



Dynastat 40 mg
Parecoxib

Poudre pour solution injectable, B/10 FI

Date: 07/2018, V0.03

Marché de référence: Union Européenne

Tunisie

Mention Légale Longue

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dynastat 40 mg poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 40 mg de parécoxib (sous forme de 42,36 mg de parécoxib sodium). Après reconstitution, la concentration en parécoxib est de 20 mg/ml. 2 ml de solution reconstituée contiennent 40 mg de parécoxib.

Excipient à effet notoire ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose.

Après reconstitution avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), Dynastat contient approximativement 0,44 mmol de sodium par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable (poudre pour injection).

Poudre blanche à blanchâtre

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement à court terme des douleurs post-opératoires.

La décision de prescrire un inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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.

Le risque cardio-vasculaire lié aux inhibiteurs spécifiques de cyclo-oxygénase-2 (COX-2) pouvant augmenter avec la dose et la durée d'utilisation, il convient d'administrer le traitement pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes et à la dose la plus faible possible.

L'expérience clinique pour des traitements par Dynastat de plus de 3 jours est limitée (voir rubrique 5.1).

Utilisation concomitante avec les analgésiques opioïdes

Les analgésiques opioïdes peuvent être utilisés en même temps que le parécoxib en suivant la posologie indiquée dans le paragraphe ci-dessus. Lors de toutes les évaluations cliniques, le parécoxib a été administré à intervalles fixes, tandis que les opiacés ont été administrés à la demande.

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est généralement requise pour les sujets âgés (≥ 65 ans). Cependant, chez les sujets âgés dont le poids corporel est inférieur à 50 kg, le traitement doit être initié à la moitié de la dose usuelle recommandée de Dynastat et la dose maximale journalière doit être réduite à 40 mg (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Il n'existe pas de données cliniques chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh ≥ 10), en conséquence l'utilisation est contre-indiquée chez ces patients (voir rubriques 4.3

et 5.2). Aucune adaptation posologique n'est généralement requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh 5-6). Dynastat doit être administré avec précaution, à la moitié de la dose usuelle recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7-9) et la dose maximale journalière devra être réduite à 40 mg.

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou qui pourraient être prédisposés à des rétentions liquidiennes, le parécoxib doit être initié à la dose la plus faible recommandée (20 mg) et la fonction rénale des patients doit être étroitement surveillée (voir rubriques 4.4 et 5.2). 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).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du parécoxib chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation du parécoxib n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Mode d'administration

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. Pour les instructions pour la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Il peut apparaître une précipitation lorsque Dynastat est associé en solution avec d'autres médicaments et de ce fait Dynastat ne doit pas être mélangé avec un autre médicament, aussi bien pendant la reconstitution que pendant l'injection. Chez les patients dont une même tubulure de perfusion est utilisée pour injecter un autre médicament, celle-ci doit être rincée avant et après l'injection de Dynastat avec une solution de compatibilité connue.

Après reconstitution avec les solvants appropriés, Dynastat ne peut **uniquement** être injecté par voie IV ou IM, ou dans des tubulures de perfusion qu'avec les produits suivants:

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

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients (mentionnés à la rubrique 6.1 Liste des excipients).

Antécédents de réactions allergiques médicamenteuses graves de tout type, en particulier de réactions cutanées telles que syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème polymorphe ou patients souffrant d'hypersensibilité connue aux sulfamides (voir rubriques 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 de Quincke, 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 (voir rubriques 4.6 et 5.3).

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

Maladie inflammatoire de l'intestin.

Insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-IV).

Traitement de la douleur post-opératoire après pontage coronaire (voir rubriques 4.8 et 5.1).

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dynastat a été étudié en chirurgie dentaire, orthopédique, gynécologique (principalement hystérectomie) et après pontage coronarien. Il y a des données limitées dans les autres types de chirurgie, par exemple gastro-intestinale ou urologique (voir rubrique 5.1).

Les modes d'administration autres que IV ou IM (par exemple intra-articulaire ou intrathécal) n'ont pas été étudiés et ne doivent pas être utilisés.

En raison de la possibilité d'effets indésirables accrus à des doses relativement élevées liés à l'utilisation de parécoxib, d'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, en cas d'inefficacité, d'autres options thérapeutiques devront être envisagées (voir rubrique 4.2). L'expérience clinique d'un traitement de plus de 3 jours avec Dynastat est limitée (voir rubrique 5.1).

