

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DEXDOR 100 microgrammes/ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque millilitre de solution contient du chlorhydrate de dexmedetomidine équivalent à 100 microgrammes de dexmedetomidine.

Chaque ampoule de 2 ml contient 200 microgrammes de dexmedetomidine.

Chaque flacon de 2 ml contient 200 microgrammes de dexmedetomidine.

Chaque flacon de 4 ml contient 400 microgrammes de dexmedetomidine.

Chaque flacon de 10 ml contient 1000 microgrammes de dexmedetomidine.

La concentration finale de la solution après dilution doit être de 4 microgrammes/ml ou de 8 microgrammes/ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile).

Solution limpide et incolore, pH compris entre 4,5 et 7,0.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Sédation en USI (Unité de Soins Intensifs) chez l'adulte nécessitant un état de sédation pas plus profond que celui permettant une réponse à un stimulus verbal (correspondant à un score de 0 à -3 sur l'échelle de vigilance-agitation de Richmond (RASS)).

Sédation de patients adultes non intubés avant et/ou pendant les actes à visée diagnostique ou chirurgicale nécessitant une sédation vigile, par exemple avant et/ou pendant les actes à visée diagnostique ou chirurgicale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Sédation de l'adulte en USI (Unité de Soins Intensifs) nécessitant un état de sédation pas plus profond que celui permettant une réponse à un stimulus verbal (correspondant à un score de 0 à -3 sur l'échelle de vigilance - agitation de Richmond (RASS)).

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Dexdor doit être administré par des professionnels de santé habilités à prendre en charge des patients en soins intensifs.

Posologie

Les patients déjà intubés et sédatisés peuvent être mis sous perfusion de dexmedetomidine avec une dose initiale de 0,7 microgrammes/kg/h qui pourra être ajustée par paliers allant de 0,2 à 1,4 microgrammes/kg/h pour atteindre le niveau de sédation désiré, en fonction de la réponse du patient. Une perfusion à dose initiale plus faible pourra être envisagée pour des patients fragiles. La

dexmedetomidine a un effet puissant et la vitesse de perfusion est donnée par **heure**. Après ajustement de la dose, un nouveau niveau stable de sédation peut ne pas être atteint avant une heure.

Dose maximale

La dose maximale de 1,4 microgrammes/kg/h ne devra pas être dépassée. Chez les patients n'atteignant pas le niveau de sédation adéquat avec la dose maximale de dexmedetomidine un agent sédatif alternatif devra être utilisé.

L'utilisation d'une dose de charge de Dexdor n'est pas recommandée dans la sédation en ISU et est associée à une augmentation des effets indésirables. Le propofol ou le midazolam peuvent être administrés si nécessaire jusqu'à ce que les effets du dexmedetomidine apparaissent.

Durée

Les données d'utilisation de Dexdor sont limitées à 14 jours. L'utilisation de Dexdor sur une période plus longue devra être réévaluée régulièrement.

Sédation de patients adultes non intubés avant et/ou pendant les actes à visée diagnostique ou chirurgicale nécessitant une sédation vigile, par exemple avant et/ou pendant les actes à visée diagnostique ou chirurgicale.

Dexdor doit être administré uniquement par des professionnels de santé habilités à gérer l'anesthésie de patients en bloc opératoire ou lors d'actes à visée diagnostique. Lorsque Dexdor est administré pour une sédation vigile, les patients doivent être surveillés continuellement par du personnel non impliqué dans l'acte à visée diagnostique ou chirurgicale. Les patients doivent être surveillés continuellement pour détecter les signes précoces d'hypotension, d'hypertension, de bradycardie, de dépression respiratoire, d'obstruction des voies respiratoires, d'apnée, de dyspnée et/ou de désaturation en oxygène (voir rubrique 4.8).

De l'oxygène d'appoint doit être immédiatement disponible et administré si nécessaire. La saturation en oxygène doit être contrôlée avec un oxymètre de pouls.

Dexdor est administré sous forme d'une dose de charge puis d'une dose d'entretien. Selon la procédure concomitante, une anesthésie locale ou une analgésie peut être nécessaire pour atteindre le niveau de sédation désiré. Il est recommandé d'utiliser des analgésiques supplémentaires ou des sédatifs (par exemple opioïdes, midazolam ou propofol) en cas d'actes douloureux ou si un niveau de sédation plus profond est nécessaire. La phase de distribution rapide de Dexdor avec une estimation centrale de la demi-vie à environ 6 minutes peut être prise en considération avec les effets des autres médicaments administrés pour évaluer le temps nécessaire au titrage de l'effet clinique souhaité de Dexdor.

Initiation de la procédure de sédation :

La dose de charge en perfusion est de 1 microgramme/kg pendant 10 minutes. Pour les actes à visée moins invasive comme la chirurgie ophtalmique : une dose de charge de 0,5 microgramme/kg pendant 10 minutes peut convenir.

