

## MENTIONS OBLIGATOIRES

### DENOMINATION DU MEDICAMENT

**DEXMEDETOMIDINE KABI 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion**

### COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Chaque flacon de 2 ml contient 200 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 Liste des excipients.

### FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile).

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

Osmolarité : approximativement 290 mOsm/L

### DONNEES CLINIQUES

#### 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, telle qu'une sédation procédurale/vigile.

#### 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 vigilance - agitation de Richmond (RASS)).**

Médicament réservé à l'usage hospitalier. DEXMEDETOMIDINE KABI 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion 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 DEXMEDETOMIDINE KABI 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion n'est pas recommandée dans la sédation en USI 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 DEXMEDETOMIDINE KABI 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion sont limitées à 14 jours. L'utilisation de DEXMEDETOMIDINE KABI 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion 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, telle qu'une sédation procédurale/vigile.**

DEXMEDETOMIDINE KABI 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion 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 DEXMEDETOMIDINE KABI 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion 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 Effets indésirables).

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.

DEXMEDETOMIDINE KABI 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion 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 DEXMEDETOMIDINE KABI 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion 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 DEXMEDETOMIDINE KABI 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion.

Initiation de la procédure de sédation

La dose de charge en perfusion est de 1 microgramme/kg pendant 10 minutes. Pour les actes moins invasifs 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 Propriétés pharmacocinétiques). Les patients âgés sont plus sujets à l'hypotension (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) 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 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de DEXMEDETOMIDINE KABI 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques Effets indésirables, Propriétés pharmacodynamiques et Propriétés pharmacocinétiques mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

**Mode d'administration**

Voie intraveineuse.

DEXMEDETOMIDINE KABI 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion 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 Précautions particulières d'élimination et de manipulation.

## **Contre-indications**

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

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

Hypotension non-contrôlée.

Pathologies cérébrovasculaires aiguës.

## **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Surveillance

DEXMEDETOMIDINE KABI 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion 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 DEXMEDETOMIDINE KABI 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion. 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 Effets indésirables).

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

DEXMEDETOMIDINE KABI 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion 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 DEXMEDETOMIDINE KABI 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion 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, la dexmedetomidine ne provoque pas de sédation profonde et les patients peuvent être facilement réveillés. La dexmedetomidine n'est donc pas adaptée aux patients chez qui ce profil d'effets ne sera pas toléré, par exemple ceux nécessitant une sédation profonde continue.

DEXMEDETOMIDINE KABI 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion ne doit pas être utilisé comme agent d'induction à l'anesthésie générale pour l'intubation ou comme sédatif lorsqu'un myorelaxant est utilisé.

La 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.

DEXMEDETOMIDINE KABI 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion n'est pas recommandé pour la sédation contrôlée par les patients. Aucune donnée pertinente n'est disponible.

Lorsque DEXMEDETOMIDINE KABI 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion 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 la 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 la dexmedetomidine chez les patients âgés. Les patients de plus de 65 ans sont plus sujets à l'hypotension lors de l'administration de la dexmedetomidine, incluant une dose de charge pour les actes à visée diagnostique ou chirurgicale. Une réduction de la dose devra être envisagée. Voir rubrique Posologie et mode d'administration.

#### Mortalité chez les patients en USI âgés de 65 ans ou moins

Dans l'essai pragmatique randomisé et contrôlé SPICE III portant sur 3 904 patients adultes en soins intensifs gravement malades, la dexmédétomidine a été utilisée comme sédatif de première intention et comparée aux soins conventionnels. Il n'y avait pas de différence globale de mortalité à 90 jours entre le groupe dexmédétomidine et le groupe soins conventionnels (mortalité de 29,1 % dans les deux groupes), mais une hétérogénéité de l'effet de l'âge sur la mortalité a été observée. La dexmédétomidine a été associée à une augmentation de la mortalité dans le groupe d'âge des 65 ans ou moins (odds ratio 1,26 ; intervalle de confiance à 95 % 1,02 à 1,56) par rapport aux autres sédatifs.

Bien que le mécanisme ne soit pas connu, l'hétérogénéité de l'effet de l'âge sur la mortalité était plus importante chez les patients admis pour des raisons autres que les soins postopératoires, et montre une augmentation avec la hausse des scores APACHE II et avec la diminution de l'âge. Ces résultats doivent être mis en balance avec le bénéfice clinique attendu de la dexmédétomidine par rapport aux sédatifs alternatifs chez les patients plus jeunes.