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, et par conséquent il peut être considéré comme essentiellement sans sodium.

Au cours du traitement, en cas d'atteinte d'un des organes mentionnés ci-dessous, les mesures appropriées doivent être prises et l'arrêt du traitement envisagé.

Effets cardiovasculaires

Les inhibiteurs de la COX-2 ont été associés à un risque accru d'effets cardiovasculaires et thrombotiques lors d'un traitement au long cours. Ni l'ampleur exacte du risque associé à une dose unique, ni la durée précise du traitement associée à l'augmentation du risque n'ont été déterminées.

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

Des mesures appropriées seront prises et l'arrêt du traitement par le parécoxib doit être envisagé s'il existe une preuve clinique de détérioration symptomatique de l'état de ces patients. Dynastat n'a pas été étudié dans les protocoles de revascularisation cardiovasculaire autres que ceux utilisés lors de pontages coronariens. Des études cliniques effectuées dans d'autres types de chirurgie que le pontage coronarien ont inclus des patients avec un score ASA (American Society of Anaesthesiology) de I-III seulement.

Acide acétylsalicylique et autres AINS

En raison de leur absence d'effets anti-plaquettaires, les inhibiteurs de la COX-2 ne peuvent se substituer à l'acide acétylsalicylique dans la prévention des maladies cardiovasculaires thromboemboliques. Par conséquent, les traitements anti-agrégants plaquettaires ne doivent pas être arrêtés (voir rubrique 5.1). Des précautions doivent être prises lors de l'administration concomitante de Dynastat avec la warfarine ou avec d'autres anticoagulants oraux (voir rubrique 4.5). L'utilisation concomitante de parécoxib et d'un AINS autre que l'aspirine doit être évitée.

Dynastat peut masquer une fièvre et d'autres signes d'inflammation (voir rubrique 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 (voir rubrique 5.3). Un suivi attentif de la suture devra être effectué chez les patients opérés recevant Dynastat afin de surveiller les signes d'infection.

Effets gastro-intestinaux

Des complications gastro-intestinales (GI) hautes [perforations, ulcères ou hémorragies (PUH)], parfois fatales, ont été observées chez des patients traités par parécoxib. La prudence sera de rigueur lors du traitement des patients les plus à risque de développer une complication gastro-intestinale avec les AINS : les sujets âgés, les patients également traités par d'autres AINS ou de l'acide acétylsalicylique, par des glucocorticoïdes, par des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les patients consommant de l'alcool, ou les patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale tels qu'ulcère et hémorragie. Il existe une majoration du risque d'effets indésirables gastro-intestinaux (ulcération gastro-intestinale ou autres complications gastro-intestinales) lorsque le parécoxib est utilisé en association avec l'acide acétylsalicylique (même à de faibles posologies).

Réactions cutanées

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des érythèmes polymorphes, des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson, ont été rapportées depuis sa commercialisation chez des patients recevant du parécoxib.

De plus, des cas de nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) d'évolution fatale ont été rapportés chez des patients recevant du valdécoxib (métabolite actif du parécoxib) depuis sa commercialisation et ne peuvent être exclus pour le parécoxib (voir rubrique 4.8). Le risque de survenue de ces effets semble être le plus élevé en début de traitement, l'apparition de ces effets se situant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement.

Des mesures appropriées, par exemple consultations supplémentaires, devront être prises par le médecin afin de surveiller toute réaction cutanée grave sous traitement. Les patients doivent être avertis de rapporter immédiatement tout événement cutané nouveau à leur médecin.

Le parécoxib doit être arrêté dès les premiers signes de rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité. Les réactions cutanées graves sont connues pour apparaître avec les AINS, incluant les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, aussi bien qu'avec d'autres médicaments. Cependant, le nombre d'événements cutanés graves rapportés semble être plus élevé pour le valdécoxib (métabolite actif du parécoxib) que pour les autres inhibiteurs sélectifs de la COX-2. Les patients présentant des antécédents d'allergie aux sulfamides peuvent être sujets à un risque accru de réactions cutanées (voir rubrique 4.3). Les patients sans antécédent d'allergie aux sulfamides peuvent également présenter un risque de réactions cutanées graves.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie et œdème de Quincke) ont été rapportées lors de la commercialisation du valdécoxib et du parécoxib (voir rubrique 4.8). Certaines de ces réactions sont survenues chez des patients présentant des antécédents d'allergie aux sulfamides (voir rubrique 4.3). Le parécoxib devra être arrêté dès les premiers signes d'hypersensibilité.