Entretien de la procédure de sédation :

La dose d'entretien en perfusion est généralement initiée à 0,6-0,7 microgramme/kg/heure et titrée de façon à obtenir l'effet clinique souhaité à des doses allant de 0,2 à 1 microgramme/kg/heure. La vitesse de la perfusion d'entretien doit être ajustée pour obtenir le niveau de sédation souhaité.

Population à risque

Sujets âgés

Aucun ajustement de la dose n'est généralement nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2). Les patients âgés sont plus sujets à l'hypotension (voir rubrique 4.4) mais les données disponibles relatives à la procédure de sédation sont limitées et ne permettent de dégager aucune relation dose-effet.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez le sujet insuffisant rénal.

Insuffisance hépatique

Dexmedetomidine est métabolisé au niveau hépatique et devrait être utilisé avec précaution chez les insuffisants hépatiques. Une dose d'entretien réduite pourra être envisagée (voir rubrique 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Dexdor chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Dexdor doit être administré uniquement en solution diluée par perfusion intraveineuse en utilisant un dispositif de perfusion monitoré. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

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

Bloc cardiaque avancé (niveau 2 ou 3) sauf si pacemaker.

Hypotension non-contrôlée.

Pathologies cérébrovasculaires aiguës.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Surveillance

Dexdor est destiné à être utilisé dans une USI, en bloc opératoire et lors d'actes à visée diagnostique. L'utilisation en dehors de cet environnement n'est pas recommandée. Tous les patients doivent être sous surveillance cardiaque continue pendant la perfusion de Dexdor. Une surveillance respiratoire est nécessaire chez les patients non intubés en raison du risque de dépression respiratoire et, dans certains cas, d'apnée (voir rubrique 4.8).

Le temps de récupération constaté après l'administration de dexmedetomidine est d'environ 1 heure. En cas d'utilisation en ambulatoire, il est recommandé de surveiller étroitement le patient pendant au moins une heure (ou plus, selon l'état du patient). Le maintien d'une surveillance médicale pendant au moins une heure supplémentaire est nécessaire pour assurer la sécurité du patient.

Précautions générales

Dexdor ne doit pas être administré en bolus et, en USI, la dose de charge n'est pas recommandée. Les utilisateurs devront donc être prêts à utiliser un autre sédatif pour contrôler l'agitation ou pendant des

procédures, en particulier pendant les premières heures de traitements. Lors de la sédation, un bolus « à faible dose » d'un autre sédatif peut être administré, si une augmentation rapide de la sédation est nécessaire.

Il a été observé que certains patients recevant Dexdor pouvaient être réveillés et alertes lors d'une stimulation. Cet effet seul ne doit pas être considéré comme une preuve de manque d'efficacité en l'absence d'autres signes cliniques et symptômes.

Normalement, Dexmedetomidine ne provoque pas de sédation profonde et les patients peuvent être facilement réveillés. Dexmedetomidine n'est donc pas adapté aux patients chez qui ce profil d'effets ne sera pas toléré, par exemple ceux nécessitant une sédation profonde continue.

Dexdor ne doit pas être utilisé comme agent d'induction à l'anesthésie générale pour l'intubation ou comme sédatif lorsqu'un myorelaxant est utilisé.

Dexmedetomidine n'a pas l'action anticonvulsivante de certains sédatifs et donc ne supprimera pas une activité convulsive sous-jacente.

Des précautions devront être prises si la dexmedetomidine est associée à d'autres substances sédatives ou substances agissant au niveau cardiaque puisque des effets cumulatifs pourront être observés.

Dexdor n'est pas recommandé pour la sédation contrôlée des patients. Aucune donnée pertinente n'est disponible.

Lorsque Dexdor est utilisé en ambulatoire, les patients doivent être confiés à un tiers habilité à les prendre en charge. Les patients doivent être avertis de ne pas conduire ou de ne pas réaliser de tâche dangereuse. Ils doivent également éviter, dans la mesure du possible, d'utiliser d'autres agents sédatifs (par exemple benzodiazépines, opioïdes, alcool) pour une période suffisante estimée sur la base des effets observés de dexmedetomidine, des actes, des traitements concomitants, de l'âge et de l'état du patient.

La vigilance est de rigueur lors de l'administration de dexmedetomidine chez les patients âgés. Les patients de plus de 65 ans sont plus sujets à l'hypotension lors de l'administration de dexmedetomidine, incluant une dose de charge pour les actes à visée diagnostique ou chirurgicale. Une réduction de la dose devra être envisagée. Voir rubrique 4.2.

Effets cardiovasculaires et précautions

Dexmedetomidine diminue la fréquence cardiaque et la pression artérielle par une action sympatholytique centrale, mais, à des concentrations plus élevées, entraîne une vasoconstriction périphérique amenant à une hypertension (voir rubrique 5.1). Dexmedetomidine n'est donc pas adapté chez les patients présentant une instabilité cardio-vasculaire grave.

