = 548). L'incidence des événements de la catégorie cardiovasculaire/thromboembolique était 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 placebo/valdécoxib était également associé à une incidence supérieure d'événements CV thromboemboliques que le traitement par placebo mais cette différence n'était pas statistiquement significative. Trois des six événements cardiovasculaires thromboemboliques du groupe de traitement placebo/valdécoxib sont survenus pendant la période de traitement par placebo ; ces patients n'ont pas reçu de valdécoxib. Les événements pré-déterminés qui sont apparus avec l'incidence la plus élevée dans les 3 groupes de traitement ont concerné la catégorie 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 aucune des autres catégories pré-déterminées d'événements (trouble/insuffisance de la fonction rénale, complications hautes d'ulcère GI ou complications de la plaie chirurgicale).

*Etudes de tolérance en chirurgie générale* : Dans une vaste étude de chirurgie orthopédique/générale lourde (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). Aucune différence significative n'a été constatée en ce qui concerne le profil global de tolérance, incluant les 4 catégories pré-déterminées d'événements décrites ci-dessus pour la seconde étude de pontage coronarien, pour parécoxib sodium/valdécoxib en comparaison du placebo chez ces patients après chirurgie.

*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. Paragraphe 4.5).

## **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.

#### *Élimination*

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. Paragraphe 4.2).

**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. Paragraphe 4.2).

*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. Paragraphes 4.2 et 4.3).

### **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 au paragraphe 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. Paragraphe 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 paragraphe 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**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dynastat 40 mg poudre pour solution injectable

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Flacon de 40 mg : chaque flacon contient 40 mg de parécoxib (sous forme de 42,36 mg de parécoxib sodium) pour reconstitution. Après reconstitution, la concentration finale en parécoxib est de 20 mg/ml.

Pour les excipients, cf. Paragraphe 6.1.

## 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.

### 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. Paragraphe 6.6 pour les instructions pour la reconstitution).

*Sujets âgés* : Aucune adaptation posologique n'est généralement requise pour les sujets âgés ( $\geq 65$  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. Paragraphe 5.2).

*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  $\geq 10$ ), l'utilisation est contre-indiquée chez ces patients (cf. Paragraphes 4.3 et 5.2).

*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. Paragraphes 4.4 et 5.2).

*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. Paragraphe 6.1).

Hypersensibilité connue aux sulfamides (cf. Paragraphes 4.4 et 4.8).

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. Paragraphes 4.6 et 5.3).

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

Maladie inflammatoire de l'intestin.

Insuffisance cardiaque congestive sévère (NYHA III-IV).

Traitement de la douleur post-opératoire après pontage coronarien (cf. paragraphes 4.8 et 5.1).

### **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 Paragraphe 4.2).

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 un risque accru d'effets indésirables gastro-intestinaux pour le parécoxib, les autres inhibiteurs de la COX-2 et les AINS, en cas d'association avec l'acide acétylsalicylique (même à de faibles doses).

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

En raison de leur absence d'effet sur la fonction plaquettaire, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ne peuvent se substituer à l'acide acétylsalicylique dans la prévention des maladies cardiovasculaires thromboemboliques. Le parécoxib, n'inhibant pas l'agrégation plaquettaire, les traitements antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique par exemple) ne doivent pas être arrêtés et, s'ils sont indiqués, les traitements antiagrégants plaquettaires devront être envisagés chez les patients à risque ou ayant des antécédents d'accidents



cardiovasculaires ou thrombotiques (infarctus du myocarde, angine de poitrine, cardiopathie ischémique, athérosclérose, AVC, ischémie cérébrale, pontage coronarien ou chirurgie vasculaire périphérique) (cf. Paragraphes 4.5 et 5.1).

La prudence sera de rigueur chez les patients ayant des antécédents de cardiopathie ischémique en raison du profil pharmacodynamique des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 mentionné ci-dessus. Des mesures appropriées seront prises et l'arrêt du traitement par parécoxib sera envisagé s'il existe une preuve clinique de détérioration symptomatique de l'état de ces patients (cf paragraphe 5.1.). Dynastat n'a pas été étudié dans les protocoles de revascularisation cardiovasculaire autres que ceux de pontage coronarien.

Des réactions cutanées graves, certaines fatales, telles que érythème polymorphe, dermatite 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. Paragraphe 4.8). Les patients semblent avoir un risque plus important d'apparition de ces effets en début de traitement, le déclenchement de cet événement apparaissant 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 muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité. Le nombre d'événements cutanés graves rapportés semble être plus élevé pour le valdecoxib en comparaison des 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. Paragraphe 4.3). Les patients sans antécédent d'allergie aux sulfamides peuvent également avoir 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. Paragraphe 4.8). Certaines de ces réactions sont survenues chez des patients présentant des antécédents d'allergie aux sulfamides (cf. Paragraphe 4.3). Le parécoxib devra être arrêté dès l'apparition des premiers signes d'hypersensibilité.

Une insuffisance rénale aiguë a été rapportée après commercialisation chez les patients recevant du parécoxib (cf. Paragraphe 4.8). 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. Paragraphe 4.2) 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. Paragraphe 4.2).

