

MONOGRAPHIE

 **PRECEDEX<sup>MC</sup>**

**Chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection**

100 µg/mL en flacon de verre de 2 mL

Dexmédétomidine (sous forme de chlorhydrate de dexmédétomidine)

Agoniste alpha<sub>2</sub>-adrénergique

Corporation de soins de la santé Hospira  
1111, boulevard Dr.-Frederik-Philips, 6<sup>e</sup> étage  
Ville Saint-Laurent (Québec)  
H4M 2X6

Date de préparation : le 8 décembre 2009

Numéro de contrôle : 126931

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE .....	14
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	14
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	17
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	17
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>19</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	19
ESSAIS CLINIQUES .....	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	23
TOXICOLOGIE .....	24
RÉFÉRENCES .....	27
<b>PART III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>28</b>



## Chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Solution pour injection parentérale à 100 µg/mL dans un flacon de 2 mL	Chlorure de sodium à 0,9 %

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les indications de Precedex<sup>MC</sup> (chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection) sont les suivantes :

- **Sédation aux soins intensifs**

Precedex<sup>MC</sup> en perfusion intraveineuse continue est indiqué pour la sédation postopératoire de patients initialement intubés et sous ventilation mécanique, pendant un traitement qui leur est administré en soins intensifs. La perfusion de Precedex<sup>MC</sup> ne doit pas être poursuivie au-delà de 24 heures.

Precedex<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup> avant l'extubation. Après extubation, la dose de Precedex<sup>MC</sup> doit être réduite de moitié. La durée moyenne de la perfusion continue est d'environ 6,6 heures.

- **Sédation consciente**

Precedex<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup> dans le cadre d'autres situations que les deux mentionnées ci-dessus.

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

**Enfants :** On n'a pas mené d'études cliniques pour établir l'innocuité et l'efficacité de Precedex<sup>MC</sup> chez les sujets âgés de moins de 18 ans. Par conséquent, on ne doit pas utiliser Precedex<sup>MC</sup> chez cette population.

## **CONTRE-INDICATIONS**

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

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Precedex<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup>, il faut surveiller constamment les patients pendant qu'on leur administre cet agent.

### **Appareil cardiovasculaire**

**Hypotension, bradycardie et arrêt sinusal :** On a signalé des épisodes de bradycardie et d'arrêt sinusal cliniquement significatifs lorsque Precedex<sup>MC</sup> a été administré à des jeunes 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<sup>MC</sup>. Si une intervention médicale est nécessaire, le traitement pourrait inclure les mesures suivantes : ralentir la vitesse d'administration de la perfusion de Precedex<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup>. 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<sup>MC</sup> à des patients présentant un bloc cardiaque avancé et (ou) un dysfonctionnement ventriculaire grave. Puisque Precedex<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup>, cette coadministration doit s'accompagner de prudence car un effet pharmacodynamique additif peut se produire.

**Hypertension transitoire :** Une hypertension transitoire est survenue surtout lors de l'administration de la dose de charge, reliée aux effets vasoconstricteurs périphériques initiaux de Precedex<sup>MC</sup>. Même si, en général, il n'a pas été nécessaire de traiter l'hypertension transitoire, il pourrait être souhaitable de ralentir la vitesse de perfusion de la dose de charge.

### **Dépendance/Tolérance**

Precedex<sup>MC</sup> n'est pas une substance contrôlée. On n'a pas étudié le potentiel dépendogène de Precedex<sup>MC</sup> chez l'humain.

### **Appareil endocrinien et métabolisme**

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

### **Foie/vésicule biliaire/pancréas**

Étant donné que la clairance de Precedex<sup>MC</sup> diminue en fonction de la gravité de l'insuffisance hépatique, il faut envisager une réduction de la dose chez les insuffisants hépatiques.

### **Reins**

On sait que Precedex<sup>MC</sup> est fortement excrété par les reins, et le risque de réactions indésirables à ce médicament peut être plus élevé chez les insuffisants rénaux (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Considérations périopératoires**

**Capacité d'éveil :** Certains patients recevant Precedex<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup> est indiqué seulement pour la sédation postopératoire des patients initialement intubés et sous ventilation mécanique, se rétablissant dans une unité de soins postopératoires ou une unité de soins intensifs. Pendant l'utilisation de Precedex<sup>MC</sup> dans un milieu de soins intensifs, il faut garder les patients sous surveillance continue, particulièrement au regard des indicateurs de l'innocuité cardiovasculaire.

Si Precedex<sup>MC</sup> devait être administré pendant plus de 24 heures et arrêté brusquement, on peut noter l'apparition de symptômes de sevrage similaires à ceux signalés dans le cas d'autres agents alpha<sub>2</sub>-adrénergiques. Ces symptômes sont notamment la nervosité, l'agitation et les céphalées,

s'accompagnant ou suivis d'une élévation rapide de la tension artérielle et de concentrations plasmatiques élevées de catécholamines. La perfusion de Precedex<sup>MC</sup> ne doit pas être poursuivie au-delà de 24 heures.

### **Sédation consciente**

On n'a pas observé de symptômes de sevrage après l'arrêt d'une perfusion de courte durée de Precedex<sup>MC</sup> (< 6 heures).

### **Conseils et renseignements à transmettre aux patients**

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

- Si Precedex 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.
- 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<sup>MC</sup> : faiblesse, confusion, diaphorèse excessive, perte de poids, douleurs abdominales, envie de sel, diarrhée, constipation, étourdissements ou sensation de tête légère.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** On n'a pas réalisé d'études appropriées, bien contrôlées, chez la femme enceinte. On ne doit administrer Precedex<sup>MC</sup> pendant la grossesse que si ses bienfaits possibles justifient les risques auxquels on expose le fœtus.

**Travail et accouchement :** On n'a pas étudié l'innocuité de Precedex<sup>MC</sup> pendant le travail et l'accouchement. Par conséquent, on ne recommande pas d'administrer Precedex<sup>MC</sup> pendant le travail et l'accouchement, césariennes comprises.

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

**Enfants :** Aucune étude clinique n'a été réalisée pour établir l'innocuité et l'efficacité de Precedex<sup>MC</sup> chez les sujets âgés de moins de 18 ans. Par conséquent, Precedex<sup>MC</sup> ne doit pas être utilisé chez cette population.

**Personnes âgées :** On sait que Precedex<sup>MC</sup> est fortement excrété par les reins, et le risque de réactions indésirables à ce médicaments peut être plus élevé chez les insuffisants rénaux. 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, 849 patients ayant participé aux études cliniques étaient âgés de 65 ans et plus. Au total, 242 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<sup>MC</sup>. C'est la raison pour laquelle on doit envisager une réduction de la dose chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Sédation consciente**

Au total, 131 patients ayant participé aux études cliniques étaient âgés de 65 ans et plus. Au total, 47 patients étaient âgés de 75 ans et plus. L'hypotension est survenue plus souvent chez les patients traités par Precedex<sup>MC</sup>, 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 2 (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). On recommande d'administrer une dose de charge plus basse, soit de 0,5 µg/kg, sur une période de 10 minutes, et d'envisager une réduction de la dose d'entretien chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Sommaire des effets indésirables**

L'administration de Precedex<sup>MC</sup> a été associée aux effets indésirables graves suivants :

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

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

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

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

### **Sédation aux soins intensifs**

Les renseignements sur les réactions indésirables ci-dessous proviennent d'essais contrôlés par placebo, menés sur des perfusions continues de Precedex<sup>MC</sup>, administrées pour la sédation de 387 patients hospitalisés dans une unité de soins intensifs chirurgicaux. Dans ces études, la dose totale moyenne a été de 7,06 µg/kg (écart type = 2,86), la dose moyenne à l'heure a été de 0,51 µg/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 sous Precedex<sup>MC</sup> 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 de race blanche. Globalement, les réactions indésirables observées le plus souvent pendant le traitement ont été notamment l'hypotension, l'hypertension, les nausées, la bradycardie, la fièvre, les vomissements, l'hypoxie, la tachycardie et l'anémie (voir le tableau 1).

<b>Tableau 1 : Réactions indésirables survenues pendant le traitement chez &gt; 1 % de tous les patients traités par la dexmédétomidine pendant des essais à répartition aléatoire, contrôlés par placebo, menés sur la sédation à court terme par perfusion continue, administrée dans une unité de soins intensifs</b>			
Réaction indésirable	Dexmédétomidine par randomisation*	Placebo avec le midazolam comme médicament de secours	Placebo avec le propofol comme médicament de secours
	(n = 387)	(n = 181)	(n = 198)
Hypotension	28 %	15 %	10 %
Hypertension	16 %	13 %	23 %
Nausées	11 %	9 %	10 %
Bradycardie	7 %	3 %	2 %
Fièvre	5 %	6 %	4 %
Vomissements	4 %	6 %	6 %
Fibrillation auriculaire	4 %	4 %	3 %
Hypoxie	4 %	5 %	3 %
Tachycardie	3 %	7 %	3 %
Hémorragie	3 %	6 %	4 %
Anémie	3 %	4 %	1 %
Sécheresse de la bouche	3 %	2 %	< 1%
Frisson solennel	2 %	3 %	4 %
Agitation	2 %	3 %	3 %
Hyperpyrexie	2 %	3 %	2 %
Douleurs	2 %	3 %	1 %
Hyperglycémie	2 %	3 %	1 %
Acidose	2 %	< 1 %	3 %
Épanchement pleural	2 %	< 1 %	2 %
Oligurie	2 %	1 %	< 1 %
Soif	2 %	< 1 %	< 1 %

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

## **Sédation consciente**

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

Les réactions indésirables survenues pendant le traitement à une incidence > 2 % sont présentées au tableau 2. 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<sup>MC</sup> et dans celui recevant l'agent comparateur.

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

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

1. On a défini l'hypotension en termes absolus et relatifs comme étant une tension artérielle systolique < 80 mm Hg ou ≤ 30 % plus basse que les valeurs d'avant la perfusion, ou une tension artérielle diastolique < 50 mm Hg.

2. On a défini l'hypertension en termes absolus et relatifs comme étant une tension artérielle systolique > 180 mm Hg ou ≥ 30 % plus élevée que les valeurs d'avant la perfusion, ou une tension artérielle diastolique > 100 mm Hg.

3. On a défini la bradycardie en termes absolus et relatifs comme étant un rythme cardiaque < 40 bpm ou ≤ 30 % plus bas que les valeurs d'avant la perfusion.

4. On a défini la tachycardie en termes absolus et relatifs comme étant un rythme cardiaque > 120 bpm ou ≥ 30 % plus élevé que les valeurs d'avant la perfusion.

5. On a défini la dépression respiratoire en termes absolus et relatifs comme étant une fréquence respiratoire (FR) < 8 respirations/minute ou > 25 % inférieure aux valeurs initiales.

6. On a défini l'hypoxie en termes absolus ou relatifs comme étant une SaO<sub>2</sub> < 90 % ou une saturation en oxygène de 10 % inférieure aux valeurs initiales.

## **Réactions indésirables observées pendant la surveillance après la mise en marché**

On a repéré les réactions indésirables suivantes après l'autorisation de mise en marché de Precedex<sup>MC</sup>. 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<sup>MC</sup> après l'autorisation de sa mise en marché.

<b>Tableau 3 : Réactions indésirables s'étant manifestées après l'autorisation de mise en marché de Precedex<sup>MC</sup></b>	
<b>Appareil ou système</b>	<b>Terme utilisé de préférence</b>
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
Troubles psychiatriques	Agitation, confusion, délire, hallucinations, illusions
Troubles érythrocytaires	Anémie
Troubles rénaux	Élévation du taux d'azote uréique sanguin, oligurie
Troubles de l'appareil respiratoire	Apnée, bronchospasme, dyspnée, hypercapnie, hypoventilation, hypoxie, congestion pulmonaire
Troubles de la peau et des phanères	Diaphorèse accrue
Troubles vasculaires	Hémorragie
Troubles de la vision	Photopsie, vision anormale

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicamenteuses**

#### **Anesthésiques, sédatifs, hypnotiques, opioïdes**

L'administration de Precedex<sup>MC</sup> avec des anesthésiques, des sédatifs, des hypnotiques et des opioïdes entraînera vraisemblablement une intensification des effets. Des études spécifiques ont confirmé ces effets avec le sévoflurane, l'isoflurane, le propofol, l'alfentanil et le midazolam. On n'a pas constaté d'interaction pharmacocinétique entre Precedex<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup> ou celle de l'anesthésique, du sédatif, de l'hypnotique ou de l'opioïde, lorsque ces derniers sont administrés en concomitance.

#### **Bloqueurs neuromusculaires**

Dans une étude réalisée auprès de 10 volontaires en bonne santé, l'administration de Precedex<sup>MC</sup> 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.

#### **Cytochrome P-450**

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

- Precedex<sup>MC</sup> 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.
- La posologie de Precedex<sup>MC</sup> doit être individualisée et ajustée pour obtenir l'effet clinique désiré.
- L'administration de Precedex<sup>MC</sup> n'est pas indiquée pour des perfusions d'une durée de plus de 24 heures.
- Precedex<sup>MC</sup> doit être administré à l'aide d'une pompe à perfusion d'une précision adéquate.

### **Doses et adaptations posologiques recommandées**

#### **Sédation aux soins intensifs**

- Precedex<sup>MC</sup> est indiqué chez des patients ayant subi une intervention chirurgicale, suivis dans un milieu de soins intensifs (par exemple, une unité de soins post-anesthésie ou une unité de soins intensifs).
- Avant d'administrer Precedex<sup>MC</sup>, on doit mesurer le niveau de sédation et le besoin d'administrer ce médicament.

- On peut ajouter un autre sédatif intraveineux (comme le midazolam ou le propofol) si Precedex<sup>MC</sup>, administré à la dose la plus élevée recommandée, n'entraîne pas une sédation adéquate.
- Le besoin d'une perfusion continue par Precedex<sup>MC</sup>, après l'extubation, doit être évalué individuellement. Si une perfusion continue s'avère nécessaire après extubation, il faut réduire le débit de la perfusion de moitié. La durée moyenne de la perfusion continue est d'environ 6,6 heures.
- La perfusion de Precedex<sup>MC</sup> dans un milieu de soins intensifs ne doit pas se poursuivre au-delà de 24 heures.

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

#### Perfusion initiale

Chez les patients adultes, on commence en général l'administration de Precedex<sup>MC</sup> avec une perfusion de charge allant jusqu'à 1 µg/kg, sur une période de 10 à 20 minutes, si besoin est.

