

Saint - Denis, le 2 octobre 2018

Direction Direction Maîtrise des Flux et Référentiels
Pôle Pôle Instruction et Notification des dossiers
Dossier suivi par
Tél
Courriel
CIS
NL
Procédure N° DE/H/5280/001/DC

MYLAN S.A.S
117 ALLEE DES PARCS
69800 SAINT-PRIEST

N/Réf :
N° sortant 2018100200183

Référence ANSM à rappeler dans toutes les correspondances:

N° Dossier AMMTRADD-2018-09-00007

Madame, Monsieur,

Je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint la décision d'autorisation de mise sur le marché du médicament :

DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion
que vous avez sollicitée par lettre en date du 21/06/2017.

La présente décision peut faire l'objet d'un recours contentieux devant la juridiction administrative compétente dans un délai de deux mois à compter de la date de réception.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'assurance de ma considération distinguée.

Le Directeur adjoint de la maîtrise des flux et des référentiels

David MORELLE

Références	
NL	CIS

Décision

portant autorisation de mise sur le marché du médicament

DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion

LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE

Vu le code de la santé publique, cinquième partie, notamment les articles, L.5121-1, L.5121-8, L.5121-10, L.5121-20, R.5121-5 à R.5121-9, R.5121-21 et suivants ;

Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché présentée par :

MYLAN S.A.S

le 21/06/2017

Vu l'engagement de conformité de traduction des annexes de l'Autorisation de Mise sur le Marché présenté par :

MYLAN S.A.S

le 05/09/2018

Décide

Article 1er

L'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article L.5121-8 du code de la santé publique est octroyée au médicament :

DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion

de

MYLAN S.A.S

117 ALLEE DES PARCS

69800 SAINT-PRIEST

dont le résumé des caractéristiques figure à l'annexe I de la présente décision.

Article 2

L'autorisation de mise sur le marché concernant le médicament mentionné à l'article 1er est subordonnée au respect des conditions de fabrication et de contrôle mentionnées à l'article R.5121-25 du code de la santé publique et approuvées par la présente décision et le cas échéant au respect des conditions d'importation mentionnées à l'article R.5124-52 du même code.

Article 3

L'autorisation de mise sur le marché relative au médicament mentionné à l'article 1er est subordonnée au respect des conditions de l'annexe II de la présente décision

Article 4

La substance active chlorhydrate de dexmédétomidine entrant dans la composition du médicament mentionné à l'article 1^{er} est fabriquée par :

La substance active Dexmédétomidine HC1 USP entrant dans la composition du médicament mentionné à l'article 1^{er} est fabriquée par :

Article 5

L'information destinée aux professionnels de santé doit être conforme aux dispositions de l'annexe I de la présente décision.

L'étiquetage et la notice concernant le médicament mentionné à l'article 1^{er} doivent être conformes aux annexes III A et III B.

Article 6

La validité de cette autorisation est de cinq années à compter de la date de notification de la présente décision. Elle est renouvelable dans les conditions prévues à l'article R.5121-45 du code de la santé publique.

Article 7

Cette autorisation est délivrée sans préjudice du droit relatif à la protection de la propriété industrielle et commerciale. Toutefois, la commercialisation de cette spécialité générique ne peut intervenir qu'après l'expiration des droits de propriété intellectuelle qui s'attachent à la spécialité de référence.

Article 8

Cette spécialité est un générique de DEXDOR 100 microgrammes/ml, solution à diluer pour perfusion

Article 9

La date de commercialisation du médicament mentionné à l'article 1^{er} doit être communiquée sans délai à l'Ansm par l'établissement pharmaceutique exploitant. Celui-ci doit en outre respecter les obligations qui lui incombent en application de l'article L. 5124-6 du code de la santé publique.

Article 10

La présente décision est notifiée à l'intéressé et sera publiée sur le site internet de l'Ansm avec la mention des numéros suivants:

Code Identifiant de Spécialité :

CIS :

Code identifiant de Présentation :

- 34009 550 595 3 0 Solution en ampoule (verre) de 2 mL, boîte de 5
- 34009 550 595 4 7 Solution en ampoule (verre) de 2 mL, boîte de 25

Le Directeur adjoint de la maîtrise des flux et des référentiels

Fait, le 2 octobre 2018

David MOÛELLE

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dexmédétomidine 100 microgrammes

Sous forme de chlorhydrate de dexmédétomidine

Pour 1 mL de solution

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

Chaque ampoule de 2 mL contient 200 microgrammes de dexmédétomidine (correspondant à 236 microgrammes de chlorhydrate de dexmédétomidine).