Dynastat peut masquer une fièvre et d'autres signes d'inflammation (cf paragraphe 5.1). 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. Paragraphe 5.3). 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 et d'autres anticoagulants oraux (cf. Paragraphe 4.5).

Comme pour tout médicament inhibant la synthèse de cyclooxygénase/prostaglandine, l'utilisation de Dynastat n'est pas recommandée chez les femmes souhaitant débuter une grossesse (cf. Paragraphes 4.6 et 5.1).

#### **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 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 paragraphe 4.4).

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 ( $\leq 325$  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 paragraphe 5.1).

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. Paragraphe 5.1).

## **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. Paragraphes 4.3, 5.1 et 5.3).

Comme les autres médicaments qui inhibent la COX-2, Dynastat n'est pas recommandé chez les femmes qui souhaitent débiter une grossesse (cf. Paragraphes 4.4, 5.1 et 5.3).

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. Paragraphes 5.1 et 5.3). 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 ne connaît pas le passage du valdécoxib dans le lait maternel humain. Dynastat ne devra pas être administré chez la femme qui allaite (cf. Paragraphes 4.3 et 5.3).

## **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 coronarien 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 : thrombocytopenie

### **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 un pontage coronarien, les patients recevant Dynastat présentent un risque accru d'effets indésirables tels qu'événements cardiovasculaires / thromboemboliques, infections chirurgicales profondes ou complications de la cicatrisation de la plaie sternale. Les événements cardiovasculaires/ thromboemboliques incluent l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral/AIT, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde (cf. Paragraphes 4.3 et 5.1.).

Suite à la commercialisation, les événements indésirables suivants, rares, graves 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. Paragraphe 4.4).

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. Paragraphe 4.4) 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 prostanoïdes 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 coronarien. 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.

*Études gastro-intestinales* : Dans les études endoscopiques de courte durée (7 jours) chez le volontaire sain jeune et âgé ( $\geq 65$  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 de pontage coronarien* : En complément de la notification spontanée des événements indésirables, des catégories prédéterminées d'événements, décidées par un comité d'experts indépendant, ont été examinées dans deux études de tolérance contrôlées contre placebo au cours desquelles les patients ont reçu du parécoxib sodium pendant au moins 3 jours, suivi de valdécoxib oral pendant une durée totale de 10 à 14 jours. Tous les patients ont reçu les soins antalgiques standards au cours du traitement. Dans les deux études, le profil global des événements indésirables était similaire pour les traitements actifs et le placebo.

Les patients ont reçu de faibles doses d'acide acétylsalicylique avant la randomisation et pendant toute la durée des deux études de pontage coronarien.

La première étude de pontage coronarien a étudié 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 (groupe parécoxib sodium/valdécoxib) (n=311) ou placebo / placebo (n=151) dans une étude sur 14 jours en double aveugle contrôlée contre placebo. Neuf catégories prédéterminées d'événements indésirables ont été évaluées (événements cardiovasculaires thromboemboliques, péricardite, nouvelle apparition ou exacerbation d'insuffisance cardiaque congestive, insuffisance/ trouble de la fonction rénale, complications hautes d'ulcère gastro-intestinal, hémorragies importantes non GI, 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 de pontage coronarien, quatre catégories pré-déterminées d'événements ont été évaluées (cardiovasculaires/thromboemboliques, trouble de la fonction rénale/insuffisance rénale ; ulcère/hémorragie GI hauts; complication de la plaie chirurgicale). Les patients ont été randomisés dans les 24 heures après pontage coronarien et ont reçu : une dose initiale de parecoxib de 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 = 544) pour la période restante sur les 10 jours de traitement ; placebo par voie IV suivi de valdécoxib par voie orale (n = 544) ou placebo par voie IV suivi de placebo par voie orale (n = 548). L'incidence des événements de la catégorie cardiovasculaire/thromboembolique était 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 placebo/valdécoxib était également associé à une incidence supérieure d'événements CV thromboemboliques que le traitement par placebo mais cette différence n'était pas statistiquement significative. Trois des six événements cardiovasculaires thromboemboliques du groupe de traitement placebo/valdécoxib sont survenus pendant la période de traitement par placebo ; ces patients n'ont pas reçu de valdécoxib. Les événements pré-déterminés qui sont apparus avec l'incidence la plus élevée dans les 3 groupes de traitement ont concerné la catégorie des complications de la plaie chirurgicale, incluant les infections chirurgicales profondes et les cicatrisations de la plaie sternale.

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

*Etudes de tolérance en chirurgie générale* : Dans une vaste étude de chirurgie orthopédique/générale lourde (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). Aucune différence significative n'a été constatée en ce qui concerne le profil global de tolérance, incluant les 4 catégories pré-déterminées d'événements décrites ci-dessus pour la seconde étude de pontage coronarien, pour parécoxib sodium/valdécoxib en comparaison du placebo chez ces patients après chirurgie.

*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. Paragraphe 4.5).