Dans le cas des patients chez lesquels on substitue Precedex<sup>MC</sup> à un autre sédatif, l'administration d'une dose de charge pourrait ne pas être nécessaire.

#### Maintien de la sédation

Chez les patients adultes, on doit administrer en général la perfusion d'entretien à un débit de 0,2 à 0,7 µg/kg/h. La vitesse de la perfusion d'entretien doit être ajustée de façon à obtenir le niveau de sédation souhaité.

#### **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<sup>MC</sup> avec une perfusion de charge de 1 µg/kg, sur une période de 10 minutes.

Chez les patients âgés de plus de 65 ans ou chez ceux soumis à des interventions moins efficaces, comme une intervention ophtalmologique, une perfusion de charge de 0,5 µg/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 µg/kg/h qu'on ajustera afin d'obtenir l'effet clinique souhaité grâce à des doses variant entre 0,2 et 1 µg/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 µg/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<sup>MC</sup> ou celle de l'anesthésique, du sédatif, de l'hypnotique ou de l'opioïde, lorsque ces derniers sont administrés en concomitance.

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

### **Administration**

Avant d'administrer Precedex<sup>MC</sup>, on doit le diluer dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour obtenir la concentration requise (4 µg/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<sup>MC</sup> dans des conditions d'asepsie stricte.

Pour préparer la solution pour perfusion, retirer 2 mL du flacon de Precedex<sup>MC</sup> et les ajouter à 48 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection pour obtenir 50 mL au total. Agiter délicatement pour bien mélanger.

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

### **Compatibilité avec d'autres solutions**

Precedex<sup>MC</sup> s'est révélé compatible lorsqu'il a été administré avec les solutions intraveineuses suivantes : Ringer-lactate, glucose à 5 % dans de l'eau, chlorure de sodium à 0,9 % dans de l'eau et mannitol à 20 % dans de l'eau.

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

### **Compatibilité avec le caoutchouc naturel**

Des études de compatibilité ont montré qu'il y a risque d'absorption de Precedex<sup>MC</sup> par certains types de caoutchoucs naturels. Bien que la dose de Precedex<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup> était incompatible lorsqu'il était administré avec les médicaments suivants : amphotéricine B, diazépam.

### **SURDOSAGE**

La tolérabilité de Precedex<sup>MC</sup> a été évaluée lors d'une étude dans laquelle on a administré à des sujets en bonne santé des doses égales et supérieures à la dose recommandée de 0,2 à 0,7 µg/kg/h. La concentration maximale atteinte dans le sang au cours de cette étude a été d'environ 13 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 cinq patients une surdose de Precedex<sup>MC</sup>. Chez deux de ces patients, aucun symptôme n'a été signalé; l'un d'entre eux avait reçu une dose de charge de 2 µg/kg sur une période de 10 minutes (deux fois la dose de charge recommandée) et l'autre, une perfusion d'entretien de 0,8 µg/kg/h. Deux autres patients auxquels on avait administré une dose de charge de 2 µg/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<sup>MC</sup> (19,4 µg/kg) a subi un arrêt cardiaque, mais on a réussi à le ranimer.

### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

#### **Mode d'action**

#### **Généralités**

Precedex est un agoniste alpha<sub>2</sub>-adrénergique relativement sélectif, ayant des propriétés sédatives. La sélectivité pour les récepteurs alpha<sub>2</sub> a été observée chez les animaux après une perfusion intraveineuse lente de doses faibles et moyennes (10-300 µg/kg). Les activités alpha<sub>1</sub> et alpha<sub>2</sub> ont été observées après l'administration d'une perfusion intraveineuse lente de doses élevées (≥ 1 000 µg/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<sup>MC</sup> a été administré par perfusion intraveineuse à des doses s'inscrivant dans l'intervalle recommandé (0,2 - 0,7 µg/kg/h).

### 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 0,7 µg/kg/h, lorsqu'on l'administre par une perfusion intraveineuse allant jusqu'à 24 heures. On présente au tableau 4 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 µg/kg/h (concentration plasmatique cible de 0,3 ng/mL) pendant 12 et 24 heures, de 0,33 µg/kg/h (concentration plasmatique cible de 0,6 ng/mL) pendant 24 heures, et de 0,70 µg/kg/h (concentration plasmatique cible de 1,25 ng/mL) pendant 24 heures.

**Tableau 4. Moyenne des paramètres pharmacocinétiques ± écart type**

Paramètre	Perfusion de charge (min)/durée totale de la perfusion (h)			
	10 min/12 h	10 min/24 h	10 min/24 h	35 min/24 h
	Concentration cible de dexmédétomidine (ng/mL) et dose (µg/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
Css 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.

# Css 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).

### 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) pour générer la 3-hydroxy-dexmédétomidine, le glucuronide de la 3-hydroxy-dexmédétomidine, et la 3-carboxy-dexmédétomidine; et N-méthylation de la dexmédétomidine pour générer la 3-hydroxy N-méthyle-dexmédétomidine, la 3-carboxy N-méthyle-dexmédétomidine et la dexmédétomidine-N-méthyle O-glucuronide.

### **Élimination**

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

### **Populations et maladies particulières**

**Enfants :** Le profil pharmacocinétique de Precedex<sup>MC</sup> chez les enfants n'a pas été étudié.

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

**Sexe :** On n'a pas observé de différence dans la pharmacocinétique de Precedex<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup> ont été plus basses que chez les sujets en bonne santé. Les valeurs moyennes de clairance chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et grave représentaient respectivement 74 %, 64 % et 53 % de celles observées chez les sujets dont la santé était normale. Les clairances moyennes du médicament libre représentaient respectivement 59 %, 51 % et 32 % des valeurs observées chez les sujets dont la santé était normale. On a observé dans les essais cliniques une incidence accrue des réactions indésirables chez ces patients, raison pour laquelle on doit envisager une réduction de la dose de charge et de la dose d'entretien chez les insuffisants hépatiques (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

**Insuffisance rénale :** La pharmacocinétique de Precedex<sup>MC</sup> ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , ASC,  $t_{1/2}$ , CL et  $V_{ss}$ ) n'a pas été significativement différente chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) comparativement aux sujets en bonne santé. On sait que Precedex<sup>MC</sup> est fortement excrété par les reins, et le risque de réactions indésirables à ce médicaments peut être plus élevé chez les insuffisants rénaux. 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 réduire la dose et de surveiller leur fonction rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

**Usage concomitant d'opioïdes :** À l'unité des soins intensifs, de 41 à 44 % des patients sous Precedex<sup>MC</sup> n'ont pas reçu de sulfate de morphine pour soulager les douleurs, contre 15 à 19 % des patients sous placebo.

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

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver le produit à une température ambiante contrôlée (25 °C [77 °F]) pouvant fluctuer entre 15 °C et 30 °C (59 et 86 °F). [Voir l'USP.]

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Precedex<sup>MC</sup> (chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection) est une solution stérile et apyrogène, qui convient à l'administration intraveineuse après dilution.

Chaque millilitre de Precedex<sup>MC</sup> contient 118 µg de chlorhydrate de dexmédétomidine, équivalant à 100 µg de dexmédétomidine et 9 mg de chlorure de sodium dans de l'eau. La solution ne contient pas d'agents de conservation ni d'additifs ou de stabilisants chimiques.

Precedex<sup>MC</sup> (chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection) à 100 µg/mL, comme ingrédient de base, est présenté en flacons en verre transparent de 2 mL (200 µg/2 mL). Les flacons sont destinés à un usage unique.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

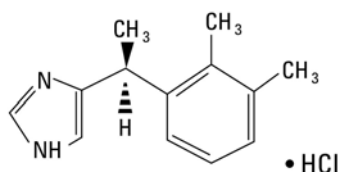
Dénomination commune : chlorhydrate de dexmédétomidine

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

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

Masse moléculaire : 236,7

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de dexmédétomidine est une poudre blanche ou presque blanche, très soluble dans l'eau, dont le pKa est de 7,1. Precedex<sup>®</sup> est présenté dans une solution isotonique incolore et transparente, ayant un pH se situant entre 4,5 et 7,0.

### ESSAIS CLINIQUES

L'innocuité et l'efficacité de Precedex<sup>MC</sup> ont été évaluées chez 1 185 patients, dans quatre études cliniques multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu, contrôlées par placebo. Les études évaluant l'administration dans un milieu de soins intensifs ont porté sur une utilisation de moins de 24 heures.

#### Résultats des études

##### **Sédation 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 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<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup> 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 5.

<b>Score clinique</b>	<b>Niveau de sédation obtenu</b>
6	Endormi, aucune réponse
5	Endormi, mais réponse ralentie à une légère stimulation de la glabelle ou à un bruit intense
4	Endormi, mais réponse rapide à une légère stimulation de la glabelle 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 au groupe placebo et 178 au groupe recevant Precedex<sup>MC</sup> par perfusion intraveineuse à une dose de 0,4 µg/kg/h (avec une adaptation autorisée de la dose entre 0,2 et 0,7 µg/kg/h), après une perfusion de charge initiale de 1 µg/kg par voie intraveineuse sur une période de 10 minutes. On a ajusté le débit de perfusion de façon à maintenir un score de sédation de Ramsay de  $\geq 3$ . 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<sup>MC</sup> en comparant le pourcentage de patients ayant atteint un score de sédation de Ramsay  $\geq 3$  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<sup>MC</sup> que du groupe placebo a maintenu un score de sédation de  $\geq 3$  sur l'échelle de Ramsay, sans recevoir de midazolam comme médicament de secours (voir le tableau 6).

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

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

\*Chi carré

Dans la deuxième étude, on a réparti aléatoirement 198 patients au groupe placebo et 203 au groupe recevant Precedex<sup>MC</sup> par perfusion intraveineuse, à une dose de 0,4 µg/kg/h (avec une adaptation autorisée de la dose entre 0,2 et 0,7 µg/kg/h), après une perfusion de charge initiale de 1 µg/kg par voie intraveineuse sur une période de 10 minutes. On a ajusté le débit de perfusion de façon à maintenir un score de sédation de Ramsay de  $\geq 3$ . 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<sup>MC</sup> que du groupe placebo a maintenu un score de sédation de Ramsay de  $\geq 3$ , sans recevoir de propofol comme médicament de secours (voir le tableau 7).

<b>Tableau 7 : Recours au propofol comme médicament de secours pendant l'intubation (analyse en ITT)</b>			
<b>Deuxième étude</b>			
	Placebo n = 198	Precedex <sup>®</sup> n =203	Valur predictive (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<sup>MC</sup> pour la sédation de patients 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<sup>MC</sup> chez des patients 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<sup>MC</sup> chez des patients 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<sup>MC</sup>, en comparant le pourcentage de patients 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 8).

**Tableau 8** 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<sup>MC</sup> à une dose de 1 µg/kg ou de 0,5 µg/kg, ou un placebo (soluté isotonique de chlorure de sodium) sur une période de 10 minutes, suivie d'une perfusion d'entretien commencée à 0,6 µg/kg/h. On pouvait porter le débit de la perfusion d'entretien du médicament à l'étude de 0,2 µg/kg/h à 1 µg/kg/h en vue d'atteindre le score de sédation visé (échelle de sédation OAA/S ≤ 4). Les patients pouvaient recevoir le midazolam à titre de médicament de secours, selon les besoins, pour atteindre et (ou) maintenir un score OAA/S ≤ 4. Une fois le niveau de sédation atteint, on a procédé à une anesthésie locale ou régionale. Les caractéristiques démographiques des patients sous Precedex<sup>MC</sup> et de ceux du groupe de comparaison étaient similaires. D'après les résultats, Precedex<sup>MC</sup> 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 9).

Dans la deuxième étude, on a évalué les effets sédatifs de Precedex<sup>®</sup> en comparant le pourcentage de patients auxquels on a dû administrer le midazolam comme médicament de secours pour atteindre ou maintenir le niveau visé de sédation, soit un score ≥ 2 sur l'échelle de sédation de Ramsay (tableau 5). On a randomisé les patients pour leur administrer une perfusion de charge de Precedex<sup>MC</sup> à 1 µg/kg ou un placebo (soluté isotonique de chlorure de sodium) sur une période de 10 minutes, suivie d'une perfusion d'entretien à une dose fixe de 0,7 µg/kg/h. Après avoir atteint le niveau souhaité de sédation, on a administré une préparation de lidocaïne en traitement topique des voies respiratoires. On a autorisé l'administration du midazolam comme médicament de secours, selon les besoins, pour atteindre ou maintenir un score de sédation ≥ 2 sur l'échelle de sédation de Ramsay. Les caractéristiques démographiques des patients des groupes sous Precedex<sup>®</sup> et sous l'agent de comparaison ont été similaires. Les résultats associés à l'efficacité sont présentés au tableau 9.

**Tableau 9 Principaux résultats associés à l'efficacité, obtenus dans les études menées sur la sédation consciente**

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

Remarques :

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

<sup>b</sup> Approximation normale du binôme avec correction de continuité.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacodynamie primaire

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

### Pharmacodynamie secondaire

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

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

## **Pharmacocinétique**

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

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

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

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

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

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

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

### **Toxicité chronique**

On a mené une étude d'une durée de deux semaines sur la perfusion intraveineuse de dexmédétomidine chez des chiens adultes afin d'en explorer l'effet potentiel sur des paramètres toxicologiques, pathologiques et endocrinologiques. La dexmédétomidine administrée à une dose

de 50 ou de 100 µg/kg/jour a été bien tolérée, et n'a exercé que des effets reliés au traitement (sédation, hypothermie [ $\downarrow$  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 µg/kg/jour, elle a diminué la sécrétion de cortisol stimulée par la corticostimuline (ACTH).

Chez les rats recevant la dexmédétomidine par voie IV pendant quatre semaines, à des doses allant jusqu'à 160 µg/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 µg/kg/jour, on a déterminé que la dose sans effet toxique de la dexmédétomidine se situait à 40 µg/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<sup>+/+</sup>* de la souris, des tests cytogénétiques *in vitro* sur des lymphocytes humains, et des tests *in vivo* sur les micronoyaux de souris. On n'a pas relevé d'aberrations chromosomiques structurales ou numériques en la présence ou en l'absence d'une activation métabolique. La dexmédétomidine n'a aucune activité clastogène.