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

Excipient à effet notoire :

Chaque mL de solution contient approximativement 3,5 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile).

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

4.2. Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Les patients déjà intubés et sédatisés peuvent être mis sous perfusion de dexmédétomidine avec une dose initiale de 0,7 microgrammes/kg/h qui pourra être ajustée par paliers allant de 0,2 à 1,4 microgrammes/kg/h pour atteindre le niveau de sédation désiré, en fonction de la réponse du patient. Une perfusion à dose initiale plus faible pourra être envisagée pour des patients fragiles. La dexmédétomidine a un effet puissant et la vitesse de perfusion est donnée par **heure**. Après ajustement de la dose, un nouveau niveau stable de sédation peut ne pas être atteint avant une heure.

Dose maximale

La dose maximale de 1,4 microgrammes/kg/h ne devra pas être dépassée. Chez les patients n'atteignant pas le niveau de sédation adéquat avec la dose maximale de dexmédétomidine un agent sédatif alternatif devra être utilisé.

L'utilisation d'une dose de charge de DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN n'est pas recommandée et est associée à une augmentation des effets indésirables. Le propofol ou le midazolam peuvent être administrés si nécessaire jusqu'à ce que les effets du dexmédétomidine apparaissent.

Durée

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

Populations à risque

Sujets âgés

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez le sujet insuffisant rénal.

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN est utilisé par voie intraveineuse.

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

4.3. Contre-indications

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

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

Hypotension non-contrôlée.

Pathologies cérébro-vasculaires aiguës.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Surveillance

DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN est destiné à être utilisé dans une USI et l'utilisation en dehors de cet environnement n'est pas recommandée. Tous les patients doivent être sous surveillance cardiaque continue pendant la perfusion de DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN. Une surveillance respiratoire est nécessaire chez les patients non intubés en raison du risque de dépression respiratoire et, dans certains cas, d'apnée (voir rubrique 4.8).

Précautions générales

Etant donné que DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN ne doit pas être administré en dose de charge ou en bolus, les utilisateurs devront être prêts à utiliser un autre sédatif pour contrôler l'agitation ou pendant des procédures, en particulier pendant les premières heures de traitements.

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

DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN ne doit pas être utilisé comme agent d'induction pour l'intubation ou comme sédatif lorsqu'un myorelaxant est utilisé.

Dexmédétomidine n'a pas l'action anti-convulsivante de certains sédatifs et donc ne supprimera pas une activité convulsive sous-jacente.

Des précautions devront être prises si la dexmédétomidine est associée à d'autres substances sédatives ou substances agissantes au niveau cardiaque puisque des effets cumulatifs pourront être observés.

Effets cardiovasculaires et précautions

Dexmédétomidine diminue la fréquence cardiaque et la pression artérielle par une action sympatholytique centrale mais à des concentrations plus élevées entraîne une vasoconstriction périphérique amenant à une hypertension (voir rubrique 5.1). Normalement, Dexmédétomidine ne provoque pas une sédation profonde et les patients peuvent être aisément réveillés. Dexmédétomidine n'est donc pas adapté chez les patients chez qui ce profil d'effets ne sera pas toléré, par exemple ceux nécessitant une sédation profonde continue ou ceux présentant une instabilité cardio-vasculaire grave.

L'administration de la dexmédétomidine devrait se faire avec précaution chez les patients ayant des antécédents de bradycardie. Les données concernant les effets de DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN chez les patients présentant une fréquence cardiaque < 60 sont très limitées et des précautions particulières devront être prises avec ce type de patients. En général, la bradycardie ne nécessite pas de traitement, mais si nécessaire, elle répond aux médicaments anticholinergiques ou à la réduction de la dose. Les patients en très bonnes conditions physiques et possédant une fréquence cardiaque basse au repos peuvent être sujets aux effets bradycardisants dus aux agonistes du récepteur alpha-2 et des cas d'arrêt sinusal transitoire ont été observés.