## 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.

### *Élimination*

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. Paragraphe 4.2).

*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. Paragraphe 4.2).

*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. Paragraphes 4.2 et 4.3).

### **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 40 mg : après reconstitution avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%), Dynastat contient approximativement 0,44 mEq de sodium par flacon.

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit **pas** être mélangé à d'autres médicaments autres que ceux mentionnés au paragraphe 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. Paragraphe 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 40 mg de verre incolore de type I (5 ml) avec un bouchon laminé scellé avec une capsule en aluminium recouverte d'une capsule pourpre.

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 pourpre pour exposer la partie centrale du bouchon en caoutchouc du flacon de 40 mg de parécoxib. Retirer avec une aiguille et une seringue stériles 2 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 40 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 paragraphe 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/1/02/209/005

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

22 mars 2002

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

## **NOTICE**

## NOTICE

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant que ce médicament ne vous soit administré.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **Dans cette notice:**

1. Qu'est-ce que Dynastat et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Dynastat ne vous soit administré
3. Comment est effectuée l'injection
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Dynastat
6. Informations supplémentaires
7. Informations destinées aux Professionnels de Santé

**Dynastat** 20 mg, poudre pour solution injectable

**La substance active** de Dynastat est le parécoxib, 20 mg/flacon (sous forme de parécoxib sodium : 21,18 mg). Après reconstitution, la concentration finale de parécoxib est de 20 mg/ml.

**Les autres composants** sont le phosphate de sodium dibasique heptahydraté ; l'acide phosphorique et/ou l'hydroxyde de sodium peuvent avoir été ajoutés pour ajuster le pH.

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché** : Pharmacia Europe EEIG- Sandwich – Kent - CT13 9NJ -Royaume-Uni

**Fabricant** : Pharmacia Limited, Whalton Road, Morpeth, Northumberland NE61 3YA, Royaume-Uni.

## **1. QU'EST-CE QUE Dynastat ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ**

Dynastat est une poudre pour solution injectable. Il est fourni en boîtes contenant 10 flacons de verre.

**Dynastat est utilisé pour le traitement de la douleur.** L'injection est faite par un médecin ou une infirmière, habituellement dans un hôpital ou une clinique, par exemple après une opération. Il appartient à la famille des médicaments appelés inhibiteurs de la COX-2 (abréviation pour *inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2*).

La douleur et le gonflement sont parfois causés par des substances produites par l'organisme appelées *prostaglandines*. Dynastat agit en réduisant la quantité de ces prostaglandines. Il existe d'autres prostaglandines qui protègent la paroi de l'estomac ou jouent un rôle dans la coagulation du sang ; Dynastat n'agit pas sur ces dernières.

## **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT QUE Dynastat NE VOUS SOIT ADMINISTRE**

**Dynastat ne vous sera pas administré...**

- Si vous êtes hypersensible (allergique) au parécoxib ou à l'un des autres composants de Dynastat
- Si vous avez présenté une réaction allergique à un groupe de médicaments appelés "sulfamides" (par exemple, certains antibiotiques utilisés pour traiter des infections)

- Si vous avez un ulcère gastrique ou intestinal ou une hémorragie gastro-intestinale
- Si vous avez présenté une réaction allergique à l'acide acétylsalicylique (aspirine) ou à tout autre AINS (ibuprofène, par exemple) ou à des inhibiteurs de la COX-2. Les réactions peuvent comprendre des sifflements respiratoires (bronchospasme), le nez fortement bouché, des démangeaisons, une éruption ou un gonflement du visage, des lèvres ou de la langue, d'autres réactions allergiques ou des polypes dans le nez après avoir pris ces médicaments
- Si vous êtes enceinte de plus de 6 mois
- Si vous allaitez
- Si vous avez une maladie sévère du foie
- Si vous avez une inflammation des intestins (colite ulcéreuse ou maladie de Crohn)
- Si vous avez une insuffisance cardiaque sévère
- si vous allez subir prochainement une chirurgie cardiaque

Si un de ces cas vous concerne, l'injection ne vous sera pas faite. **Avertissez immédiatement votre médecin ou votre infirmière.**

### **Faites attention avec Dynastat**

Certains patients auront besoin d'une surveillance particulière de leur médecin quand Dynastat leur est administré.

**Assurez-vous que votre médecin sait**, avant de vous administrer Dynastat ...

- **Si vous avez présenté un ulcère, une hémorragie ou une perforation du tractus gastro-intestinal**
- **Si vous prenez de l'acide acétylsalicylique ou d'autres AINS** (par exemple de l'ibuprofène)
- **Si vous avez une insuffisance cardiaque, une maladie cardiaque ischémique, une maladie vasculaire périphérique, une pression sanguine élevée ou si vous avez eu un accident vasculaire cérébral**
- **Si vous prenez des médicaments anti-agrégants plaquettaires** (par exemple acide acétylsalicylique)
- **Si vous avez une rétention d'eau** (*œdème*)
- **Si vous avez une maladie du foie ou des reins**
- **Si vous êtes déshydraté** – cela peut être le cas si vous avez eu une diarrhée ou des vomissements (se sentir nauséux) ou si vous n'avez pas pu boire
- **Si vous avez une infection** car il peut cacher une fièvre (qui est le signe d'une infection)
- **Si vous prenez des médicaments destinés à réduire la coagulation sanguine** (par exemple la warfarine)
- **Si vous envisagez de devenir enceinte**