L'administration de dexmedetomidine devrait se faire avec précaution chez les patients ayant des antécédents de bradycardie. Les données concernant les effets de Dexdor chez les patients présentant une fréquence cardiaque < 60 sont très limitées et des précautions particulières devront être prises avec ce type de patients. En général, la bradycardie ne nécessite pas de traitement, mais si nécessaire, elle répond aux médicaments anticholinergiques ou à la réduction de la dose. Les patients en très bonnes conditions physiques et possédant une fréquence cardiaque basse au repos peuvent être sujets aux effets bradycardisants dus aux agonistes du récepteur alpha-2 et des cas d'arrêt sinusal transitoire ont été observés.

Les effets hypotenseurs de dexmedetomidine peuvent être intensifiés chez les patients présentant une hypotension (en particulier si non répondeurs aux traitements vasopresseurs), hypovolémie, hypotension chronique ou diminution de la réserve fonctionnelle tels que les patients présentant une dysfonction ventriculaire grave, des sujets âgés et une attention particulière est nécessaire dans ces

cas (voir rubrique 4.3). L'hypotension ne nécessite normalement pas de traitement spécifique mais, si nécessaire, les utilisateurs doivent être prêts à intervenir en diminuant la dose, en hydratant et/ou en administrant des vasoconstricteurs.

Les patients présentant une dysautonomie (par exemple en raison d'une blessure au niveau de la moelle épinière) peuvent présenter des modifications hémodynamiques plus prononcées au début du traitement par dexmedetomidine et doivent donc être traités avec précaution.

Une hypertension transitoire a été observée principalement lors de l'administration de la dose de charge associée aux effets vasoconstricteurs périphériques de dexmedetomidine. Une dose de charge n'est pas recommandée dans la sédation en USI. Généralement, le traitement de l'hypertension n'a pas été pas nécessaire mais la diminution de la vitesse de perfusion est recommandée.

A des concentrations élevées, une vasoconstriction locale peut être accentuée chez les patients présentant une pathologie cardiaque ischémique ou une pathologie cérébrale sévère qui doivent être étroitement surveillés. La réduction de la dose ou l'arrêt devra être envisagé chez un patient développant des signes d'ischémie myocardique ou cérébrale.

La prudence est de rigueur lors de l'administration de dexmedetomidine en même temps qu'une anesthésie rachidienne ou péridurale du fait de l'augmentation possible du risque d'hypotension ou de bradycardie.

Patients avec une insuffisance hépatique

Des précautions doivent être prises en cas d'insuffisance hépatique sévère puisque un dosage excessif peut augmenter le risque d'effets indésirables, un état de sédation profonde ou un effet prolongé en raison de la réduction de la clairance de la dexmedetomidine.

Patients avec un trouble neurologique

L'expérience avec dexmedetomidine dans les altérations neurologiques sévères tels qu'un traumatisme crânien et après une intervention neurochirurgicale est limitée et il devrait être utilisé avec précaution dans ces cas, en particulier si une sédation profonde est nécessaire. Dexmedetomidine peut réduire le flux sanguin cérébral et la pression intracrânienne, ceci devra être pris en compte avant de choisir un traitement.

Autre

Les agonistes alpha-2 ont rarement été associés à des réactions de sevrage lors de l'arrêt brutal du traitement après une utilisation prolongée. Cette possibilité devra être envisagée si le patient développe une agitation et une hypertension rapidement après l'arrêt de dexmedetomidine.

La sécurité d'emploi de dexmedetomidine chez les individus présentant des antécédents d'hyperthermie maligne n'est pas connue. Le traitement par Dexdor devra être arrêté dans l'éventualité où une fièvre persistante inexplicable apparaît.

Dexdor contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ml.

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

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

L'administration de dexmedetomidine en association avec des anesthésiques, sédatifs, hypnotiques et opioïdes peuvent entraîner une potentialisation des effets, tels que des effets sédatifs, anesthésiques et cardiorespiratoires. Des études spécifiques ont confirmé une potentialisation des effets avec l'isoflurane, le propofol, l'alfentanil et le midazolam.

Aucune interaction pharmacocinétique entre dexmedetomidine et l'isoflurane, le propofol, alfentanil et le midazolam n'a été démontrée. Cependant, compte-tenu des interactions pharmacodynamiques possibles, lors d'une co-administration avec dexmedetomidine, une réduction de la posologie de dexmedetomidine ou du traitement concomitant anesthésique, sédatif, hypnotique, ou par opioïdes peut être nécessaire.

L'inhibition des enzymes Cytochrome P, y compris le CYP2B6, par dexmedetomidine a été étudiée chez des microsomes hépatiques humains en incubation. L'étude in vitro suggère qu'il existe un potentiel d'interaction in vivo entre dexmedetomidine et les substrats métabolisés principalement par le CYP2B6.

L'induction par dexmedetomidine in vitro a été observée sur le CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 et CYP3A4, et l'induction in vivo ne peut être exclue. La signification clinique est inconnue.

