

AVIS DE LA COMMISSION

4 septembre 2002

**DYNASTAT 20 mg et 40 mg, poudre pour solution injectable
B/10**

Laboratoires PHARMACIA SAS

parécoxib

Liste I

Date de l'AMM : 22 mars 2002

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

parécoxib

1.2. Originalité

Le parécoxib est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) inhibiteur sélectif de la Cox2 sous forme de prodrogue.

1.3. Indication

Traitement à court terme des douleurs post-opératoires.

1.4. Posologie

La dose recommandée est de 40 mg administré 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.

Sujets âgés, insuffisants hépatiques, insuffisants rénaux, enfants et adolescents, se référer au RCP.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

M	:	Muscle et squelette
01	:	Anti-inflammatoires et antirhumatismaux
AH	:	Coxib
04	:	parécoxib

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

kétoprofène, poudre pour solution injectable – PROFENID IV

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les médicaments injectables indiqués dans le traitement de la douleur post-opératoire.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

7 études cliniques ont été menées chez des patients de plus de 18 ans en postopératoire.

Les patients recevaient selon les études une dose unique et / ou répétée de :

- parécoxib 20 mg IV ou IM
- parécoxib 40 mg IV ou IM
- kétorolac 15, 30 mg ou 60 mg IV ou IM (n'est plus commercialisé en France depuis 1996 pour des raisons de tolérance)
- morphine 4 mg IV
- valdécoxib 40 mg par voie orale (non commercialisé en France)
- placebo

Critères de jugement :

- soulagement de la douleur et différence d'intensité de la douleur
- délai d'apparition du soulagement
- durée d'action analgésique
- délai avant la prise d'un médicament de recours

1) Prise unique

Prothèse de genou (N= 196)

	Temps médian		
	Soulagement perceptible de la douleur (min)	Délai d'apparition du soulagement (min)	Recours à une nouvelle médication
placebo (N=37)	13	31	1h48
morphine 4 mg IV (N=39)	11	15	2h07
kétorolac 30 mg IV (N=41)	11	12	4h35
parécoxib 20 mg IV (N=43)	19	27	3h09
parécoxib 40 mg IV (N=36)	11	11	5h10

Hystérectomie (N=198)

Le temps nécessaire pour le recours à une nouvelle médication est de 6h30 pour parécoxib 40 mg en IV, 6h10 pour parécoxib 20 mg en IV, de 6h pour kétorolac 30 mg IV, de 2h36 pour la morphine 4 mg IV et 1h50 pour placebo.

Chirurgie dentaire

Comparaison de l'intensité analgésique, du délai d'apparition du soulagement et la durée d'analgésie sous parécoxib 20 mg et 40 mg en IV ou IM, kétorolac 60 mg IM et placebo (IM ou IV) concernant l'efficacité

	Temps médian		
	Soulagement perceptible de la douleur (min)	Délai d'apparition du soulagement (min)	Recours à une nouvelle médication
placebo (N=50)			1h03
kétorolac 60 mg IM (N=50)	11	12	11h01
parécoxib 20 mg IM (N=50)	13	13	9h20
parécoxib 20 mg IV (N=50)	11	13	7h03
parécoxib 40 mg IM (N=50)	13	13	21h43
parécoxib 40 mg IV (N=50)	13	13	15h39

2) Prises multiples

prothèse de hanche (N=204)

Dans cette étude, les patients pouvaient recevoir des doses multiples mais l'évaluation n'a été menée que pour la première prise.

Résultats :

	Temps médian		
	Soulagement perceptible de la douleur (min)	Délai d'apparition du soulagement (min)	Recours à une nouvelle médication
Placebo (N=39)	19	35	3h01
morphine 4 mg IV (N=38)	8	10	3h20
kétorolac 15 mg IV (N=40)	14	15	6h14
parécoxib 20 mg IV (N=43)	11	12	6h53
parécoxib 40 mg IV (N=44)	10	10	7h48

Hystérectomie

Comparaison de l'activité analgésique et du temps pour un recours à une nouvelle médication entre parécoxib 20 mg et 40 mg en IV, kétorolac 30 mg IV, morphine 4 mg IV et placebo administrés en dose unique chez 208 malades, 88 d'entre eux recevant plusieurs doses. Seule l'évaluation concernant la première prise a été menée.