### **Grossesse et allaitement**

- **Si vous êtes enceinte**, informez votre médecin, car Dynastat peut ne pas vous convenir. Dynastat ne doit pas vous être administré dans les trois derniers mois de votre grossesse.
- **Si vous allaitez**, vous ne devez pas recevoir de Dynastat. Demandez conseil à votre médecin : il peut être préférable d'arrêter l'allaitement pour recevoir les injections.

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Si l'injection vous fait ressentir un étourdissement ou une fatigue, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines avant de vous sentir mieux à nouveau.

### **Autres médicaments et Dynastat**

**Veillez indiquer à votre médecin ou à votre infirmière si vous prenez ou avez pris récemment** (dans la semaine précédente) **un autre médicament** - même s'il s'agit d'un

médicament que vous avez acheté sans ordonnance. Les médicaments peuvent parfois interagir entre eux. Votre médecin pourra diminuer la posologie de Dynastat ou des autres médicaments, ou vous pourrez avoir besoin de prendre un médicament différent. Il est particulièrement important d'indiquer :

- L'acide acétylsalicylique ou les autres médicaments anti-inflammatoires
- Le fluconazole – utilisé contre les infections fongiques
- Les IEC (Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion) – utilisés lorsque la pression sanguine est élevée et lors de problèmes cardiaques
- La ciclosporine ou le tacrolimus – utilisés après une greffe
- La warfarine – ou autres médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins
- Le lithium – utilisé pour traiter la dépression
- La rifampicine – utilisée contre les infections bactériennes
- Les anti-arythmiques – utilisés pour traiter les battements cardiaques irréguliers
- La phénytoïne ou la carbamazépine - utilisées dans l'épilepsie
- La théophylline - utilisée dans l'asthme
- Le méthotrexate - utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde ou en oncologie
- Les antidépresseurs - utilisés pour traiter la dépression
- Les neuroleptiques - utilisés pour le traitement des psychoses

Dynastat peut être utilisé en association avec de faibles doses d'acide acétylsalicylique.

### **3. COMMENT EST EFFECTUEE L'INJECTION**

Dynastat vous sera administré par un médecin ou une infirmière. Ils dissoudront la poudre avant de vous faire l'injection, et vous injecteront la solution dans une veine ou dans un muscle. Dynastat ne vous sera administré que sur de courtes périodes, et uniquement pour le soulagement de la douleur.

**S'il y a des particules** dans la solution injectable ou si la couleur de la poudre ou de la solution a changé, le produit ne sera pas utilisé.

**La dose initiale usuelle est de 40 mg.**

Vous pourrez recevoir une autre dose - soit de 20 mg soit de 40 mg – 6 à 12 heures après la première.

**Vous ne recevrez pas plus de 80 mg par 24 heures.**

**Certains patients pourront recevoir des doses plus faibles :**

- les patients ayant des problèmes de foie
- les patients de plus de 65 ans et qui ont un poids inférieur à 50 kg
- les patients prenant du fluconazole.

**Les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans ne recevront pas de Dynastat.**

Les patients âgés de plus de 18 ans recevront la dose pour adulte.

### **4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS**

Certains patients recevant Dynastat sont susceptibles de présenter des effets indésirables. Si vous remarquez un des effets suivants ou d'autres effets non mentionnés dans cette notice, **veuillez en informer un médecin ou une infirmière, certains de ces effets pouvant être suffisamment graves pour nécessiter un recours médical immédiat.**

**Effets fréquents**

**Ces effets peuvent affecter 1 à 10 patients sur 100**

- La pression sanguine peut être augmentée ou diminuée
- Vous pouvez ressentir des douleurs dans le dos
- Les chevilles, les jambes et les pieds peuvent gonfler (rétention d'eau)
- Vous pouvez sentir des engourdissements
- Vous pouvez avoir mal à l'estomac, des difficultés à digérer, des ballonnements et des flatulences
- Des analyses peuvent montrer une activité anormale du rein
- Vous pouvez vous sentir agité ou avoir des difficultés à dormir
- Il existe un risque d'anémie
- Vous pouvez avoir mal à la gorge ou des difficultés à respirer
- Votre peau peut vous démanger
- Vous pouvez avoir du mal à uriner
- Alvéolite (douleur et inflammation après extraction dentaire)

**> Si vous ressentez un de ces effets, avertissez votre médecin ou votre infirmière.**

**Effets peu fréquents**

**Ces effets peuvent affecter moins d'1 patient sur 100**

- Aggravation de l'augmentation de la tension artérielle
- Ulcères dans le système digestif
- Le cœur peut battre plus lentement
- Des analyses sanguines peuvent montrer une activité anormale du foie
- Vous pouvez avoir des bleus plus facilement (ou avoir une diminution du nombre de plaquettes sanguines)
- Les plaies chirurgicales peuvent s'infecter
- Il existe un risque d'accident vasculaire cérébral