La possibilité d'une augmentation des effets hypotenseurs et bradycardisants devra être prise en compte chez les patients recevant d'autres médicaments entraînant ces effets, comme les bêtabloquants, bien que les effets cumulatifs observés lors d'une étude d'interaction avec l'esmolol aient été modérés.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la dexmedetomidine chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Dexdor ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que l'état de santé de la patiente ne nécessite un traitement avec dexmedetomidine.

Allaitement

Dexmedetomidine est excrété dans le lait maternel, cependant les niveaux se situent sous la limite de détection 24 heures après l'arrêt du traitement. Un risque pour les nourrissons ne peut pas être exclu. La décision soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec dexmedetomidine doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Lors d'une étude de fertilité chez le rat, dexmedetomidine n'a pas eu d'effet sur la fertilité masculine ou féminine. Aucune donnée pour la fertilité humaine n'est disponible.

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

Les patients doivent être avertis du fait qu'ils ne doivent pas conduire ni réaliser des tâches dangereuses pendant une période suffisante après avoir reçu Dexdor pour un acte de sédation.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Sédation de patients adultes en USI (Unité de Soins Intensifs)

Les effets indésirables rapportés les plus fréquents avec dexmedetomidine en USI sont l'hypotension, l'hypertension et la bradycardie, survenant chez environ 25 %, 15 % et 13 % des patients respectivement.

L'hypotension et la bradycardie étaient également les effets indésirables graves liés à dexmedetomidine les plus fréquents survenant chez respectivement 1,7 % et 0,9 % des patients en Unité de Soins Intensifs (USI) randomisés.

Sédation à visée diagnostique ou chirurgicale/sédation vigile

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés avec dexmedetomidine dans la sédation à visée diagnostique ou chirurgicale sont listés ci-dessous (les protocoles d'essais cliniques de phase III contenaient un seuil prédéfini pour la déclaration de changement de pression artérielle, de fréquence respiratoire et de rythme cardiaque comme effets indésirables).

- Hypotension (55 % dans le groupe ayant reçu dexmedetomidine vs. 30 % dans le groupe placebo ayant reçu du midazolam d'urgence et du fentanyl)
- Dépression respiratoire (38 % dans le groupe ayant reçu dexmedetomidine vs. 35 % dans le groupe placebo ayant reçu du midazolam d'urgence et du fentanyl)
- Bradycardie (14 % dans le groupe ayant reçu dexmedetomidine vs. 4 % dans le groupe placebo ayant reçu du midazolam d'urgence et du fentanyl).

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables listés dans le Tableau 1 ont été rassemblés à partir des données issues des essais cliniques en soins intensifs.

Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence, le plus fréquent en premier, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$).

Tableau 1 : Effets indésirables

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : Hyperglycémie, hypoglycémie

Peu fréquent : Acidose métabolique, hypoalbuminémie

Affections psychiatriques

Fréquent : Agitation

Peu fréquent : Hallucination

Affections cardiaques

Très fréquent : Bradycardie^{1,2*}

Fréquent : Ischémie myocardique ou infarctus, tachycardie

Peu fréquent : Bloc atrioventriculaire de premier degré, diminution du débit cardiaque

Affections vasculaires

Très fréquent : Hypotension^{1,2*}, hypertension^{1,2*}

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : Dépression respiratoire^{2,3}

Peu fréquent : Dyspnée, apnée

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Nausées², vomissement, bouche sèche²

Peu fréquent : Distension abdominale

Affections du rein et des voies urinaires

fréquence indéterminée : Polyurie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : Syndrome de sevrage, hyperthermie

Peu fréquent : Inefficacité du médicament, soif

^{1*} Voir rubrique Description des effets indésirables sélectionnés.

² Evénement indésirable également observé dans les études portant sur la sédation à visée diagnostique ou chirurgicale.

³ Occurrence « fréquente » dans les études portant sur la sédation en USI.

Description des effets indésirables sélectionnés

Une hypotension ou une bradycardie cliniquement significatives devront être prises en charge comme décrit dans la rubrique 4.4.

Chez les sujets relativement sains hors USI traités par dexmedetomidine, la bradycardie a occasionnellement entraîné un arrêt sinusal ou une pause. Les symptômes ont répondu à une surélévation des jambes et aux anticholinergiques tels que l'atropine ou le glycopyrrolate. Dans des cas isolés, la bradycardie s'est transformée en périodes d'asystolie chez des patients présentant des antécédents de bradycardie.

L'hypertension a été associée à l'utilisation d'une dose de charge et cette réaction peut être réduite en évitant cette dose de charge ou en réduisant la vitesse de perfusion ou la quantité de la dose de charge.

Population pédiatrique

Une étude a été réalisée chez des enfants > 1 mois, essentiellement en post-opératoire, pour un traitement en USI jusqu'à 24 heures. Un profil de sécurité similaire à celui observé chez l'adulte a été observé. Les données chez les nouveaux-nés (28 – 44 semaines de gestation) sont très limitées et restreintes aux doses d'entretien ≤ 0,2 mcg/kg/h. Un seul cas de bradycardie hypothermique chez un nouveau-né a été décrit dans la littérature.

