

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

DEXDOR 100 microgrammes/ml solution à diluer pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Chaque ampoule de 2 ml contient 200 microgrammes de dexmédétomidine.

Chaque flacon de 2 ml contient 200 microgrammes de dexmédétomidine.

Chaque flacon de 4 ml contient 400 microgrammes de dexmédétomidine.

Chaque flacon de 10 ml contient 1 000 microgrammes de dexmédétomidine.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile).

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

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

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

Sédation de patients adultes non intubés avant et/ou pendant les actes à visée diagnostique ou chirurgicale nécessitant une sédation, telle qu'une sédation procédurale/vigile.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

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

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

#### Posologie

Les patients déjà intubés et sédatisés peuvent être mis sous perfusion de dexmédétomidine 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

dexmédétomidine 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 dexmédétomidine un agent sédatif alternatif devra être utilisé.

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

#### *Durée*

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

### **Sédation de patients adultes non intubés avant et/ou pendant les actes à visée diagnostique ou chirurgicale nécessitant une sédation, telle qu'une sédation procédurale/vigile.**

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

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

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

#### *Initiation de la procédure de sédation*

La dose de charge en perfusion est de 1 microgramme/kg pendant 10 minutes. Pour les actes 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 5.2). Les patients âgés sont plus sujets à l'hypotension (voir rubrique 4.4) mais les données disponibles relatives à la procédure de sédation sont limitées et ne permettent de dégager aucune relation dose-effet.

#### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux.

#### *Insuffisance hépatique*

Dexmédétomidine est métabolisée au niveau hépatique et devrait être utilisée avec précaution chez les insuffisants hépatiques. Une dose d'entretien réduite pourra être envisagée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Population pédiatrique*

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

#### Mode d'administration

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

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

Hypotension non-contrôlée.

Pathologies cérébrovasculaires aiguës.

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

#### Surveillance

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

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

#### Précautions générales

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

sédation procédurale, un bolus « à faible dose » d'un autre sédatif peut être administré, si une augmentation rapide de la sédation est nécessaire.

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

Normalement, Dexmédétomidine ne provoque pas de sédation profonde et les patients peuvent être facilement réveillés. Dexmédétomidine 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.

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

Dexmédétomidine 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 dexmédétomidine est associée à d'autres substances sédatives ou substances agissant au niveau cardio-vasculaire puisque des effets cumulatifs pourront être observés.

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

Lorsque Dexdor est utilisé en ambulatoire, les patients devraient normalement 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 dexmédétomidine, des actes, des traitements concomitants, de l'âge et de l'état du patient.

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

#### 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

Dexmédétomidine diminue la fréquence cardiaque et la pression artérielle par une action sympatholytique centrale, mais, à des concentrations plus élevées, il entraîne une vasoconstriction

périphérique amenant à une hypertension (voir rubrique 5.1). Dexmédétomidine n'est donc pas adaptée chez les patients présentant une instabilité cardio-vasculaire grave.

L'administration de la dexmédétomidine devrait se faire avec précaution chez les patients ayant des antécédents de bradycardie. Les données concernant les effets de Dexdor chez les patients présentant une fréquence cardiaque < 60 sont très limitées et des précautions particulières devront être prises avec ce type de patients. En général, la bradycardie ne nécessite pas de traitement, mais si nécessaire, elle répond aux médicaments anticholinergiques ou à la réduction de la dose. Les patients en très bonne condition physique et possédant une fréquence cardiaque basse au repos peuvent être sensibles aux effets bradycardisants des 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 4.8).

Les effets hypotenseurs de dexmédétomidine peuvent être intensifiés chez les patients présentant une hypotension (en particulier si non répondeurs aux traitements vasopresseurs), hypovolémie, hypotension chronique ou diminution de la réserve fonctionnelle tels que les patients présentant une dysfonction ventriculaire grave, des sujets âgés et une attention particulière est nécessaire dans ces cas (voir rubrique 4.3). L'hypotension ne nécessite normalement pas de traitement spécifique mais, si nécessaire, les utilisateurs doivent être prêts à intervenir en diminuant la dose, en hydratant et/ou en administrant des vasoconstricteurs.

