

# COMUNICARE DIRECTĂ CĂTRE PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

Iunie 2022

## **Dexmedetomidină: Risc crescut de mortalitate la pacienții cu vârsta $\leq 65$ ani, internați în secțiile de anestezie și terapie intensivă (ATI)**

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Europeană pentru Medicamente și cu Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMMDMR), deținătorii autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin dexmedetomidină doresc să vă informeze cu privire la următoarele:

### ***Rezumat***

- **Studiul SPICE III este un studiu clinic randomizat care a comparat efectul sedării cu dexmedetomidină asupra mortalității din orice cauză cu efectul „standardului de îngrijire obișnuit”, la 3904 pacienți adulți în stare critică, ventilați, din secțiile de anestezie și terapie intensivă (ATI).**
- **Dexmedetomidina a fost asociată cu un risc crescut de mortalitate în grupa de vârstă  $\leq 65$  ani, comparativ cu sedativele alternative (cu un raport al probabilităților de 1,26 și un interval de încredere 95% cuprins între 1,02 și 1,56).**
- **Această eterogenitate a efectului asupra mortalității asociate cu vârsta a fost cea mai evidentă la pacienții internați din alte motive decât îngrijirea postoperatorie și a crescut direct proporțional cu scorurile APACHE II și invers proporțional cu vârsta. Mecanismul de acțiune nu este cunoscut.**
- **La pacienții mai tineri, aceste constatări trebuie evaluate în raport cu beneficiul clinic preconizat al dexmedetomidinei față de sedativele alternative.**
- **Informațiile despre produs, pentru medicamentele care conțin dexmedetomidină, sunt în curs de actualizare, pentru a include o atenționare cu privire la riscul crescut de mortalitate la pacienții din ATI cu vârsta  $\leq 65$  ani, dovezile și factorii de risc asociați.**

## ***Informații suplimentare referitoare la problema de siguranță***

Medicamentele care conțin dexmedetomidină sunt indicate pentru:

- sedarea pacienților adulți din secțiile ATI (secțiile de anestezie și terapie intensivă) care necesită un nivel de sedare ce nu depășește în profunzime capacitatea de trezire ca răspuns la stimularea verbală [care corespunde pe Scala Richmond de agitație și sedare (RASS) între 0 și -3].
- sedarea pacienților adulți neintubați înaintea și/sau în timpul procedurilor diagnostice sau chirurgicale care necesită sedare, adică sedare procedurală/conștientă.

Studiul SPICE III, sponsorizat de mediul academic, a înrolat 4000 de pacienți din secțiile ATI care necesitau ventilație mecanică; acești pacienți au fost alocați prin randomizare să fie sedați fie cu dexmedetomidină ca sedativ primar, fie cu îngrijirea standard (propofol, midazolam). Deși intervalul-țintă de sedare a corespuns cu un nivel de sedare ușoară (cu scoruri RASS între -2 și +1), au fost permise și niveluri de sedare mai profundă (cu scoruri RASS între -4 și -5). Administrarea dexmedetomidinei a fost menținută în funcție de necesitățile clinice, timp de până la 28 zile după randomizare.<sup>1</sup>

În total, în analiza privind intenția de tratament au fost incluși 3904 pacienți. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 1 de mai jos. Nu s-au constatat diferențe în cadrul studiului în ceea ce privește rata globală a mortalității la 90 zile între grupul tratat cu dexmedetomidină și grupul tratat cu îngrijire standard (propofol, midazolam). Vârsta mediană a pacienților incluși în analiză a fost de 63,7 ani.<sup>1</sup>

În analize ulterioare, a fost identificată o eterogenitate a efectului tratamentului cu dexmedetomidină.<sup>2</sup> În rândul pacienților cu vârsta  $\leq 65$  ani, s-a observat un risc crescut de mortalitate la 90 zile [raportul probabilităților de 1,26 (ÎI 95% de 1,02-1,56)]. Cu toate că mecanismul de acțiune nu este clar deocamdată, eterogenitatea efectului asupra mortalității asociate cu vârsta a fost cea mai evidentă la pacienții internați din alte motive decât îngrijirea postoperatorie și a crescut direct proporțional cu scorurile APACHE II și invers proporțional cu vârsta.

Tabelul 1: Mortalitatea la 90 zile

	Dexmedetomidină n/total (%)	Îngrijire standard n/total (%)
<b>Total</b>	566/1948 (29,1)	569/1956 (29,1)
<b>Subgrup în funcție de vârstă</b>		
$\leq$ vârsta mediană de 63,7 ani	219/976 (22,4)	176/975 (18,1)
$>$ vârsta mediană de 63,7 ani	347/972 (35,7)	393/981 (40,1)

Informațiile despre produs, pentru medicamentele care conțin dexmedetomidină, sunt în curs de actualizare, pentru a include o atenționare asupra riscului crescut de mortalitate la pacienții din secțiile ATI cu vârsta  $\leq 65$  ani.

### ***Apel la raportarea de reacții adverse***

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată asociată cu administrarea medicamentelor care conțin dexmedetomidină către Agenția Națională a Medicamentului și a

Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând sistemul electronic de raportare/formularul de raportare disponibil pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România ([www.anm.ro](http://www.anm.ro)), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

### **Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România**

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

Raportare online la link-ul următor: <https://adr.anm.ro/>

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanțele locale ale deținătorilor de autorizație de punere pe piață:

#### **AS KALCEKS**

Dr. Iulia Biró

ProductLife Group Romania

Str. Lunii nr 2A, Cluj-Napoca, Romania

[ibiro@productlife-group.com](mailto:ibiro@productlife-group.com)

Phone: +40 364 730 401, +40 364 730 402

<https://www.kalceks.lv/en/>

#### **FRESENIUS KABI ROMANIA**

Dr. Narcisa Georgescu

Regulatory Affairs & Vigilance Manager

FRESENIUS KABI ROMANIA

Str. Dr. Iacob Felix, Nr. 63-69, Et. 8, Sector 1,

011033, București, România

[farmacovigilenta@fresenius-kabi.com](mailto:farmacovigilenta@fresenius-kabi.com)

T +40 21 327-70-60

F +40 21 323-16-23

[www.fresenius-kabi.com/ro/](http://www.fresenius-kabi.com/ro/)

#### **Referințe bibliografice**

1. SHEHABI, Yahya, et al. Early sedation with dexmedetomidine in critically ill patients. *New England Journal of Medicine*, 2019, 380.26: 2506-2517.
2. SHEHABI, Yahya, et al. Early sedation with dexmedetomidine in ventilated critically ill patients and heterogeneity of treatment effect in the SPICE III randomised controlled trial. *Intensive care medicine*, 2021, 47.4: 455-466.

## Anexă

Lista de medicamente care conțin dexmedetomidină în România:

<b>Denumirea medicamentului</b>	<b>Companie</b>	<b>Persoana de contact din cadrul companiei</b>
Dexmedetomidină KALCEKS 100 micrograme/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă	AS KALCEKS - Letonia	Persoană de contact la nivel național:  <b>Dr. Iulia Biró</b> ProductLife Group Romania Str. Lunii nr 2A, Cluj-Napoca, România  E-mail: <a href="mailto:ibiro@productlife-group.com">ibiro@productlife-group.com</a> sau <a href="mailto:safety@elc-group.com">safety@elc-group.com</a>  Tel.: +40 364 730 401, +40 364 730 402
Dexmedetomidină Kabi 100 micrograme/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă	FRESENIUS KABI ROMANIA SRL	Persoană de contact la nivel național:  <b>Dr. Narcisa Georgescu</b> Regulatory Affairs & Vigilance Manager  FRESENIUS KABI ROMANIA  Str. Dr. Iacob Felix, Nr. 63-69, Et. 8, Sector 1, 011033, București, România  E-mail: <a href="mailto:farmacovigilenta@fresenius-kabi.com">farmacovigilenta@fresenius-kabi.com</a>  Tel.: +40 21 327-70-60 Fax: +40 21 323-16-23