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 système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes

Plusieurs cas de surdosage avec dexmedetomidine ont été observés lors d'études cliniques mais également à partir de données de post-commercialisation. Dans ces cas, les vitesses de perfusion de dexmedetomidine les plus élevées observées ont atteint 60 µg/kg/h pendant 60 minutes et 30 µg/kg/h pendant 15 minutes respectivement chez un enfant de 20 mois et chez un adulte. Les effets indésirables les plus fréquents rapportés en lien avec un surdosage dans ces cas sont la bradycardie, l'hypotension, la sédation profonde, la somnolence et l'arrêt cardiaque.

Conduite à tenir

Dans les cas de surdosage accompagnés de signes cliniques, la perfusion de dexmedetomidine doit être diminuée ou arrêtée. Les effets attendus sont cardiovasculaires dans un premier temps, et doivent être pris en charge dès qu'ils se manifestent cliniquement. A des concentrations élevées, l'hypertension est plus importante que l'hypotension. Lors d'études cliniques, des cas d'arrêt sinusal ont disparu spontanément ou ont répondu au traitement par l'atropine ou le glycopyrrolate. La réanimation a été nécessaire dans des cas isolés de surdosage grave résultant en un arrêt cardiaque.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Psycholeptiques, autres hypnotiques et sédatifs, Code ATC : N05CM18

La dexmedetomidine est un agoniste sélectif du récepteur alpha-2 avec des propriétés pharmacologiques étendues. Les effets sympatholytiques sont dus à la diminution de la libération de la noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses. Les effets sédatifs sont liés à une diminution de la stimulation du locus coeruleus, le principal noyau noradrénergique, situé dans le tronc cérébral. La dexmedetomidine possède des effets antalgiques et anesthésiques/antalgiques. Les effets cardiovasculaires dépendent de la dose ; avec des vitesses de perfusion plus lentes, les effets centraux sont dominants entraînant la diminution de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Avec des doses plus élevées, les effets périphériques vasoconstricteurs prédominent entraînant une augmentation de la résistance vasculaire systémique et de la pression artérielle, alors que l'effet bradycardisant est amplifié. La dexmedetomidine n'a relativement pas d'effet déprimeur respiratoire lorsqu'elle est administrée en monothérapie à des sujets sains.

Sédation de l'adulte en USI (Unité de Soins Intensifs)

Dans des études cliniques contrôlées versus placebo menées en USI chez une population en post-opératoire préalablement intubée et sédaturée avec le midazolam ou le propofol, Dexdor a réduit significativement le besoin de recourir à un sédatif d'urgence (midazolam ou propofol) ou à des opioïdes pour une sédation jusqu'à 24 heures. La plupart des patients sous dexmedetomidine n'ont pas eu le besoin de recourir à des traitements sédatifs alternatifs. Les patients ont pu être extubés avec succès sans arrêter la perfusion de Dexdor. Les études chez les patients en dehors d'USI ont confirmé que Dexdor pouvait être administré sans risque aux patients sans intubation endotrachéale avec la mise en place d'une surveillance appropriée.

La dexmedetomidine était similaire au midazolam (Ratio 1,07 ; 95% CI 0,971, 1,176) et au propofol (Ratio 1,00 ; 95% 0,922, 1,075) sur le temps nécessaire pour atteindre le niveau de sédation requis chez une population médicalisée, nécessitant une sédation prolongée légère à modérée (RASS de 0 à -3) dans une USI jusqu'à 14 jours, a réduit la durée de ventilation assistée comparée au midazolam et a réduit la durée d'extubation comparé au midazolam et au propofol. En comparaison au midazolam et au propofol, les patients étaient plus facilement stimulés, plus coopérants et plus capables à communiquer, qu'ils aient des douleurs ou non. Les patients traités par dexmedetomidine ont présenté une hypotension et une bradycardie plus fréquente mais moins de cas de tachycardie que les patients recevant le midazolam et des cas plus fréquents de tachycardie mais une fréquence similaire d'hypotension chez les patients traités par le propofol. Les délires mesurés selon la Méthode d'évaluation de la confusion en unité de soins intensifs (CAM-ICU) étaient moindres dans une étude comparant le midazolam et les effets indésirables liés aux délires étaient moins fréquents chez les patients traités par la dexmedetomidine comparé au propofol. Les patients sortis d'étude dû à une sédation insuffisante ont été passés soit au propofol soit au midazolam. Le risque de sédation insuffisante était augmenté chez les patients qui étaient difficiles à séduire avec les traitements usuels, juste avant le changement de traitement.

L'efficacité de la dexmedetomidine en pédiatrie a été démontrée dans une étude contrôlée (à différentes doses) menée en USI en post-opératoire dans une importante population de patients âgés de 1 mois à ≤ 17 ans. Environ 50 % des patients traités par dexmedetomidine n'ont pas nécessité de recours d'urgence au midazolam pendant le traitement d'une durée médiane de 20,3 heures, et n'excédant pas 24 heures. Il n'existe pas de données disponibles pour une sédation au-delà de 24 heures. Les données chez les nouveaux-nés (28 – 44 semaines de gestation) sont très limitées et restreintes aux faibles doses ($\leq 0,2$ mcg/kg/h) (voir rubriques 5.2 et 4.4). Les nouveaux-nés peuvent être particulièrement sensibles aux effets bradycardisants de Dexdor en présence d'hypothermie et de pathologies liées au débit cardiaque.