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

Les patients présentant une dysautonomie (par exemple en raison d'une blessure au niveau de la moelle épinière) peuvent présenter des modifications hémodynamiques plus prononcées au début du traitement par dexmédétomidine et doivent donc être traités avec précaution.

Une hypertension transitoire a été observée principalement lors de l'administration de la dose de charge associée aux effets vasoconstricteurs périphériques de la dexmédétomidine. Une dose de charge n'est pas recommandée. Généralement, le traitement de l'hypertension n'a pas été pas nécessaire mais la diminution de la vitesse de perfusion est recommandée.

A des concentrations élevées, une vasoconstriction locale peut être accentuée chez les patients présentant une pathologie cardiaque ischémique ou une pathologie cérébrale sévère qui doivent être étroitement surveillés. La réduction de la dose ou l'arrêt devra être envisagé chez un patient développant des signes d'ischémie myocardique ou cérébrale.

Patients avec une insuffisance hépatique

Des précautions doivent être prises en cas d'insuffisance hépatique sévère puisqu'un dosage excessif peut augmenter le risque d'effets indésirables, un état de sédation profonde ou un effet prolongé en raison de la réduction de la clairance de la dexmédétomidine.

Patients avec un trouble neurologique

L'expérience avec dexmédétomidine dans les altérations neurologiques sévères tels qu'un traumatisme crânien et après une intervention neurochirurgicale est limitée et il devrait être utilisé avec précaution dans ces cas, en particulier si une sédation profonde est nécessaire. DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN peut réduire le flux sanguin cérébral et la pression intracrânienne, ceci devra être pris en compte avant de choisir un traitement.

Autre

Les agonistes alpha-2 ont rarement été associés à des réactions de sevrage lors de l'arrêt brutal du traitement après une utilisation prolongée. Cette possibilité devra être envisagée si le patient développe une agitation et une hypertension rapidement après l'arrêt de la dexmédétomidine.

La sécurité d'emploi de la dexmédétomidine chez les individus présentant des antécédents d'hyperthermie maligne n'est pas connue. Le traitement au DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN devra être arrêté dans l'éventualité où une fièvre persistante inexplicable apparaît.

Excipient à effet notoire :

DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par mL, c'est-à-dire « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

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

L'administration de la dexmédétomidine en association avec des anesthésiques, sédatifs, hypnotiques et opioïdes peuvent entraîner une potentialisation des effets, tels que des effets sédatifs, anesthésiques et cardiorespiratoires. Des études spécifiques ont confirmé une potentialisation des effets avec l'isoflurane, le propofol, l'alfentanil et le midazolam.

Aucune interaction pharmacocinétique entre la dexmédétomidine et l'isoflurane, le propofol, alfentanil et le midazolam n'a été démontrée. Cependant, compte-tenu des interactions pharmacodynamiques possibles, lors d'une co-administration avec la dexmédétomidine, une réduction de la posologie de dexmédétomidine ou du traitement concomitant anesthésique, sédatif, hypnotique ou opioïde peut être nécessaire.

L'inhibition des enzymes Cytochrome P, y compris le CYP2B6, par la dexmédétomidine a été étudiée chez des microsomes hépatiques humains en incubation. L'étude *in vitro* suggère qu'il existe un potentiel d'interaction *in vivo* entre la dexmédétomidine et les substrats métabolisés principalement par le CYP2B6.

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Des études effectuées chez le rat ont mis en évidence l'excrétion de la dexmédétomidine ou de ces métabolites dans le lait maternel. Un risque pour les nourrissons ne peut pas être exclu. La décision soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec la dexmédétomidine doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Lors d'une étude de fertilité chez le rat, la dexmédétomidine n'a pas eu d'effet sur la fertilité masculine ou féminine.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

- Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables rapportés les plus fréquents avec la dexmédétomidine sont l'hypotension, l'hypertension et la bradycardie, survenant dans environ 25 %, 15 % et 13 % des patients respectivement.

L'hypotension et la bradycardie étaient également les effets indésirables graves liés à la dexmédétomidine les plus fréquents survenant dans respectivement 1,7 % et 0,9 % des patients en Unité de Soins Intensifs (USI) randomisés.

- Liste des effets indésirables

Les effets indésirables listés dans le Tableau 1 ont été rassemblés à partir des données issues des essais cliniques en soins intensifs.

Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence, le plus fréquent en premier, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 1 : Effets indésirables

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : Hyperglycémie, hypoglycémie

Peu fréquent : Acidose métabolique, hypo-albuminémie

Affections psychiatriques

Fréquent : Agitation

Peu fréquent : Hallucination

Affections cardiaques

Très fréquent : Bradycardie*

Fréquent : Ischémie myocardique ou infarctus, tachycardie

Peu fréquent : Bloc atrioventriculaire de premier degré, diminution du débit cardiaque

Affections vasculaires

Très fréquent : Hypotension*, hypertension*

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : Dépression respiratoire

Peu fréquent : Dyspnée, apnée

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Nausées, vomissement, bouche sèche

Peu fréquent : Distension abdominale

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquence indéterminée : Polyurie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : Syndrome de sevrage, hyperthermie

Peu fréquent : Inefficacité du médicament, soif

* Voir rubrique Description des effets indésirables sélectionnés

Description des effets indésirables sélectionnés

Une hypotension ou une bradycardie cliniquement significatives devront être prises en charge comme décrit dans la rubrique 4.4.

Chez les sujets relativement sains hors USI traités par la dexmédétomidine, la bradycardie a occasionnellement entraîné un arrêt sinusal ou une pause. Les symptômes ont répondu à une surélévation des jambes et aux anticholinergiques tels que l'atropine ou le glycopyrrolate. Dans des cas isolés, la bradycardie s'est transformée en périodes d'asystolie chez des patients présentant des antécédents de bradycardie.

L'hypertension a été associée à l'utilisation d'une dose de charge et cette réaction peut être réduite en évitant cette dose de charge ou en réduisant la vitesse de perfusion ou la quantité de la dose de charge.

Population pédiatrique

Une étude a été réalisée chez des enfants > 1 mois, essentiellement en post-opératoire, pour un traitement en USI jusqu'à 24 heures. Un profil de sécurité similaire à celui observé chez l'adulte a été observé. Les données chez les nouveaux-nés (28 – 44 semaines de gestation) sont très limitées et restreintes aux doses d'entretien $\leq 0,2$ mcg/kg/h. Un seul cas de bradycardie hypothermique chez un nouveau-né a été décrit dans la littérature.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

Plusieurs cas de surdosage à la dexmédétomidine ont été observés lors d'études cliniques mais également à partir de données de post-commercialisation. Dans ces cas, les vitesses de perfusion de dexmédétomidine les plus élevées observées ont atteint 60 µg/kg/h pendant 36 minutes et 30 µg/kg/h pendant 15 minutes respectivement chez un enfant de 20 mois et chez un adulte. Les effets indésirables les plus fréquents rapportés en lien avec un surdosage dans ces cas sont la bradycardie, l'hypotension, la sédation profonde, la somnolence et l'arrêt cardiaque.

Conduite à tenir

Dans les cas de surdosage accompagnés de signes cliniques, la perfusion de dexmédétomidine doit être diminuée ou arrêtée. Les effets attendus sont cardiovasculaires dans un premier temps, et doivent être pris en charge dès qu'ils se manifestent cliniquement. A des concentrations élevées, l'hypertension est plus importante que l'hypotension. Lors d'études cliniques, des cas d'arrêt sinusal ont disparu spontanément ou ont répondu au traitement par l'atropine ou le glycopyrrolate. La réanimation a été nécessaire dans des cas isolés de surdosage grave résultant en un arrêt cardiaque.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Psycholeptiques, autres hypnotiques et sédatifs, code ATC : N05CM18.

La dexmédétomidine est un agoniste sélectif du récepteur alpha-2 avec des propriétés pharmacologiques étendues. Les effets sympatholytiques sont dus à la diminution de la libération de la noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses. Les effets sédatifs sont liés à une diminution de la stimulation du locus coeruleus, le principal noyau noradrénergique, situé dans le tronc cérébral. La dexmédétomidine possède des effets antalgiques et anesthésiques/antalgiques. Les effets cardiovasculaires dépendent de la dose ; avec des vitesses de perfusion plus lentes les effets centraux sont dominants entraînant la diminution de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Avec des doses plus élevées, les effets périphériques vasoconstricteurs prédominent entraînant une augmentation de la résistance vasculaire systémique et de la pression artérielle, alors que l'effet bradycardisant est amplifié. La dexmédétomidine n'a relativement pas d'effet dépresseur respiratoire lorsqu'elle est administrée en monothérapie à des sujets sains.