**> Si vous ressentez un de ces effets, avertissez votre médecin ou votre infirmière.**

**Effets rares**

**Ces effets peuvent affecter moins d'1 patient sur 1 000**

- Eruption cutanée ou ulcération sur toute partie de votre corps (par exemple : peau, bouche, yeux, visage, lèvres ou langue), ou tout autre signe de réactions allergiques telles que éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres et de la langue, respiration sifflante, difficultés à respirer ou à avaler
- Gonflement de la peau, formation de cloques ou desquamation de la peau
- L'apparition des réactions cutanées peut se produire à n'importe quel moment mais apparaît le plus souvent au cours des deux premières semaines de traitement ; le taux d'apparition de ces effets semble être plus élevé pour le valdécoxib en comparaison aux autres inhibiteurs de la COX-2.
- Insuffisance rénale aiguë
- Insuffisance cardiaque, accident cardiaque
- Hépatite (inflammation du foie)

**> Si vous ressentez un de ces effets, avertissez immédiatement votre médecin ou votre infirmière.**

## **5. COMMENT CONSERVER Dynastat**

**Pour la Section 5, voir au dos.**

Il n'y a pas de précautions particulières de conservation.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Le produit ne doit pas être utilisé après la date d'expiration figurant sur l'étiquette.



Votre médecin utilisera Dynastat dès que possible après le mélange de la poudre avec le solvant.

**S'il y a des particules** dans la solution injectable ou si la couleur de la poudre ou de la solution a changé, la solution ne sera pas utilisée.

## 6. OTHER INFORMATION

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

### **België /Belgique / Belgien**

Pfizer S.A./ N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

### **Česká republika**

Pfizer s.r.o.  
Tel: +420-283-004-111

### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

### **Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)721 61 01 90 00

### **Eesti**

Pfizer H.C.P. Corporation Eesti  
Tel: +372 6 405 328

### **Ελλάδα**

Pfizer Hellas A.E.  
Τηλ: +30 210 7517981-3

### **España**

Pfizer S.A.  
Tel: +34 91 490 99 00

### **France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

### **Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +353 1800 633 363

### **Ísland**

PharmaNor hf.  
Tel: + 354 535 7000

### **Italia**

Pfizer Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

### **Κύπρος**

Geo. Pavlides & Araouzos Ltd,  
Τηλ: +35722818087

### **Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: +371 70 35 775

### **Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

### **Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel.: + 36 1 488 37 00

### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd.  
Tel: +356 21 22 01 74

### **Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 42 00

### **Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

### **Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

### **Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.,  
Tel.: +48 22 549 38 00

### **Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

### **Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: + 386/1/52 11 400

### **Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-5941 8500

### **Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

### **Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 519 062 00

### **United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1737 331111

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}**

## 7. INFORMATIONS DESTINEES AUX PROFESSIONNELS DE SANTE

**L'administration se fait par voie intramusculaire (IM) ou intraveineuse (IV).** L'injection IM doit être faite lentement et profondément dans le muscle et l'injection en bolus peut être donnée rapidement et directement dans la veine ou dans la tubulure d'une perfusion.

### **Solvant de reconstitution**

**Ce médicament ne doit pas être mélangé** à d'autres médicaments et doit être uniquement reconstitué avec :

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

Utiliser une solution pour injection de Ringer-Lactate ou de glucose 50 g/l (50 %) dans une solution de Ringer-Lactate pour injection pour reconstitution va faire précipiter le parécoxib de la solution et de ce fait n'est **pas** recommandé.

Utiliser de l'eau pour préparation injectable pour reconstitution n'est **pas** recommandé, la solution résultante n'étant pas isotonique.

### **Procédé de reconstitution :**

**Utiliser une méthode de reconstitution aseptique pour reconstituer le parécoxib lyophilisé (sous forme de parécoxib sodium).**

*Flacon de 20 mg* : enlever la capsule jaune pour exposer la partie centrale du bouchon en caoutchouc du flacon de parécoxib 20 mg. Retirer à l'aide d'une aiguille et d'une seringue stériles 1 ml d'un solvant adapté et insérer l'aiguille à travers la partie centrale du bouchon en caoutchouc transférant le solvant dans le flacon de parécoxib 20 mg.

**Dissoudre complètement la poudre** en agitant doucement par rotation et vérifier le produit reconstitué avant l'utilisation.

**La solution ne doit pas être utilisée** si elle est décolorée ou trouble ou si des particules sont observées.

**La totalité du contenu doit être retirée pour une administration unique.**

### **Compatibilité des solutions avec les tubulures de perfusion :**

Ne pas injecter Dynastat dans une tubulure IV délivrant tout autre médicament. La tubulure IV doit être rincée de façon appropriée avant et après l'injection de Dynastat avec une solution de compatibilité connue.