Dans une étude contrôlée en double aveugle avec comparateur en USI, l'incidence de la suppression de cortisol chez les patients traités avec dexmedetomidine (n=778) était de 0,5 % comparé à 0 % chez les patients traités avec soit le midazolam (n=338) ou le propofol (n=275). L'effet observé a été léger dans 1 cas et modéré dans 3 cas.

Procédure de sédation /sédation vigile

L'efficacité et la sécurité de dexmedetomidine pour la sédation de patients non-intubés avant et/ou pendant un acte à visée chirurgicale ou diagnostique ont été évaluées dans deux essais cliniques multicentriques randomisés en double aveugle contrôlés par placebo.

- Essai clinique 1 : patients randomisés subissant une opération chirurgicale non urgente ou un acte à visée chirurgicale ou diagnostique sous soins anesthésiques contrôlés et anesthésie locale/régionale, recevant une perfusion de charge de dexmedetomidine de 1 microgramme/kg (n = 129) ou de 0,5 microgramme/kg (n = 134) ou un placebo (solution saline standard) (n = 63) administrée sur 10 minutes et suivie d'une perfusion d'entretien commençant à 0,6 microgramme/kg/h. La perfusion d'entretien pouvait être ajustée par paliers de 0,2 microgramme/kg/h à 1 microgramme/kg/h. La proportion de patients ayant atteint le niveau de sédation souhaité (évaluation de l'échelle de vigilance/sédation par l'observateur ≤ 4) sans utilisation de midazolam d'urgence était de 54 % des patients recevant dexmedetomidine 1 microgramme/kg et de 40 % des patients recevant dexmedetomidine 0,5 microgramme/kg comparé à 3 % de patients recevant le placebo. Dans le groupe dexmedetomidine à 1 microgramme/kg et dans le groupe dexmedetomidine à 0,5 microgramme/kg, la proportion de patients avaient 48 % (95 % IC : 37 %-57 %) et 40 % (95 % IC : 28 %-48 %) moins besoin de midazolam d'urgence respectivement comparés au groupe placebo. La dose moyenne (fourchette) de midazolam d'urgence utilisée était de 1,5 (0,5-7,0) mg dans le groupe dexmedetomidine 1 microgramme/kg ; 2,0 (0,5-8,0) mg dans le groupe dexmedetomidine 0,5 microgramme/kg et 4,0 (0,5-14,0) mg dans le groupe placebo. La différence des moyennes de doses de midazolam d'urgence dans les groupes dexmedetomidine 1 microgramme/kg et 0,5 microgramme/kg comparés au groupe placebo était respectivement de -3,1 mg (95 % IC : -3,8- -2,5) et -2,7 mg (95 % IC : -3,3- -2,1) en faveur de dexmedetomidine. Le temps moyen de la première dose d'urgence était de 114 minutes dans le groupe dexmedetomidine 1,0 microgramme/kg, 40 minutes dans le groupe dexmedetomidine 0,5 microgramme/kg et 20 minutes dans le groupe placebo.
- Essai clinique 2 : patients vigiles randomisés subissant une intubation par sonde à fibre optique sous anesthésie locale devant recevoir une perfusion de charge de dexmedetomidine de 1 microgramme/kg (n = 55) ou un placebo (solution saline standard) (n = 50) administrée sur 10 minutes et suivie d'une perfusion d'entretien de 0,7 microgramme/kg/h. Pour maintenir l'échelle de Sédation de Ramsay ≥ 2 , 53 % des patients recevant dexmedetomidine n'ont pas eu besoin de midazolam d'urgence contre 14 % des patients recevant le placebo. Dans le groupe dexmedetomidine comparé au groupe placebo, la proportion de patients n'ayant pas eu besoin de midazolam d'urgence était 43 % (95 % IC : 23 %-57 %). La dose moyenne de midazolam d'urgence était de 1,1 mg dans le groupe dexmedetomidine et de 2,8 mg dans le groupe placebo. La différence des moyennes de doses de midazolam d'urgence était -1,8 mg (95 % IC : -2,7 - -0,86) en faveur de dexmedetomidine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la dexmedetomidine a été évaluée à court terme à la suite d'une administration IV chez des volontaires sains et à long terme en perfusion chez une population en USI.

