

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection

Dexmédétomidine à 100 mcg / mL (sous forme de chlorhydrate de dexmédétomidine)

Solution concentrée stérile pour perfusion intraveineuse

Sans agent préservatif. Sans latex.

Agoniste alpha₂-adrénergique

MDA inc.
206-2401 Bristol Circle
Oakville, (Ontario)
L6H 5S9

Date de préparation :
9 octobre 2018

Numéro de contrôle : 219556

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	13
SURDOSAGE.....	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	20
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
ESSAIS CLINIQUES	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	26
TOXICOLOGIE	27
RÉFÉRENCES.....	30
PART III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	32



CHLORHYDRATE DE DEXMÉDÉTOMIDINE POUR INJECTION

Dexmédétomidine à 100 mcg / mL (sous forme de chlorhydrate de dexmédétomidine)

Solution concentrée stérile pour perfusion intraveineuse

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Solution pour injection parentérale à 100 mcg / mL dans un flacon de 2 mL (concentrée)	Chlorure de sodium à 0,9 % et eau pour préparations injectables

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les indications de chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection sont les suivantes :

- **Sédation aux soins intensifs**

Chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection en perfusion intraveineuse continue est indiqué pour la sédation de patients initialement intubés et sous ventilation mécanique, pendant un traitement qui leur est administré en soins intensifs. La perfusion de chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection ne devrait généralement pas être poursuivie au-delà de 24 heures.

Chlorhydrate de dexmédétomidine a été administré par perfusion continue à des patients sous ventilation mécanique avant l'extubation, pendant l'extubation et après l'extubation. Il n'est pas nécessaire d'arrêter l'administration de chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection avant l'extubation.

- **Sédation consciente**

Chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection en perfusion intraveineuse continue est indiqué pour la sédation de patients non intubés, avant et/ou pendant une intervention chirurgicale ou d'autres types d'interventions, dans le cadre des deux situations suivantes :

- Anesthésie locale avec sédation (MAC, de l'anglais *Monitored Anesthesia Care*), avec blocage nerveux et/ou infiltration locale adéquats;
- Intubation fibroscopique à l'état de veille avec traitement topique approprié des voies respiratoires supérieures à l'aide d'une préparation de lidocaïne à administrer localement.

En raison de l'insuffisance des données sur l'innocuité et l'efficacité, on ne recommande pas d'utiliser chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection dans le cadre d'autres situations que les deux mentionnées ci-dessus.

Personnes âgées (de plus de 65 ans) : On recommande l'adaptation de la posologie chez cette population (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Enfants : Chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection n'est pas recommandé chez les enfants (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et maladies particulières, Enfants**).

CONTRE-INDICATIONS

Patients hypersensibles à ce médicament ou à l'un des ingrédients du produit ou des composants du contenant. Pour en obtenir la liste complète, voir **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection ne doit être administré que par des personnes qualifiées pour soigner des patients aux soins intensifs ou au bloc opératoire. En raison des effets pharmacologiques connus de chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection, il faut surveiller constamment les patients pendant qu'on leur administre cet agent.

Une surveillance de la respiration est indiquée chez les patients non intubés en raison du risque de dépression respiratoire et, dans certains cas, d'apnée.

Appareil cardiovasculaire

Hypotension, bradycardie et arrêt sinusal : On a signalé des épisodes de bradycardie et d'arrêt sinusal cliniquement significatifs lorsque chlorhydrate de dexmédétomidine a été administré à des jeunes adultes volontaires en bonne santé ayant un tonus vagal élevé ou recevant le médicament de façon différente, notamment par intraveineuse rapide ou par bolus.

On a signalé des cas d'hypotension et de bradycardie lors de la perfusion de chlorhydrate de dexmédétomidine. Si une intervention médicale est nécessaire, le traitement pourrait inclure les mesures suivantes : ralentir la vitesse d'administration de la perfusion de chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection ou l'arrêter complètement; accélérer la vitesse d'administration des solutions intraveineuses; élever les membres inférieurs du patient et lui administrer des agents vasopresseurs. Étant donné que chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection peut aggraver la bradycardie induite par une stimulation vagale, les médecins doivent se tenir prêts à intervenir. On doit envisager l'administration par voie intraveineuse d'agents anticholinergiques (comme le glycopyrrolate ou l'atropine) pour modifier le tonus vagal. Dans des essais cliniques, le glycopyrrolate ou l'atropine se sont révélés efficaces dans le traitement de la plupart des épisodes de bradycardie induite par chlorhydrate de dexmédétomidine. Cependant, chez certains patients présentant un dysfonctionnement cardiovasculaire marqué, on a dû recourir à des méthodes de réanimation plus élaborées.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection à des patients présentant un bloc cardiaque avancé et (ou) un dysfonctionnement ventriculaire grave. Puisque chlorhydrate de dexmédétomidine diminue l'activité du système nerveux sympathique, on peut s'attendre à ce que l'hypotension et (ou) la bradycardie soient plus prononcées chez les patients hypovolémiques, chez ceux souffrant de diabète sucré ou d'hypertension chronique ou encore chez les patients âgés.

Lorsqu'on administre d'autres vasodilatateurs ou agents chronotropes négatifs en même temps que chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection, cette coadministration doit s'accompagner de prudence car un effet pharmacodynamique additif peut se produire.

Hypertension transitoire : Une hypertension transitoire est survenue lors de l'administration de la dose de charge et de la perfusion d'entretien, reliée aux effets vasoconstricteurs périphériques de chlorhydrate de dexmédétomidine chez certains patients. L'hypertension transitoire est aussi appelée hypertension paradoxale dans la littérature. Il peut être souhaitable de réduire le débit de perfusion. Le traitement au moyen d'un vasodilatateur peut être nécessaire. Il faut réévaluer les médicaments administrés en concomitance qui ont un effet sur le système cardiovasculaire afin d'éliminer les interactions médicamenteuses possibles.

Dépendance/Tolérance

Chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection n'est pas une substance contrôlée en vertu de la Loi réglementant certaines drogues et autres substances, mais ce médicament n'est utilisé que par des professionnels de la santé. On n'a pas étudié le potentiel dépendogène de chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection chez l'humain. Chlorhydrate de dexmédétomidine exerce des effets pharmacologiques semblables à ceux de la clonidine; il est donc possible que la dexmédétomidine, entraîne un syndrome de sevrage semblable à celui de la clonidine lors de l'arrêt du médicament.

Appareil endocrinien et métabolisme

Les données dont on dispose actuellement sont insuffisantes pour déterminer si la dexmédétomidine est associée à une suppression corticosurrénale significative. On doit évaluer la fonction corticosurrénale chez chaque patient, individuellement, et prendre en charge tout problème éventuel.

Foie/vésicule biliaire/pancréas

Étant donné que la clairance de chlorhydrate de dexmédétomidine diminue en fonction de la gravité de l'insuffisance hépatique, il faut envisager une réduction de la dose chez les insuffisants hépatiques (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Reins

Les dérivés de la glucuronidation et de l'oxydation de la dexmédétomidine sont éliminés par le rein. Il faut généralement user de prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, en particulier chez ceux qui ont des affections concomitantes.

Des cas de polyurie, avec ou sans hypernatrémie, ont été signalés chez des patients recevant une perfusion de chlorhydrate de dexmédétomidine. Dans les essais cliniques, le taux d'hypernatrémie était d'environ 1% chez les adultes et les enfants. Il convient d'envisager une réduction de la dose ou l'abandon du traitement par chlorhydrate de dexmédétomidine injection chez tout patient présentant une polyurie.

Considérations périopératoires

Capacité d'éveil : Certains patients recevant chlorhydrate de dexmédétomidine se sont montrés alertes et faciles à éveiller sous l'effet d'une stimulation. Ce fait, à lui seul, ne prouve pas le manque d'efficacité du médicament en l'absence d'autres signes ou symptômes cliniques.

Sevrage

Unité de soins intensifs

Chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection est indiqué seulement pour la sédation des patients adultes initialement intubés et sous ventilation mécanique, se rétablissant dans une unité de soins postopératoires ou dans un environnement de soins intensifs. Pendant l'utilisation de chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection dans un environnement de soins intensifs, il faut garder les patients sous surveillance continue, particulièrement au regard des indicateurs de l'innocuité cardiovasculaire.

Lorsque chlorhydrate de dexmédétomidine a été administré à des adultes pendant plus de 24 heures, quelle que soit la dose, les réactions indésirables liées au sevrage de chlorhydrate de dexmédétomidine dans les 48 heures suivant l'arrêt du médicament ont été l'anxiété (6 %), l'agitation (5 %), les nausées (4 %), un syndrome de sevrage (4 %) et les vomissements (3 %). Un traitement symptomatique de ces réactions indésirables peut se révéler nécessaire.

Une tachycardie et une hypertension liées à une élévation des catécholamines peuvent survenir à la suite de ces réactions. Une tachycardie et une hypertension nécessitant une intervention dans les 48 heures suivant l'arrêt de l'administration de chlorhydrate de dexmédétomidine sont survenues chez respectivement 8 % et 4 % des patients. En cas de tachycardie et/ou d'hypertension consécutives à l'arrêt de chlorhydrate de dexmédétomidine, un traitement d'appoint est indiqué.

Sédation consciente

On n'a pas observé de symptômes de sevrage après l'arrêt d'une perfusion de courte durée de chlorhydrate de dexmédétomidine (< 6 heures) chez les sujets adultes.

Conseils et renseignements à transmettre aux patients

Chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection est indiqué pour une sédation par voie intraveineuse. La posologie doit être individualisée et ajustée pour obtenir l'effet clinique désiré. On suivra la tension artérielle, la fréquence cardiaque et les concentrations d'oxygène continuellement, pendant la perfusion de chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection, et aussi, si les circonstances cliniques l'exigent, une fois qu'elle a été arrêtée.

- Si chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection est perfusé pendant plus de 6 heures, il faut prévenir les patients qu'ils doivent signaler toute nervosité, agitation ou céphalée qui peut se manifester pendant un laps de temps pouvant aller jusqu'à 48 heures après l'arrêt de l'administration de chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection.
- De plus, il faut prévenir les patients qu'ils doivent signaler les symptômes suivants qui peuvent se manifester dans les 48 heures qui suivent l'administration de chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection : faiblesse, confusion, diaphorèse excessive, perte de poids, douleurs abdominales, envie de sel, diarrhée, constipation, étourdissements ou sensation de tête légère.