#### Effets cardiovasculaires et précautions

La dexmedetomidine diminue la fréquence cardiaque et la pression artérielle par une action sympatholytique centrale, mais, à des concentrations plus élevées, elle entraîne une vasoconstriction périphérique amenant à une hypertension (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques). La dexmedetomidine n'est donc pas adaptée 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 la dexmedetomidine 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. Des cas d'arrêts cardiaques ont également été rapportés, souvent précédés de bradycardie ou de blocs atrioventriculaires (voir rubrique Effets indésirables).

Les effets hypotenseurs de la 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 Contre-indications). 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 la 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 la dexmedetomidine. Une dose de charge n'est pas recommandée dans la sédation en USI. Généralement, le traitement de l'hypertension n'a pas été 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 cérébrovasculaire 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 puisqu'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 la 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. La 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 la dexmedetomidine.

Dexmedetomidine peut provoquer une hyperthermie qui peut être résistante aux méthodes habituelles de refroidissement. Le traitement par DEXMEDETOMIDINE KABI 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion devra être arrêté dans l'éventualité où une fièvre persistante inexplicable apparaît et n'est pas recommandé chez les patients à risque d'hyperthermie maligne.

#### DEXMEDETOMIDINE KABI 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **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 la dexmedetomidine et l'isoflurane, le propofol, l'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 la 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 la 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 la dexmedetomidine et les substrats métabolisés principalement par le CYP2B6.

L'induction par la 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.

### **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 Données de sécurité préclinique). DEXMEDETOMIDINE KABI 100 microgrammes/mL ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que l'état de santé de la patiente ne nécessite un traitement avec la 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 la 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, la dexmedetomidine n'a pas eu d'effet sur la fertilité masculine ou féminine. Aucune donnée pour la fertilité humaine n'est disponible.

### **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 DEXMEDETOMIDINE KABI 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion pour un acte de sédation.

### **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 la 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 la dexmedetomidine les plus fréquents survenant chez respectivement 1,7 % et 0,9 % des patients en Unité de Soins Intensifs (USI) randomisés.

##### *Sédation procédurale / vigile*

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés avec la 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 de la dexmedetomidine vs. 30 % dans le groupe placebo ayant reçu du midazolam d'urgence et du fentanyl)
- Dépression respiratoire (38 % dans le groupe ayant reçu de la dexmedetomidine vs. 35 % dans le groupe placebo ayant reçu du midazolam d'urgence et du fentanyl)
- Bradycardie (14 % dans le groupe ayant reçu de la 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 ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tableau 1 : Effets indésirables**

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Fréquent	Hyperglycémie, hypoglycémie
	Peu fréquent	Acidose métabolique, hypoalbuminémie
<i>Affections psychiatriques</i>	Fréquent	Agitation
	Peu fréquent	Hallucination
<i>Affections cardiaques</i>	Très fréquent	Bradycardie <sup>1,2</sup>
	Fréquent	Ischémie myocardique ou infarctus, tachycardie

	Peu fréquent	Bloc atrioventriculaire <sup>1</sup> , diminution du débit cardiaque, arrêt cardiaque <sup>1</sup>
<i>Affections vasculaires</i>	Très fréquent	Hypotension <sup>1,2</sup> , hypertension <sup>1,2</sup>
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Très fréquent	Dépression respiratoire <sup>2,3</sup>
	Peu fréquent	Dyspnée, apnée
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Fréquent	Nausées <sup>2</sup> , vomissement, bouche sèche <sup>2</sup>
	Peu fréquent	Distension abdominale
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Fréquence indéterminée	Polyurie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fréquent	Syndrome de sevrage, hyperthermie
	Peu fréquent	Inefficacité du médicament, soif

<sup>1</sup> Voir rubrique Description des effets indésirables sélectionnés.

<sup>2</sup> Événement indésirable également observé dans les études portant sur la sédation à visée diagnostique ou chirurgicale.

<sup>3</sup> 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 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

Chez les sujets relativement sains hors USI traités par la 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. Des cas d'arrêts cardiaques ont également été rapportés, souvent précédés de bradycardie ou de blocs atrioventriculaires.

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 nouveau-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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

## **Surdosage**

### **Symptômes**

Plusieurs cas de surdosage avec la 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 36 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 sont la bradycardie, l'hypotension, l'hypertension, la sédation profonde, la dépression respiratoire 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.

## **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **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 dépresseur 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 postopératoire préalablement intubée et sédaturée avec le midazolam ou le propofol, la dexmedetomidine 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 complémentaires. Les patients ont pu être extubés avec succès sans arrêter la perfusion de dexmedetomidine. Les études chez les patients en dehors d'USI ont confirmé que la dexmedetomidine pouvait être administrée 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% IC 0,971, 1,176) et au propofol (Ratio 1,00 ; 95% IC 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 la 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 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 sédaté 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 nouveau-nés (28 – 44 semaines de gestation) sont très limitées et restreintes aux faibles doses (≤ 0,2 mcg/kg/h) (voir rubriques Propriétés pharmacocinétiques et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Les nouveau-nés peuvent être particulièrement sensibles aux effets bradycardisants de la dexmedetomidine 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 de la 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.

### Sédation procédurale/vigile

L'efficacité et la sécurité de la 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  $\leq 4$ ) sans utilisation de midazolam d'urgence était de 54 % des patients recevant de la dexmedetomidine à 1 microgramme/kg et de 40 % des patients recevant de la dexmedetomidine à 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 avait 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 à 1 microgramme/kg ; 2,0 (0,5-8,0) mg dans le groupe dexmedetomidine à 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 à 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 la dexmedetomidine. Le temps moyen de la première dose d'urgence était de 114 minutes dans le groupe dexmedetomidine à 1,0 microgramme/kg, 40 minutes dans le groupe dexmedetomidine à 0,5 microgramme/kg et 20 minutes dans le groupe placebo.
- Essai clinique 2 : patients vigiles randomisés subissant une intubation fibroscopique vigile 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  $\geq 2$ , 53 % des patients recevant de la 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 la dexmedetomidine.

### **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 de Cl est de 69 kg. La pharmacocinétique plasmatique de la dexmedetomidine est similaire parmi la population en USI à la suite d'une perfusion  $>24$ h. Les paramètres pharmacocinétiques estimés sont :  $t_{1/2}$  d'environ 1,5 heure, le  $V_{ss}$  est d'environ 93 litres et la Cl est d'environ 43 l/h. La pharmacocinétique de la dexmedetomidine est linéaire pour les doses allant de 0,2 à 1,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  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 la 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 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.

Suite à 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 qui 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<sub>1/2</sub> 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<sub>1/2</sub> 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 la dexmedetomidine soit administrée 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 la 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 nouveau-nés (28 – 44 semaines de gestation) jusqu'aux enfants âgés de 17 ans, sont limitées. La demi-vie de la dexmedetomidine chez les enfants (de 1 mois à 17 ans) semble similaire à celle observée chez les adultes ; mais chez les nouveau-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 nouveau-nés (en dessous de 1 mois) semble être inférieure (0,9 l/h/kg) à celle observée chez les enfants plus âgés du fait de l'immaturation. Les données disponibles sont résumées dans le tableau suivant :

Age	N	Moyenne (95% IC)	
		Cl (l/h/kg)	t <sub>1/2</sub> (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)

### Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration unique ou répétée et de génotoxicité 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 comparables 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.

## DONNEES PHARMACEUTIQUES

### Liste des excipients

Chlorure de sodium  
Eau pour préparations injectables.

### Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Précautions particulières d'élimination et de manipulation.

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

### Durée de conservation

2 ans

Durée de conservation après première ouverture :

le produit doit être utilisé immédiatement après première ouverture.

Durée de conservation après dilution :

La stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 24 heures à 25°C et pendant 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°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.

### Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après la première ouverture/la dilution, voir la rubrique Durée de conservation.

## Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre (Type I) transparent de 2, 4 ou 10 ml, avec un bouchon en caoutchouc de bromobutyl recouvert de fluoropolymère et d'une capsule amovible.

10 flacons de 2 ml

## Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les flacons sont à usage unique.

DEXMEDETOMIDINE KABI 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion peut être dilué dans les solutions suivantes pour atteindre la concentration de 4 microgrammes/mL ou 8 microgrammes/mL avant administration :

- glucose à 50 mg/mL (5%),
- Ringers,
- Ringers Lactate,
- mannitol 200 mg/mL (20%)
- ou de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9%).

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

<b>Volume de DEXMEDETOMIDINE KABI 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion</b>	<b>Volume de diluant</b>	<b>Volume total de la perfusion</b>
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 :

<b>Volume de DEXMEDETOMIDINE KABI 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion</b>	<b>Volume de diluant</b>	<b>Volume total de la perfusion</b>
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 agitée doucement pour se mélanger correctement.

DEXMEDETOMIDINE KABI 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion doit être inspecté visuellement pour détecter d'éventuelles particules et décoloration avant administration.

Il a été démontré que la dexmedetomidine 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, bromure de vecuronium, bromure de pancuronium, succinylcholine, besylate d'atracurium, chlorure de mivacurium, bromure de rocuronium, bromure 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.

## TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

**FRESENIUS KABI FRANCE**  
5 PLACE DU MARIVEL  
92316 SEVRES CEDEX

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

- 34009 550 832 1 4 : 2 mL en flacon (verre). Boîte de 10.

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

**DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 03 août 2021

**DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

02 novembre 2022