Distribution

La dexmedetomidine présente un modèle à deux compartiments. Chez les volontaires sains, une phase de distribution rapide est observée avec une estimation centrale de la demi-vie ($t_{1/2\alpha}$) à environ 6

minutes. L'estimation moyenne de la demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) est d'environ 1,9 à 2,5 h (min 1,35, max 3,68 h) et l'estimation moyenne du volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) est d'environ 1,16 à 2,16 l/kg (90 à 151 litres). La valeur de la clairance plasmatique (Cl) est estimée en moyenne à environ 0,46 à 0,73 l/h/kg (35,7 à 51,1 l/h). Le poids corporel moyen associé à ces valeurs de V_{ss} et Cl est de 69 kg. La pharmacocinétique plasmatique de la dexmedetomidine est similaire parmi la population en USI à la suite d'une perfusion >24h. Les paramètres pharmacocinétiques estimés sont : $t_{1/2}$ d'environ 1,5 heure, V_{ss} est d'environ 93 litres et la Cl est d'environ 43 l/h. La pharmacocinétique de dexmedetomidine est linéaire pour les doses allant de 0,2 à 1,4 µg/kg/h et il n'y a pas d'accumulation pour un traitement allant jusqu'à 14 jours. La dexmedetomidine se lie à 94% aux protéines plasmatiques. La liaison aux protéines plasmatiques est constante pour des concentrations allant de 0,85 à 85 ng/ml. La dexmedetomidine se lie à la fois à l'albumine sérique humaine et à l'Alpha-1 glycoprotéine acide avec une liaison majoritaire de dexmedetomidine dans le plasma à l'albumine sérique.

Biotransformation et Élimination

La dexmedetomidine est éliminée en grande partie par métabolisation hépatique. Il existe trois types de réactions initiales métaboliques : N-glucuronidation directe, N-méthylation directe et oxydation catalytique par le cytochrome P450. Les métabolites circulants en plus grande quantité sont deux N-glucuronides isomériques. Le métabolite H-1, N-méthyl 3-hydroxyméthyl dexmedetomidine O-glucuronide, est également un produit circulant majeur issu de la biotransformation de la dexmedetomidine. Le cytochrome P-450 catalyse la formation de deux métabolites circulants mineurs, 3-hydroxyméthyl dexmedetomidine produit par l'hydroxylation au groupement 3-méthyle de dexmedetomidine et H-3 produit par l'oxydation au niveau du noyau imidazolé. Les données disponibles suggèrent que la formation des métabolites oxydés est médiée par de nombreuses formes de CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 et CYP2C19). Ces métabolites présentent une activité pharmacologique négligeable.

Suivant l'administration IV de dexmedetomidine marquée par un agent radioactif, environ 95 % de la radioactivité était retrouvée dans les urines et 4 % dans les fèces après 9 jours. La majorité des métabolites urinaires sont deux isomères N-glucuronides, qui représentent à eux deux 34 % de la dose et N-méthyl 3-hydroxyméthyl dexmedetomidine O-glucuronide représente 14,51 % de la dose. Les métabolites mineurs de la dexmedetomidine sont l'acide carboxylique, la 3-hydroxyméthyl dexmedetomidine et l'O-glucuronide représentant chacun environ 1,11 à 7,66 % de la dose. Moins de 1 % de la substance mère inchangée a été retrouvée dans les urines. Environ 28 % des métabolites urinaires sont des métabolites mineurs non identifiés.

Populations spéciales

Aucune différence pharmacocinétique majeure n'a été observée en fonction du sexe ou de l'âge.

La liaison aux protéines plasmatiques de dexmedetomidine est diminuée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique comparativement aux sujets sains. Le pourcentage moyen de dexmedetomidine non liée dans le plasma allait de 8,5 % chez les sujets sains à 17,9 % chez les sujets insuffisants hépatiques. Les sujets présentant des niveaux d'atteintes hépatiques différents (Classe A, B, ou C du Child-Pugh) ont présenté une diminution de la clairance hépatique de dexmedetomidine et une prolongation de la $t_{1/2}$ d'élimination plasmatique. La valeur de la clairance moyenne plasmatique de dexmedetomidine non liée chez des sujets avec une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère était de 59 %, 51 % et 32 % respectivement de celle observée chez les sujets sains. La $t_{1/2}$ moyenne des sujets avec une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère était prolongée à 3,9 ; 5,4 et 7,4 heures, respectivement. Bien que dexmedetomidine soit administré jusqu'à l'obtention d'un effet, il peut être nécessaire d'envisager une diminution de la dose initiale ou d'entretien chez les patients insuffisants hépatiques en fonction du niveau de l'atteinte et de la réponse.

La pharmacocinétique de dexmedetomidine chez les patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 30 ml/min) n'est pas altérée comparée aux sujets sains.