**Après reconstitution** avec des solvants adaptés, Dynastat peut être injecté dans des tubulures de perfusion délivrant uniquement :

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

L'injection dans une tubulure IV délivrant du glucose 50 g/l (5 %) dans une solution de Ringer-Lactate pour injection ou d'autres lipides pour injection IV non listés dans ce paragraphe n'est **pas** recommandé car il peut causer une précipitation dans la solution.

**La solution est exclusivement à usage unique et ne doit pas être conservée au réfrigérateur ou au congélateur.**

## NOTICE

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant que ce médicament ne vous soit administré.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

### Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Dynastat et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Dynastat ne vous soit administré
3. Comment est effectuée l'injection
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Dynastat
6. Informations supplémentaires
7. Informations destinées aux Professionnels de Santé

**Dynastat** 40 mg, poudre pour solution injectable

**La substance active** de Dynastat est le parécoxib, 40 mg/flacon (sous forme de parécoxib sodium : 42,36 mg). Après reconstitution, la concentration finale de parécoxib est de 20 mg/ml.

**Les autres composants** sont le phosphate de sodium dibasique heptahydraté ; l'acide phosphorique et/ou l'hydroxyde de sodium peuvent avoir été ajoutés pour ajuster le pH.

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché** : Pharmacia Europe EEIG- Sandwich – Kent - CT13 9NJ -Royaume-Uni

**Fabricant** : Pharmacia Limited, Whalton Road, Morpeth, Northumberland NE61 3YA, Royaume-Uni.

## 1. QU'EST-CE QUE Dynastat ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Dynastat est une poudre pour solution injectable. Il est fourni en boîtes contenant 10 flacons de verre.

**Dynastat est utilisé pour le traitement de la douleur.** L'injection est faite par un médecin ou une infirmière, habituellement dans un hôpital ou une clinique, par exemple après une opération. Il appartient à la famille des médicaments appelés inhibiteurs de la COX-2 (abréviation pour *inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2*).

La douleur et le gonflement sont parfois causés par des substances produites par l'organisme appelées *prostaglandines*. Dynastat agit en réduisant la quantité de ces prostaglandines. Il existe d'autres prostaglandines qui protègent la paroi de l'estomac ou jouent un rôle dans la coagulation du sang ; Dynastat n'agit pas sur ces dernières.

## 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT QUE Dynastat NE VOUS SOIT ADMINISTRE

**Dynastat ne vous sera pas administré...**

- Si vous êtes hypersensible (allergique) au parécoxib ou à l'un des autres composants de Dynastat

- Si vous avez présenté une réaction allergique à un groupe de médicaments appelés "sulfamides" (par exemple, certains antibiotiques utilisés pour traiter des infections)
- Si vous avez un ulcère gastrique ou intestinal ou une hémorragie gastro-intestinale
- Si vous avez présenté une réaction allergique à l'acide acétylsalicylique (aspirine) ou à tout autre AINS (ibuprofène, par exemple) ou à des inhibiteurs de la COX-2. Les réactions peuvent comprendre des sifflements respiratoires (bronchospasme), le nez fortement bouché, des démangeaisons, une éruption ou un gonflement du visage, des lèvres ou de la langue, d'autres réactions allergiques ou des polypes dans le nez après avoir pris ces médicaments
- Si vous êtes enceinte de plus de 6 mois
- Si vous allaitez
- Si vous avez une maladie sévère du foie
- Si vous avez une inflammation des intestins (colite ulcéreuse ou maladie de Crohn)
- Si vous avez une insuffisance cardiaque sévère
- si vous allez subir prochainement une chirurgie cardiaque

Si un de ces cas vous concerne, l'injection ne vous sera pas faite. **Avertissez immédiatement votre médecin ou votre infirmière.**

### **Faites attention avec Dynastat**

Certains patients auront besoin d'une surveillance particulière de leur médecin quand Dynastat leur est administré.

**Assurez-vous que votre médecin sait**, avant de vous administrer Dynastat ...

- **Si vous avez présenté un ulcère, une hémorragie ou une perforation du tractus gastro-intestinal**
- **Si vous prenez de l'acide acétylsalicylique ou d'autres AINS** (par exemple de l'ibuprofène)
- **Si vous avez une insuffisance cardiaque, une maladie cardiaque ischémique, une maladie vasculaire périphérique, une pression sanguine élevée ou si vous avez eu un accident vasculaire cérébral**
- **Si vous prenez des médicaments anti-agrégants plaquettaires** (par exemple acide acétylsalicylique)
- **Si vous avez une rétention d'eau** (*œdème*)
- **Si vous avez une maladie du foie ou des reins**
- **Si vous êtes déshydraté** – cela peut être le cas si vous avez eu une diarrhée ou des vomissements (se sentir nauséux) ou si vous n'avez pas pu boire
- **Si vous avez une infection** car il peut cacher une fièvre (qui est le signe d'une infection)
- **Si vous prenez des médicaments destinés à réduire la coagulation sanguine** (par exemple la warfarine)
- **Si vous envisagez de devenir enceinte**

### **Grossesse et allaitement**

- **Si vous êtes enceinte**, informez votre médecin, car Dynastat peut ne pas vous convenir. Dynastat ne doit pas vous être administré dans les trois derniers mois de votre grossesse.
- **Si vous allaitez**, vous ne devez pas recevoir de Dynastat. Demandez conseil à votre médecin : il peut être préférable d'arrêter l'allaitement pour recevoir les injections.

