

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}PRECEDEX^{MD}

Chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection
Solution de dexmédétomidine à 100 mcg/mL (sous forme de chlorhydrate de dexmédétomidine) pour
perfusion intraveineuse
(Solution concentrée en flacon de 2 mL)

Chlorhydrate de dexmédétomidine injectable
Solution de dexmédétomidine à 4 mcg/mL (sous forme de chlorhydrate de dexmédétomidine) pour
perfusion intraveineuse
(Solution prête à l'emploi en flacons de 20 mL, 50 mL et 100 mL)

Agoniste alpha₂-adrénergique

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date d'autorisation initiale :
9 décembre 2009
Date de révision :
30 mars 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 269163

M.D. d'Orion Corporation
Pfizer Canada SRI, licencié

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

4.1 Considérations posologiques	2022-04
7.0 Mises en garde et précautions	2023-03

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.3 Reconstitution.....	7
4.4 Administration	7
4.5 Dose omise.....	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	10
7.1 Populations particulières	12
7.1.1 Femmes enceintes	12
7.1.2 Femmes qui allaitent	13
7.1.3 Enfants	13
7.1.4 Personnes âgées	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	14
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	14
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	14

8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants	18
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	19
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
9.4	Interactions médicament-médicament	20
9.5	Interactions médicament-aliment	22
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	22
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	22
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
10.1	Mode d'action.....	22
10.2	Pharmacodynamie	22
10.3	Pharmacocinétique	22
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	25
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	26
14	ÉTUDES CLINIQUES	26
14.1	Études cliniques, par indication	26
15	MICROBIOLOGIE.....	29
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	30
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	33

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Precedex^{MD} (chlorhydrate de dexmédétomidine) est indiqué pour :

- Sédation aux soins intensifs

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

Precedex^{MD} a été administré par perfusion continue à des patients sous ventilation mécanique avant l'extubation, pendant l'extubation et après l'extubation. Il n'est pas nécessaire d'arrêter l'administration de Precedex^{MD} avant l'extubation.

- Sédation consciente

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

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

En raison de l'insuffisance des données sur l'innocuité et l'efficacité, on ne recommande pas d'utiliser Precedex^{MD} dans le cadre d'autres situations que les deux mentionnées ci-dessus.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada dispose de peu de données sur l'utilisation de Precedex^{MD} chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population ([voir 8.2.1 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (de plus de 65 ans) : On recommande l'adaptation de la posologie chez cette population ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Precedex^{MD} est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à l'un des ingrédients du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour en obtenir la liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Precedex^{MD} doit être utilisé seulement dans les établissements dotés d'un personnel spécialisé et utilisant le matériel approprié d'anesthésie, de réanimation et de surveillance cardiovasculaire.
- Precedex^{MD} est indiqué pour une sédation de courte durée par voie intraveineuse. Precedex^{MD} ne devrait généralement pas être utilisé pendant plus de 24 heures. Son utilisation au-delà de 24 heures doit être fondée sur une évaluation attentive de l'état du patient.
- Precedex^{MD} doit être administré à l'aide d'une pompe à perfusion d'une précision adéquate.
- Une surveillance de la respiration est indiquée chez les patients non intubés en raison du risque de dépression respiratoire et, dans certains cas, d'apnée.
- La posologie doit être individualisée et ajustée pour obtenir l'effet clinique désiré.

Conseils et renseignements à transmettre aux patients

- Il faut prévenir les patients que leur tension artérielle, leur fréquence cardiaque et leur taux d'oxygène sanguin seront surveillés de façon continue pendant la perfusion de Precedex^{MD} de même qu'après la perfusion, si leur état clinique le justifie.
- Si Precedex^{MD} est perfusé pendant plus de 6 heures, il faut prévenir les patients qu'ils doivent signaler toute nervosité, agitation ou céphalée qui peut se manifester pendant un laps de temps pouvant aller jusqu'à 48 heures après l'arrêt de l'administration de Precedex^{MD}.
- De plus, il faut prévenir les patients qu'ils doivent signaler les symptômes suivants qui peuvent se manifester dans les 48 heures qui suivent l'administration de Precedex^{MD} : faiblesse, confusion, diaphorèse, perte de poids, douleurs abdominales, envie de sel, diarrhée, constipation, étourdissements ou sensation de tête légère.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Sédation aux soins intensifs

Perfusion initiale

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

Maintien de la sédation

- Chez les patients adultes, on doit administrer en général la perfusion d'entretien à un débit de 0,2 à 1,1 mcg/kg/h. Le débit de la perfusion d'entretien doit être ajusté de façon à obtenir le niveau de sédation optimal. La prudence est de mise lorsqu'on administre des doses supérieures à

0,7 mcg/kg/h. L'expérience clinique est limitée pour les doses supérieures à 1,1 mcg/kg/h. On ne doit pas administrer de doses supérieures à 1,4 mcg/kg/h.

- L'utilisation de Precedex^{MD} au-delà de 24 heures doit être évaluée individuellement. Il faut évaluer les patients à intervalles réguliers pour déterminer si la sédation doit être maintenue. L'expérience relative à l'utilisation de Precedex^{MD} pendant une période dépassant 4 jours est limitée.
- On peut ajouter un autre sédatif intraveineux (comme le midazolam ou le propofol) en se fondant sur l'évaluation clinique. On peut aussi administrer des opioïdes ou des bloqueurs neuromusculaires selon l'évaluation individuelle.
- Le besoin d'une perfusion continue par Precedex^{MD}, après l'extubation, doit être évalué individuellement. Chez les patients en soins intensifs post-opératoires qui reçoivent Precedex^{MD} pendant moins de 24 heures, il faut réduire la dose de moitié après l'extubation. Dans des études cliniques, la durée moyenne de la perfusion continue observée après l'extubation de tels patients a été d'environ 6,6 heures.
- On doit envisager une réduction de la dose de charge et d'entretien chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ainsi que chez ceux âgés de plus de 65 ans.

Sédation consciente

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

Perfusion initiale

- Chez les patients adultes, on commence en général l'administration de Precedex^{MD} avec une perfusion de charge de 1 mcg/kg, sur une période de 10 minutes.
- Chez les patients âgés de plus de 65 ans ou chez ceux soumis à des interventions moins effractives, comme une intervention ophtalmologique, une perfusion de charge de 0,5 mcg/kg, administrée sur une période de 10 minutes, pourrait être appropriée.