Les patients présentant une dysautonomie (par exemple en raison d'une blessure au niveau de la moelle épinière) peuvent présenter des modifications hémodynamiques plus prononcées au début du traitement par dexmédétomidine 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 dexmédétomidine. 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 la perfusion continue 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 dexmédétomidine 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 dexmédétomidine.

#### Patients avec un trouble neurologique

L'expérience avec dexmédétomidine dans les altérations neurologiques sévères tels qu'un traumatisme crânien et après une intervention neurochirurgicale est limitée et elle devrait être utilisée avec précaution dans ces cas, en particulier si une sédation profonde est nécessaire. Dexmédétomidine 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 dexmédétomidine.

Dexmédétomidine peut provoquer une hyperthermie qui peut être résistante aux méthodes habituelles de refroidissement. Le traitement par dexmédétomidine devra être arrêté dans l'éventualité où une fièvre persistante inexpliquée apparaît et n'est pas recommandé chez les patients à risque d'hyperthermie maligne.

Un diabète insipide a été rapporté en association avec des traitements par dexmédétomidine. Si une polyurie survient, il est recommandé d'arrêter la dexmédétomidine et de vérifier le taux de sodium sérique ainsi que l'osmolalité urinaire.

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

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

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

L'administration de dexmédétomidine en association avec des anesthésiques, sédatifs, hypnotiques et opioïdes peut conduire à 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 dexmédétomidine 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 dexmédétomidine, une réduction de la posologie de dexmédétomidine ou du traitement concomitant anesthésique, sédatif, hypnotique, ou par opioïdes peut être nécessaire.

L'inhibition des enzymes Cytochrome P,  $\gamma$  compris le CYP2B6, par dexmédétomidine 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 dexmédétomidine et les substrats métabolisés principalement par le CYP2B6.

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

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

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

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

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

##### Allaitement

Dexmédétomidine est excrétée 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 dexmédétomidine 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, dexmédétomidine n'a pas eu d'effet sur la fertilité masculine ou féminine. Aucune donnée pour la fertilité humaine n'est disponible.

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

Dexdor a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

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

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

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

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec dexmédétomidine 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 dexmédétomidine 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 fréquemment rapportés avec dexmédétomidine dans la sédation procédurale 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 dexmédétomidine vs. 30 % dans le groupe placebo ayant reçu du midazolam d'urgence et du fentanyl)
- Dépression respiratoire (38 % dans le groupe ayant reçu dexmédétomidine vs. 35 % dans le groupe placebo ayant reçu du midazolam d'urgence et du fentanyl)
- Bradycardie (14 % dans le groupe ayant reçu dexmédétomidine 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 ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

#### **Tableau 1 : Effets indésirables**

Affections endocriniennes

Fréquence indéterminée : Diabète insipide

#### ***Troubles du métabolisme et de la nutrition***

Fréquent : Hyperglycémie, hypoglycémie  
Peu fréquent : Acidose métabolique, hypoalbuminémie

#### ***Affections psychiatriques***

Fréquent : Agitation  
Peu fréquent : Hallucination

#### ***Affections cardiaques***

Très fréquent : Bradycardie<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>

#### ***Affections vasculaires***

Très fréquent : Hypotension<sup>1,2\*</sup>, hypertension<sup>1,2\*</sup>

#### ***Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales***

Fréquent : Dépression respiratoire<sup>2,3</sup>  
Peu fréquent : Dyspnée, apnée

#### ***Affections gastro-intestinales***

Fréquent : Nausées<sup>2</sup>, vomissement, bouche sèche<sup>2</sup>  
Peu fréquent : Distension abdominale

#### ***Troubles généraux et anomalies au site d'administration***

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 4.4.

Chez les sujets relativement sains hors USI traités par dexmédétomidine, 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 nouveaux-nés (28 – 44 semaines de gestation) sont très limitées et

restreintes aux doses d'entretien  $\leq 0,2$  mcg/kg/h. Un seul cas de bradycardie hypothermique chez un nouveau-né a été décrit dans la littérature.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V\\*](#).

### **4.9 Surdosage**

#### Symptômes

Plusieurs cas de surdosage avec dexmédétomidine ont été observés lors d'études cliniques mais également à partir de données de post-commercialisation. Dans ces cas, les vitesses de perfusion de dexmédétomidine les plus élevées observées ont atteint 60  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  pendant 36 minutes et 30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  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 dexmédétomidine doit être diminuée ou arrêtée. Les effets attendus sont cardiovasculaires dans un premier temps, et doivent être pris en charge dès qu'ils se manifestent cliniquement. A des concentrations élevées, l'hypertension est plus importante que l'hypotension. Lors d'études cliniques, des cas d'arrêt sinusal ont disparu spontanément ou ont répondu au traitement par l'atropine ou le glycopyrrolate. La réanimation a été nécessaire dans des cas isolés de surdosage grave résultant en un arrêt cardiaque.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

La dexmédétomidine est un agoniste sélectif du récepteur alpha-2 avec des propriétés pharmacologiques étendues. Les effets sympatholytiques sont dûs 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 dexmédétomidine 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 dexmédétomidine 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 post-opératoire préalablement intubée et sédaturée avec le midazolam ou le propofol, Dexdor a réduit significativement le besoin de recourir à un sédatif d'urgence (midazolam ou propofol) ou à des opioïdes pour une sédation jusqu'à 24 heures. La plupart des patients sous dexmédétomidine 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 Dexdor. Les études chez les patients en dehors d'USI ont

confirmé que Dexdor pouvait être administré sans risque aux patients sans intubation endotrachéale avec la mise en place d'une surveillance appropriée.

La dexmédétomidine était similaire au midazolam (Ratio 1,07 ; 95 % CI 0,971 ; 1,176) et au propofol (Ratio 1,00 ; 95 % 0,922 ; 1,075) sur le temps nécessaire pour atteindre le niveau de sédation requis chez une population médicalisée, nécessitant une sédation prolongée légère à modérée (RASS de 0 à -3) dans une USI jusqu'à 14 jours, a réduit la durée de ventilation assistée comparée au midazolam et a réduit la durée d'extubation comparé au midazolam et au propofol. En comparaison au midazolam et au propofol, les patients étaient plus facilement stimulés, plus coopérants et plus capables à communiquer, qu'ils aient des douleurs ou non. Les patients traités par dexmédétomidine ont présenté une hypotension et une bradycardie plus fréquente mais moins de cas de tachycardie que les patients recevant le midazolam et des cas plus fréquents de tachycardie mais une fréquence similaire d'hypotension chez les patients traités par le propofol. Les délires mesurés selon la Méthode d'évaluation de la confusion en unité de soins intensifs (CAM-ICU) étaient moindres dans une étude comparant le midazolam et les effets indésirables liés aux délires étaient moins fréquents chez les patients traités par la dexmédétomidine 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 dexmédétomidine 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  $\leq 17$  ans. Environ 50 % des patients traités par dexmédétomidine n'ont pas nécessité de recours d'urgence au midazolam pendant le traitement d'une durée médiane de 20,3 heures, et n'excédant pas 24 heures. Il n'existe pas de données disponibles pour une sédation au-delà de 24 heures. Les données chez les nouveaux-nés (28 – 44 semaines de gestation) sont très limitées et restreintes aux faibles doses ( $\leq 0,2$  mcg/kg/h) (voir rubriques 5.2 et 4.4). Les nouveaux-nés peuvent être particulièrement sensibles aux effets bradycardisants de Dexdor en présence d'hypothermie et de pathologies liées au débit cardiaque.

Dans une étude contrôlée en double aveugle avec comparateur en USI, l'incidence de la suppression de cortisol chez les patients traités avec dexmédétomidine (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 dexmédétomidine 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 dexmédétomidine 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 dexmédétomidine 1 microgramme/kg et de 40 % des patients recevant dexmédétomidine 0,5 microgramme/kg comparé à 3 % de patients recevant le placebo. Dans le groupe dexmédétomidine à 1 microgramme/kg et dans le groupe dexmédétomidine à 0,5 microgramme /kg, la proportion de patients avaient 48 % (95 % IC : 37 % – 57 %) et 40 % (95 % IC : 28 % – 48 %) moins besoin de midazolam d'urgence respectivement comparés au groupe placebo. La dose moyenne (fourchette) de midazolam d'urgence utilisée était de 1,5 (0,5 – 7,0) mg dans le

groupe dexmédétomidine 1 microgramme/kg ; 2,0 (0,5 – 8,0) mg dans le groupe dexmédétomidine 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 dexmédétomidine 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 dexmédétomidine. Le temps moyen de la première dose d'urgence était de 114 minutes dans le groupe dexmédétomidine 1,0 microgramme/kg, 40 minutes dans le groupe dexmédétomidine 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 dexmédétomidine 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 dexmédétomidine n'ont pas eu besoin de midazolam d'urgence contre 14 % des patients recevant le placebo. Dans le groupe dexmédétomidine 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 dexmédétomidine 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 dexmédétomidine.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la dexmédétomidine 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 dexmédétomidine 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 dexmédétomidine 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 dexmédétomidine est linéaire pour les doses allant de 0,2 à 1,4  $\mu$ g/kg/h et il n'y a pas d'accumulation pour un traitement allant jusqu'à 14 jours. La dexmédétomidine 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 dexmédétomidine se lie à la fois à l'albumine sérique humaine et à l'Alpha-1 glycoprotéine acide avec une liaison majoritaire de dexmédétomidine dans le plasma à l'albumine sérique.

### Biotransformation et élimination

La dexmédétomidine 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 dexmédétomidine O-glucuronide, est également un produit circulant majeur issu de la biotransformation de la dexmédétomidine. Le cytochrome P-450 catalyse la formation de deux métabolites circulants mineurs, 3-hydroxyméthyl dexmédétomidine produit par l'hydroxylation au groupement 3-méthyle de dexmédétomidine 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 dexmédétomidine 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 dexmédétomidine O-glucuronide qui représente 14,51 % de la dose. Les métabolites mineurs de la dexmédétomidine sont l'acide carboxylique, la 3-hydroxyméthyl dexmédétomidine 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 dexmédétomidine est diminuée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique comparativement aux sujets sains. Le pourcentage moyen de dexmédétomidine 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 dexmédétomidine et une prolongation de la  $t_{1/2}$  d'élimination plasmatique. La valeur de la clairance moyenne plasmatique de dexmédétomidine non liée chez des sujets avec une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère était de 59 %, 51 % et 32 % respectivement de celle observée chez les sujets sains. La  $t_{1/2}$  moyenne des sujets avec une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère était prolongée à 3,9 ; 5,4 et 7,4 heures, respectivement. Bien que dexmédétomidine 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 dexmédétomidine chez les patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 30 ml/min) n'est pas altérée comparée aux sujets sains.

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

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

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Chlorure de sodium  
Eau pour préparation injectable

### **6.2 Incompatibilités**

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

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

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

#### *Après dilution*

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

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

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

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

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Ampoule en verre Type I de 2 ml

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

#### *Présentations*

5 ampoules de 2 ml  
25 ampoules de 2 ml  
5 flacons de 2 ml  
4 flacons de 4 ml  
4 flacons de 10 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Les ampoules et les flacons sont à usage unique.

#### *Préparation de la solution*

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

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

<b>Volume de Dexdor 100 microgrammes/ml de 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 Dexdor 100 microgrammes/ml de 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 secouée doucement pour se mélanger correctement.

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

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

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

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

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

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlande

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

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

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 16 septembre 2011  
Date du dernier renouvellement : 26 mai 2016

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

<{MM/AAAA}>  
<{JJ/MM/AAAA}>  
<{JJ mois AAAA}>

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlande

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****ETUI****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Dexdor 100 microgrammes/ml solution à diluer pour perfusion  
dexmédétomidine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également du chlorure de sodium, eau pour préparation injectable.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution à diluer pour perfusion

5 ampoules de 2 ml  
25 ampoules de 2 ml  
5 flacons de 2 ml  
4 flacons de 4 ml  
4 flacons de 10 ml

200 microgrammes/2 ml  
400 microgrammes/4 ml  
1 000 microgrammes/10 ml

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse  
Dexdor doit être utilisé immédiatement après sa dilution.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Conserver les ampoules/flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlande

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

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC {numéro}

SN {numéro}

NN {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**AMPOULES OU FLACONS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Dexdor 100 microgrammes/ml, solution à diluer pour perfusion  
dexmédétomidine  
IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

200 microgrammes/ 2 ml  
400 microgrammes/ 4 ml  
1 000 microgrammes/ 10 ml

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**

## **Notice: Information de l'utilisateur**

### **Dexdor 100 microgrammes/ml solution à diluer pour perfusion dexmédétomidine**

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

**Que contient cette notice ? :**

1. Qu'est-ce que Dexdor et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Dexdor
3. Comment utiliser Dexdor
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Dexdor
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Dexdor et dans quels cas est-il utilisé**

Dexdor contient une substance active appelée dexmédétomidine qui appartient au groupe des médicaments dits sédatifs. Il est utilisé pour obtenir une sédation (un état de calme, de somnolence ou d'endormissement) pour des patients adultes hospitalisés en unités de soins intensifs ou pour obtenir une sédation vigile au cours de différents actes à visée chirurgicale ou diagnostique.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Dexdor**

##### **N'utilisez jamais Dexdor**

Si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous avez des troubles du rythme cardiaque (bloc cardiaque type 2 ou 3).

Si vous avez une pression artérielle très basse qui ne répond pas à un traitement.

Si vous avez été victime récemment d'un accident vasculaire cérébral ou d'une autre maladie grave affectant la distribution au cerveau.

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant d'utiliser Dexdor si les situations ci-dessous s'appliquent à vous car, dans ces cas, Dexdor doit être utilisé avec précaution :

- si vous avez un rythme cardiaque anormalement lent (soit dû à une maladie ou sportif de haut niveau) car il peut augmenter le risque d'arrêt cardiaque ;
- si vous avez une pression artérielle basse ;
- si vous avez un volume sanguin bas, par exemple après une hémorragie ;
- si vous avez une maladie du cœur ;
- si vous êtes une personne âgée ;
- si vous avez des troubles neurologiques (par exemple une blessure au niveau de la tête ou de la moelle épinière, ou un accident vasculaire cérébral) ;
- si vous avez des problèmes au foie ;
- si vous avez déjà présenté une fièvre grave après avoir pris certains médicaments, en particulier des anesthésiques.

Ce médicament peut causer une augmentation du volume des urines et une soif intense, parlez-en à votre médecin si ces effets indésirables vous arrivent. Voir rubrique 4 pour plus d'information.

Une augmentation du risque de mortalité, lors de l'utilisation de ce médicament, a été observée chez les patients admis en unité de soins intensifs pour d'autres raisons qu'après une intervention chirurgicale. Ce risque de mortalité a été observé plus particulièrement chez les patients plus jeunes (âgés de 65 ans ou moins) et présentant un état pathologique plus grave lors de l'admission dans l'unité de soins intensifs. Le médecin décidera si ce médicament est toujours adapté à votre cas. Le médecin prendra en compte les bénéfices et les risques de ce médicament pour vous, par rapport à un traitement avec d'autres sédatifs.

### **Autres médicaments et Dexdor**

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment utilisé ou pourriez prendre tout autre médicament.

#### Les médicaments suivants peuvent augmenter les effets de Dexdor :

- médicaments qui facilitent le sommeil ou entraînent une sédation (par exemple midazolam, propofol) ;
- médicaments puissants contre les douleurs (par exemple les opioïdes comme la morphine, codéine) ;
- médicaments anesthésiques (par exemple sévoflurane, isoflurane).