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Si l'injection vous fait ressentir un étourdissement ou une fatigue, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines avant de vous sentir mieux à nouveau.

### **Autres médicaments et Dynastat**

**Veillez indiquer à votre médecin ou à votre infirmière si vous prenez ou avez pris récemment** (dans la semaine précédente) **un autre médicament** - même s'il s'agit d'un médicament que vous avez acheté sans ordonnance. Les médicaments peuvent parfois interagir entre eux. Votre médecin pourra diminuer la posologie de Dynastat ou des autres médicaments, ou vous pourrez avoir besoin de prendre un médicament différent. Il est particulièrement important d'indiquer :

- L'acide acétylsalicylique ou les autres médicaments anti-inflammatoires
- Le fluconazole – utilisé contre les infections fongiques
- Les IEC (Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion) – utilisés lorsque la pression sanguine est élevée et lors de problèmes cardiaques
- La ciclosporine ou le tacrolimus – utilisés après une greffe
- La warfarine – ou autres médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins
- Le lithium – utilisé pour traiter la dépression
- La rifampicine – utilisée contre les infections bactériennes
- Les anti-arythmiques – utilisés pour traiter les battements cardiaques irréguliers
- La phénytoïne ou la carbamazépine - utilisées dans l'épilepsie
- La théophylline - utilisée dans l'asthme
- Le méthotrexate - utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde ou en oncologie
- Les antidépresseurs - utilisés pour traiter la dépression
- Les neuroleptiques - utilisés pour le traitement des psychoses

Dynastat peut être utilisé en association avec de faibles doses d'acide acétylsalicylique.

### **3. COMMENT EST EFFECTUEE L'INJECTION**

Dynastat vous sera administré par un médecin ou une infirmière. Ils dissoudront la poudre avant de vous faire l'injection, et vous injecteront la solution dans une veine ou dans un muscle. Dynastat ne vous sera administré que sur de courtes périodes, et uniquement pour le soulagement de la douleur.

**S'il y a des particules** dans la solution injectable ou si la couleur de la poudre ou de la solution a changé, le produit ne sera pas utilisé.

**La dose initiale usuelle est de 40 mg.**

Vous pourrez recevoir une autre dose - soit de 20 mg soit de 40 mg – 6 à 12 heures après la première.

**Vous ne recevrez pas plus de 80 mg par 24 heures.**

**Certains patients pourront recevoir des doses plus faibles :**

- les patients ayant des problèmes de foie
- les patients de plus de 65 ans et qui ont un poids inférieur à 50 kg
- les patients prenant du fluconazole.

**Les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans ne recevront pas de Dynastat.** Les patients âgés de plus de 18 ans recevront la dose pour adulte.

### **4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS**

Certains patients recevant Dynastat sont susceptibles de présenter des effets indésirables. Si vous remarquez un des effets suivants ou d'autres effets non mentionnés dans cette notice, **veuillez en informer un médecin ou une infirmière, certains de ces effets pouvant être suffisamment graves pour nécessiter un recours médical immédiat.**

### **Effets fréquents**

#### ***Ces effets peuvent affecter 1 à 10 patients sur 100***

- La pression sanguine peut être augmentée ou diminuée
- Vous pouvez ressentir des douleurs dans le dos
- Les chevilles, les jambes et les pieds peuvent gonfler (rétention d'eau)
- Vous pouvez sentir des engourdissements
- Vous pouvez avoir mal à l'estomac, des difficultés à digérer, des ballonnements et des flatulences
- Des analyses peuvent montrer une activité anormale du rein
- Vous pouvez vous sentir agité ou avoir des difficultés à dormir
- Il existe un risque d'anémie
- Vous pouvez avoir mal à la gorge ou des difficultés à respirer
- Votre peau peut vous démanger
- Vous pouvez avoir du mal à uriner
- Alvéolite (douleur et inflammation après extraction dentaire)

**> Si vous ressentez un de ces effets, avertissez votre médecin ou votre infirmière.**

### **Effets peu fréquents**

#### ***Ces effets peuvent affecter moins d'1 patient sur 100***

- Aggravation de l'augmentation de la tension artérielle
- Ulcères dans le système digestif
- Le cœur peut battre plus lentement
- Des analyses sanguines peuvent montrer une activité anormale du foie
- Vous pouvez avoir des bleus plus facilement (ou avoir une diminution du nombre de plaquettes sanguines)
- Les plaies chirurgicales peuvent s'infecter
- Il existe un risque d'accident vasculaire cérébral