Maintien de la sédation

- On commence habituellement la perfusion d'entretien à un débit de 0,6 mcg/kg/h qu'on ajustera afin d'obtenir l'effet clinique souhaité grâce à des doses variant entre 0,2 et 1 mcg/kg/h. On doit ajuster la vitesse de la perfusion d'entretien de façon à atteindre le degré de sédation ciblé.
- Après l'administration d'une dose de charge pendant l'intubation fibroscopique à l'état de veille, on recommande d'administrer une perfusion d'entretien à une dose fixe de 0,7 mcg/kg/h jusqu'à ce que le tube endotrachéal soit adéquatement mis en position.

Adaptations posologiques

En raison d'interactions pharmacodynamiques possibles, il peut être nécessaire de réduire la dose de Precedex^{MD} ou celle de l'anesthésique, du sédatif, de l'hypnotique ou de l'opioïde, lorsque ces derniers sont administrés en concomitance.

Personnes âgées : On doit envisager une réduction de la dose de charge et d'entretien chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Insuffisance hépatique : On doit envisager une réduction de la dose de charge et d'entretien chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : Il faut généralement user de prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants (voir [1 INDICATIONS, Enfants](#)).

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux/par voie parentérale

Precedex^{MD} pour injection à 100 mcg/mL (200 mcg/2 mL)

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

On doit toujours manipuler Precedex^{MD} dans des conditions d'asepsie stricte.

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

Precedex^{MD} injectable à 4 mcg/mL (80 mcg/20 mL, 200 mcg/50 mL et 400 mcg/100 mL)

Precedex^{MD} injectable à 4 mcg/mL est offert en flacons de verre renfermant une solution prémélangée prête à l'emploi de chlorhydrate de dexmédétomidine dans du chlorure de sodium à 0,9 % dans de l'eau pour préparations injectables. Aucune dilution n'est requise.

(Voir [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#).)

4.4 Administration

Compatibilité avec d'autres solutions

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

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

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

Compatibilité avec le caoutchouc naturel

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

Incompatibilités

On ne doit pas administrer Precedex^{MD} dans un cathéter intraveineux par lequel on administre du sang, du sérum ou du plasma, car leur compatibilité physique n'a pas été établie.

On a signalé que Precedex^{MD} était incompatible lorsqu'il était administré avec les médicaments suivants : amphotéricine B, diazépam.

4.5 Dose omise

On ne dispose d'aucun renseignement à ce sujet pour ce médicament.

5 SURDOSAGE

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

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 : Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Solution à 100 mcg/mL de dexmédétomidine (concentrée)	Chlorure de sodium et eau pour préparations injectables
Perfusion intraveineuse	Solution à 4 mcg/mL de dexmédétomidine (prête à l'emploi)	Chlorure de sodium et eau pour préparations injectables

Precedex^{MD} à 100 mcg/mL (solution concentrée)

Precedex^{MD} (chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection) est une solution stérile et apyrogène, qui convient à l'administration intraveineuse après dilution.

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

Precedex^{MD} (chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection) à 100 mcg/mL, comme ingrédient de base, est présenté en flacons de verre transparent de 2 mL (200 mcg/2 mL). Les flacons sont destinés à un usage unique.

Precedex^{MD} à 4 mcg/mL (solution prête à l'emploi)

Le bouchon n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel.

Precedex^{MD} (chlorhydrate de dexmédétomidine injectable) est une solution stérile et apyrogène, prête à l'emploi, qui convient à l'administration intraveineuse.

Chaque millilitre de Precedex^{MD} contient 4,72 mcg de chlorhydrate de dexmédétomidine, équivalant à 4 mcg de dexmédétomidine et à 9 mg de chlorure de sodium dans de l'eau pour préparations injectables. La solution ne contient pas d'agents de conservation ni d'additifs ou de stabilisants chimiques.

Precedex^{MD} à 4 mcg/mL est offert en :

- flacons de verre de 20 mL (80 mcg/20 mL)
- flacons de verre de 50 mL (200 mcg/50 mL)
- flacons de verre de 100 mL (400 mcg/100 mL)

Les flacons sont destinés à un usage unique.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Risque de mortalité

Dans un essai pragmatique contrôlé dont les résultats ont été publiés (SPICE III), 3904 adultes gravement malades admis aux soins intensifs et sous ventilation artificielle ont été répartis aléatoirement pour recevoir la dexmédétomidine comme sédatif de premier recours ou les soins habituels. Il n'y a pas eu de différence globale entre le groupe dexmédétomidine et le groupe recevant les soins habituels quant au taux de mortalité à 90 jours (mortalité de 29,1 % dans les deux groupes), cependant on a observé une hétérogénéité de l'effet du traitement sur la mortalité en fonction de l'âge. Selon une analyse exploratoire de sous-groupes, la dexmédétomidine a été associée à une hausse de la mortalité chez les patients dont l'âge était inférieur à l'âge médian de 63,7 ans (différence de risque : 4,4; intervalle de confiance à 95 % : 0,8 à 7,9) comparativement aux soins habituels.

Dans une analyse publiée subséquemment à l'essai SPICE III, la dexmédétomidine a été associée à une hausse de la mortalité chez les patients âgés de 65 ans ou moins (rapport de cotes : 1,26; intervalle de confiance à 95 % : 1,02 à 1,56) comparativement aux soins habituels. Bien que l'on ignore par quel mécanisme, l'hétérogénéité de l'effet du traitement sur la mortalité en fonction de l'âge était plus manifeste chez les patients admis pour des raisons autres que des soins postopératoires et s'accroissait parallèlement à l'augmentation de la sévérité de la maladie selon le score APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) (sans tenir compte de l'âge).

On ignore la signification de ces observations, mais il importe de les soupeser en regard des bienfaits cliniques escomptés de la dexmédétomidine par rapport à ceux des autres sédatifs chez les patients plus jeunes.

Appareil cardiovasculaire

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

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

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre Precedex^{MD} à des patients présentant un bloc cardiaque avancé et/ou un dysfonctionnement ventriculaire sévère. Puisque Precedex^{MD} diminue l'activité du système nerveux sympathique, on peut s'attendre à ce que l'hypotension et/ou la bradycardie soient plus prononcées chez les patients hypovolémiques, chez ceux souffrant de diabète sucré ou d'hypertension chronique ou encore chez les patients âgés.

Lorsqu'on administre d'autres vasodilatateurs ou agents chronotropes négatifs en même temps que Precedex^{MD}, cette coadministration doit s'accompagner de prudence car un effet pharmacodynamique additif peut se produire.

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

Dépendance et tolérance

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

Système endocrinien et métabolisme

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

Hyperthermie

Precedex^{MD} peut entraîner une hyperthermie résistante aux méthodes classiques de refroidissement. Dans le cas d'une fièvre inexplicite persistante, on devrait arrêter le traitement par Precedex^{MD} et prendre en charge l'hyperthermie au moyen des mesures médicales standard. On ignore si l'utilisation de la dexmédétomidine est sûre chez les individus sensibles à l'hyperthermie maligne. Par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Étant donné que la clairance de Precedex^{MD} diminue en fonction de la gravité de l'insuffisance hépatique, il faut envisager une réduction de la dose chez les insuffisants hépatiques (*voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)*).

Considérations périopératoires

Capacité d'éveil

- Certains patients recevant Precedex^{MD} se sont montrés alertes et faciles à éveiller sous l'effet d'une stimulation. Ce fait, à lui seul, ne prouve pas le manque d'efficacité du médicament en l'absence d'autres signes ou symptômes cliniques.

Sevrage

Unité de soins intensifs

- Precedex^{MD} est indiqué seulement pour la sédation des patients adultes initialement intubés et sous ventilation mécanique, se rétablissant dans une unité de soins postopératoires ou dans un environnement de soins intensifs. Pendant l'utilisation de Precedex^{MD} dans un environnement de soins intensifs, il faut garder les patients sous surveillance continue, particulièrement au regard des indicateurs de l'innocuité cardiovasculaire.
- Lorsque Precedex^{MD} a été administré à des adultes pendant plus de 24 heures, quelle que soit la dose, les réactions indésirables liées au sevrage de Precedex^{MD} dans les 48 heures suivant l'arrêt du médicament ont été l'anxiété (6 %), l'agitation (5 %), les nausées (4 %), un syndrome de sevrage (4 %) et les vomissements (3 %). Un traitement symptomatique de ces réactions indésirables peut se révéler nécessaire.
- Une tachycardie et une hypertension liées à une élévation des catécholamines peuvent survenir à la suite de ces réactions. Une tachycardie et une hypertension nécessitant une intervention dans les 48 heures suivant l'arrêt de l'administration de Precedex^{MD} sont survenues chez respectivement 8 % et 4 % des patients. En cas de tachycardie et/ou d'hypertension consécutives à l'arrêt de Precedex^{MD}, un traitement d'appoint est indiqué.

Sédation consciente

- On n'a pas observé de symptômes de sevrage après l'arrêt d'une perfusion de courte durée de Precedex^{MD} (< 6 heures) chez les sujets adultes.

Fonction rénale

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

Des cas de polyurie, avec ou sans hypernatrémie, ont été signalés chez des patients qui recevaient Precedex^{MD} en perfusion. Lors des essais cliniques, le taux d'incidence d'hypernatrémie était d'environ 1 % autant chez les adultes que chez les enfants. Il convient d'envisager une réduction de la dose ou l'abandon du traitement par Precedex^{MD} chez tout patient présentant une polyurie.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On n'a pas réalisé d'études appropriées, bien contrôlées, chez la femme enceinte. Selon des études qui ont été publiées, il a été établi que la dexmédétomidine franchit la barrière placentaire chez l'animal et l'humain.

Il n'existe pas suffisamment de données sur l'emploi de Precedex^{MD} durant la grossesse pour évaluer le risque de malformation congénitale et de fausse couche associé à ce médicament. On ne doit administrer Precedex^{MD} pendant la grossesse que si ses bienfaits possibles justifient les risques auxquels on expose le fœtus.

On a signalé que l'exposition prénatale à la dexmédétomidine pourrait être associée à une incapacité fonctionnelle plus ou moins importante chez certains nouveau-nés à la naissance.

Travail et accouchement : L'administration périopératoire de dexmédétomidine chez les femmes enceintes placées sous anesthésie générale pour effectuer une césarienne élective a été associée à un délai plus long avant la récupération clinique et l'extubation, comparativement à d'autres anesthésiques.

Par conséquent, on ne recommande pas d'administrer Precedex^{MD} pendant le travail et l'accouchement, césariennes comprises.

7.1.2 Femmes qui allaitent

La dexmédétomidine est excrétée dans le lait maternel à des concentrations décelables de dexmédétomidine qui deviennent inférieures au seuil de détection au bout de 24 heures. Les effets que le médicament exerce sur la lactation et les risques pour l'enfant allaité sont inconnus. Par conséquent, il convient d'évaluer les bienfaits de l'allaitement et le risque auquel le nourrisson est exposé en regard de la nécessité clinique d'administrer de la dexmédétomidine à la mère.

7.1.3 Enfants

Santé Canada dispose de peu de données sur l'utilisation de Precedex^{MD} chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population. (*voir [8.2.1 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Enfants](#)*).

7.1.4 Personnes âgées

Le profil pharmacocinétique de Precedex^{MD} n'a pas été modifié par l'âge. Puisque les personnes âgées sont davantage prédisposées à une diminution de la fonction rénale, il faut choisir soigneusement la dose qu'on leur administre, et il peut s'avérer utile de surveiller leur fonction rénale.

Sédation aux soins intensifs

Au total, 1094 patients ayant participé aux études cliniques étaient âgés de 65 ans et plus. Au total, 372 patients étaient âgés de 75 ans et plus. Chez les patients âgés de plus de 65 ans, on a observé une incidence plus élevée de la bradycardie et de l'hypotension après administration de Precedex^{MD}. C'est la raison pour laquelle on doit envisager une réduction de la dose chez les patients âgés de plus de 65 ans (*voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)*).