Les données chez l'enfant, des nouveaux-nés (28 – 44 semaines de gestation) jusqu'aux enfants âgés de 17 ans, sont limitées. La demi-vie de dexmedetomidine chez les enfants (de 1 mois à 17 ans) semble similaire à celle observée chez les adultes ; mais chez les nouveaux-nés (en dessous de 1 mois) celle-ci semble plus élevée. Dans les groupes d'âge de 1 mois à 6 ans, la clairance plasmatique ajustée par rapport au poids corporel semble être plus élevée, mais décroît chez les enfants plus âgés. La clairance plasmatique ajustée par rapport au poids corporel chez les nouveaux-nés (en dessous de 1 mois) est inférieure (0,9 l/h/kg) à celle observée chez les enfants plus âgés du fait de l'imaturité. Les données disponibles sont résumées dans le tableau suivant :

Age	N	Moyenne (95% IC)	
		Cl (l/h/kg)	t _{1/2} (h)
moins de 1 mois	28	0,93 (0,76 ; 1,14)	4,47 (3,81 ; 5,25)
de 1 à < 6 mois	14	1,21 (0,99 ; 1,48)	2,05 (1,59 ; 2,65)
de 6 à < 12 mois	15	1,11 (0,94 ; 1,31)	2,01 (1,81 ; 2,22)
de 12 à < 24 mois	13	1,06 (0,87 ; 1,29)	1,97 (1,62 ; 2,39)
de 2 à < 6 ans	26	1,11 (1,00 ; 1,23)	1,75 (1,57 ; 1,96)
de 6 à < 17 ans	28	0,80 (0,69 ; 0,92)	2,03 (1,78 ; 2,31)

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration unique ou répétée, génotoxicité, cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de toxicité de la reproduction n'ont montré aucun effet sur la fertilité mâle ou femelle chez le rat, et aucun effet tératogène n'a été observé chez le rat ou le lapin. Dans l'étude chez le lapin, la dose maximale administrée par voie intraveineuse, 96 µg/kg/jour, a produit des expositions comparable aux niveaux d'exposition observés en clinique. Chez le rat, l'administration par voie sous-cutanée à la dose maximale, 200 µg/kg/jour, a causé une augmentation de la mortalité embryo-fœtale et une diminution du poids des fœtus. Ces effets ont clairement été associés à une toxicité maternelle. La diminution du poids des fœtus a été notée également lors des études de fécondité chez le rat à des doses de 18 µg/kg/jour et était accompagnée d'un retard d'ossification à la dose de 54 µg/kg/jour. Le niveau d'exposition observé chez les rats est en-dessous de la dose d'exposition en clinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Eau pour préparation injectable

6.2 Incompatibilités

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

Des études de compatibilité ont montré un potentiel d'adsorption de dexmedetomidine à certains types de caoutchouc. Compte-tenu que dexmedetomidine est dosée pour obtenir son effet, il est conseillé d'utiliser des composants avec des joints synthétiques ou de caoutchouc naturel recouvert.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après dilution

La stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 24 heures à 25°C.

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre +2°C et +8°C, sauf si la dilution a été réalisée dans des conditions aseptiques dûment contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. Conserver les ampoules ou les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule en verre Type I de 2 ml

Flacon en verre Type I de 2, 5 ou 10 ml (remplis à un volume de 2, 4 et 10 ml), avec un bouchon en caoutchouc gris de bromobutyl recouvert de fluoropolymère.

Présentations

5 ampoules de 2 ml

25 ampoules de 2 ml

5 flacons de 2 ml

4 flacons de 4 ml

4 flacons de 10 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les ampoules et les flacons sont à usage unique.

Préparation de la solution

Dexdor peut être dilué dans une solution pour injection de glucose à 50 mg/ml (5%), de Ringers, de mannitol ou de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%) pour atteindre la concentration de 4 microgrammes/ml ou 8 microgrammes/ml avant administration. Voir le tableau ci-dessous pour les volumes nécessaires à la préparation de la perfusion.

Dans le cas où la concentration requise est 4 microgrammes/ml :

Volume de Dexdor 100 microgrammes/ml de solution à diluer pour perfusion	Volume de diluant	Volume total de la perfusion
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

Dans le cas où la concentration requise est 8 microgrammes/ml :

Volume de Dexdor 100 microgrammes/ml de solution à diluer pour perfusion	Volume de diluant	Volume total de la perfusion
4 ml	46 ml	50 ml
8 ml	92 ml	100 ml
20 ml	230 ml	250 ml
40 ml	460 ml	500 ml

La solution doit être secouée doucement pour se mélanger correctement.

Dexdor doit être inspecté visuellement pour détecter d'éventuelles particules et décoloration avant administration.

Il a été démontré que Dexdor était compatible avec l'administration concomitante des liquides intraveineux et médicaments suivants :

Ringers Lactate, solution de glucose à 5%, solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%), mannitol 200 mg/ml (20%), thiopental sodium, etomidate, bromide de vecuronium, bromide de pancuronium, succinylcholine, besylate d'atracurium, chlorure de mivacurium, bromide de rocuronium, bromide de glycopyrrolate, phényléphrine HCl, sulfate d'atropine, dopamine, noradrénaline, dobutamine, midazolam, sulfate de morphine, fentanyl citrate, et un substitut de plasma.

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

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

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlande

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/718/001-002, EU/1/11/718/004, EU/1/11/718/006-007

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

Date de première autorisation : 16 septembre 2011

Date de dernier renouvellement : 26 mai 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.