**> Si vous ressentez un de ces effets, avertissez votre médecin ou votre infirmière.**

### **Effets rares**

#### ***Ces effets peuvent affecter moins d'1 patient sur 1 000***

- Eruption cutanée ou ulcération sur toute partie de votre corps (par exemple : peau, bouche, yeux, visage, lèvres ou langue) ou tout autre signe de réactions allergiques telles que éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres et de la langue, respiration sifflante, difficultés à respirer ou à avaler
- Gonflement de la peau, formation de cloques ou desquamation de la peau
- L'apparition des réactions cutanées peut se produire à n'importe quel moment mais apparaît le plus souvent au cours des deux premières semaines de traitement ; le taux d'apparition de ces effets semble être plus élevé pour le valdécoxib en comparaison aux autres inhibiteurs de la COX-2.
- Insuffisance rénale aiguë
- Insuffisance cardiaque, accident cardiaque
- Hépatite (inflammation du foie)

**> Si vous ressentez un de ces effets, avertissez immédiatement votre médecin ou votre infirmière.**

## **5. COMMENT CONSERVER Dynastat**

**Pour la Section 5, voir au dos.**

Il n'y a pas de précautions particulières de conservation.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Le produit ne doit pas être utilisé après la date d'expiration figurant sur l'étiquette.



Votre médecin utilisera Dynastat dès que possible après le mélange de la poudre avec le solvant.

**S'il y a des particules** dans la solution injectable ou si la couleur de la poudre ou de la solution a changé, la solution ne sera pas utilisée.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

### **België /Belgique / Belgien**

Pfizer S.A./ N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

### **Česká republika**

Pfizer s.r.o.

Tel: +420-283-004-111

### **Danmark**

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

### **Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)721 61 01 90 00

### **Eesti**

Pfizer H.C.P. Corporation Eesti

Tel: +372 6 405 328

### **Ελλάδα**

Pfizer Hellas A.E.

Τηλ: +30 210 7517981-3

### **España**

Pfizer S.A.

Tel: +34 91 490 99 00

### **France**

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

### **Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: +353 1800 633 363

### **Ísland**

PharmaNor hf.

Tel: + 354 535 7000

### **Italia**

Pfizer Italia S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

### **Κύπρος**

Geo. Pavlides & Araouzos Ltd,

Τηλ: +35722818087

### **Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 70 35 775

### **Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

### **Magyarország**

Pfizer Kft.

Tel.: + 36 1 488 37 00

### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel: +356 21 22 01 74

### **Nederland**

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 42 00

### **Norge**

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

### **Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

### **Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 549 38 00

### **Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

### **Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386/1/52 11 400

### **Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-5941 8500

### **Suomi/Finland**

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

### **Sverige**

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 519 062 00

### **United Kingdom**

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1737 331111

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}**

<-----

## 7. INFORMATIONS DESTINEES AUX PROFESSIONNELS DE SANTE

**L'administration se fait par voie intramusculaire (IM) ou intraveineuse (IV).** L'injection IM doit être faite lentement et profondément dans le muscle et l'injection en bolus peut être donnée rapidement et directement dans la veine ou dans la tubulure d'une perfusion.

**Solvants de reconstitution :**

**Ce médicament ne doit pas être mélangé** à d'autres médicaments et doit être uniquement reconstitué avec :

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

Utiliser une solution pour injection de Ringer-Lactate ou de glucose 50 g/l (50 %) dans une solution de Ringer-Lactate pour injection pour reconstitution va faire précipiter le parécoxib de la solution et de ce fait n'est **pas** recommandé.

Utiliser de l'eau pour préparation injectable pour reconstitution n'est **pas** recommandé, la solution résultante n'étant pas isotonique.

**Procédé de reconstitution :**

**Utiliser une méthode de reconstitution aseptique pour reconstituer le parécoxib lyophilisé (sous forme de parécoxib sodium).**

*Flacon de 40 mg :* enlever la capsule pourpre pour exposer la partie centrale du bouchon en caoutchouc du flacon de parécoxib 40 mg. Retirer à l'aide d'une aiguille et d'une seringue stériles 2 ml d'un solvant adapté et insérer l'aiguille à travers la partie centrale du bouchon en caoutchouc transférant le solvant dans le flacon de parécoxib 40 mg.

**Dissoudre complètement la poudre** en agitant doucement par rotation et vérifier le produit reconstitué avant l'utilisation.

**La solution ne doit pas être utilisée** si elle est décolorée ou trouble ou si des particules sont observées.

**La totalité du contenu doit être retirée pour une administration unique.**

**Compatibilité des solutions avec les tubulures de perfusion :**

Ne pas injecter Dynastat dans une tubulure IV délivrant tout autre médicament. La tubulure IV doit être rincée de façon appropriée avant et après l'injection de Dynastat avec une solution de compatibilité connue.

**Après reconstitution** avec des solvants adaptés, Dynastat peut être injecté dans des tubulures de perfusion délivrant uniquement :

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

L'injection dans une tubulure IV délivrant du glucose 50 g/l (5 %) dans une solution de Ringer-Lactate pour injection ou d'autres lipides pour injection IV non listés dans ce paragraphe n'est **pas** recommandé car il peut causer une précipitation dans la solution.

**La solution est exclusivement à usage unique et ne doit pas être conservée au réfrigérateur ou au congélateur.**