Sédation consciente

Au total, 131 patients ayant participé aux études cliniques étaient âgés de 65 ans et plus. Au total, 47 patients étaient âgés de 75 ans et plus. L'hypotension est survenue plus souvent chez les patients traités par Precedex^{MD}, âgés de 65 ans ou plus (72 %) et de 75 ans ou plus (74 %) que chez ceux âgés de moins de 65 ans (47 %). Les critères préétablis des signes vitaux considérés comme effets indésirables font l'objet d'une note au bas du tableau 4 (*voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)*). On recommande d'administrer une dose de charge plus basse, soit de 0,5 mcg/kg, sur une période de 10 minutes, et d'envisager une réduction de la dose d'entretien chez les patients âgés de 65 ans et plus (*voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)*).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'administration de Precedex^{MD} a été associée aux effets indésirables graves suivants :

- Hypotension, bradycardie et arrêt sinusal (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- Hypertension transitoire (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

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

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Sédation aux soins intensifs

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

Tableau 2 : Réactions indésirables survenues pendant le traitement chez > 1 % de tous les patients adultes traités par la dexmédétomidine pendant des essais à répartition aléatoire, contrôlés par placebo, menés sur la sédation de courte durée par perfusion continue, administrée dans une unité de soins intensifs

Appareil ou système/ Réaction indésirable	Dexmédétomidine par randomisation* (n = 387)	Placebo avec le midazolam comme médicament de secours (n = 181)	Placebo avec le propofol comme médicament de secours (n = 198)
Troubles du sang et du système lymphatique Anémie	3 %	4 %	1 %

Appareil ou système/ Réaction indésirable	Dexmédétomidine par randomisation* (n = 387)	Placebo avec le midazolam comme médicament de secours (n = 181)	Placebo avec le propofol comme médicament de secours (n = 198)
Troubles cardiaques			
Fibrillation auriculaire	4 %	4 %	3 %
Bradycardie	7 %	3 %	2 %
Tachycardie	3 %	7 %	3 %
Troubles gastro- intestinaux	3 %	2 %	< 1 %
Sécheresse de la bouche	11 %	9 %	10 %
Nausées	2 %	< 1 %	< 1 %
Soif	4 %	6 %	6 %
Vomissements			
Troubles généraux et anomalies au point d'administration			
Fièvre	5 %	6 %	4 %
Hyperpyrexie	2 %	3 %	2 %
Douleurs	2 %	3 %	1 %
Frisson solennel	2 %	3 %	4 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Acidose	2 %	< 1 %	3 %
Hyperglycémie	2 %	3 %	1 %
Troubles du système nerveux			
Agitation	2 %	3 %	3 %
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Hypoxie	4 %	5 %	3 %
Épanchement pleural	2 %	< 1 %	2 %
Troubles du rein et des voies urinaires			
Oligurie	2 %	1 %	< 1 %
Troubles vasculaires			
Hémorragie	3 %	6 %	4 %
Hypotension	28 %	15 %	10 %
Hypertension	16 %	13 %	23 %

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

Sédation de plus longue durée aux soins intensifs

Les renseignements sur les réactions indésirables ci-dessous proviennent de trois essais menés à l'USI et portant sur l'administration de Precedex^{MD} ou d'un comparateur actif en perfusion continue pour le

maintien de la sédation chez des patients adultes en soins intensifs médicaux, chirurgicaux et traumatologiques. La dose moyenne totale de Precedex^{MD} a été de 53,6 mcg/kg et le débit de perfusion horaire moyen, de 0,76 mcg/kg/h (écart-type = 0,36 mcg/kg/h). La durée moyenne de la perfusion de Precedex^{MD} a été de 65,5 heures (écart-type = 59,70 heures). La majorité des patients (68,6 %, 506/737) ont reçu Precedex^{MD} pendant 72 heures ou moins, et 26,7 % (197/737), pendant 24 heures ou moins. Le groupe de patients traités par Precedex^{MD} étaient âgés de 18 à 97 ans, dont 49,5 % étaient âgés de ≥ 65 ans, 59 % étaient des hommes et 91,3 % étaient blancs.

Les réactions indésirables survenues pendant le traitement sont présentées au tableau 3 et représentent les taux d'incidence notés dans les groupes recevant Precedex^{MD} et les comparateurs actifs. Les réactions indésirables observées le plus fréquemment chez les patients traités par Precedex^{MD} ont été l'hypotension et la bradycardie, et découlent des effets physiologiques alpha₂ adrénergiques du médicament (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Tableau 3 : Réactions indésirables survenues pendant le traitement chez > 2 % des patients traités par Precedex^{MD} dans des essais menés sur la sédation de longue durée en unité de soins intensifs¹

Appareil ou système/ Réaction indésirable	Comparateur actif 1 n = 247	Comparateur actif 2 n = 372	Precedex ^{MD} n = 737
Troubles du sang et du système lymphatique			
Anémie	2 %	5 %	4 %
Troubles cardiaques			
Fibrillation auriculaire	12 %	10 %	8 %
Bradycardie	10 %	13 %	25 %
Bradycardie nécessitant une intervention	5 %	1 %	6 %
Tachycardie	11 %	32 %	26 %
Tachycardie supraventriculaire	4 %	2 %	3 %
Tachycardie nécessitant une intervention	6 %	6 %	7 %
Troubles gastro-intestinaux			
Nausées	4 %	2 %	6 %
Diarrhée	5 %	3 %	4 %
Constipation	1 %	5 %	4 %
Vomissements	2 %	3 %	4 %
Troubles généraux et anomalies au point d'administration			
Pyrexie	2 %	6 %	5 %
Infections et infestations			
Sepsis	1 %	2 %	2 %
Lésion, intoxication et complications liées à une intervention			
Complications liées à l'intubation endotrachéale	3 %	2 %	2 %

Appareil ou système/ Réaction indésirable	Comparateur actif 1 n = 247	Comparateur actif 2 n = 372	Precedex ^{MD} n = 737
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Hyperglycémie	0 %	2 %	4 %
Hypoglycémie	1 %	3 %	4 %
Hypokaliémie	2 %	7 %	7 %
Troubles du système nerveux			
Agitation	11 %	13 %	10 %
Syndrome de sevrage	3 %	2 %	3 %
Troubles psychiatriques			
Anxiété	8 %	3 %	7 %
Délirium	7 %	6 %	4 %
Insomnie	1 %	2 %	4 %
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	3 %	1 %	2 %
Insuffisance respiratoire	5 %	3 %	3 %
Épanchement pleural	11 %	3 %	3 %
Pneumonie	2 %	4 %	4 %
Troubles vasculaires			
Hypertension	15 %	33 %	32 %
Hypertension nécessitant une intervention	12 %	20 %	17 %
Hypotension	11 %	27 %	31 %
Hypotension nécessitant une intervention	11 %	14 %	17 %

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

Sédation consciente

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

Les réactions indésirables survenues pendant le traitement à une incidence > 2 % sont présentées au tableau 4. Les réactions indésirables les plus fréquentes ont été l'hypotension, la bradycardie et la sécheresse de la bouche. Les critères préétablis des signes vitaux considérés comme effets indésirables font l'objet d'une note au bas du tableau. Dans les deux études, la diminution de la fréquence respiratoire et l'hypoxie ont été similaires dans le groupe sous Precedex^{MD} et dans celui recevant l'agent comparateur.

Tableau 4 : Réactions indésirables survenues à une incidence > 2 % – Population adulte sous sédation consciente

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

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

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

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

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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

L'hypotension et la bradycardie ont été les réactions indésirables le plus souvent associées avec l'administration de Precedex^{MD} après l'autorisation de sa mise en marché.

Tableau 5 : Réactions indésirables s'étant manifestées après l'autorisation de mise en marché de Precedex^{MD}

Appareil ou système	Terme utilisé de préférence
Organisme entier	Fièvre, hyperpyrexie, hypovolémie, anesthésie légère, douleurs, frissons solennels
Troubles cardiovasculaires, généraux	Fluctuations de la tension artérielle, troubles cardiaques, hypertension, hypotension, infarctus du myocarde
Troubles des systèmes nerveux central et périphérique	Étourdissements, céphalées, névralgies, névrites, troubles de la parole, convulsions
Troubles de l'appareil gastro-intestinal	Douleurs abdominales, diarrhée, vomissements, nausées
Troubles de la fréquence et du rythme cardiaque	Arythmies, arythmies ventriculaires, bradycardie, hypoxie, bloc auriculo-ventriculaire, arrêt cardiaque, extrasystoles, fibrillation auriculaire, bloc cardiaque, inversion de l'onde T, tachycardie, tachycardie supraventriculaire, tachycardie ventriculaire
Troubles hépatiques et biliaires	Élévation du taux de gamma glutamyl-transpeptidase, anomalies de la fonction hépatique, hyperbilirubinémie, élévation du taux d'alanine transaminase, élévation du taux d'aspartate aminotransférase
Troubles métaboliques et nutritionnels	Acidose, acidose respiratoire, hyperkaliémie, élévation du taux de phosphatase alcaline, soif, hypoglycémie, hypernatrémie
Troubles psychiatriques	Agitation, confusion, délirium, hallucinations, illusions
Troubles érythrocytaires	Anémie
Troubles rénaux	Élévation du taux d'azote uréique sanguin, oligurie, polyurie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale)
Troubles de l'appareil respiratoire	Apnée, bronchospasme, dyspnée, hypercapnie, hypoventilation, hypoxie, congestion pulmonaire
Troubles de la peau et des phanères	Diaphorèse
Troubles vasculaires	Hémorragie
Troubles de la vision	Photopsie, vision anormale

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

[Dénomination commune]	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Anesthésiques, sédatifs, hypnotiques, opioïdes	EC	L'administration de Precedex ^{MD} avec des anesthésiques, des sédatifs, des hypnotiques et des opioïdes entraînera vraisemblablement une intensification des effets. Des études spécifiques ont confirmé ce phénomène d'intensification avec le sévoflurane, l'isoflurane, le propofol, l'alfentanil et le midazolam.	On n'a pas constaté d'interaction pharmacocinétique entre Precedex ^{MD} et l'isoflurane, le propofol, l'alfentanil et le midazolam. Toutefois, en raison d'interactions pharmacodynamiques possibles, il peut être nécessaire de réduire la dose de Precedex ^{MD} ou celle de l'anesthésique, du sédatif, de l'hypnotique ou de l'opioïde, lorsque ces derniers sont administrés en concomitance.
Cytochrome P450	T	Les études réalisées in vitro sur des microsomes hépatiques humains n'ont pas constaté d'interactions médicamenteuses sous médiation du cytochrome P450 pouvant avoir une pertinence clinique.	Aucune incidence clinique connue.
Médicaments ayant des effets cardiovasculaires	T	On sait que Precedex ^{MD} est lié à la survenue d'une hypotension et d'une bradycardie, surtout pendant la perfusion initiale. Cependant, il peut aussi être lié à la survenue d'une hypertension transitoire ou paradoxale qui peut apparaître pendant la perfusion initiale et la période de maintien de la sédation.	Il faut réévaluer les médicaments administrés en concomitance qui agissent sur le système cardiovasculaire, en plus de réduire la dose de dexmédétomidine et/ou d'administrer un vasodilatateur.
Bloqueurs neuromusculaires	EC	Dans une étude réalisée auprès de 10 volontaires adultes en bonne santé, l'administration de Precedex ^{MD} pendant 45 minutes à une concentration plasmatique de 1 ng/mL n'a pas entraîné d'augmentation cliniquement significative de l'ampleur du blocage neuromusculaire associé à l'administration de rocuronium.	Aucune incidence clinique connue.

Légende – EC : étude clinique; T : théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Precedex^{MD} est un agoniste α_2 -adrénergique relativement sélectif, ayant des propriétés sédatives. La sélectivité pour les récepteurs α_2 a été observée chez les animaux après une perfusion intraveineuse lente de doses faibles et moyennes (10-300 mcg/kg). Les activités α_1 et α_2 ont été observées après l'administration d'une perfusion intraveineuse lente de doses élevées (≥ 1000 mcg/kg) ou une administration intraveineuse rapide.

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

10.2 Pharmacodynamie

Voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Enfants](#)

10.3 Pharmacocinétique

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

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

Tableau 6 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± ÉT) de PRECEDEX

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

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

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

Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population laisse penser que la pharmacocinétique de la dexmédétomidine est la même, que la perfusion soit de courte durée (< 24 heures) ou de longue durée (> 24 heures), y compris l'absence d'accumulation de la dexmédétomidine. La pharmacocinétique de la dexmédétomidine est linéaire dans l'intervalle posologique de 0,2 à 1,4 mcg/kg/h, et ce, pour toutes les périodes étudiées. Les valeurs de la clairance (CL), du volume de distribution (V) et de la demi-vie (t_{1/2}) ont été de 39,4 L/h, 152 L et 2,67 heures, respectivement, lorsque la durée de la perfusion était supérieure à 24 heures.

Distribution

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

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

Métabolisme

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

générer la 3-hydroxy N-méthyle-dexmédtomidine, la 3-carboxy N-méthyle-dexmédtomidine et la dexmédtomidine-N-méthyle O-glucuronide.

Élimination

La demi-vie ($t_{1/2}$) d'élimination terminale de la dexmédtomidine est d'environ 2 heures et sa clairance est estimée à environ 39 L/h. Une étude de bilan de masse a montré que neuf jours après l'administration intraveineuse de dexmédtomidine radiomarquée, en moyenne 95 % de la radioactivité a été récupérée dans l'urine et 4 % dans les fèces. On n'a pas retrouvé dans l'urine de dexmédtomidine inchangée. Environ 85 % de la radioactivité récupérée dans l'urine a été excrétée dans les 24 heures qui ont suivi la perfusion. Le fractionnement de la radioactivité récupérée dans l'urine a révélé que les produits de la N-glucuroconjugaison comptaient pour environ 34 % dans l'excrétion urinaire cumulative. Par ailleurs, l'hydroxylation aliphatique du médicament-mère pour former la 3-hydroxy-dexmédtomidine, le glucuronide de la 3-hydroxy-dexmédtomidine et la 3-acide carboxylique-dexmédtomidine représentaient ensemble environ 14 % de la dose retrouvée dans l'urine. La N-méthylation de la dexmédtomidine pour former la 3-hydroxy N-méthyle dexmédtomidine, la 3-carboxy N-méthyle dexmédtomidine et la N-méthyle O-glucuronide dexmédtomidine a permis de retrouver environ 18 % de la dose dans l'urine. Le métabolite N-méthyle, par lui-même, ne constitue qu'un composant mineur dans la circulation et il n'est pas décelé dans l'urine. On n'a pas pu identifier environ 28 % des métabolites urinaires.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants**

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

L'utilisation de Precedex^{MD} pour la sédation consciente chez les enfants n'a pas été évaluée.

- **Personnes âgées**

Le profil pharmacocinétique de Precedex^{MD} n'a pas été modifié par l'âge. On n'a pas noté de différences dans la pharmacocinétique de Precedex^{MD} entre les sujets jeunes (18-40 ans), d'âge moyen (41-65 ans) et âgés (> 65 ans). Toutefois, on a observé dans les essais cliniques une incidence accrue des réactions indésirables chez les personnes âgées, raison pour laquelle on doit envisager une réduction de la dose de charge et de la dose d'entretien chez les patients âgés de plus de 65 ans (*voir* [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- **Sexe**

On n'a pas observé de différence dans la pharmacocinétique de Precedex^{MD} en fonction du sexe.

- **Insuffisance hépatique**

Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique de différentes gravités (Classe A, B ou C de Child-Pugh), les valeurs de la clairance de Precedex^{MD} ont été plus basses que chez les sujets en bonne santé. Les valeurs moyennes de clairance chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère représentaient respectivement 74 %, 64 % et 53 % de celles observées chez les sujets dont la santé était normale. Les clairances moyennes du médicament libre représentaient respectivement 59 %, 51 % et 32 % des valeurs observées chez les sujets dont la santé était normale. On a observé dans les essais cliniques une incidence accrue des réactions indésirables chez ces patients, raison pour laquelle on doit envisager une réduction de la dose de charge et de la dose d'entretien chez les insuffisants hépatiques ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- **Insuffisance rénale**

La pharmacocinétique de Precedex^{MD} (C_{max} , T_{max} , ASC, $t_{1/2}$, CL et V_{ss}) n'a pas été significativement différente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) comparativement aux sujets en bonne santé. Après une perfusion de Precedex^{MD} de plus de 24 heures, les paramètres pharmacocinétiques de la dexmédétomidine ont été similaires chez tous les patients, que les indicateurs de laboratoire traduisent une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, ou l'absence d'insuffisance rénale.

- **Usage concomitant d'opioïdes**

Dans des études d'une durée de moins de 24 heures chez des patients en soins intensifs, de 41 à 44 % des patients sous Precedex^{MD} n'ont pas reçu de sulfate de morphine pour soulager les douleurs, contre 15 à 19 % des patients sous placebo.

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

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

- **Sédation de plus longue durée**

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

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Precedex^{MD} (100 mcg/mL) : Conserver entre 15 et 30 °C.

Precedex^{MD} (4 mcg/mL) : Conserver entre 15 et 30 °C.

Éliminer le produit médicamenteux inutilisé conformément aux exigences locales.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

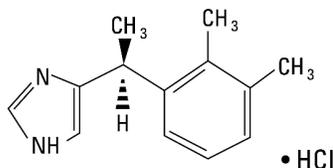
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate de dexmédétomidine

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₃H₁₆N₂ · HCl, 236,7



Formule développée :

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

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques, par indication

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

Sédation de moins de 24 heures aux soins intensifs

Deux études cliniques multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu, contrôlées par placebo, menées sur des groupes parallèles, ont porté sur 754 patients adultes traités dans une unité de soins intensifs chirurgicaux. Tous les patients ont été initialement intubés et soumis à une ventilation mécanique. Ces études ont évalué les propriétés sédatives de Precedex^{MD} en comparant la quantité de médicament de secours (le midazolam dans l'une des études, le propofol, dans l'autre) nécessaire pour obtenir le niveau de sédation préétabli (selon l'échelle de sédation de Ramsay normalisée), dans le groupe sous Precedex^{MD} et sous placebo, du début du traitement jusqu'à l'extubation ou pour une durée totale de traitement de 24 heures. L'échelle de sédation de Ramsay est présentée au tableau 7.

Tableau 7 : Échelle de sédation de Ramsay

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

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

Lors d'une analyse prospective primaire, on a évalué les effets sédatifs de Precedex^{MD} en comparant le pourcentage de patients ayant atteint un score de sédation de Ramsay ≥ 3 pendant l'intubation sans le besoin de recourir à un médicament additionnel de secours. Un pourcentage significativement plus important de patients du groupe sous Precedex^{MD} que du groupe placebo a maintenu un score de sédation de ≥ 3 sur l'échelle de Ramsay, sans recevoir de midazolam comme médicament de secours (voir le tableau 8).

Tableau 8 : Recours au midazolam comme médicament de secours pendant l'intubation (analyse en ITT), première étude

	Placebo n = 175	Precedex ^{MD} n = 178	Valeur prédictive (p)
Utilisation de midazolam par catégorie			
0 mg	43 (25 %)	108 (61 %)	< 0,001*
0 - 4 mg	34 (19 %)	36 (20 %)	
> 4 mg	98 (56 %)	34 (19 %)	

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

* Chi carré

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

Un pourcentage significativement plus important de patients du groupe sous Precedex^{MD} que du groupe placebo a maintenu un score de sédation de Ramsay de ≥ 3 , sans recevoir de propofol comme médicament de secours (voir le tableau 9).

Tableau 9 : Recours au propofol comme médicament de secours pendant l'intubation (analyse en ITT), deuxième étude

	Placebo n = 198	Precedex ^{MD} n = 203	Valeur prédictive (p)
Utilisation de propofol par catégorie			
0 mg	47 (24 %)	122 (60 %)	< 0,001*
0 - 50 mg	30 (15 %)	43 (21 %)	
> 50 mg	121 (61 %)	38 (19 %)	

* Chi carré

Sédation consciente

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

Dans la première étude, on a évalué les effets sédatifs de Precedex^{MD}, en comparant le pourcentage de patients adultes chez lesquels on n'a pas eu à administrer le midazolam comme médicament de secours pour obtenir le niveau de sédation préétabli (à celui de patients dont l'état exigeait l'administration de midazolam), à l'aide de l'échelle de sédation OAA/S (*Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale*) normalisée (tableau 10).

Tableau 10 : Échelle de sédation OAA/S (*Observer's Assessment of Alertness/Sedation*)

Catégories évaluées				
Réponse	Expression verbale	Expression du visage	Yeux	Score combiné
Réponse immédiate à l'appel du nom, prononcé sans hausser le ton	Normale	Normale	Yeux ouverts, regard clair	5 (éveillé)
Réponse lente à l'appel du nom, prononcé sans hausser le ton	Moyennement ralentie	Légèrement détendue	Regard vitreux ou léger ptosis (moins que la moitié de l'œil)	4
Réponse à l'appel du nom, prononcé à haute voix et/ou de façon répétée	Mauvaise articulation ou expression très lente	Très détendue (mâchoires relâchées)	Regard vitreux et ptosis marqué (moitié de l'œil ou plus)	3
Réponse uniquement après légère stimulation tactile ou de faibles secousses	Quelques mots reconnaissables	--	--	2
Absence de réponse à une légère stimulation tactile ou à de faibles secousses	--	--	--	1 (profondément endormi)

On a réparti les patients de façon à leur administrer une perfusion de charge de Precedex^{MD} à une dose de 1 mcg/kg ou de 0,5 mcg/kg, ou un placebo (soluté isotonique de chlorure de sodium) sur une période de 10 minutes, suivie d'une perfusion d'entretien commencée à 0,6 mcg/kg/h. On pouvait porter le débit de la perfusion d'entretien du médicament à l'étude de 0,2 mcg/kg/h à 1 mcg/kg/h en vue d'atteindre le score de sédation visé (échelle de sédation OAA/S ≤ 4). Les patients pouvaient recevoir le midazolam à titre de médicament de secours, selon les besoins, pour atteindre et/ou maintenir un score

OAA/S \leq 4. Une fois le niveau de sédation atteint, on a procédé à une anesthésie locale ou régionale. Les caractéristiques démographiques des patients sous Precedex^{MD} et de ceux du groupe de comparaison étaient similaires.

D'après les résultats, Precedex^{MD} s'est révélé plus efficace que l'agent de comparaison à titre de sédatif, chez des patients non intubés, nécessitant une anesthésie locale avec sédation (MAC), pendant une intervention chirurgicale ou d'autres types d'interventions (voir le tableau 11).

Dans la deuxième étude, on a évalué les effets sédatifs de Precedex^{MD} en comparant le pourcentage de patients adultes auxquels on a dû administrer le midazolam comme médicament de secours pour atteindre ou maintenir le niveau visé de sédation, soit un score \geq 2 sur l'échelle de sédation de Ramsay (tableau 7). On a randomisé les patients pour leur administrer une perfusion de charge de Precedex^{MD} à 1 mcg/kg ou un placebo (soluté isotonique de chlorure de sodium) sur une période de 10 minutes, suivie d'une perfusion d'entretien à une dose fixe de 0,7 mcg/kg/h. Après avoir atteint le niveau souhaité de sédation, on a administré une préparation de lidocaïne en traitement topique des voies respiratoires. On a autorisé l'administration du midazolam comme médicament de secours, selon les besoins, pour atteindre ou maintenir un score de sédation \geq 2 sur l'échelle de sédation de Ramsay. Les caractéristiques démographiques des patients des groupes sous Precedex^{MD} et sous l'agent de comparaison ont été similaires. Les résultats associés à l'efficacité sont présentés au tableau 11.

Tableau 11 : Principaux résultats associés à l'efficacité, obtenus dans les études menées sur la sédation consciente

Étude	Groupe de traitement	Nombre de patients adultes inscrits ^a	% de sujets n'ayant pas eu besoin de midazolam comme médicament de secours	Intervalles de confiance ^b pour la différence vs le placebo	Dose totale moyenne en mg (écart type) de midazolam, administré comme médicament de secours	Intervalles de confiance ^b pour la dose moyenne de médicament de secours
1 ^{re} étude	Precedex ^{MD} 0,5 mcg/kg	134	40	37 (27,48)	1,4 (1,7)	-2,7 (-3,4, -2,0)
	Precedex ^{MD} 1 mcg/kg	129	54	51 (40,62)	0,9 (1,5)	-3,1 (-3,8, -2,5)
	PBO	63	3	–	4,1 (3,0)	–
2 ^e étude	Precedex ^{MD} 1 mcg/kg	55	53	39 (20,57)	1,1 (1,5)	-1,8 (-2,7, -0,9)
	PBO	50	14	–	2,9 (3,01)	–

Remarques :

- D'après la population retenue en début d'étude (analyse en ITT) comprenant tous les sujets randomisés et traités.
- Approximation normale du binôme avec correction de continuité.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

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

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

Toxicité chronique

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

Chez les rats recevant la dexmédétomidine par voie intraveineuse pendant quatre semaines, à des doses allant jusqu'à 160 mcg/kg/jour, la sédation et l'horripilation se sont produites à toutes les doses, l'exophtalmie ne survenant qu'à la dose la plus élevée. Aucun animal n'est mort. D'après la faible diminution du poids du thymus et la faible perte pondérale en général, observées à la dose de 160 mcg/kg/jour, on a déterminé que la dose sans effet toxique de la dexmédétomidine se situait à 40 mcg/kg/jour.

Cancérogénicité

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

Génotoxicité

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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

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

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

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

Chez le lapin, on a examiné l'effet de la dexmédétomidine sur la tératogénicité (Segment II) après administration par voie intraveineuse de doses allant jusqu'à 96 mcg/kg/jour. La DSENO a été de

96 mcg/kg/jour pour la toxicité chez la mère et de 96 mcg/kg/jour pour le développement des petits F₁. On n'a pas pu administrer de doses plus élevées. On n'a pas relevé de pouvoir tératogène à aucune des doses testées.

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

Études sur la faible tolérabilité

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

Toxicologie particulière

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

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

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

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr**Precedex**^{MD}

Chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection

Chlorhydrate de dexmédétomidine injectable

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **Precedex**. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Precedex** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on Precedex?

Precedex sert à maintenir le patient adulte détendu (sous sédation) :

- après l'arrivée à l'unité de soins intensifs, s'il est toujours intubé (avec un tube qui aide à respirer) après une intervention chirurgicale réalisée sous anesthésie générale;
- pendant qu'il est soumis à certaines interventions chirurgicales sous anesthésie locale ou blocage nerveux;
- ou pendant que l'on procède à une intubation chez un patient réveillé.

Comment Precedex agit-il?

Precedex active une partie du cerveau qui vous aide à vous détendre.

Quels sont les ingrédients de Precedex?

Ingrédient(s) médicinal(aux) : chlorhydrate de dexmédétomidine

Ingrédients non médicinaux : chlorure de sodium et eau pour préparations injectables. Precedex ne contient pas d'agents de conservation, d'additifs ou d'autres substances chimiques.

Precedex se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution : 4 mcg/mL, 100 mcg/mL

N'utilisez pas Precedex dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au chlorhydrate de dexmédétomidine ou à l'un des ingrédients non médicinaux de Precedex (*voir Quels sont les ingrédients de Precedex?*).

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir Precedex, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous présentez des troubles cardiaques, notamment une hypertension chronique;
- si vous êtes diabétique;
- si vous avez des problèmes au foie;
- si vous êtes atteint d'un trouble rénal sévère;

- si vous prenez d'autres médicaments;
- si vous avez déjà subi une hyperthermie maligne (très forte fièvre) après avoir reçu Precedex ou une substance semblable administrée pour vous calmer soit aux soins intensifs, soit pendant une opération ou un autre type d'intervention;
- si vous êtes déshydraté ou vous souffrez de vomissements, de diarrhée ou de transpiration excessifs;
- si vous avez plus de 65 ans;
- si vous êtes enceinte ou pensez l'être;
- si vous allaitez.

Autres mises en garde

Une hausse du risque de mortalité a été observée chez les patients âgés de 65 ans ou moins à qui on a administré ce médicament. C'était le cas en particulier des patients atteints d'une maladie plus grave, admis à l'unité des soins intensifs pour des raisons autres qu'à la suite d'une intervention chirurgicale. Votre professionnel de la santé décidera si ce médicament vous convient.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Precedex :

- Anesthésiques utilisés pendant une opération tels que le sévoflurane, l'isoflurane, le propofol, l'alfentanil et le midazolam
- Bloqueurs neuromusculaires, qui servent à vous détendre avant une intubation, tels que le rocuronium et le cisatracurium
- Médicaments pour le cœur

Comment Precedex s'administre-t-il?

- **Precedex vous sera administré par un professionnel de la santé habitué à prendre en charge des patients à l'unité des soins intensifs ou en salle d'opération.**
- Votre professionnel de la santé surveillera votre tension artérielle, votre fréquence cardiaque et votre taux d'oxygène pendant que vous recevez Precedex et aussi longtemps qu'il le faudra après son administration.
- Après avoir reçu Precedex, il est important de ne pas essayer de changer de position ni de sortir du lit sans aide.

Dose habituelle

On vous administrera une dose de charge, suivie d'une dose d'entretien, calculées d'après votre poids et en tenant compte de l'intervention à laquelle vous serez soumis. Votre professionnel de la santé décidera de la dose appropriée dans votre cas particulier.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de Precedex, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Precedex?

Lorsque vous recevez Precedex, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Vous devez signaler à votre professionnel de la santé les symptômes qui peuvent survenir dans les 48 heures qui suivent la fin de la perfusion de Precedex notamment :

- la sécheresse de la bouche
- les nausées, les vomissements
- la diarrhée
- la constipation
- la fièvre
- la nervosité, l'agitation
- les maux de tête
- la faiblesse
- la confusion
- la transpiration excessive
- la perte de poids
- la douleur abdominale
- les envies de manger salé
- les étourdissements ou une sensation de tête légère

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Hypotension (tension artérielle basse) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère			√
Hypertension (tension artérielle élevée) : maux de tête, troubles de la vision, nausées et vomissements			√
Hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) : envies fréquentes d'uriner, augmentation de la faim et de la soif			√
Hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang) : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et, en général, état de malaise			√
Bradycardie (battements cardiaques lents)			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Tachycardie (battements cardiaques rapides)			√
Hypoxie : coloration bleuâtre de la peau, confusion, battements cardiaques rapides, souffle court, transpiration			√
RARE			
Anémie (faible nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, souffle court		√	
Difficultés respiratoires			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Precedex doit être conservé à une température se situant entre 15 et 30 °C. Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Precedex :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments->

[produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html](https://www.pfizer.ca/produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html)), le site Web du fabricant (www.pfizer.ca), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 30 mars 2023