### **Toxicologie de la reproduction**

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

Une étude de fertilité (Segment I) chez le rat, à des doses allant jusqu'à 54 µg/kg/jour, administrées par voies sous-cutanée, a montré que la dose sans effet nocif observé (DSENO) chez les mâles et les femelles de la génération F<sub>0</sub> a été 54 µg/kg/jour, pour les indices de fertilité et de 6 µg/kg/jour, pour la toxicité systémique. On a considéré que la DSENO pour le développement des petits de la génération F<sub>1</sub> était de 6 µg/kg/jour.

On n'a pas observé d'effets tératogènes après administration de la dexmédétomidine par voie sous-cutanée, à des doses allant jusqu'à 200 µg/kg/jour, à des rates du 5<sup>e</sup> au 16<sup>e</sup> jour de la gestation ni par voie intraveineuse, à des doses allant jusqu'à 96 µg/kg/jour, à des lapines du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de la gestation. La dose chez les rates équivaut à environ 2 fois la dose maximale recommandée par voie intraveineuse chez l'humain, calculée en µg/m<sup>2</sup>. Chez les lapines, l'exposition est approximativement égale à la dose maximale recommandée par voie intraveineuse chez l'humain, calculée d'après les valeurs de l'aire sous la courbe plasmatique. Cependant, une toxicité fœtale a été observée chez les rates, comme en témoigne le nombre accru de pertes post-implantatoires et le nombre réduit de ratons vivants, à des doses par voie sous-cutanée de 200 µg/kg. La dose sans effet a été de 20 µg/kg (inférieure à la dose maximale

recommandée par voie intraveineuse chez l'humain, calculée en  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ). Dans une autre étude sur la reproduction, lorsqu'on a administré la dexmédétomidine par voie sous-cutanée à des rates gravides, du 16<sup>e</sup> jour de la gestation jusqu'à l'allaitement, le médicament a provoqué un faible poids chez les ratons, aux doses de 8 et de 32  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , ainsi qu'une toxicité fœtale et des effets embryocides chez la progéniture de deuxième génération, à une dose de 32  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (inférieure à la dose maximale recommandée par voie intraveineuse chez l'humain, calculée en  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ). La dexmédétomidine a également entraîné un retard dans le développement moteur des ratons à une dose de 32  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (inférieure à la dose maximale recommandée par voie intraveineuse chez l'humain, calculée en  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ). Ces effets n'ont pas été observés à la dose de 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (inférieure à la dose maximale recommandée par voie intraveineuse, calculée en  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ). Lorsqu'on a administré par voie sous-cutanée de la dexmédétomidine radiomarquée à des rates gravides, on a constaté que ce médicament traversait le placenta.

On a examiné l'influence de la dexmédétomidine sur la tératogénicité du lapin (Segment II) après administration par voie intraveineuse de doses allant jusqu'à 96  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ . La DSENO a été de 96  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ , pour la toxicité chez la mère, et de 96  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ , pour le développement des petits F<sub>1</sub>. 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  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ . La DSENO a été de 8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ , pour la toxicité chez la mère, et de 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ , pour le développement des petits F<sub>1</sub>.

### **Études sur la tolérance locale**

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

## RÉFÉRENCES

- Aantaa R, Kallio A, Virtanen R. Dexmedetomidine, a novel  $\alpha$ -2-adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics. *Drugs of the Future*. 1993;18(1):49-56.
- De Jonghe B, Cook D, Appere-De-Vecchi C, et al. Using and understanding sedation scoring systems: a systemic review. *Intensive Care Med*. 2000;26:275-85.
- DeWolf AM, Fragen RJ, Avram MJ, et al. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesth Analg*. 2001;93:1205-1209.
- Dyck JB, Shafer SL. Dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anaesth Pharm Rev*. 1993;1(3):238-245.
- Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*. 2000;93:382-394.
- Fraser GL, et al. Evaluation of agitation in ICU patients: incidence, severity and treatment in the young versus the elderly. *Pharmacotherapy*. 2000;20:75-82.
- Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of alpha-2-adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000;93:1345-9.
- Rhoney DH and Murray KR. National survey of the use of sedating drugs, neuromuscular blocking agents, and reversal agents in the intensive care unit. *J Intensive Care Med*. 2003;18:139-45.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

 Precedex<sup>MC</sup>

#### Chlorhydrate de dexmédétomidine pour injection

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

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Indications :

Les indications de Precedex<sup>MC</sup> sont les suivantes :

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

##### Mode d'action :

Precedex<sup>MC</sup> active une partie du cerveau qui vous aide à vous détendre.

##### Contre-indications :

Vous devez prévenir votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

##### Ingrédients médicinaux :

L'ingrédient actif de Precedex<sup>MC</sup> est le chlorhydrate de dexmédétomidine.

##### Principaux ingrédients non médicinaux :

Les seuls ingrédients non médicinaux de Precedex<sup>MC</sup> sont le chlorure de sodium et l'eau. Precedex<sup>MC</sup> ne contient pas d'agents de conservation, d'additifs ou d'autres substances chimiques.