Résultats :

	Temps médian			Nombre de patients n'ayant pas recours à une nouvelle médication après 6 heures
	Soulagement perceptible de la douleur (min)	Délai d'apparition du soulagement (min)	Recours à une nouvelle médication	
placebo (N=45)	7	14	2h50	12
morphine 4 mg IV (N=40)	5	6	4h55	15
kétorolac 30 mg IV (N=42)	6	9	6h10	29
parécoxib 20 mg IV (N=40)	7	13	6h05	24
parécoxib 40 mg IV (N=41)	7	7	6h20	28

Conclusions :

L'activité analgésique de parécoxib 40 mg et parécoxib 20 mg par voie IM ou IV est supérieure à celle du placebo.

Quel que soit le type d'intervention chirurgicale, il n'y a pas de différence en termes de rapidité et durée d'action analgésique entre les groupes traités par parécoxib 20 mg et kétorolac 15 mg ainsi qu'entre les groupes traités par parécoxib 40 mg et kétorolac 30 mg.

En post-opératoire, l'effet analgésique de parécoxib 40 mg est supérieur à celui de la morphine 4 mg et comparable à celui observé avec le kétorolac 30 mg.

3) « *Epargne opiacée* »

Hystérectomie

Dans une étude concernant 216 femmes ayant subi une chirurgie gynécologique abdominale, la consommation totale de morphine sur 24 heures n'était pas différente entre les groupes traités par parécoxib 20 et 40 mg versus placebo.

Pontage coronarien

Evaluation :

- effet analgésique
- de la consommation de morphine
- de la sécurité

après administration à doses multiples de parécoxib 40 mg IV toutes les 12 heures pendant 72 heures puis de valdécoxib 40 mg voie orale pendant au minimum 11 jours (N=311) versus placebo (N=151) chez des patients ayant subi un pontage coronarien.

La consommation d'opiacés est plus faible dans le groupe parécoxib puis valdécoxib que dans le groupe placebo dans les 72 premières heures.

L'incidence des effets indésirables graves (accident vasculaire cérébral, dysfonction rénale, complication de la plaie sternale) est plus importante dans le groupe parécoxib/valdécoxib que dans le groupe placebo. Ils sont corrélés avec les facteurs de risque suivants : âge 65 ans, Index de Poids Corporel (BMI) 30 et antécédent d'accident vasculaire cérébral.

3.2. Effets indésirables

3.2.1 Tolérance globale

Les effets indésirables les plus fréquents sont des modifications de la pression artérielle, oedèmes périphériques, hypoesthésie, troubles gastro-intestinaux (dyspepsie, flatulence), augmentation de la créatinine, hypokaliémie, agitation, insomnie, anémie, troubles respiratoires (pharyngite, insuffisance respiratoire), prurit et oligurie.

3.2.2 Une étude endoscopique a été conduite chez 92 sujets sains, âgés de 65 à 75 ans, traités par voie intra-veineuse soit par :

- kétorolac 15 mg toutes les 6 heures pendant 5 jours (n=32)
- parécoxib 40 mg x2/ jour pendant 7 jours (n=29)
- placebo (n=31).

Aucun ulcère gastrique ou duodénal dans les groupes placebo et parécoxib n'a été observé contre 23 % d'ulcères dans le groupe kétorolac.

Toutefois, des perforations gastro-intestinales hautes, des ulcères ou saignements ont été observés chez des patients traités par parécoxib (cf. RCP Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité / effets indésirables est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention dans les douleurs post-opératoires.

Il existe des alternatives.

Le service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux anti-inflammatoires non stéroïdiens dans le traitement à court terme des douleurs post-opératoires.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge médicamenteuse de la douleur post-opératoire s'inscrit dans la stratégie d'analgésie multimodale associant des substances de classes différentes à action complémentaire, additive ou synergique. Dans ce contexte, les AINS ont leur place. Ils sont notamment associés au paracétamol car leur interaction est additive.

Les AINS traditionnels injectables en post-opératoire présentent une bonne tolérance quand les précautions d'emploi sont respectées mais leur utilisation est limitée par leurs contre-indications : allergie connue à la prise d'acide acétylsalicylique ou aux AINS, asthme déclenché par la prise d'AINS, hémorragie en évolution, ulcère gastrique ou duodénal en évolution, , insuffisance hépatique sévère, insuffisance rénale sévère, insuffisance cardiaque sévère non contrôlée, grossesse.

Le parécoxib partage les contre-indications des AINS traditionnels à l'exclusion de l'insuffisance rénale sévère et des cas d'hémorragie autres que d'origine gastro-intestinale qui ne sont pas des contre-indications pour le parécoxib. Il constitue une alternative aux AINS injectables utilisés en post opératoire.

En France, le seul AINS injectable dans le traitement de la douleur post-opératoire est le PROFENID.

4.4. Recommandations de la Commission de la Transparence

En raison de son indication limitée à la phase post-opératoire, avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.