Depuis la commercialisation, des cas d'hypotension sévère ont été rapportés juste après l'administration de parécoxib. Certains de ces cas sont survenus sans d'autres signes d'anaphylaxie. Le médecin doit être préparé à traiter une hypotension sévère.

Rétention hydrique, œdème, insuffisance rénale

Comme avec d'autres médicaments connus pour inhiber la synthèse des prostaglandines, une rétention hydrique et des œdèmes ont été observés chez des patients traités par le parécoxib. Par conséquent, le parécoxib devra être administré avec précaution chez les patients présentant une fonction cardiaque altérée, un œdème préexistant ou tout autre condition prédisposant à, ou aggravée par, une rétention hydrique, y compris les patients recevant un traitement diurétique ou présentant un risque d'hypovolémie. En cas de dégradation cliniquement significative de l'état du patient, des mesures appropriées, y compris une interruption du traitement par le parécoxib, doivent être prises.

Depuis la commercialisation, des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez les patients recevant du parécoxib (voir rubrique 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 (voir rubrique 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.

Hypertension

Comme tous les AINS, le parécoxib peut entraîner l'apparition d'une hypertension ou l'aggravation d'une hypertension préexistante, les deux pouvant augmenter l'incidence d'événements cardiovasculaires. Le parécoxib doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'hypertension. Une surveillance étroite de la pression artérielle au début du traitement par parécoxib puis au cours du traitement doit donc être effectuée. Si la pression sanguine augmente significativement, un autre traitement devra être envisagé.

Insuffisance hépatique

Dynastat devra être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7-9) (voir rubrique 4.2).

Utilisation avec des Anticoagulants Oraux

L'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants oraux augmente le risque de saignement. Les anticoagulants oraux comprennent les anticoagulants oraux de type warfarine/coumarine et les nouveaux anticoagulants oraux (par exemple apixaban, dabigatran et rivaroxaban) (voir rubrique 4.5).

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

Interactions pharmacodynamiques

Le traitement anticoagulant doit être surveillé, particulièrement pendant les premiers jours suivant l'instauration du traitement par Dynastat, chez les patients recevant de la warfarine ou d'autres anticoagulants, ces patients présentant un risque accru de complications hémorragiques. Pour cette raison, la prise d'anticoagulants oraux doit s'accompagner d'une étroite surveillance du taux de prothrombine et de l'INR des patients, principalement lors des premiers jours suivant l'initiation du traitement par parécoxib ou lors d'un changement de la posologie du parécoxib (voir rubrique 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 (≤ 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 (voir rubrique 5.1).

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

L'inhibition des prostaglandines par les AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2, est susceptible de diminuer l'effet des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), des antagonistes de l'angiotensine II, des bêtabloquants et des diurétiques. Cette interaction doit être prise en compte chez les patients recevant du parécoxib de manière concomitante avec des IEC, des antagonistes de l'angiotensine II, des bêtabloquants et des diurétiques.

Chez les patients âgés, les patients présentant une déplétion hydrique (y compris ceux sous traitement diurétique) ou les patients dont la fonction rénale est altérée, l'administration concomitante d'AINS, y

compris d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2, d'IEC ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, peut conduire à un risque accru d'altération de la fonction rénale, pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale aiguë. Ces effets sont généralement réversibles.

Par conséquent, l'administration concomitante de ces médicaments doit se faire avec prudence. Les patients doivent être bien hydratés et la nécessité de surveiller la fonction rénale devra être évaluée au début du traitement concomitant et de façon régulière par la suite.

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, due aux effets des AINS sur les prostaglandines rénales. La fonction rénale doit être surveillée quand le parécoxib et l'un de ces médicaments sont co-administrés.

Dynastat peut être co-administré avec les analgésiques opiacés. Au cours des essais cliniques, le recours quotidien aux opiacés à la demande a été significativement réduit lorsque le parécoxib était co-administré.