Dans des études cliniques contrôlées versus placebo menées en USI chez une population en postopératoire préalablement intubée et sédaturée avec le midazolam ou le propofol, DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN a réduit significativement le besoin de recourir à un sédatif d'urgence (midazolam ou propofol) ou à des opioïdes pour une sédation jusqu'à 24 heures. La plupart des patients sous dexmédétomidine n'ont pas eu le besoin de recourir à des traitements sédatifs alternatifs. Les patients ont pu être extubés avec succès sans arrêter la perfusion de DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN. Les études chez les patients en dehors d'USI ont confirmé que DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN pouvait être administré sans risque aux patients sans intubation endotrachéale avec la mise en place d'une surveillance appropriée.

La dexmédétomidine était similaire au midazolam (Ratio 1,07 ; 95% CI 0,971, 1,176) et au propofol (Ratio 1,00 ; 95% 0,922, 1,075) sur le temps nécessaire pour atteindre le niveau de sédation requis chez une population médicalisée, nécessitant une sédation prolongée légère à modérée (RASS de 0 à 3) dans une USI jusqu'à 14 jours, a réduit la durée de ventilation assistée comparée au midazolam et a réduit la durée d'extubation comparé au midazolam et au propofol. En comparaison au midazolam et au propofol, les patients étaient plus facilement stimulés, plus coopérants et plus capables à communiquer, qu'ils aient des douleurs ou non. Les patients traités par la dexmédétomidine ont présenté une hypotension et une bradycardie plus fréquente mais moins de cas de tachycardie que les patients recevant le midazolam et des cas plus fréquents de tachycardie mais une fréquence similaire d'hypotension chez les patients traités par le propofol. Les délires mesurés

selon la Méthode d'évaluation de la confusion en unité de soins intensifs (CAM-ICU) étaient moindres dans une étude comparant le midazolam et les effets indésirables liés aux délires étaient moins fréquents chez les patients traités par la dexmédétomidine comparé au propofol. Les patients sortis d'étude dû à une sédation insuffisante ont été passés soit au propofol soit au midazolam. Le risque de sédation insuffisante était augmenté chez les patients qui étaient difficiles à séder avec les traitements usuels, juste avant le changement de traitement.

L'efficacité de la dexmédétomidine en pédiatrie a été démontrée dans une étude contrôlée (à différentes doses) menée en USI en post-opératoire dans une importante population de patients âgés de 1 mois à ≤ 17 ans. Environ 50% des patients traités par la dexmédétomidine n'ont pas nécessité de recours d'urgence au midazolam pendant le traitement d'une durée médiane de 20,3 heures, et n'excédant pas 24 heures. Il n'existe pas de données disponibles pour une sédation au-delà de 24 heures. Les données chez les nouveaux-nés (28 – 44 semaines de gestation) sont très limitées et restreintes aux faibles doses ($\leq 0,2$ mcg/kg/h) (voir rubriques 5.2 et 4.4). Les nouveaux-nés peuvent être particulièrement sensibles aux effets bradycardisants de DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN en présence d'hypothermie et de pathologies liées au débit cardiaque.

Dans une étude contrôlée en double aveugle avec comparateur en USI, l'incidence de la suppression de cortisol chez les patients traités avec la dexmédétomidine (n=778) était de 0,5% comparé à 0% chez les patients traités avec soit le midazolam (n=338) ou le propofol (n=275). L'effet observé a été léger dans 1 cas et modéré dans 3 cas.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la dexmédétomidine a été évaluée à court terme à la suite d'une administration IV chez des volontaires sains et à long terme en perfusion chez une population en USI.