Si vous utilisez des médicaments qui diminuent la pression artérielle et le rythme cardiaque, l'administration concomitante de Dexdor peut augmenter cet effet. Dexdor ne devrait pas être utilisé avec des médicaments entraînant une paralysie temporaire.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Dexdor ne devrait pas être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement sauf si clairement nécessaire.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Dexdor a un impact majeur sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Après avoir reçu Dexdor, vous ne devez pas conduire, utiliser des machines ou travailler dans des conditions dangereuses jusqu'à ce que les effets aient complètement disparus. Demander à votre médecin quand vous pouvez recommencer ces activités et quand vous pouvez reprendre ce type de travail.

**Dexdor contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg), c'est-à-dire qu'il est quasiment sans sodium.**

## **3. Comment utiliser Dexdor**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

### **Sédation procédurale/vigile**

Dexdor vous est administré par un médecin ou un(e) infirmier(ère) avant et/ou pendant l'acte à visée chirurgicale ou diagnostique nécessitant une sédation, telle qu'une sédation procédurale/vigile.

Votre médecin décidera de la dose appropriée pour vous. La quantité de Dexdor dépend de votre âge, de votre taille, de votre état de santé général, du niveau de sédation nécessaire et comment vous répondez au médicament. Votre médecin pourra modifier votre dose si nécessaire et surveillera votre cœur et votre pression artérielle pendant le traitement.

Dexdor est dilué et vous est donné sous forme de perfusion (goutte à goutte) dans vos veines.

## **Après la sédation/réveil**

- Le médecin vous gardera sous surveillance médicale pendant quelques heures après la sédation pour vérifier que vous allez bien.
- Vous ne devez pas rentrer chez vous sans être accompagné.
- Les médicaments qui vous aident à dormir, qui entraînent la sédation ou les médicaments antidouleurs puissants peuvent ne pas être recommandés pendant quelques temps suite à la prise de Dexdor. Parlez avec votre médecin de l'utilisation de ces médicaments et de la consommation d'alcool.

## **Si vous avez utilisé plus de Dexdor que vous n'auriez dû**

Si vous avez reçu trop de Dexdor, votre pression artérielle pourra augmenter ou chuter, les battements de votre cœur pourront ralentir, votre respiration pourra être plus lente et vous pourrez ressentir une somnolence. Votre médecin saura comment vous traiter en fonction de votre état.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Très fréquent (*peut affecter plus de 1 personne sur 10*)

- rythme cardiaque ralenti,
- pression artérielle basse ou élevée,
- changement de rythme respiratoire ou arrêt de la respiration.

Fréquent (*peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10*)

- douleur à la poitrine ou arrêt cardiaque,
- rythme cardiaque rapide,
- taux de sucre dans le sang bas ou élevée,
- nausées, vomissements ou bouche sèche,
- agitation,
- température élevée,
- symptômes dus à l'arrêt du médicament.

Peu fréquent (*peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100*)

- fonction cardiaque réduite, arrêt cardiaque
- distention de l'estomac,
- soif,
- un état où il y a trop d'acide dans le corps,
- niveau bas d'albumine dans le sang,
- essoufflement,
- hallucinations,
- efficacité insuffisante du médicament.

Fréquence indéterminée (*ne peut être estimée sur la base des données disponibles*)

- augmentation du volume des urines et soif intense, peuvent être les symptômes d'un trouble hormonal appelé « diabète insipide ». Parlez-en à votre médecin si cela vous arrive.

## **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#)

décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver Dexdor

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Dexdor

- La substance active est la dexmédétomidine. Chaque ml de solution contient du chlorhydrate de dexmédétomidine équivalent à 100 microgrammes de dexmédétomidine
- Les autres composants sont le chlorure de sodium et l'eau pour préparation injectable.

Chaque ampoule de 2 ml contient 200 microgrammes de dexmédétomidine (chlorhydrate).

Chaque flacon de 2 ml contient 200 microgrammes de dexmédétomidine (chlorhydrate).

Chaque flacon de 4 ml contient 400 microgrammes de dexmédétomidine (chlorhydrate).

Chaque flacon de 10 ml contient 1 000 microgrammes de dexmédétomidine (chlorhydrate).

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

### Comment se présente Dexdor et contenu de l'emballage extérieur

Solution à diluer pour perfusion (solution stérile).

La solution est transparente et incolore.

### Conditionnements primaires

Ampoules en verre de 2 ml

Flacon en verre de 2 ; 5 ou 10 ml

### Présentations

5 ampoules de 2 ml

25 ampoules de 2 ml

5 flacons de 2 ml

4 flacons de 4 ml

4 flacons de 10 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finlande

### **Fabricant**

Orion Corporation

Orion Pharma  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Orion Pharma BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32 (0)15 64 10 20

**Nederland**  
Orion Pharma BVBA/SPRL  
Tel : + 32 (0)15 64 10 20

**Česká republika**  
Orion Pharma s.r.o.  
Tel: +420 234 703 305

**Deutschland**  
**Österreich**  
Orion Pharma GmbH  
Tel: + 49 40 899 6890

**Ελλάδα**  
Orion Pharma Hellas M.E.Π.E  
Τηλ: + 30 210 980 3355

**France**  
Orion Pharma  
Tél: +33 (0) 1 85 18 00 00

**Ísland**  
Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Κύπρος**  
Lifepharm (ZAM) Ltd  
Τηλ.: +357 22056300

**Lietuva**  
UAB Orion Pharma  
Tel: +370 5 276 9499

**Norge**  
Orion Pharma AS  
Tlf: + 47 4000 4210

**Danmark**  
Orion Pharma A/S  
Tlf: +45 8614 00 00

**Eesti**  
Orion Pharma Eesti Oü  
Tel: +372 6 644 550

**España**  
Orion Pharma S.L.  
Tel: + 34 91 599 86 01

**Ireland**  
Orion Pharma (Ireland) Ltd.  
Tel: + 353 1 428 7777

**Italia**  
Orion Pharma S.r.l.  
Tel: + 39 02 6787611

**Latvija**  
Orion Corporation  
Orion Pharma pārstāvniecība  
Tel: +371 20028332

**Magyarország**  
Orion Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 239 9095

**Polska**  
Orion Pharma Poland Sp. z.o.o.  
Tel.: + 48 22 8 333 177

**Slovenija**  
Orion Pharma d.o.o.  
Tel: +386 (0) 1 600 8015

**Portugal**  
Orionfin Unipessoal Lda  
Tel: + 351 21 154 68 20

**България**  
Orion Pharma Poland Sp. z.o.o.  
Тел : + 48 22 8 333 177

**Malta**  
Orion Corporation  
Tel : + 358 10 4261

**Slovenská republika**  
Orion Pharma s.r.o.  
Tel: +420 234 703 305

**Suomi/Finland**  
Orion Corporation  
Puh/Tel: + 358 10 4261

**Hrvatska**  
PHOENIX Farmacija d.o.o  
Tel : + 385 1 6370450

**România**  
Orion Corporation  
Tel : + 358 10 4261

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Orion Pharma (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 1 428 7777

**Sverige**  
Orion Pharma AB  
Tel: + 46 8 623 6440

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}> <{mois AAAA}>.**

#### **Autres sources d'informations**

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

#### **DEXDOR 100 microgrammes/ml solution à diluer pour perfusion**

##### Méthode d'administration

Dexdor doit être administré par des professionnels de santé qualifiés dans la gestion des patients nécessitant des soins intensifs ou dans la prise en charge anesthésique des patients en bloc opératoire. Dexdor s'administre uniquement en solution diluée par perfusion intraveineuse en utilisant un dispositif de perfusion contrôlé.

##### *Préparation de la solution*

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

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

<b>Volume de Dexdor 100 microgrammes/ml de 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 Dexdor 100 microgrammes/ml de 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 devra être secouée doucement pour mélanger correctement.

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

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

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

Des études de compatibilités ont montré un potentiel d'adsorption de la dexmédétomidine à certains types de caoutchouc naturels. Compte tenu que la dexmédétomidine 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**

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

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