##### Présentation :

Precedex<sup>MC</sup> est disponible sous forme de solution contenant 100 microgrammes/mL de dexmédétomidine, qu'on diluera dans une solution saline et qu'on vous administrera par perfusion intraveineuse. La solution de Precedex<sup>MC</sup> est conditionnée dans un flacon en verre de 2 mL.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**AVANT qu'on vous administre Precedex<sup>MC</sup> prévenez le médecin ou le pharmacien si :**

- vous présentez des troubles cardiaques, notamment une hypertension chronique;

- vous êtes diabétique;
- vous souffrez d'une affection au foie;
- vous prenez d'autres médicaments;
- vous êtes enceinte ou pensez l'être;
- vous allaitez;
- vous êtes allergique à ce médicament, à ses ingrédients ou à des composants du flacon.

#### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les médicaments pouvant donner lieu à des interactions avec Precedex<sup>MC</sup> comprennent les suivants : sévoflurane, isoflurane, propofol, alfentanil et midazolam. L'administration de Precedex<sup>MC</sup> avec de tels anesthésiques, sédatifs, hypnotiques ou opioïdes peut entraîner vraisemblablement une intensification de l'effet.

#### MODE D'EMPLOI

##### Dose habituelle :

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

Votre médecin et (ou) votre infirmière suivront de près votre tension artérielle, fréquence cardiaque et concentration en oxygène, tout au long de l'administration de Precedex<sup>MC</sup> et, selon les besoins cliniques, une fois que la perfusion aura pris fin.

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

#### EFFETS SECONDAIRES ET LEUR PRISE EN CHARGE

**Les effets secondaires les plus courants de Precedex<sup>MC</sup> sont les suivants :** hypertension ou hypotension, ralentissement des battements du cœur et sécheresse de la bouche.

Si la perfusion de Precedex<sup>MC</sup> vous est administrée pendant plus de 6 heures, il est important de signaler au médecin toute nervosité, agitation ou mal de tête pouvant se manifester durant un laps de temps allant jusqu'à 48 heures.

De plus, vous devez signaler les symptômes qui peuvent survenir dans les 48 heures qui suivent la fin de la perfusion de Precedex<sup>MC</sup>, notamment la faiblesse, la confusion, une transpiration excessive, la perte de poids, des douleurs abdominales, une envie de sel, la diarrhée, la constipation, des étourdissements ou une sensation de tête légère.

Prévenez sans tarder le médecin si votre cœur bat très fort ou de façon inhabituelle ou si vous éprouvez des difficultés respiratoires.

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

Après avoir reçu Precedex<sup>MC</sup>, vous devez communiquer avec votre médecin ou anesthésiste si vous présentez l'une des réactions suivantes :

**Symptôme / effet**

**Courants**

Hypotension (tension artérielle basse)	Appelez immédiatement votre médecin ou le 911.
Hypertension (tension artérielle élevée)	Appelez immédiatement votre médecin ou le 911.
Bradycardie (battements cardiaques lents)	Appelez immédiatement votre médecin ou le 911.
Tachycardie (battements cardiaques rapides)	Appelez immédiatement votre médecin ou le 911.
Sécheresse de la bouche	Parlez-en à votre médecin.

**Rares**

Nervosité	Parlez-en à votre médecin.
Maux de tête	Parlez-en à votre médecin.
Agitation	Parlez-en à votre médecin.
Faiblesse	Parlez-en à votre médecin.
Confusion	Parlez-en à votre médecin.
Transpiration excessive	Parlez-en à votre médecin.
Perte de poids	Parlez-en à votre médecin.
Douleurs abdominales	Parlez-en à votre médecin.
Envie de sel	Parlez-en à votre médecin.
Diarrhée	Parlez-en à votre médecin.
Constipation	Parlez-en à votre médecin.
Étourdissements/Sensation de tête légère	Parlez-en à votre médecin.
Difficultés respiratoires	Appelez immédiatement votre médecin ou le 911.

*Cette liste n'est pas complète. Si un effet secondaire imprévu se manifeste pendant votre traitement par Precedex<sup>MC</sup> ou par la suite, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**MODE DE CONSERVATION**

Precedex<sup>MC</sup> doit être conservé à une température se situant entre 15 et 30 °C.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES PRÉSUMÉS**

Si vous croyez que vous avez une réaction à ce médicament, vous pouvez la signaler à Canada Vigilance de l'une des trois manières suivantes :

- Faire un rapport en ligne sur le site : [www.healthcanada.gc.ca/medeffect](http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect)
- Appeler sans frais au : 1-866-234-2345
- Remplir le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et :
  - le télécopier sans frais au 1-866-678-6789, ou
  - le poster à l'adresse suivante :  
Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse 0701C  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices de déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site Internet de MedEffect<sup>MC</sup> Canada à l'adresse suivante : [www.healthcanada.gc.ca/medeffect](http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect).

**REMARQUE :** Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, veuillez contacter votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Corporation de soins de la santé Hospira, au 1-800-488-6088.

Ce dépliant a été rédigé par la Corporation de soins de la santé Hospira.

Dernière révision : décembre 2009.