Distribution

La dexmédétomidine présente un modèle à deux compartiments. Chez les volontaires sains, une phase de distribution rapide est observée avec une estimation centrale de la demi-vie ($t_{1/2\alpha}$) à environ 6 minutes. L'estimation moyenne de la demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) est d'environ 1,9 à 2,5 h (min 1,35, max 3,68 h) et l'estimation moyenne du volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) est d'environ 1,16 à 2,16 l/kg (90 à 151 litres). La valeur de la clairance plasmatique (Cl) est estimée en moyenne à environ 0,46 à 0,73 l/h/kg (35,7 à 51,1 l/h). Le poids corporel moyen associé à ces valeurs de V_{ss} et Cl est de 69 kg. La pharmacocinétique plasmatique de la dexmédétomidine est similaire parmi la population en USI à la suite d'une perfusion >24h. Les paramètres pharmacocinétiques estimés sont : $t_{1/2}$ d'environ 1,5 heure, V_{ss} est d'environ 93 litres et la Cl est d'environ 43 l/h. La pharmacocinétique de la dexmédétomidine est linéaire pour les doses allant de 0,2 à 1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ et il n'y a pas d'accumulation pour un traitement allant jusqu'à 14 jours. La dexmédétomidine se lie à 94% aux protéines plasmatiques. La liaison aux protéines plasmatiques est constante pour des concentrations allant de 0,85 à 85 ng/mL. La dexmédétomidine se lie à la fois à l'albumine sérique humaine et à l'Alpha-1 glycoprotéine acide avec une liaison majoritaire de la dexmédétomidine dans le plasma à l'albumine sérique.

Biotransformation et Élimination

La dexmédétomidine est éliminée en grande partie par métabolisation hépatique. Il existe trois types de réactions initiales métaboliques : N-glucuronidation directe, N-méthylation directe et oxydation catalytique par le cytochrome P450. Les métabolites circulants en plus grande quantité sont deux Nglucuronides isomériques. Le métabolite H-1, N-methyl 3-hydroxymethyl dexmédétomidine Oglucuronide, est également un produit circulant majeur issu de la biotransformation de la dexmédétomidine. Le cytochrome P-450 catalyse la formation de deux métabolites circulants mineurs, 3-hydroxymethyl dexmédétomidine produit par l'hydroxylation au groupement 3-méthyle de la dexmédétomidine et H-3 produit par l'oxydation au niveau du noyau imidazolé. Les données disponibles suggèrent que la formation des métabolites oxydés est médiée par de nombreuses formes de CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 et CYP2C19). Ces métabolites présentent une activité pharmacologique négligeable.

Suivant l'administration IV de dexmédétomidine marquée par un agent radioactif, environ 95% de la radioactivité était retrouvée dans les urines et 4% dans les fèces après 9 jours. La majorité des métabolites urinaires sont deux isomères N-glucuronides, qui représentent à eux deux 34% de la dose et N-methyl 3-hydroxymethyl dexmédétomidine O-glucuronide représente 14,51% de la dose. Les métabolites mineurs de la dexmédétomidine sont l'acide carboxylique, la 3-hydroxymethyl dexmédétomidine et l'O-glucuronide représentant chacun environ 1,11 à 7,66% de la dose.

Moins de 1% de la substance mère inchangée a été retrouvée dans les urines. Environ 28% des métabolites urinaires sont des métabolites mineurs non identifiés.

Populations spéciales

Aucune différence pharmacocinétique majeure n'a été observée en fonction du sexe ou de l'âge.

La liaison aux protéines plasmatiques de la dexmédétomidine est diminuée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique comparativement aux sujets sains. Le pourcentage moyen de dexmédétomidine non liée dans le plasma allait de 8,5% chez les sujets sains à 17,9% chez les sujets insuffisants hépatiques. Les sujets présentant des niveaux d'atteintes hépatiques différents (Classe A, B, ou C du Child-Pugh) ont présenté une diminution de la clairance hépatique de la dexmédétomidine et une prolongation de la $t_{1/2}$ d'élimination plasmatique. La valeur de la clairance moyenne plasmatique de la dexmédétomidine non liée chez des sujets avec une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère était de 59%, 51% et 32% respectivement de celle observée chez les sujets sains. La $t_{1/2}$ moyenne des sujets avec une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère était prolongée à 3,9 ; 5,4 et 7,4 heures, respectivement. Bien que la dexmédétomidine soit administrée jusqu'à l'obtention d'un effet, il peut être nécessaire d'envisager une diminution de la dose initiale ou d'entretien chez les patients insuffisants hépatiques en fonction du niveau de l'atteinte et de la réponse.

La pharmacocinétique de la dexmédétomidine chez les patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 30 mL/min) n'est pas altérée comparée aux sujets sains.