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 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 deux études d'interaction pharmacocinétique chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde et recevant chaque semaine une dose constante de méthotrexate (5 à 20 mg/semaine, en dose unique, par voie orale ou intramusculaire), le valdécoxib administré par voie orale (10 mg deux fois par jour ou 40 mg deux fois par jour) n'a eu que peu ou pas d'effet sur les concentrations plasmatiques du méthotrexate à l'état d'équilibre. Cependant, il est recommandé de faire preuve de prudence lorsque le méthotrexate est administré en même temps que des AINS, car l'administration d'AINS peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques de méthotrexate. Un suivi adéquat de la toxicité liée au méthotrexate doit être envisagé lors de l'association du parécoxib et du méthotrexate.

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 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 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 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 était administré en pré-opératoire, aucune interaction pharmacodynamique n'a été observée chez les patients recevant le parécoxib et les anesthésiques inhalés : protoxyde d'azote et isoflurane (voir rubrique 5.1).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le parécoxib est susceptible d'être à l'origine d'effets délétères graves pour l'enfant lorsqu'il est administré pendant le dernier trimestre de la grossesse. En effet, Dynastat, comme tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, peut entraîner une fermeture prématurée du canal artériel ou une inertie utérine (voir rubriques 4.3, 5.1 et 5.3).

L'utilisation d'AINS pendant le deuxième ou le troisième trimestre de la grossesse, peut entraîner une atteinte fonctionnelle rénale chez le fœtus pouvant conduire à une réduction du volume du liquide amniotique ou un oligoamnios dans les cas graves. Ces effets peuvent survenir rapidement après l'initiation du traitement et sont généralement réversibles. Les femmes enceintes traitées par AINS doivent être étroitement surveillées pour le volume du liquide amniotique.

Dynastat est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3).

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation du parécoxib chez la femme enceinte ou pendant le travail. Toutefois, l'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet délétère sur la grossesse. Les résultats d'études épidémiologiques suggèrent un risque accru d'avortement spontané après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Chez l'animal, l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, dont le parécoxib, s'est avérée entraîner une augmentation des pertes pré-et post-implantatoires et de la mortalité embryon-fœtale (voir rubriques 5.1 et 5.3).

Dynastat ne doit pas être utilisé au cours du premier et du deuxième trimestre de la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

Allaitement

L'administration d'une dose unique de parécoxib à des femmes allaitant après une césarienne a entraîné le passage dans le lait maternel d'une quantité relativement faible de parécoxib et de son métabolite actif le valdécoxib, ce qui a entraîné l'administration d'une faible dose relative pour le nourrisson (environ 1% de la dose maternelle ajustée pour le poids). Dynastat ne devra pas être administré chez la femme qui allaite (voir rubriques 4.3).

Fertilité

Comme pour tout médicament inhibant la synthèse de cyclooxygénase/prostaglandine, l'utilisation de Dynastat n'est pas recommandée chez les femmes envisageant une grossesse (voir rubriques 4.3, 5.1 et 5.3).

En raison de leur mécanisme d'action, l'utilisation des AINS peut retarder ou empêcher la rupture des follicules ovariens, un processus qui a été associé à une infertilité réversible chez certaines femmes. Chez les femmes ayant des difficultés à concevoir ou qui subissent des examens pour un bilan d'infertilité, l'arrêt des AINS, y compris de Dynastat, doit être envisagé.

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

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

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquent pour Dynastat est la nausée. Les effets indésirables les plus graves arrivent peu fréquemment à rarement, et incluent des événements cardiovasculaires tels qu'un infarctus du myocarde et hypotension sévère, ainsi que des réactions d'hypersensibilité telles qu'anaphylaxie, angioedème et réactions cutanées sévères.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients ayant reçu du paracoxib (N = 5402) lors de 28 essais cliniques contrôlés versus placebo. Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation ont été inclus avec une « fréquence indéterminée » car la fréquence de ces effets ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant la classification MedDRA et par ordre décroissant de sévérité.

Fréquence des effets indésirables				
<i>Très fréquents</i> (≥ 1/10)	<i>Fréquents</i> (≥ 1/100 à < 1/10)	<i>Peu fréquents</i> (≥ 1/1000 à < 1/100)	<i>Rares</i> (≥ 1/10 000 à < 1/1000)	<i>Fréquence indéterminée</i>
<u>Infections et infestations</u>				
	Pharyngite, ostéite alvéolaire (alvéolite)	Drainage séreux anormal de la plaie sternale, infection de plaie		
<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>				
	Anémie postopératoire	Thrombocytopénie		
<u>Affections du système immunitaire</u>				
			Réaction anaphylactoïde	
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u>				
	Hypokaliémie	Hyperglycémie, anorexie		
<u>Affections psychiatriques</u>				
	Agitation, insomnie			
<u>Affections du système nerveux central et périphérique</u>				
	Hypoesthésie, étourdissement	Troubles vasculaires cérébraux		
<u>Affections de l'oreille et du labyrinthe</u>				
		Douleur auriculaire		

Fréquence des effets indésirables				
<u>Très fréquents</u> (≥ 1/10)	<u>Fréquents</u> (≥ 1/100 à < 1/10)	<u>Peu fréquents</u> (≥ 1/1000 à < 1/100)	<u>Rares</u> (≥ 1/10 000 à < 1/1000)	<u>Fréquence indéterminée</u>
<u>Affections cardiaques</u>				
		Infarctus du myocarde, bradycardie		Collapsus circulatoire, insuffisance cardiaque congestive, tachycardie
<u>Affections vasculaires (extracardiaques)</u>				
	Hypertension, hypotension	Hypertension (aggravation), hypotension orthostatique		
<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u>				
	Insuffisance respiratoire	Embolie pulmonaire		Dyspnée
<u>Affections gastro-intestinales</u>				
Nausée	Douleur abdominale, vomissement, constipation, dyspepsie, flatulences	Ulcération gastroduodénale, reflux gastro-œsophagien, bouche sèche, bruits gastro-intestinaux anormaux	Pancréatite, œsophagite, œdème de la bouche (gonflement péribuccal)	
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>				
	Prurit, hyperhidrose	Echymose, éruption cutanée, urticaire		Syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, dermatite exfoliative
<u>Affections musculosquelettiques et systémiques</u>				
	Douleurs dorsales	Arthralgie		
<u>Affections du rein et des voies urinaires</u>				
	Oligurie		Insuffisance rénale aiguë	Insuffisance rénale
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>				
	Oedèmes périphériques	Asthénie, douleur au site d'injection, réaction au site d'injection		Réactions d'hypersensibilité incluant anaphylaxie et œdème de Quincke
<u>Investigations</u>				
	Elévation de la créatinine sanguine	Elévation de la créatinine phosphokinase, élévation de la lactate déshydrogénase, élévation des ASAT, élévation des ALAT, élévation de l'urée sanguine		
<u>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</u>				
		Complications post-procédurales (peau)		

Description de certains effets indésirables

Des nécrolyses épidermiques toxiques ont été rapportées avec le valdécoxib lors de sa commercialisation (voir rubrique 4.4) et ne peuvent être exclues pour le parécoxib. De plus, 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.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le Centre National de Pharmacovigilance ou sécurité du médicament Pfizer Tunisie.

4.9 Surdosage

Les cas de surdosage rapportés avec le parécoxib ont été associés à des effets indésirables déjà décrits pour les doses recommandées de parécoxib.

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 : Antiinflammatoires et antirhumatismaux, Coxibs, 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.

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

Utilisation du parécoxib au-delà de 3 jours

La plupart des essais ont été conçus pour l'administration du parécoxib jusqu'à 3 jours. Les données issues de 3 essais contrôlés *versus* placebo et randomisés, au cours desquels les protocoles ont autorisé l'administration du traitement par parécoxib au-delà de 3 jours ont été combinées et analysées. Dans l'analyse combinée de 676 patients, 318 patients ont reçu le placebo et 358 patients ont reçu du

parécoxib. Parmi les patients traités par parécoxib, 317 patients ont reçu du parécoxib jusqu'à 4 jours, 32 patients jusqu'à 5 jours, tandis que seulement 8 patients ont été traités jusqu'à 6 jours et 1 patient pendant 7 jours ou plus. Parmi les patients recevant le placebo, 270 patients ont reçu le placebo jusqu'à 4 jours, 43 patients jusqu'à 5 jours, tandis que seulement 3 patients ont été traités jusqu'à 6 jours et 2 patients pendant 7 jours ou plus. Les caractéristiques démographiques des deux groupes étaient similaires. La durée moyenne (ET) du traitement a été de 4,1 (0,4) jours pour le parécoxib et de 4,2 (0,5) jours pour le placebo, l'intervalle a été de 4-7 jours pour le parécoxib et de 4-9 jours pour le placebo. La survenue d'effets indésirables chez les patients recevant du parécoxib pendant 4-7 jours (durée médiane de 4 jours) a été faible après le troisième jour de traitement et similaire à celle du placebo.

Effets d'épargne morphinique

Au cours d'une étude de chirurgie orthopédique et de chirurgie générale contrôlée contre placebo (n = 1 050), les patients ont reçu Dynastat à une dose parentérale initiale de 40 mg en IV, suivie par 20 mg deux fois par jour pendant au moins 72 heures, en plus des soins standards incluant la prise supplémentaire d'opiacés contrôlée par les patients. La réduction de l'utilisation d'opiacés avec le traitement par Dynastat les 2^e et 3^e jours a été de 7,2 mg et 2,8 mg (37 % et 28 % respectivement). Cette réduction de l'utilisation d'opiacés s'est accompagnée d'une diminution significative de l'inconfort lié aux symptômes dus aux opiacés rapportée par les patients. Un plus grand soulagement de la douleur a été démontré comparativement aux opiacés seuls. Des études supplémentaires réalisées dans d'autres contextes chirurgicaux ont permis de faire des observations similaires. On ne dispose pas de données indiquant un nombre global d'effets indésirables moins élevé lors de l'utilisation de parécoxib comparativement au placebo, lorsqu'administré en association avec les opiacés.

Etudes gastro-intestinales

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

Études de tolérance postopératoires après pontage coronaire

En complément de la notification spontanée des événements indésirables, un certain nombre d'événements, prédéterminés par un comité d'experts indépendant, ont été examinés dans deux études de tolérance contrôlées contre placebo. Dans ces études, les patients ont reçu du parécoxib pendant au moins 3 jours, suivi d'une administration orale de valdécoxib sur une durée totale de 10 à 14 jours. Tous les patients ont reçu les soins antalgiques standards au cours des études.

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

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

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

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

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

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

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

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

Etudes de tolérance en chirurgie générale

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

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

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

Etudes de la fonction plaquettaire

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

Biotransformation

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.

Elimination

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

Personnes âgées

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 (voir rubrique 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 (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

Insuffisance hépatique

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non 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 rapporté chez le rat.

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

Après administration de parécoxib 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 cancérogène du parécoxib n'a pas été évalué.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate disodique

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

6.2 Incompatibilités

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

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

L'utilisation d'une solution de Ringer-Lactate pour injection ou de glucose 50 mg/ml (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 n'est **pas** recommandée, la solution ainsi constituée n'étant pas isotonique.

Dynastat ne doit pas être injecté 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 (voir rubrique 6.6).

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

6.3 Durée de conservation

La durée de conservation de Dynastat avant reconstitution est de 3 ans.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution reconstituée, qui ne doit pas être mise au réfrigérateur ou congelée, a été démontrée jusqu'à 24 heures à 25°C. Par conséquent, la durée de conservation maximale à considérer pour le produit reconstitué est de 24 heures. Toutefois, à cause de l'importance du risque d'infection microbiologique pour les produits injectables, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement sauf en cas de reconstitution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après

reconstitution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas excéder 12 heures à 25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation avant reconstitution.

Pour les précautions particulières de conservation du médicament reconstitué voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Verre incolore de type I (5 ml) avec un bouchon en caoutchouc butyl scellé avec une capsule en aluminium recouverte d'une capsule en polypropylène pourpre.

Dynastat est disponible en conditionnement de 10 flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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 :

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

Procédé de reconstitution

Utiliser une technique aseptique pour la reconstitution du parécoxib lyophilisé (sous forme de parécoxib). 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, le liquide doit être une solution claire. 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 (voir rubrique 6.3) sinon il sera jeté.

Le produit reconstitué est isotonique.

Compatibilité des solutions avec les tubulures de perfusion

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

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

Pour usage unique seulement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

8063051

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25/11/2009
Date de dernier renouvellement : 25/11/2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

23 Juillet 2018

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I