Populations particulières

Femmes enceintes : On n'a pas réalisé d'études appropriées, bien contrôlées, chez la femme

enceinte. On ne doit administrer chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection pendant la grossesse que si ses bienfaits possibles justifient les risques auxquels on expose le fœtus.

Travail et accouchement : On n'a pas étudié l'innocuité de chlorhydrate de dexmédétomidine pendant le travail et l'accouchement. Par conséquent, on ne recommande pas d'administrer chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection pendant le travail et l'accouchement, césariennes comprises.

Allaitement maternel : On ignore si chlorhydrate de dexmédétomidine est excrété dans le lait humain. Après administration par voie sous-cutanée, chlorhydrate de dexmédétomidine radiomarqué était excrété dans le lait des rates en lactation. Comme bon nombre de médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection à une femme qui allaite.

Enfants : Chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection n'est pas recommandé chez les enfants (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacologie clinique**).

Personnes âgées : Le profil pharmacocinétique de chlorhydrate de dexmédétomidine n'a pas été modifié par l'âge. On n'a pas noté de différences dans la pharmacocinétique de chlorhydrate de dexmédétomidine entre les sujets jeunes (18 à 40 ans), d'âge moyen (41 à 65 ans) et âgés (> 65 ans). Puisque les personnes âgées sont davantage prédisposées à une diminution de la fonction rénale, il faut choisir soigneusement la dose qu'on leur administre, et il peut s'avérer utile de surveiller leur fonction rénale.

Sédation aux soins intensifs

Au total, 1094 patients ayant participé aux études cliniques étaient âgés de 65 ans et plus. Au total, 372 patients étaient âgés de 75 ans et plus. Chez les patients âgés de plus de 65 ans, on a observé une incidence plus élevée de la bradycardie et de l'hypotension après administration de chlorhydrate de dexmédétomidine. C'est la raison pour laquelle on doit envisager une réduction de la dose chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Sédation consciente

Au total, 131 patients ayant participé aux études cliniques étaient âgés de 65 ans et plus. Au total, 47 patients étaient âgés de 75 ans et plus. L'hypotension est survenue plus souvent chez les patients traités par chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection, âgés de 65 ans ou plus (72 %) et de 75 ans ou plus (74 %) que chez ceux âgés de moins de 65 ans (47 %). Les critères préétablis des signes vitaux considérés comme effets indésirables font l'objet d'une note au bas du tableau 3 (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). On recommande d'administrer une dose de charge plus basse, soit de 0,5 mcg/kg, sur une période de 10 minutes, et d'envisager une réduction de la dose d'entretien chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Sommaire des effets indésirables

L'administration de chlorhydrate de dexmédétomidine a été associée aux effets indésirables graves suivants :

- Hypotension, bradycardie et arrêt sinusal (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)
- Hypertension transitoire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Les effets indésirables les plus courants survenus au cours du traitement chez plus de 2 % des patients adultes suivis pendant les études menées aux soins intensifs et celles réalisées auprès de patients soumis à une sédation consciente ont été notamment l’hypotension, la bradycardie et la sécheresse de la bouche.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Comme les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques d’un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d’un médicament qui sont tirés d’essais cliniques permettent de déterminer le type d’effets indésirables liés au médicament et d’établir des taux approximatifs.

Sédation aux soins intensifs

Les renseignements sur les réactions indésirables ci-dessous proviennent d’essais contrôlés par placebo, menés sur des perfusions continues de chlorhydrate de dexmédétomidine, administrées pour la sédation de 387 patients adultes hospitalisés dans une unité de soins intensifs chirurgicaux. Dans ces études, la dose totale moyenne a été de 7,06 mcg/kg (écart type = 2,86), la dose moyenne à l’heure a été de 0,51 mcg/kg/h (écart type = 0,39) et la durée moyenne de la perfusion, de 15,6 heures (intervalle de 0,17 à 29,08). On a utilisé le midazolam ou le propofol comme médicament de secours autant chez les patients adultes sous chlorhydrate de dexmédétomidine que chez ceux sous placebo. La population étudiée était âgée de 19 à 83 ans, dont 43 % des sujets étaient âgés ≥ 65 ans, 73 % étaient des hommes et 97 % étaient de race blanche. Globalement, les réactions indésirables observées le plus souvent pendant le traitement ont été notamment l’hypotension, l’hypertension, les nausées, la bradycardie, la fièvre, les vomissements, l’hypoxie, la tachycardie et l’anémie (voir le tableau 1).

Tableau 1. Réactions indésirables survenues pendant le traitement chez > 1 % de tous les patients adultes traités par la dexmédétomidine pendant des essais à répartition aléatoire, contrôlés par placebo, menés sur la sédation de courte durée par perfusion continue, administrée dans une unité de soins intensifs

Réaction indésirable	Dexmédétomidine par randomisation* (n = 387)	Placebo avec le midazolam comme médicament de secours (n = 181)	Placebo avec le propofol comme médicament de secours (n = 198)
Hypotension	28 %	15 %	10 %
Hypertension	16 %	13 %	23 %
Nausées	11 %	9 %	10 %
Bradycardie	7 %	3 %	2 %
Fièvre	5 %	6 %	4 %
Vomissements	4 %	6 %	6 %
Fibrillation auriculaire	4 %	4 %	3 %
Hypoxie	4 %	5 %	3 %
Tachycardie	3 %	7 %	3 %
Hémorragie	3 %	6 %	4 %
Anémie	3 %	4 %	1 %

Réaction indésirable	Dexmédétomidine par randomisation* (n = 387)	Placebo avec le midazolam comme médicament de secours (n = 181)	Placebo avec le propofol comme médicament de secours (n = 198)
Sécheresse de la bouche	3 %	2 %	< 1 %
Frisson solennel	2 %	3 %	4 %
Agitation	2 %	3 %	3 %
Hyperpyrexie	2 %	3 %	2 %
Douleurs	2 %	3 %	1 %
Hyperglycémie	2 %	3 %	1 %
Acidose	2 %	< 1 %	3 %
Épanchement pleural	2 %	< 1 %	2 %
Oligurie	2 %	1 %	< 1 %
Soif	2 %	< 1 %	< 1 %

*Données combinées, issues d'études menées chez des patients adultes ayant subi une intervention chirurgicale, se rétablissant dans un environnement de soins intensifs.

Chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection n'est pas recommandé chez les enfants. Trois études préliminaires ont été réalisées, soit deux chez 42 nouveau-nés de 28 à 44 semaines d'âge gestationnel et une chez 175 enfants âgés de 1 mois à < 17 ans, tous traités à l'unité de soins intensifs pendant une période allant jusqu'à 24 heures. Le profil d'innocuité chez les enfants était généralement fonction des maladies sous-jacentes et des autres médicaments utilisés chez ce groupe de patients, et s'est révélé semblable à celui noté chez les adultes. Chez les nouveau-nés de 28 à 44 semaines d'âge gestationnel, les réactions indésirables observées le plus souvent pendant le traitement ont été la colère (6/42, 14,3 %) et l'hypokaliémie (3/42, 7,1 %). Chez les enfants âgés de 1 mois à < 17 ans, les réactions indésirables observées le plus souvent pendant le traitement ont été l'hypokaliémie (14/175, 8,0 %), la pyrexie (12/175, 6,9 %), l'hypotension (11/175, 6,3 %) et l'agitation (9/175, 5,1 %). Parmi les réactions signalées chez les enfants, la colère chez les nouveau-nés et l'hypokaliémie chez les enfants plus âgés sont survenues à une fréquence plus élevée que celle notée chez les patients adultes.

Sédation de plus longue durée aux soins intensifs

Les renseignements sur les réactions indésirables ci-dessous proviennent de trois essais menés à l'unité des soins intensifs (USI) et portant sur l'administration de chlorhydrate de dexmédétomidine ou d'un comparateur actif en perfusion continue pour le maintien de la sédation chez des patients adultes en soins intensifs médicaux, chirurgicaux et traumatologiques. La dose moyenne totale de chlorhydrate de dexmédétomidine a été de 53,6 mcg/kg et le débit de perfusion horaire moyen, de 0,76 mcg/kg/h (écart-type = 0,36 mcg/kg/h). La durée moyenne de la perfusion de chlorhydrate de dexmédétomidine a été de 65,5 heures (écart-type = 59,70 heures). La majorité des patients (68,6 %, 506/737) ont reçu chlorhydrate de dexmédétomidine pendant 72 heures ou moins, et 26,7 % (197/737), pendant 24 heures ou moins. Le groupe de patients traités par chlorhydrate de dexmédétomidine étaient âgés de 18 à 97 ans, dont 49,5 % étaient âgés de \geq 65 ans, 59 % étaient des hommes et 91,3 % étaient de race blanche.

Les réactions indésirables survenues pendant le traitement sont présentées au tableau 2 et représentent les taux d'incidence notés dans les groupes recevant chlorhydrate de dexmédétomidine et les comparateurs actifs. Les réactions défavorables observées le plus fréquemment chez les patients traités par chlorhydrate de dexmédétomidine ont été l'hypotension et la bradycardie, et découlent des effets physiologiques α_2 adrénergiques du

médicament [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**].

Tableau 2. Réactions indésirables survenues pendant le traitement chez > 2 % des patients traités par chlorhydrate de dexmédétomidine dans des essais menés sur la sédation de longue durée en unité de soins intensifs¹

Terme utilisé de préférence	Comparateur actif 1 n = 247	Comparateur actif 2 n = 372	Dexmédétomidine n = 737
Hypertension	15 %	33 %	32 %
Hypertension nécessitant une intervention	12 %	20 %	17 %
Hypotension	11 %	27 %	31 %
Hypotension nécessitant une intervention	11 %	14 %	17 %
Tachycardie	11 %	32 %	26 %
Tachycardie nécessitant une intervention	6 %	6 %	7 %
Bradycardie	10 %	13 %	25 %
Bradycardie nécessitant une intervention	5 %	1 %	6 %
Agitation	11 %	13 %	10 %
Fibrillation auriculaire	12 %	10 %	8 %
Anxiété	8 %	3 %	7 %
Hypokaliémie	2 %	7 %	7 %
Nausées	4 %	2 %	6 %
Pyrexie	2 %	6 %	5 %
Diarrhée	5 %	3 %	4 %
Constipation	1 %	5 %	4 %
Anémie	2 %	5 %	4 %
Hypoglycémie	1 %	3 %	4 %
Délirium	7 %	6 %	4 %
Insomnie	1 %	2 %	4 %
Pneumonie	2 %	4 %	4 %
Vomissements	2 %	3 %	4 %
Hyperglycémie	0 %	2 %	4 %
Épanchement pleural	11 %	3 %	3 %
Insuffisance respiratoire	5 %	3 %	3 %
Syndrome de sevrage	3 %	2 %	3 %
Tachycardie supraventriculaire	4 %	2 %	3 %
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	3 %	1 %	2 %
Sepsis	1 %	2 %	2 %
Complications liées à l'intubation endotrachéale	3 %	2 %	2 %

¹ Pendant le traitement, les patients pouvaient au besoin recevoir des analgésiques ou des sédatifs en concomitance.

Sédation consciente

Les renseignements sur les réactions indésirables ci-dessous proviennent des deux essais sur la sédation consciente, au cours desquels 318 patients adultes ont reçu chlorhydrate de dexmédétomidine. On a utilisé le midazolam comme médicament de secours autant chez les patients sous chlorhydrate de dexmédétomidine que chez ceux sous placebo. La dose totale moyenne a été de 1,6 mcg/kg (intervalle de 0,5 à 6,7), la dose moyenne à l'heure a été de 1,3 mcg/kg/h (intervalle de 0,3 à 6,1) et la durée moyenne de la perfusion de 1,5 heure (intervalle de 0,1 à 6,2). Les patients étaient âgés de 18 à 93 ans, dont 30 % étaient âgés \geq 65 ans; 52 % étaient des hommes et 61 % étaient de race blanche.

Les réactions indésirables survenues pendant le traitement à une incidence > 2 % sont présentées au tableau 3. Les réactions indésirables les plus fréquentes ont été l'hypotension, la bradycardie et la sécheresse de la bouche. Les critères préétablis des signes vitaux considérés comme effets indésirables font l'objet d'une note au bas du tableau. Dans les deux études, la diminution de la fréquence respiratoire et l'hypoxie ont été similaires dans le groupe sous chlorhydrate de dexmédétomidine et dans celui recevant l'agent comparateur.

Tableau 3. Réactions indésirables survenues à une incidence > 2 % - Population adulte sous sédation consciente

Appareil ou système/ Réaction indésirable	Dexmédétomidine n = 318	Placebo n = 113
	n (%)	n (%)
Troubles vasculaires		
Hypotension ¹	173 (54 %)	34 (30 %)
Hypertension ²	41 (13 %)	27 (24 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Dépression respiratoire ⁵	117 (37 %)	36 (32 %)
Hypoxie ⁶	7 (2 %)	3 (3 %)
Bradypnée	5 (2 %)	5 (4 %)
Troubles cardiaques		
Bradycardie ³	45 (14 %)	4 (4 %)
Tachycardie ⁴	17 (5 %)	19 (17 %)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	10 (3 %)	2 (2 %)
Sécheresse de la bouche	8 (3 %)	1 (1 %)

1. On a défini l'hypotension en termes absolus et relatifs comme étant une tension artérielle systolique < 80 mm Hg ou ≤ 30 % plus basse que les valeurs d'avant la perfusion, ou une tension artérielle diastolique < 50 mm Hg.
2. On a défini l'hypertension en termes absolus et relatifs comme étant une tension artérielle systolique > 180 mm Hg ou ≥ 30 % plus élevée que les valeurs d'avant la perfusion, ou une tension artérielle diastolique > 100 mm Hg.
3. On a défini la bradycardie en termes absolus et relatifs comme étant un rythme cardiaque < 40 bpm ou ≤ 30 % plus bas que les valeurs d'avant la perfusion.
4. On a défini la tachycardie en termes absolus et relatifs comme étant un rythme cardiaque > 120 bpm ou ≥ 30 % plus élevé que les valeurs d'avant la perfusion.
5. On a défini la dépression respiratoire en termes absolus et relatifs comme étant une fréquence respiratoire (FR) < 8 respirations/minute ou > 25 % inférieure aux valeurs initiales.
6. On a défini l'hypoxie en termes absolus ou relatifs comme étant une SaO₂ < 90 % ou une saturation en oxygène de 10 % inférieure aux valeurs initiales.

Réactions indésirables observées pendant la surveillance après la mise en marché

On a repéré les réactions indésirables suivantes après l'autorisation de mise en marché de chlorhydrate de dexmédétomidine. Comme ces réactions sont signalées volontairement à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ni d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au médicament.

L'hypotension et la bradycardie ont été les réactions indésirables le plus souvent associées avec l'administration de chlorhydrate de dexmédétomidine après l'autorisation de sa mise en marché.

Tableau 4. Réactions indésirables s'étant manifestées après l'autorisation de mise en marché de chlorhydrate de dexmédétomidine

Appareil ou système	Terme utilisé de préférence
Organisme entier	Fièvre, hyperpyrexie, hypovolémie, anesthésie légère, douleurs, frissons solennels
Troubles cardiovasculaires, généraux	Fluctuations de la tension artérielle, troubles cardiaques, hypertension, hypotension, infarctus du myocarde
Troubles des systèmes nerveux central et périphérique	Étourdissements, céphalées, névralgies, névrites, troubles de la parole, convulsions
Troubles de l'appareil gastro-intestinal	Douleurs abdominales, diarrhée, vomissements, nausées
Troubles de la fréquence et du rythme cardiaque	Arythmies, arythmies ventriculaires, bradycardie, hypoxie, bloc auriculo-ventriculaire, arrêt cardiaque, extrasystoles, fibrillation auriculaire, bloc cardiaque, inversion de l'onde T, tachycardie, tachycardie supraventriculaire, tachycardie ventriculaire
Troubles hépatiques et biliaires	Élévation du taux de gamma glutamyl-transpeptidase, anomalies de la fonction hépatique, hyperbilirubinémie, élévation du taux d'alanine transaminase, élévation du taux d'aspartate aminotransférase
Troubles métaboliques et nutritionnels	Acidose, acidose respiratoire, hyperkaliémie, élévation du taux de phosphatase alcaline, soif, hypoglycémie, hypernatrémie
Troubles psychiatriques	Agitation, confusion, délire, hallucinations, illusions
Troubles érythrocytaires	Anémie
Troubles rénaux	Élévation du taux d'azote uréique sanguin, oligurie, polyurie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Reins)
Troubles de l'appareil respiratoire	Apnée, bronchospasme, dyspnée, hypercapnie, hypoventilation, hypoxie, congestion pulmonaire
Troubles de la peau et des phanères	Diaphorèse accrue
Troubles vasculaires	Hémorragie
Troubles de la vision	Photopsie, vision anormale

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses

Anesthésiques, sédatifs, hypnotiques, opioïdes

L'administration de chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection avec des anesthésiques, des sédatifs, des hypnotiques et des opioïdes entraînera vraisemblablement une intensification des effets. Des études spécifiques ont confirmé ces effets avec le sévoflurane, l'isoflurane, le propofol, l'alfentanil et le midazolam. On n'a pas constaté d'interaction pharmacocinétique entre chlorhydrate de dexmédétomidine et l'isoflurane, le propofol, l'alfentanil et le midazolam. Toutefois, en raison d'interactions pharmacodynamiques possibles, il peut être nécessaire de réduire la dose de chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection ou celle de l'anesthésique, du sédatif, de l'hypnotique ou de l'opioïde, lorsque ces derniers sont administrés en concomitance.

Bloqueurs neuromusculaires

Dans une étude réalisée auprès de 10 volontaires adultes en bonne santé, l'administration de chlorhydrate de dexmédétomidine pendant 45 minutes à une concentration plasmatique de 1 ng/mL n'a pas entraîné d'augmentation cliniquement significative de l'ampleur du blocage neuromusculaire associé à l'administration de rocuronium.

Médicaments ayant des effets cardiovasculaires

On sait que chlorhydrate de dexmédétomidine est lié à la survenue d'une hypotension et d'une bradycardie, surtout pendant la perfusion initiale. Cependant, il peut aussi être lié à la survenue d'une hypertension transitoire ou paradoxale qui peut apparaître pendant la perfusion initiale et la période de maintien de la sédation. Il vaut réévaluer les médicaments administrés en concomitance qui agissent sur le système cardiovasculaire, en plus de réduire la dose de dexmédétomidine et/ou d'administrer un vasodilatateur.

Cytochrome P450

Les études réalisées *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains n'ont pas constaté d'interactions médicamenteuses sous médiation du cytochrome P450 pouvant avoir une pertinence clinique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection doit être utilisé seulement dans les établissements dotés d'un personnel spécialisé et utilisant le matériel approprié d'anesthésie, de réanimation et de surveillance cardiovasculaire.
- Chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection ne devrait généralement pas être utilisé pendant plus de 24 heures. Son utilisation au-delà de 24 heures doit être fondée sur une évaluation attentive de l'état du patient.
- Chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection doit être administré à l'aide d'une pompe à perfusion d'une précision adéquate.

Doses et adaptations posologiques recommandées

Sédation aux soins intensifs

Perfusion initiale

- On utilise chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection chez des patients adultes déjà intubés et mis sous sédation dans un environnement de soins intensifs.
- Avant d'administrer chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection, on doit mesurer le niveau de sédation et le besoin d'administrer ce médicament.
- Dans le cas des patients chez qui on substitue chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection à un autre sédatif, l'administration d'une dose de charge n'est généralement pas nécessaire. On peut commencer l'administration de chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection avec une perfusion de charge allant jusqu'à 1 mcg/kg, sur une période de 20 minutes, si besoin est.

Maintien de la sédation

- Chez les patients adultes, on doit administrer en général la perfusion d'entretien à un débit de 0,2 à 1,1 mcg/kg/h. Le débit de la perfusion d'entretien doit être ajusté de façon à obtenir le niveau de sédation optimal. La prudence est de mise lorsqu'on administre des doses supérieures à 0,7 mcg/kg/h. L'expérience clinique est limitée pour les doses supérieures à 1,1 mcg/kg/h. On ne doit pas administrer de doses supérieures à 1,4 mcg/kg/h.
- L'utilisation de chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection au-delà de 24 heures doit être évaluée individuellement. Il faut évaluer les patients à intervalles réguliers pour déterminer si la sédation doit être maintenue. L'expérience relative à l'utilisation de chlorhydrate de dexmédétomidine pendant une période dépassant 4 jours est limitée.
- On peut ajouter un autre sédatif intraveineux (comme le midazolam ou le propofol) en se fondant sur l'évaluation clinique. On peut aussi administrer des opioïdes ou des bloqueurs neuromusculaires selon l'évaluation individuelle.
- Le besoin d'une perfusion continue par chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection, après l'extubation, doit être évalué individuellement. Chez les patients en soins intensifs post-opératoires qui reçoivent chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection pendant moins de 24 heures, il faut réduire la dose de moitié après l'extubation. Dans des études cliniques, la durée moyenne de la perfusion continue observée après l'extubation de tels patients a été d'environ 6,6 heures.
- On doit envisager une réduction de la dose de charge et d'entretien chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ainsi que chez ceux âgés de plus de 65 ans

Sédation consciente

- D'après les échelles d'évaluation de la qualité de la sédation de Ramsay et d'Observer (*Assessment of Alertness/Sedation Scales*), une sédation cliniquement efficace s'installe dans les 10 à 15 minutes qui suivent le début de la perfusion.
- En cas d'anesthésie locale avec sédation (MAC), il faut utiliser un blocage nerveux et/ou une infiltration locale adéquats.
- En cas d'intubation fibroscopique à l'état de veille, il faut traiter les voies respiratoires supérieures par voie topique à l'aide d'une préparation de lidocaïne appropriée.

Perfusion initiale

Chez les patients adultes, on commence en général l'administration de chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection avec une perfusion de charge de 1 mcg/kg, sur une période de 10 minutes.

Chez les patients âgés de plus de 65 ans ou chez ceux soumis à des interventions moins effractives, comme une intervention ophtalmologique, une perfusion de charge de 0,5 mcg/kg, administrée sur une période de 10 minutes, pourrait être appropriée.

Maintien de la sédation

On commence habituellement la perfusion d'entretien à un débit de 0,6 mcg/kg/h qu'on ajustera afin d'obtenir l'effet clinique souhaité grâce à des doses variant entre 0,2 et 1 mcg/kg/h. On doit ajuster la vitesse de la perfusion d'entretien de façon à atteindre le degré de sédation ciblé.

Après l'administration d'une dose de charge pendant l'intubation fibroscopique à l'état de veille, on recommande d'administrer une perfusion d'entretien à une dose fixe de 0,7 mcg/kg/h jusqu'à ce que le tube endotrachéal soit adéquatement mis en position.

Adaptations posologiques

En raison d'interactions pharmacodynamiques possibles, il peut être nécessaire de réduire la dose de chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection ou celle de l'anesthésique, du sédatif, de l'hypnotique ou de l'opioïde, lorsque ces derniers sont administrés en concomitance.

On doit envisager une réduction de la dose de charge et d'entretien chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ainsi que chez ceux âgés de plus de 65 ans.

Administration

Chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection à 100 mcg / mL (200 mcg / 2 mL)

Avant d'administrer chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection à 100 mcg/mL, on doit le diluer dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % injectable pour obtenir la concentration requise (4 mcg/mL). On doit préparer les solutions de la même manière qu'elles soient destinées à l'administration d'une dose de charge ou d'une perfusion d'entretien.

On doit toujours manipuler chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection dans des conditions d'asepsie stricte.

Pour préparer la solution pour perfusion, retirer 2 mL du flacon de chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection et les ajouter à 48 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9 % injectable pour obtenir 50 mL au total. Agiter délicatement pour bien mélanger. La solution reconstituée est stable pendant 25 heures à la température ambiante (15 à 30 °C).

Compatibilité avec d'autres solutions

Chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection s'est révélé compatible lorsqu'il a été administré avec les solutions intraveineuses suivantes : Ringer-lactate, glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables, chlorure de sodium à 0,9 % dans de l'eau pour préparations injectables et mannitol à 20 % dans de l'eau pour préparations injectables.

La dexmédétomidine s'est révélée compatible avec les solutions aqueuses des médicaments suivants, administrées dans des points d'injection avec raccord en Y : thiopental sodique, bromure de vécuronium, bromure de pancuronium, bromure de glycopyrrolate et chlorhydrate de phényléphrine.

Chaque fois que la solution ou le contenant le permet, on devrait inspecter à l'œil nu les médicaments destinés à une administration parentérale, avant de les utiliser, pour déceler la présence de particules ou un changement de couleur. Jeter toutes portions inutilisées.

Compatibilité avec le caoutchouc naturel

Des études de compatibilité ont montré qu'il y a risque d'absorption de chlorhydrate de dexmédétomidine par certains types de caoutchoucs naturels. Bien que la dose de chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection soit adaptée en vue de l'obtention de l'effet souhaité, on recommande d'utiliser un matériel d'administration muni de joints synthétiques ou en caoutchouc naturel enrobé.

Incompatibilités

On ne doit pas administrer chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection dans un cathéter intraveineux par lequel on administre du sang, du sérum ou du plasma, car leur compatibilité physique n'a pas été établie.

On a signalé que chlorhydrate de dexmédétomidine était incompatible lorsqu'il était administré avec les médicaments suivants : amphotéricine B, diazépam.

SURDOSAGE

La tolérabilité de chlorhydrate de dexmédétomidine a été évaluée lors d'une étude dans laquelle on a administré à des sujets adultes en bonne santé des doses égales et supérieures à la dose recommandée de 0,2 à 1,4 mcg/kg/h. La concentration maximale atteinte dans le sang au cours de cette étude a été d'environ 6 fois plus élevée que la limite supérieure de l'intervalle thérapeutique. Les effets les plus notables observés chez deux sujets chez lesquels les doses les plus élevées ont été administrées ont été un bloc auriculoventriculaire (AV) de premier degré et un bloc cardiaque de deuxième degré. On n'a constaté aucune atteinte hémodynamique à la suite du bloc AV tandis que le bloc cardiaque s'est résolu spontanément en une minute.

Dans le cadre des études menées sur la sédation aux soins intensifs, on a administré à quatre patients adultes une surdose de chlorhydrate de dexmédétomidine.; Un d'entre eux avait reçu une dose de charge de 2 mcg/kg sur une période de 10 minutes (deux fois la dose de charge recommandée). Deux autres patients auxquels on avait administré une dose de charge de 2 mcg/kg sur une période de 10 minutes ont présenté une bradycardie et (ou) une hypotension. Un patient ayant reçu une dose de charge sous la forme d'un bolus non dilué de chlorhydrate de dexmédétomidine (19,4 mcg/kg) a subi un arrêt cardiaque, mais on a réussi à le ranimer.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Généralités

Chlorhydrate de dexmédétomidine est un agoniste alpha₂-adrénergique relativement sélectif, ayant des propriétés sédatives. La sélectivité pour les récepteurs alpha₂ a été observée chez les animaux après une perfusion intraveineuse lente de doses faibles et moyennes (10-300 mcg/kg). Les activités alpha₁ et alpha₂ ont été observées après l'administration d'une perfusion

intraveineuse lente de doses élevées (≥ 1000 mcg/kg) ou une administration intraveineuse rapide.

Dans une étude menée chez des volontaires en bonne santé (n = 10), la fréquence respiratoire et la saturation en oxygène sont restées dans les limites normales, sans signe de dépression respiratoire, lorsque chlorhydrate de dexmédétomidine a été administré par perfusion intraveineuse à des doses s'inscrivant dans l'intervalle préétabli (0,2 - 0,7 mcg/kg/h).

Pharmacologie clinique

Pharmacocinétique

Après administration par voie intraveineuse, la dexmédétomidine présente les paramètres pharmacocinétiques suivants : une phase de distribution rapide, avec une demi-vie de distribution ($t_{1/2}$) d'environ 6 minutes; une demi-vie ($t_{1/2}$) d'élimination terminale d'environ 2 heures et un volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) d'environ 118 litres. On estime que la clairance (CL) est d'environ 39 L/h. Le poids corporel moyen pour lequel on a estimé la clairance a été de 72 kg.

La cinétique de la dexmédétomidine est linéaire dans l'intervalle posologique de 0,2 à 1,4 mcg/kg/h, lorsqu'on l'administre par une perfusion intraveineuse allant jusqu'à 24 heures. On présente au tableau 5 les principaux paramètres pharmacocinétiques lorsque la dexmédétomidine a été perfusée (après administration d'une dose de charge appropriée) à un débit d'entretien de 0,17 mcg/kg/h (concentration plasmatique cible de 0,3 ng/mL) pendant 12 et 24 heures, de 0,33 mcg/kg/h (concentration plasmatique cible de 0,6 ng/mL) pendant 24 heures, et de 0,70 mcg/kg/h (concentration plasmatique cible de 1,25 ng/mL) pendant 24 heures.

Tableau 5. Moyenne des paramètres pharmacocinétiques \pm écart type

Paramètre	Perfusion de charge (min)/durée totale de la perfusion (h)			
	10 min/12 h	10 min/24 h	10 min/24 h	35 min/24 h
	Concentration cible de dexmédétomidine (ng/mL) et dose (mcg/kg/h)			
	0,3/0,17	0,3/0,17	0,6/0,33	1,25/0,70
$t_{1/2}$ *, heure	1,78 \pm 0,30	2,22 \pm 0,59	2,23 \pm 0,21	2,50 \pm 0,61
CL, litre/heure	46,3 \pm 8,3	43,1 \pm 6,5	35,3 \pm 6,8	36,5 \pm 7,5
V_{ss} , litre	88,7 \pm 22,9	102,4 \pm 20,3	93,6 \pm 17,0	99,6 \pm 17,8
C_{ss} moyenne #, ng/mL	0,27 \pm 0,05	0,27 \pm 0,05	0,67 \pm 0,10	1,37 \pm 0,20

* Présenté comme une moyenne harmonique et un pseudo écart type.

C_{ss} moyenne = moyenne de la concentration de dexmédétomidine à l'état d'équilibre (2,5 – 9 heures, pour des perfusions de 12 heures et 2,5 – 18 heures, pour des perfusions de 24 heures).

Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population laisse penser que la pharmacocinétique de la dexmédétomidine est la même, que la perfusion soit de courte durée (< 24 heures) ou de longue durée (> 24 heures), y compris l'absence d'accumulation de la dexmédétomidine. La pharmacocinétique de la dexmédétomidine est linéaire dans l'intervalle posologique de 0,2 à 1,4 mcg/kg/h, et ce, pour toutes les périodes étudiées. Les valeurs de la

clairance (CL), du volume de distribution (V) et de la demi-vie ($t_{1/2}$) ont été de 39,4 L/h, 152 L et 2,67 heures, respectivement, lorsque la durée de la perfusion était supérieure à 24 heures.

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) de la dexmédétomidine est d'environ 118 litres. On a évalué la liaison aux protéines de la dexmédétomidine dans le plasma d'hommes et de femmes en bonne santé. En moyenne, la liaison aux protéines a été de 94 %, et elle a été constante pour les toutes les concentrations plasmatiques examinées. La liaison aux protéines a été similaire chez les hommes et chez les femmes. La fraction de dexmédétomidine liée aux protéines plasmatiques a été significativement moindre chez les insuffisants hépatiques que chez les sujets en bonne santé.

On n'a noté que des changements négligeables sur le plan de la liaison de la dexmédétomidine aux protéines lorsqu'on a examiné *in vitro* la capacité des médicaments suivants de la déplacer de ses sites de liaison : fentanyl, kétorolac, théophylline, digoxine et lidocaïne. Lorsqu'on a exploré *in vitro* la capacité de la dexmédétomidine de déplacer de leurs sites de liaison aux protéines la phénytoïne, la warfarine, l'ibuprofène, le propranolol, la théophylline et la digoxine, on a constaté qu'elle n'a délogé aucun de ces composés de manière notable.

Métabolisme

La dexmédétomidine subit une biotransformation presque complète, et on ne retrouve dans l'urine et les fèces qu'une très petite fraction de dexmédétomidine inchangée. La biotransformation se fait par glucuroconjugaison directe ainsi que sous médiation du cytochrome P450. Les principales voies métaboliques de la dexmédétomidine sont les suivantes : N-glucuroconjugaison directe menant à la formation de métabolites inactifs; hydroxylation aliphatique de la dexmédétomidine (principalement sous la médiation du CYP2A6 et dans une moindre mesure du CYP1A2, du CYP2E1, du CYP2D6 et du CYP2C19) pour générer la 3-hydroxy-dexmédétomidine, le glucuronide de la 3-hydroxy-dexmédétomidine, et la 3-carboxy-dexmédétomidine; et N-méthylation de la dexmédétomidine pour générer la 3-hydroxy N-méthyle-dexmédétomidine, la 3-carboxy N-méthyle-dexmédétomidine et la dexmédétomidine-N-méthyle O-glucuronide.

Élimination

La demi-vie ($t_{1/2}$) d'élimination terminale de la dexmédétomidine est d'environ 2 heures et sa clairance est estimée à environ 39 L/h. Une étude de bilan de masse a montré que neuf jours après l'administration intraveineuse de dexmédétomidine radiomarquée, en moyenne 95 % de la radioactivité a été récupérée dans l'urine et 4 % dans les fèces. On n'a pas retrouvé dans l'urine de dexmédétomidine inchangée. Environ 85 % de la radioactivité récupérée dans l'urine a été excrétée dans les 24 heures qui ont suivi la perfusion. Le fractionnement de la radioactivité récupérée dans l'urine a révélé que les produits de la N-glucuroconjugaison comptaient pour environ 34 % dans l'excrétion urinaire cumulative. Par ailleurs, l'hydroxylation aliphatique du médicament-mère pour former la 3-hydroxy-dexmédétomidine, le glucuronide de la 3-hydroxy-dexmédétomidine et la 3-acide carboxylique-dexmédétomidine représentaient ensemble environ 14 % de la dose retrouvée dans l'urine. La N-méthylation de la dexmédétomidine pour former la 3-hydroxy N-méthyle dexmédétomidine, la 3-carboxy N-méthyle dexmédétomidine et la N-méthyle O-glucuronide dexmédétomidine a permis de retrouver environ 18 % de la dose dans l'urine. Le métabolite N-méthyle, par lui-même, ne constitue qu'un composant mineur dans la

circulation et il n'est pas décelé dans l'urine. On n'a pas pu identifier environ 28 % des métabolites urinaires.

Populations et maladies particulières

Enfants : Les propriétés pharmacodynamiques de chlorhydrate de dexmédétomidine ont été évaluées chez 134 patients lors de quatre essais cliniques; ces dernières reflètent les affections dont les patients étaient atteints, ainsi que l'utilisation d'autres médicaments à l'USI et les effets de la dexmédétomidine. Selon les données pharmacocinétiques obtenues dans le cadre de trois essais cliniques menés chez 96 patients âgés de 1 mois à < 17 ans, la clairance de la dexmédétomidine augmente avec l'âge et la clairance ajustée au poids corporel diminue avec l'âge, les valeurs relevées chez les enfants plus âgés se rapprochant de celles notées chez les adultes. Selon les données pharmacocinétiques obtenues lors d'une étude clinique chez 28 patients de 28 semaines d'âge gestationnel à < 1 mois, les valeurs de la clairance et de la clairance ajustée au poids corporel étaient semblables à celles observées chez des enfants âgés de 6 à < 17 ans. Les données pharmacocinétiques montrent que la clairance ajustée au poids corporel a été plus élevée dans le groupe d'enfants âgés de 1 à 24 mois et plus faible dans le groupe de 2 à 17 ans. Chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection n'est pas recommandé chez les enfants.

L'utilisation de chlorhydrate de dexmédétomidine pour la sédation consciente chez les enfants n'a pas été évaluée.

Personnes âgées : Le profil pharmacocinétique de chlorhydrate de dexmédétomidine n'a pas été modifié par l'âge. On n'a pas noté de différences dans la pharmacocinétique de chlorhydrate de dexmédétomidine entre les sujets jeunes (18 – 40 ans), d'âge moyen (41 – 65 ans) et âgés (> 65 ans). Toutefois, on a observé dans les essais cliniques une incidence accrue des réactions indésirables chez les personnes âgées, raison pour laquelle on doit envisager une réduction de la dose de charge et de la dose d'entretien chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Sexe : On n'a pas observé de différence dans la pharmacocinétique de chlorhydrate de dexmédétomidine en fonction du sexe.

Insuffisance hépatique : Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique de différentes gravités (Classe A, B ou C de Child-Pugh), les valeurs de la clairance de chlorhydrate de dexmédétomidine ont été plus basses que chez les sujets en bonne santé. Les valeurs moyennes de clairance chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et grave représentaient respectivement 74 %, 64 % et 53 % de celles observées chez les sujets dont la santé était normale. Les clairances moyennes du médicament libre représentaient respectivement 59 %, 51 % et 32 % des valeurs observées chez les sujets dont la santé était normale. On a observé dans les essais cliniques une incidence accrue des réactions indésirables chez ces patients, raison pour laquelle on doit envisager une réduction de la dose de charge et de la dose d'entretien chez les insuffisants hépatiques (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique de chlorhydrate de dexmédétomidine (C_{max} , T_{max} , ASC, $t_{1/2}$, CL et V_{ss}) n'a pas été significativement différente chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) comparativement aux

sujets en bonne santé. Après une perfusion de chlorhydrate de dexmédétomidine de plus de 24 heures, les paramètres pharmacocinétiques de la dexmédétomidine ont été similaires chez tous les patients, que les indicateurs de laboratoire traduisent une insuffisance rénale légère, modérée ou grave, ou l'absence d'insuffisance rénale.

Usage concomitant d'opioïdes : Dans des études d'une durée de moins de 24 heures chez des patients en soins intensifs, de 41 à 44 % des patients sous chlorhydrate de dexmédétomidine n'ont pas reçu de sulfate de morphine pour soulager les douleurs, contre 15 à 19 % des patients sous placebo.

Dans des études d'une durée de plus de 24 heures, de 21 à 22 % des patients sous chlorhydrate de dexmédétomidine n'ont pas reçu de fentanyl pour soulager les douleurs, ce qui est comparable aux résultats obtenus chez les patients ayant reçu les sédatifs utilisés comme comparateurs actifs.

Pour ce qui est de la sédation consciente, de 39,6 à 56,6 % des patients sous chlorhydrate de dexmédétomidine n'ont pas reçu de fentanyl pour soulager les douleurs, contre 11,1 % des patients sous placebo.

Sédation de plus longue durée :

Dans trois études cliniques à répartition aléatoire et à double insu, contrôlées par comparateur actif et ayant porté sur 1356 patients, une perfusion continue de chlorhydrate de dexmédétomidine a été évaluée pour la sédation de plus longue durée à l'unité de soins intensifs, à une dose d'entretien de 0,2 à 1,4 mcg/kg/h. Les patients, en soins intensifs médicaux, chirurgicaux ou traumatologiques, ont été initialement intubés et soumis à une ventilation mécanique. L'utilisation de chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection au-delà de 24 heures doit être évaluée individuellement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection (100 mcg / mL) :

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection est une solution stérile et apyrogène, qui convient à l'administration intraveineuse après dilution.

Chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection à 100 mcg / mL (solution concentrée)

Chaque millilitre de chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection contient 118 mcg de chlorhydrate de dexmédétomidine, équivalant à 100 mcg de dexmédétomidine et 9 mg de chlorure de sodium dans de l'eau pour préparations injectables. La solution ne contient pas d'agents de conservation ni d'additifs ou de stabilisants chimiques.

Chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection à 100 mcg/mL, comme ingrédient de base, est présenté en flacons de verre transparent de 2 mL (200 mcg/2 mL). Les flacons sont destinés à un usage unique. Le chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection ne contient pas de latex.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

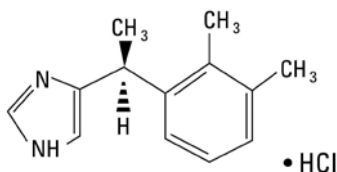
Dénomination commune : chlorhydrate de dexmédétomidine

Nom chimique : monochlorhydrate de (+)-4-(S)-[1-(2,3-diméthylphényl)éthyl]-1H-imidazole.

Formule moléculaire : $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$

Masse moléculaire : 236,7

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de dexmédétomidine est une poudre blanche ou presque blanche, très soluble dans l'eau, dont le pKa est de 7,1.

ESSAIS CLINIQUES

L'innocuité et l'efficacité de chlorhydrate de dexmédétomidine ont été évaluées chez 1 185 patients adultes, dans quatre études cliniques multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu, contrôlées par placebo.

Résultats des études

Sédation de moins de 24 heures aux soins intensifs

Deux études cliniques multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu, contrôlées par placebo, menées sur des groupes parallèles, ont porté sur 754 patients adultes traités dans une unité de soins intensifs chirurgicaux. Tous les patients ont été initialement intubés et soumis à une ventilation mécanique. Ces études ont évalué les propriétés sédatives de chlorhydrate de dexmédétomidine en comparant la quantité de médicament de secours (le midazolam dans l'une des études, le propofol, dans l'autre) nécessaire pour obtenir le niveau de sédation préétabli (selon l'échelle de sédation de Ramsay normalisée), dans le groupe sous chlorhydrate de dexmédétomidine et sous placebo, du début du traitement jusqu'à l'extubation ou pour une durée totale de traitement de 24 heures. L'échelle de sédation de Ramsay est présentée au tableau 6.

Score clinique	Niveau de sédation obtenu
6	Endormi, aucune réponse
5	Endormi, mais réponse ralentie à une légère stimulation de la glabella ou à un bruit intense
4	Endormi, mais réponse rapide à une légère stimulation de la glabella ou à un bruit intense
3	Réponse aux commandes
2	Patient coopérant, orienté et calme
1	Patient anxieux, agité ou inquiet

Dans la première étude, on a réparti aléatoirement 175 patients adultes au groupe placebo et 178 au groupe recevant chlorhydrate de dexmédétomidine par perfusion intraveineuse à une dose de 0,4 µg/kg/h (avec une adaptation autorisée de la dose entre 0,2 et 0,7 µg/kg/h), après une perfusion de charge initiale de 1 µg/kg par voie intraveineuse sur une période de 10 minutes. On a ajusté le débit de perfusion de façon à maintenir un score de sédation de Ramsay de ≥ 3 . On a autorisé l'administration de midazolam, à titre de médicament de « secours », selon les besoins, pour compléter les effets du médicament perfusé à l'étude. On a aussi administré du sulfate de morphine, selon les besoins, pour soulager la douleur.

Lors d'une analyse prospective primaire, on a évalué les effets sédatifs de chlorhydrate de dexmédétomidine en comparant le pourcentage de patients ayant atteint un score de sédation de Ramsay ≥ 3 pendant l'intubation sans le besoin de recourir à un médicament additionnel de secours. Un pourcentage significativement plus important de patients du groupe sous chlorhydrate de dexmédétomidine que du groupe placebo a maintenu un score de sédation de ≥ 3 sur l'échelle de Ramsay, sans recevoir de midazolam comme médicament de secours (voir le tableau 7).

	Première étude		Valeur prédictive (<i>p</i>)
	Placebo n = 175	Dexmédétomidine n = 178	
Utilisation de midazolam par catégorie			
0 mg	43 (25 %)	108 (61 %)	< 0,001*
0 - 4 mg	34 (19 %)	36 (20 %)	
> 4 mg	98 (56 %)	34 (19 %)	

On a inclus dans l'analyse de la population selon l'intention de traiter (ITT) tous les patients répartis aléatoirement.

*Chi carré

Dans la deuxième étude, on a réparti aléatoirement 198 patients adultes au groupe placebo et 203 au groupe recevant chlorhydrate de dexmédétomidine par perfusion intraveineuse, à une dose de 0,4 µg/kg/h (avec une adaptation autorisée de la dose entre 0,2 et 0,7 µg/kg/h), après une perfusion de charge initiale de 1 µg/kg par voie intraveineuse sur une période de 10 minutes. On a ajusté le débit de perfusion de façon à maintenir un score de sédation de Ramsay de ≥ 3 . On a autorisé l'administration de propofol, à titre de médicament de « secours », selon les besoins, pour compléter les effets du médicament perfusé à l'étude. On a aussi administré du sulfate de morphine, selon les besoins, pour soulager la douleur.

Un pourcentage significativement plus important de patients du groupe sous chlorhydrate de dexmédétomidine que du groupe placebo a maintenu un score de sédation de Ramsay de ≥ 3 , sans recevoir de propofol comme médicament de secours (voir le tableau 8).

Tableau 8. Recours au propofol comme médicament de secours pendant l'intubation (analyse en ITT)			
Deuxième étude			
	Placebo n = 198	Dexmédétomidine n = 203	Valeur prédictive (p)
Utilisation de propofol par catégorie			
0 mg	47 (24 %)	122 (60 %)	< 0,001*
0 - 50 mg	30 (15 %)	43 (21 %)	
> 50 mg	121(61 %)	38 (19 %)	

*Chi carré [double stars changed to single star]

Sédation consciente

On a évalué l'innocuité et l'efficacité de chlorhydrate de dexmédétomidine pour la sédation de patients adultes non intubés, avant et (ou) pendant une intervention chirurgicale ou un autre type d'intervention dans deux études cliniques multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu, contrôlées par placebo. Dans la première étude, on a évalué les effets sédatifs de chlorhydrate de dexmédétomidine chez des patients adultes soumis à diverses interventions électives, chirurgicales ou d'un autre type, effectuées sous anesthésie locale avec sédation (MAC, de l'anglais *Monitored Anesthesia Care*). Dans la deuxième étude, on a évalué les effets de chlorhydrate de dexmédétomidine chez des patients adultes soumis à une intubation fibroscopique à l'état de veille, avant une intervention chirurgicale ou diagnostique.

Dans la première étude, on a évalué les effets sédatifs de chlorhydrate de dexmédétomidine, en comparant le pourcentage de patients adultes chez lesquels on n'a pas eu à administrer le midazolam comme médicament de secours pour obtenir le niveau de sédation préétabli (à celui de patients dont l'état exigeait l'administration de midazolam), à l'aide de l'échelle de sédation OAA/S (*Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale*) normalisée (Tableau 9).

Tableau 9. Échelle de sédation OAA/S (*Observer's Assessment of Alertness/Sedation*)

Catégories évaluées				
Réponse	Expression verbale	Expression du visage	Yeux	Score combiné
Réponse immédiate à l'appel du nom, prononcé sans hausser le ton	Normale	Normale	Yeux ouverts, regard clair	5 (éveillé)
Réponse lente à l'appel du nom, prononcé sans hausser le ton	Moyennement ralentie	Légèrement détendue	Regard vitreux ou léger ptosis (moins que la moitié de l'œil)	4
Réponse à l'appel du nom, prononcé à haute voix et (ou) de façon répétée	Mauvaise articulation ou expression très lente	Très détendue (mâchoires relâchées)	Regard vitreux et ptosis marqué (moitié de l'œil ou plus)	3

Catégories évaluées				
Réponse	Expression verbale	Expression du visage	Yeux	Score combiné
Réponse uniquement après légère stimulation tactile ou de faibles secousses	Quelques mots reconnaissables	--	--	2
Absence de réponse à une légère stimulation tactile ou à de faibles secousses	--	--	--	1 (profondément endormi)

On a réparti les patients de façon à leur administrer une perfusion de charge de chlorhydrate de dexmédétomidine à une dose de 1 µg/kg ou de 0,5 µg/kg, ou un placebo (soluté isotonique de chlorure de sodium) sur une période de 10 minutes, suivie d'une perfusion d'entretien commencée à 0,6 µg/kg/h. On pouvait porter le débit de la perfusion d'entretien du médicament à l'étude de 0,2 µg/kg/h à 1 µg/kg/h en vue d'atteindre le score de sédation visé (échelle de sédation OAA/S ≤ 4). Les patients pouvaient recevoir le midazolam à titre de médicament de secours, selon les besoins, pour atteindre et (ou) maintenir un score OAA/S ≤ 4. Une fois le niveau de sédation atteint, on a procédé à une anesthésie locale ou régionale. Les caractéristiques démographiques des patients sous chlorhydrate de dexmédétomidine et de ceux du groupe de comparaison étaient similaires. D'après les résultats, chlorhydrate de dexmédétomidine s'est révélé plus efficace que l'agent de comparaison à titre de sédatif, chez des patients non intubés, nécessitant une anesthésie locale avec sédation (MAC), pendant une intervention chirurgicale ou d'autres types d'interventions (voir le tableau 10).

Dans la deuxième étude, on a évalué les effets sédatifs de chlorhydrate de dexmédétomidine en comparant le pourcentage de patients adultes auxquels on a dû administrer le midazolam comme médicament de secours pour atteindre ou maintenir le niveau visé de sédation, soit un score ≥ 2 sur l'échelle de sédation de Ramsay (tableau 5). On a randomisé les patients pour leur administrer une perfusion de charge de chlorhydrate de dexmédétomidine à 1 µg/kg ou un placebo (soluté isotonique de chlorure de sodium) sur une période de 10 minutes, suivie d'une perfusion d'entretien à une dose fixe de 0,7 µg/kg/h. Après avoir atteint le niveau souhaité de sédation, on a administré une préparation de lidocaïne en traitement topique des voies respiratoires. On a autorisé l'administration du midazolam comme médicament de secours, selon les besoins, pour atteindre ou maintenir un score de sédation ≥ 2 sur l'échelle de sédation de Ramsay. Les caractéristiques démographiques des patients des groupes sous chlorhydrate de dexmédétomidine et sous l'agent de comparaison ont été similaires. Les résultats associés à l'efficacité sont présentés au tableau 10.

Tableau 10. Principaux résultats associés à l'efficacité, obtenus dans les études menées sur la sédation consciente

Étude	Groupe de traitement	Nombre de patients adultes inscrits ^a	% de sujets n'ayant pas eu besoin de midazolam comme médicament de secours	Intervalle de confiance ^b pour la différence vs placebo	Dose totale moyenne en mg (écart type) de midazolam, administré comme médicament de secours	Intervalle de confiance ^b pour la dose moyenne de médicament de secours
1 ^{re} étude	Dexmedetomidine 0,5 µg/kg	134	40	37 (27,48)	1,4 (1,7)	-2,7 (-3,4, -2,0)
	Dexmedetomidine 1 µg/kg	129	54	51 (40,62)	0,9 (1,5)	-3,1 (-3,8, -2,5)

Étude	Groupe de traitement	Nombre de patients adultes inscrits ^a	% de sujets n'ayant pas eu besoin de midazolam comme médicament de secours	Intervalles de confiance ^b pour la différence vs placebo	Dose totale moyenne en mg (écart type) de midazolam, administré comme médicament de secours	Intervalles de confiance ^b pour la dose moyenne de médicament de secours
	PBO	63	3	□	4,1 (3,0)	□
2 ^e étude	Dexmedetomidine 1 µg/kg	55	53	39 (20,57)	1,1 (1,5)	-1,8 (-2,7, -0,9)
	PBO	50	14	□	2,9 (3,01)	□

Remarques :

^a D'après la population retenue en début d'étude (analyse en ITT) comprenant tous les sujets randomisés et traités.

^b Approximation normale du binôme avec correction de continuité.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie primaire

Le test de la tige tournante et le test de traction ont révélé que la dexmédétomidine administrée par voie sous-cutanée à des souris était un myorelaxant faible et qu'elle n'entravait la coordination motrice qu'aux doses sans équivoque sédatives de 0,01 et 0,1 mg/kg.

Pharmacodynamie secondaire

La dexmédétomidine administrée par voie sous-cutanée à des rats nourris, à des doses allant jusqu'à 0,3 mg/kg, a entraîné une élévation importante, proportionnelle à la dose administrée, de la glycémie, en corrélation négative avec les concentrations d'insuline plasmatique immunoréactive. La sécrétion d'insuline a été inhibée presque totalement à partir d'une dose de 0,1 mg/kg. La dexmédétomidine n'a exercé aucun effet sur les concentrations d'acides gras libres.

La dexmédétomidine, administrée par voie intraveineuse, n'exerce pas d'effets évidents sur le SNC des souris et des rats, à des doses allant jusqu'à 0,001 mg/kg; à des doses plus élevées ($\geq 0,003$ mg/kg), elle a exercé des effets déprimeurs manifestes sur le SNC.

Pharmacocinétique

Chez le chien beagle, après l'administration d'une dose IV de 50 µg/kg, la dexmédétomidine a été rapidement éliminée, avec une $t_{1/2}$ moyenne apparente de 0,68 heure; la $t_{1/2}$ d'élimination plasmatique a été légèrement plus longue à la suite de l'administration intramusculaire (IM).

Chez les rats auxquels on a administré par voie intraveineuse une dose de 20 µg/kg de [³H] dexmédétomidine, la radioactivité du médicament marqué s'est largement distribuée dans l'organisme, les concentrations moyennes les plus élevées ayant été retrouvées dans le sang, le plasma et certains tissus, de 0,25 à 12 heures après administration de la dose.

Chez le rat, la [³H] dexmédétomidine a été fortement métabolisée. Moins de 1 % de la dose a été excrétée dans l'urine, sous forme de médicament mère. Les principaux métabolites urinaires ont été notamment les COOH, OH, G-OH, SO₃OH, M-2 et M-5. Les concentrations de SO₃OH ont été plus élevées dans l'urine des femelles que dans celle des mâles. Dans les fèces, les concentrations ressemblaient dans les grandes lignes à celles retrouvées dans l'urine.

Chez le beagle, le métabolisme de la [³H] dexmédétomidine a été similaire à celui observé chez le rat. Après administration par voie intraveineuse et sous-cutanée de [³H] dexmédétomidine à des rats, on a exploré l'excrétion biliaire à l'aide d'une canule implantée dans le canal biliaire; en moyenne, on a retrouvé 51,6 % et 45,4 % de la dose radioactive dans la bile des rats, 24 heures après administration par voie intraveineuse et sous-cutanée, respectivement. Les principaux métabolites biliaires ont été le glucuronide du métabolite hydroxylé (G-OH) et un conjugué non identifié, M-2. Les métabolites non identifiés représentaient de 12 % à 18 % de la dose.

On a étudié l'excrétion dans le lait maternel, la distribution dans les tissus et le passage transplacentaire de la radioactivité chez la rate, après administration d'une dose de [³H] dexmédétomidine de 0,015 mg/kg par voie sous-cutanée. Le médicament radiomarqué s'est réparti dans les tissus de la mère, a traversé le placenta et s'est distribué dans les tissus du fœtus. Le médicament radiomarqué a été décelé dans le lait maternel après 0,5 heure; il a atteint la concentration moyenne la plus élevée à la 4^e heure. Par la suite, les concentrations de médicament radiomarqué ont diminué pour atteindre des taux indécélables après 72 heures. Le rapport entre les concentrations de lait et de plasma a été inférieur à 1 à tous les moments de prélèvement, ce qui indique que le médicament radiomarqué ne s'accumule pas dans le lait.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La dose non létale la plus élevée par voie intraveineuse a été de 1 000 µg/kg, chez les souris, les rats et les chiens des deux sexes.

Dans une étude de neurotoxicité chez le rat, l'injection sous-cutanée de chlorhydrate de dexmédétomidine (3 mcg/kg, 10 mcg/kg ou 30 mcg/kg) à des rats âgés de 7 jours n'a pas entraîné une dégénérescence importante des noyaux thalamiques limbiques et des régions corticales limbiques, en comparaison de la kétamine (20 mg/kg) qui a causé une dégénérescence et une mort neuronales importantes. Ces résultats ont été mis en évidence par une coloration histologique (argent, Fluoro-Jade B et caspase-3) effectuée pour révéler l'apoptose et la dégénérescence des neurones dans le cerveau des rats nouveau-nés.

Toxicité chronique

On a mené une étude d'une durée de deux semaines sur la perfusion intraveineuse de dexmédétomidine chez des chiens adultes afin d'en explorer l'effet potentiel sur des paramètres toxicologiques, pathologiques et endocrinologiques. La dexmédétomidine administrée à une dose de 50 ou de 100 µg/kg/jour a été bien tolérée, et n'a exercé que des effets reliés au traitement (sédation, hypothermie [↓ 3-4 °C]), qui se sont dissipés à la fin de la période de récupération. La dexmédétomidine a accru la sécrétion de cortisol, a diminué la sécrétion de LH chez les mâles, a diminué la sécrétion de TSH, et, à une dose de 100 µg/kg/jour, elle a diminué la sécrétion de cortisol stimulée par la corticostimuline (ACTH).

Chez les rats recevant la dexmédétomidine par voie IV pendant quatre semaines, à des doses allant jusqu'à 160 mcg/kg/jour, la sédation et l'horripilation se sont produites à toutes les doses, l'exophtalmie ne survenant qu'à la dose la plus élevée. Aucun animal n'est mort. D'après la faible diminution du poids du thymus et la faible perte pondérale en général, observées à la dose

de 160 mcg/kg/jour, on a déterminé que la dose sans effet toxique de la dexmédétomidine se situait à 40 mcg/kg/jour.

Cancérogénicité

On n'a pas effectué d'études sur le pouvoir cancérogène de la dexmédétomidine chez l'animal.

Génotoxicité

La dexmédétomidine ne s'est pas révélée mutagène lors des tests d'Ames sur des souches de Salmonella et E. coli, des essais sur le lymphome des cellules L5178/tk+/- de la souris, des tests cytogénétiques in vitro sur des lymphocytes humains, et des tests in vivo sur les micronoyaux de souris. On n'a pas relevé d'aberrations chromosomiques structurales ou numériques en la présence ou en l'absence d'une activation métabolique. La dexmédétomidine n'a aucune activité clastogène.

Toxicologie de la reproduction

On a mené des études sur les effets toxiques de la dexmédétomidine sur la reproduction et le développement chez le rat et le lapin.

Une étude de fertilité (Segment I) chez le rat, à des doses allant jusqu'à 54 µg/kg/jour, administrées par voies sous-cutanée, a montré que la dose sans effet nocif observé (DSENO) chez les mâles et les femelles de la génération F₀ a été 54 mcg/kg/jour, pour les indices de fertilité et de 6 mcg/kg/jour, pour la toxicité systémique. On a considéré que la DSENO pour le développement des petits de la génération F₁ était de 6 mcg/kg/jour.

Dans une étude de neurotoxicité prénatale chez le singe, l'administration d'une perfusion de chlorhydrate de dexmédétomidine à des guenons gravides à des doses allant jusqu'à 30 mcg/kg/h (équivalent à 10 fois la dose chez l'humain) pendant 12 heures n'a pas provoqué l'apoptose des neurones dans le cerveau des fœtus de singe, en comparaison du groupe témoin. Dans la même étude, une perfusion de kétamine administrée aux mères à raison de 20 à 50 mg/kg/h pendant 12 heures a entraîné une apoptose importante dans le cerveau des fœtus de singe. Ces résultats ont été mis en évidence par coloration immunohistochimique pour la caspase-3 activée et par coloration TUNEL dans le cerveau des fœtus.

On n'a pas observé d'effets tératogènes après administration de la dexmédétomidine par voie sous-cutanée, à des doses allant jusqu'à 200 µg/kg/jour, à des rates du 5^e au 16^e jour de la gestation ni par voie intraveineuse, à des doses allant jusqu'à 96 µg/kg/jour, à des lapines du 6^e au 18^e jour de la gestation. La dose chez les rates équivaut à environ 2 fois la dose maximale recommandée par voie intraveineuse chez l'humain, calculée en µg/m². Chez les lapines, l'exposition est approximativement égale à la dose maximale recommandée par voie intraveineuse chez l'humain, calculée d'après les valeurs de l'aire sous la courbe plasmatique. Cependant, une toxicité fœtale a été observée chez les rates, comme en témoigne le nombre accru de pertes post-implantatoires et le nombre réduit de rats vivants, à des doses par voie sous-cutanée de 200 mcg/kg. La dose sans effet a été de 20 mcg/kg (inférieure à la dose maximale recommandée par voie intraveineuse chez l'humain, calculée en mcg/m²). Dans une autre étude sur la reproduction, lorsqu'on a administré la dexmédétomidine par voie sous-cutanée à des rates gravides, du 16^e jour de la gestation jusqu'à l'allaitement, le médicament a provoqué un faible poids chez les rats, aux doses de 8 et de 32 mcg/kg, ainsi qu'une toxicité fœtale et des effets embryocides chez la progéniture de deuxième génération, à une dose de 32

mcg/kg (inférieure à la dose maximale recommandée par voie intraveineuse chez l'humain, calculée en mcg/m²). La dexmédétomidine a également entraîné un retard dans le développement moteur des ratons à une dose de 32 mcg/kg (inférieure à la dose maximale recommandée par voie intraveineuse chez l'humain, calculée en mcg/m²). Ces effets n'ont pas été observés à la dose de 2 mcg/kg (inférieure à la dose maximale recommandée par voie intraveineuse, calculée en mcg/m²). Lorsqu'on a administré par voie sous-cutanée de la dexmédétomidine radiomarquée à des rates gravides, on a constaté que ce médicament traversait le placenta.

On a examiné l'influence de la dexmédétomidine sur la tératogénicité du lapin (Segment II) après administration par voie intraveineuse de doses allant jusqu'à 96 µg/kg/jour. La DSENO a été de 96 mcg/kg/jour, pour la toxicité chez la mère, et de 96 mcg/kg/jour, pour le développement des petits F₁. On n'a pas pu administrer de doses plus élevées. On n'a pas relevé de pouvoir tératogène à aucune des doses testées.

On a examiné le développement prénatal et postnatal (Segment III de l'étude) chez le rat, à la suite de l'administration par voie sous-cutanée de doses allant jusqu'à 32 µg/kg/jour. La DSENO a été de 8 mcg/kg/jour, pour la toxicité chez la mère, et de 2 mcg/kg/jour, pour le développement des petits F₁.

Études sur la tolérance locale

Chez le rat, une solution de dexmédétomidine en administration intramusculaire s'est révélée légèrement irritante.

RÉFÉRENCES

1. Aantaa R, Kallio A, Virtanen R. Dexmedetomidine, a novel α -2-adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics. *Drugs of the Future*. 1993;18(1):49-56.
2. Candiotti, K et al. Monitored Anesthesia Care with Dexmedetomidine: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial. *Ambulatory Anesthesia*. 2010: Vol. 110, No. 1 pp. 47-56.
3. Chrysostomou, C et al. A Phase II/III, Multicenter, Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Study of Dexmedetomidine in Preterm and Term Neonates. *J Pediatr* 2014 Feb; 164(2): 276-82.
4. De Jonghe B, Cook D, Appere-De-Vecchi C, et al. Using and understanding sedation scoring systems: a systemic review. *Intensive Care Med*. 2000;26:275-85.
5. DeWolf AM, Fragen RJ, Avram MJ, et al. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesth Analg*. 2001;93:1205-1209.
6. Dyck JB, Shafer SL. Dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anaesth Pharm Rev*. 1993;1(3):238-245.
7. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*. 2000;93:382-394.
8. Fraser GL, et al. Evaluation of agitation in ICU patients: incidence, severity and treatment in the young versus the elderly. *Pharmacotherapy*. 2000;20:75-82.
9. Herr DL, Sum-Ping STJ, England M. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2003;17(5):576-584.
10. Jakob SM, et al. Dexmedetomidine vs Midazolam or Propofol for Sedation During Prolonged Mechanical Ventilation Two Randomized Controlled Trials. *JAMA* 2012;307 (11): 1151-1160
11. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of alpha-2-adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000;93:1345-9.
12. Martin E, Ramsay G, et al. The Role of the alpha-2 Adrenoreceptor Agonist Dexmedetomidine in Postsurgical Sedation in the Intensive Care Unit. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2003 Vol. 18 No. 7; 29-41
13. Rhoney DH and Murray KR. National survey of the use of sedating drugs, neuromuscular blocking agents, and reversal agents in the intensive care unit. *J Intensive Care Med*. 2003;18:139-45.

14. Riker, R.R et al. Dexmedetomidine vs. Midazolam for Sedation of Critically Ill patients. *JAMA*. Feb 4 2009 p. 489-499
15. Sandler AN. The role of clonidine and alpha₂-agonists for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1996 Dec;43(12):1191-1194.
16. Sanders RD, Xu J, Shu Y, et al. Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced neurocognitive impairment in neonatal rats. *Anesthesiology* 2009 May;110(5):1077-1085.
17. Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care* 2000 Jul; 4:302-308.
18. Young C, Jevtovic-Todorovic V, Qin YQ, et al. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. *Brit J Pharmacol* 2005 Sep;146(2):189-197.
19. Product Monograph PrecedexTM, Hospira Healthcare Corporation, Control Number: 202530, Date of Revision: May 2, 2017

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

CHLORHYDRATE DE DEXMÉDÉTOMIDINE POUR INJECTION

Dexmédétomidine à 100 mcg / mL (sous forme de chlorhydrate de dexmédétomidine)

Solution concentrée stérile pour perfusion intraveineuse

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'homologation de chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Indications :

Les indications de chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection sont les suivantes pour les adultes :

- sédation continue (pour vous détendre), après votre arrivée à l'unité de soins intensifs, après une intervention chirurgicale réalisée sous anesthésie générale.
- sédation pendant que vous êtes soumis à certaines interventions chirurgicales sous anesthésie locale ou blocage nerveux ou pendant que l'on procède à une intubation à l'état de veille.

Mode d'action :

Chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection active une partie du cerveau qui vous aide à vous détendre.

Contre-indications :

Vous ne devez pas recevoir chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection si :

- vous êtes allergique au chlorhydrate de dexmédétomidine ou à l'un des ingrédients non médicinaux du médicament.

Ingrédients médicinaux :

Chlorhydrate de dexmédétomidine.

Ingrédients non médicinaux :

Chlorure de sodium et eau pour préparations injectables. chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection ne contient pas d'agents de conservation, d'additifs ou d'autres substances chimiques. Le chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection ne contient pas de latex

Présentation :

Chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection est disponible sous forme de solution contenant 100 microgrammes/mL de dexmédétomidine, qu'on diluera dans une solution saline et qu'on vous administrera par perfusion intraveineuse. La solution concentrée de chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection est conditionnée dans un flacon en verre de 2 mL;

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection doit être administré uniquement par des professionnels de la santé expérimentés dans la prise en charge des patients traités à l'unité de soins intensifs ou à la salle d'opération.

AVANT qu'on vous administre chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection prévenez le médecin ou infirmière si :

- vous présentez des troubles cardiaques, notamment une hypertension chronique;
- vous êtes diabétique;
- vous souffrez d'une affection au foie;
- vous êtes atteint d'un trouble rénal grave;
- vous prenez d'autres médicaments;
- vous êtes déshydraté ou vous souffrez de vomissements, diarrhée et transpiration excessifs;
- vous avez plus de 65 ans;
- vous allaitez;

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Comme dans le cas de la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Informez votre médecin, votre infirmier(ère) ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez y compris ceux qui vous ont été prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les médicaments pouvant donner lieu à des interactions avec chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection

comprennent les suivants :

- Anesthésiques tels que sévoflurane, isoflurane, propofol, alfentanil et midazolam
- Bloqueurs neuromusculaires tels que rocuronium et cisatracurium
- Médicaments pour le cœur

MODE D'EMPLOI

Dose habituelle chez l'adulte :

La posologie sera personnalisée et augmentée jusqu'à l'obtention de l'effet clinique souhaité. On vous administrera une dose de charge, suivie d'une dose d'entretien, calculées d'après votre poids et en tenant compte de l'intervention à laquelle vous serez soumis. Votre médecin décidera de la dose appropriée dans votre cas particulier.

Votre médecin et (ou) votre infirmière suivront de près votre tension artérielle, fréquence cardiaque et concentration en oxygène, tout au long de l'administration de chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection et, selon les besoins cliniques, une fois que la perfusion aura pris fin.

Une fois que vous aurez repris conscience, n'essayez surtout pas de changer de position ou de vous lever du lit sans aide.

EFFETS SECONDAIRES ET LEUR PRISE EN CHARGE

Vous devez signaler les symptômes qui peuvent survenir dans les 48 heures qui suivent la fin de la perfusion de chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection, notamment la sécheresse de la bouche, les nausées, les vomissements ou la fièvre.

LES EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET LEUR PRISE EN CHARGE

Après exposition à chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection, vous devez communiquer avec votre médecin ou anesthésiste si vous présentez l'une des réactions suivantes :

Symptôme / effet	
Courants	
Hypotension (tension artérielle basse) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère	Appelez immédiatement votre médecin ou le 911.
Hypertension (tension artérielle élevée) : maux de tête, troubles de la vision, nausées et vomissements	Appelez immédiatement votre médecin ou le 911.
Hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et, en général, état de malaise	Appelez immédiatement votre médecin ou le 911.
Hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang) : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et, en général, état de malaise	Appelez immédiatement votre médecin ou le 911.
Bradycardie (battements cardiaques lents)	Appelez immédiatement votre médecin ou le 911.
Tachycardie (battements cardiaques rapides)	Appelez immédiatement votre médecin ou le 911.
Hypoxie : Coloration bleuâtre de la peau, confusion, battements cardiaques rapides, souffle court, transpiration	Appelez immédiatement votre médecin ou le 911.

Rares	
Nervosité	Parlez-en à votre médecin.
Maux de tête	Parlez-en à votre médecin.
Agitation	Parlez-en à votre médecin.
Faiblesse	Parlez-en à votre médecin.
Confusion	Parlez-en à votre médecin.
Transpiration excessive	Parlez-en à votre médecin.
Perte de poids	Parlez-en à votre médecin.
Douleurs abdominales	Parlez-en à votre médecin.
Envie de sel	Parlez-en à votre médecin.
Diarrhée	Parlez-en à votre médecin.
Constipation	Parlez-en à votre médecin.
Étourdissements/Sensation de tête légère	Parlez-en à votre médecin.
Anémie : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, souffle court	Parlez-en à votre médecin.
Difficultés respiratoires	Appelez immédiatement votre médecin ou le 911.

Cette liste n'est pas complète. Si un effet secondaire imprévu se manifeste pendant votre traitement par chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection ou par la suite, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

MODE DE CONSERVATION

Chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection à 100 mcg / mL doit être conservé à une température se situant entre 15 et 30 °C.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES
SOUÇONNÉS****Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux..

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, MDA inc., au 1-855-819-0505.

Ce dépliant a été rédigé par la MDA inc.
206-2401 Bristol Circle
Oakville, (Ontario)
L6H 5S9

Dernière révision : 9 octobre 2018