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

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium

Eau pour préparation injectable

6.2. Incompatibilités

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

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

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Après dilution

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

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, à moins que la méthode d'ouverture/de dilution n'exclue le risque de contamination microbienne. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre Type I, avec un bouchon en caoutchouc gris de chlorobutyle.

Présentations

5 flacons de 2 mL

25 flacons de 2 mL

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les ampoules et les flacons sont à usage unique.

- *Préparation de la solution*

DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN peut être dilué dans une solution pour injection de glucose à 50 mg/mL (5%), de Ringers, de mannitol 200 mg/mL (20%) ou de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9%) pour atteindre la concentration de 4 microgrammes/mL ou 8 microgrammes/mL avant administration. Voir le tableau ci-dessous les volumes nécessaires à la préparation de la perfusion.

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

Volume de DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion	Volume de diluant	Volume total de la perfusion
2 mL	48 mL	50 mL

Dans le cas où la concentration requise est 8 microgrammes/mL :

Volume de DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion	Volume de diluant	Volume total de la perfusion
4 mL	46 mL	50 mL

La solution doit être secouée doucement pour se mélanger correctement.

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

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

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

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

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

MYLAN S.A.S
117 ALLEE DES PARCS
69800 SAINT-PRIEST

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 550 595 3 0 Solution en ampoule (verre) de 2 mL, boîte de 5
- 34009 550 595 4 7 Solution en ampoule (verre) de 2 mL, boîte de 25

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

A.1. Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substances(s) active(s) d'origine biologique

Sans objet.

A.2. Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

MYLAN TEORANTA

COILL RUA

INVERIN

CO. GALWAY

IRLANDE

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Liste I.

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

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

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

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

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

E. OBLIGATION SPECIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Sans objet.

F. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE EN EXCIPIENTS

Chlorure de sodium.....

Eau pour préparations injectables

Pour 1 mL de solution

ANNEXE IIIA
ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion
Dexmédétomidine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Dexmédétomidine 100 microgrammes
Sous forme de chlorhydrate de dexmédétomidine
Pour 1 mL de solution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

5 ampoules de 2 mL

25 ampoules de 2 mL

200 microgrammes/2 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse.

DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN doit être utilisé immédiatement après sa dilution.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

Après dilution : ce médicament doit être utilisé immédiatement.

Lire la notice pour plus d'information.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Sans objet.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

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

Titulaire

MYLAN S.A.S
117 ALLEE DES PARCS
69800 SAINT-PRIEST

Exploitant

MYLAN S.A.S
117 ALLEE DES PARCS
69800 SAINT-PRIEST

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

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[Se conformer à la décision du 7 mai 2008 prise en application de l'article R. 5121-138 du code de la santé publique publiée au JO du 22 mai 2008]

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}

SN: {numéro}

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Pictogramme relatif aux effets tératogènes ou foetotoxiques

Le cas échéant, le pictogramme mentionné au III de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets tératogènes ou foetotoxiques) doit être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

Pictogramme relatif aux effets sur la capacité à conduire

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sans objet.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DU LOT

Sans objet.

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Etiquette

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion

Solution à diluer pour perfusion

Dexmédétomidine

IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

200 microgrammes/ 2 mL

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion

Dexmédétomidine

Encadré

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

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

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion ?
3. Comment utiliser DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique : Psycholeptiques, autres hypnotiques et sédatifs - code ATC : N05CM18.

DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN contient une substance active appelée dexmédétomidine qui appartient au groupe des médicaments dits sédatifs. Il est utilisé pour obtenir une sédation (un état de calme, de somnolence ou d'endormissement) pour des patients adultes hospitalisés en unités de soins intensifs.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion ?

Ne prenez jamais DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion :

- si vous êtes allergique à la dexmédétomidine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous avez des troubles du rythme cardiaque (bloc cardiaque type 2 ou 3).
- si vous avez une pression artérielle très basse qui ne répond pas à un traitement.
- si vous avez été victime récemment d'un accident vasculaire cérébral ou d'une autre maladie grave affectant la distribution du sang au cerveau.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de prendre DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN si les situations ci-dessous s'appliquent à vous car dans ces cas DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN doit être utilisé avec précaution :

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

Enfants et adolescents

Sans objet.

Autres médicaments et DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion

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

Les médicaments suivants peuvent augmenter les effets de DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN :

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

Si vous utilisez des médicaments qui diminuent la pression artérielle et le rythme cardiaque, l'administration concomitante de DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN peut augmenter cet effet.

DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN ne devrait pas être utilisé avec des médicaments entraînant une paralysie temporaire.

DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion avec des aliments, boissons et de l'alcool

Sans objet.

Grossesse et allaitement

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Sans objet.

DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion contient du sodium.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire « sans sodium ».

3. COMMENT UTILISER DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion ?

DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN est administré par votre médecin ou votre infirmier/ère dans une unité de soins intensifs hospitaliers.

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

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

Si vous avez pris plus de DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion que vous n'auriez dû

Si vous avez reçu trop de DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN, votre pression artérielle pourra chuter, les battements de votre cœur pourront ralentir et vous pourrez ressentir une somnolence. Votre médecin saura comment vous traiter en fonction de votre état.

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

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

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

- Très fréquent (*peut affecter plus de 1 utilisateur sur 10*)
 - rythme cardiaque ralenti
 - pression artérielle basse ou élevée
- Fréquent (*peut affecter jusqu'à 1 sur 10 utilisateurs*)
 - douleur à la poitrine ou arrêt cardiaque
 - rythme cardiaque rapide
 - taux de sucre dans le sang bas ou élevée
 - changement de rythme respiratoire ou arrêt de la respiration
 - nausées, vomissements ou bouche sèche
 - agitation
 - température élevée
 - symptômes dus à l'arrêt du médicament
- Peu fréquent (*peut affecter jusqu'à 1 sur 1 00 utilisateurs*)
 - fonction cardiaque réduite
 - distension de l'estomac
 - soif
 - un état où il y a trop d'acide dans le corps
 - niveau bas d'albumine dans le sang
 - essoufflement
 - hallucinations
 - efficacité insuffisante du médicament
- Fréquence indéterminée (*ne peut être estimée sur la base des données disponibles*)
 - besoin d'uriner plus que d'habitude

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion ?

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte.

La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion

- La(les) substance(s) active(s) est (sont) :
Dexmédétomidine 100 microgrammes
Sous forme de chlorhydrate de dexmédétomidine
Pour 1 mL de solution.

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

Chaque ampoule de 2 mL contient 200 microgrammes de dexmédétomidine (correspondant à 236 microgrammes de chlorhydrate de dexmédétomidine).

- Les autres composants sont : chlorure de sodium et eau pour préparations injectables.

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

Qu'est-ce que DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion et contenu de l'emballage extérieur ?

Solution à diluer pour perfusion (solution stérile).

La solution est transparente et incolore.

- Conditionnements primaires
Flacon en verre Type I, avec un bouchon en caoutchouc gris de chlorobutyle.
- Présentations
5 flacons de 2 mL
25 flacons de 2 mL

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

MYLAN S.A.S
117 ALLEE DES PARCS
69800 SAINT-PRIEST

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

MYLAN S.A.S
117 ALLEE DES PARCS
69800 SAINT-PRIEST

Fabricant

MYLAN TEORANTA
COILL RUA
INVERIN
CO. GALWAY
Irlande

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants : Conformément à la réglementation en vigueur.

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion

- Méthode d'administration

DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN doit être administré par des professionnels de santé qualifiés dans la gestion des patients nécessitant des soins intensifs. DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN s'administre uniquement en solution diluée par perfusion intraveineuse en utilisant un dispositif de perfusion contrôlé.

- Préparation de la solution

DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN peut être dilué dans une solution pour injection de glucose à 50 mg/mL (5%), de Ringers, de mannitol 200 mg/mL (20%) ou de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9%) pour atteindre la concentration de 4 microgrammes/mL ou 8 microgrammes/mL avant administration. Voir le tableau ci-dessous les volumes nécessaires à la préparation de la perfusion.

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

Volume de DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion	Volume de diluant	Volume total de la perfusion
2 mL	48 mL	50 mL

Dans le cas où la concentration requise est 8 microgrammes/mL :

Volume de DEXMÉDÉTOMIDINE MYLAN 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion	Volume de diluant	Volume total de la perfusion
4 mL	46 mL	50 mL

La solution devra être secouée doucement pour mélanger correctement.

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

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

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

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

Durée de conservation

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

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, à moins que la méthode d'ouverture/de dilution n'exclue le risque de contamination microbienne. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité.