

Dexmedetomidina: Aumento del riesgo de mortalidad en pacientes ≤ 65 años ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)

Estimado profesional sanitario,

Los titulares de la autorización de comercialización (TAC) de los medicamentos que contienen dexmedetomidina comercializada en España, de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) desean informarle sobre lo siguiente:

Resumen

- **El estudio SPICE III fue un ensayo clínico aleatorizado que comparó el efecto de la dexmedetomidina sobre la mortalidad por cualquier causa frente al efecto del tratamiento estándar habitual, en 3 904 pacientes adultos con ventilación mecánica ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI).**
- **La dexmedetomidina se asoció con un mayor riesgo de mortalidad en el grupo de edad ≤ 65 años en comparación con los agentes sedantes habituales (odds ratio 1,26; intervalo de confianza del 95%: 1,02 a 1,56).**
- **Esta heterogeneidad del efecto sobre la mortalidad según la edad fue más destacada en los pacientes ingresados por razones distintas de la atención postoperatoria, y se incrementó con el aumento de las puntuaciones APACHE II y con la disminución de la edad. Se desconoce el mecanismo.**
- **En pacientes más jóvenes, estos resultados deben sopesarse frente al beneficio clínico esperado de la dexmedetomidina en comparación con los sedantes alternativos.**
- **La ficha técnica y el prospecto de los medicamentos que contienen dexmedetomidina, se actualizará para incluir esta nueva advertencia que describe el aumento del riesgo de mortalidad en pacientes de UCI ≤ 65 años de edad y los factores de riesgo asociados.**

Antecedentes de este asunto de seguridad

La dexmedetomidina está indicada para:

- **sedación de pacientes adultos en la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) que requieren un nivel de sedación no más profundo que despertarse en respuesta a la estimulación verbal (correspondiente a un grado de 0 a -3 en la Escala de Sedación y Agitación de Richmond (RASS)).**

- sedación de pacientes adultos no intubados antes de y/o durante procedimientos diagnósticos o quirúrgicos que requieren una sedación, p.ej. para sedación de procedimiento/sedación consciente.

El ensayo SPICE III, promovido por organismos de investigación, incluyó a 4 000 pacientes de la UCI que necesitaban ventilación mecánica, que fueron asignados aleatoriamente para recibir sedación con dexmedetomidina como sedante primario o práctica clínica habitual (propofol, midazolam). Aunque el rango de sedación objetivo era la sedación ligera (RASS -2 a +1), también se permitieron niveles de sedación más profundos (RASS -4 y -5). La administración de dexmedetomidina se continuó según las necesidades clínicas hasta 28 días después de la aleatorización.¹

En el análisis por intención de tratar, se incluyeron 3 904 pacientes cuyos resultados se muestran en la Tabla 1. El estudio no mostró diferencias en la mortalidad a los 90 días por cualquier causa entre ambos grupos. La mediana de edad de los pacientes incluidos en el análisis fue de 63,7 años.¹

En análisis posteriores, se identificó una heterogeneidad del efecto del tratamiento con dexmedetomidina.² Se observó un mayor riesgo de mortalidad a los 90 días (odds ratio 1,26 [IC del 95%: 1,02-1,56]) en los pacientes ≤ 65 años. Si bien el mecanismo aún no está claro, el efecto divergente sobre la mortalidad según la edad fue más acusado en los pacientes ingresados por motivos distintos a los cuidados postoperatorios, y se incrementó con el aumento de las puntuaciones APACHE II y con la disminución de la edad.

Tabla 1: Mortalidad a 90 días

	Dexmedetomidina n/total (%)	Cuidado estándar n/total (%)
Total	566/1948 (29,1)	569/1956 (29,1)
Subgrupos por edad		
≤ mediana de edad 63,7 años	219/976 (22,4)	176/975 (18,1)
> mediana de edad 63,7 años	347/972 (35,7)	393/981 (40,1)

La información del producto de los medicamentos que contienen dexmedetomidina se está actualizando para incluir una advertencia que describe este mayor riesgo de mortalidad en pacientes de UCI ≤ 65 años de edad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se recuerda la importancia de notificar cualquier sospecha de reacción adversa a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Adicionalmente también se pueden notificar al Departamento de Farmacovigilancia de de los laboratorios titulares en los datos de contacto indicados en el anexo a esta comunicación.

Datos de contacto de las compañías

En caso de duda o de requerir información adicional sobre el contenido de esta comunicación puede ponerse en contacto con el laboratorio titular correspondiente a través de los datos de contacto que figuran en el anexo de esta carta.

Referencias:

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.

Anexo

Lista de medicamentos que contienen dexmedetomidina comercializados en España y datos de contacto de las compañías.

Nombre del producto	Compañía	Datos de contacto de la compañía
Dexdor 100 microgramos/ml concentrado para solución para perfusión 4 x 10 ml vial 4 x 4 ml vial 25 x 2 ml amp.	Orion Pharma SL	Persona de contacto: Sonia López Dirección: Tarragona, 151-157, 10º 08014 Barcelona Teléfono: 93 238 59 45 Teléfono 24 h: 648 816 186 farmacovigilancia@asphalion.com
Dexmedetomidina Accord 100 microgramos/ml concentrado para solución para perfusión 4 x 10 ml vial 25 x 2 ml vial	Accord Healthcare SLU	Persona de contacto: Carlos Aviñó Dirección: World Trade Center. C/ Moll de Barcelona, s/n. Ed. Est, 6ª planta. 08039 Barcelona - España Teléfono: 933 010 064 spain@accord-healthcare.com
Dexmedetomidina Altan 100 microgramos/ml concentrado para solución para perfusión 4 x 10 ml vial 25 x 2 ml amp. Dexmedetomidina Altan 4 microgramos/ml solución para perfusión 4 x 100 ml bolsa	Altan Pharma Limited	Persona de contacto: Roberto Juan Sánchez Milá Dirección: C. Colquide 6, portal 2, 1ºF-Edificio Prisma, 28030 Las Rozas de Madrid (Madrid), Teléfono: 91 710 31 89 Teléfono 24 h: 682 780 469 farmacovigilancia@altanpharma.com
Dexmedetomidina B. Braun 100 microgramos/ml concentrado para solución para perfusión 10 x 10 ml amp. 10 x 2 ml amp.	B. Braun Melsungen AG	Persona de contacto: Mª Loreto Gibert Garcia Ctra. Terrassa, 121, 08191 Rubí (Barcelona) Teléfono: 608 858 280 farmacovigilancia@bbraun.com
Dexmedetomidina Ever Pharma 100 microgramos/ml concentrado para solución para perfusión 25 x 2 ml amp. 4 x 10 ml amp. 4 x 4 ml amp. 4 x 10 ml vial 4 x 4 ml vial	Ever Valinject GMBH	Persona de contacto: Maria Dolores Pastor Gran Via del Marqués del Túria, 49 1º, 46005 Valencia Teléfono: 960 074 931 Teléfono 24 h: 653 832 010 drugsafety.es@phagecon.pt

Lisboa, 16 de junho de 2022

Dexmedetomidina: Risco aumentado de mortalidade em doentes com idade ≤ 65 anos em unidade de cuidados intensivos (UCI)

Caro(a) Profissional de Saúde,

Conforme acordado com a Agência Europeia do Medicamento e com o INFARMED, I.P., o consórcio composto pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo dexmedetomidina gostariam de informá-lo(a) do seguinte:

Resumo

- **O estudo SPICE III foi um ensaio clínico aleatorizado para comparação do efeito da sedação com dexmedetomidina na mortalidade por todas as causas, com o efeito do “tratamento padrão habitual” em 3904 doentes adultos ventilados em estado crítico internados em unidades de cuidados intensivos (UCIs).**
- **A dexmedetomidina esteve associada a um risco aumentado de mortalidade na faixa etária ≤ 65 anos quando comparada com os agentes sedativos alternativos (razão de probabilidade 1,26; intervalo de confiança de 95%, 1,02 a 1,56).**
- **Esta heterogeneidade do efeito da idade na mortalidade foi mais proeminente nos doentes hospitalizados por outros motivos que não os cuidados pós-operatórios, e aumentou com o aumento dos valores APACHE II e com a diminuição da idade. O mecanismo não é conhecido.**
- **Estes achados devem ser avaliados em função do benefício clínico esperado com a dexmedetomidina em comparação com agentes sedativos alternativos em doentes mais jovens.**
- **A informação dos produtos contendo dexmedetomidina está a ser atualizada para incluir uma advertência que descreve a evidência e os fatores de risco para um risco aumentado de mortalidade em doentes com idade ≤ 65 anos em UCI.**

Contexto relativamente à questão de segurança

Os medicamentos contendo dexmedetomidina estão indicados para:

- sedação de doentes adultos em UCI (Unidades de Cuidados Intensivos) que necessitem de um nível de sedação que lhes permita acordar em resposta à estimulação verbal [correspondente a 0 a -3 na escala Richmond de Agitação-Sedação (RASS)].
- sedação de doentes adultos não entubados antes e/ou durante procedimentos de diagnóstico ou cirúrgicos que necessitem de sedação, ou seja, sedação para realização de procedimentos/sedação consciente.

O ensaio SPICE III patrocinado pela academia envolveu 4000 doentes em UCI que necessitavam de ventilação mecânica, os quais eram aleatoriamente selecionados para receberem sedação quer com dexmedetomidina como agente de sedação primário, quer com o agente padrão (propofol, midazolam). Embora o nível de sedação pretendido fosse a sedação ligeira (RASS -2 a +1), eram também permitidos níveis de sedação mais profunda (RASS -4 e -5). A administração de dexmedetomidina mantinha-se enquanto clinicamente necessária até 28 dias após a aleatorização.¹

No total, foram incluídos 3904 doentes na análise de intenção de tratar. Os resultados são apresentados na Tabela 1 abaixo. O estudo revelou que não houve qualquer diferença na mortalidade global ao dia 90 entre o grupo da dexmedetomidina e o grupo do tratamento padrão (propofol, midazolam). A idade média dos doentes incluídos na análise era de 63,7 anos.¹

Em análises subsequentes, foi identificada uma heterogeneidade do efeito do tratamento com a dexmedetomidina.² Observou-se um risco aumentado de mortalidade ao dia 90 (razão de probabilidade 1,26 [IC de 95% 1,02-1,56]) nos doentes com idade ≤ 65 anos. Embora o mecanismo não seja ainda conhecido, a heterogeneidade do efeito da idade na mortalidade foi mais proeminente em doentes hospitalizados por outras causas que não os cuidados pós-operatórios e aumentou com o aumento dos valores APACHE II e com a diminuição da idade.

Tabela 1: Mortalidade ao dia 90

	Dexmedetomidina n/total (%)	Tratamento padrão n/total (%)
Total	566/1948 (29,1)	569/1956 (29,1)
Subgrupo por idade		
\leq idade média 63,7 anos	219/976 (22,4)	176/975 (18,1)
$>$ idade média 63,7 anos	347/972 (35,7)	393/981 (40,1)

A informação dos medicamentos contendo dexmedetomidina está a ser atualizada para incluir uma advertência que descreve o risco aumentado de mortalidade em doentes com idade ≤ 65 anos em UCI.

Contactos para notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED I.P.:

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do medicamento: 800 222 444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

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.

Contacto local

Orionfin, Unipessoal Lda
Avenida da República, nº 6, 1º Esq
1050-191 Lisboa
Tel: +351 211 546 820
Email: calidad@orionpharma.com

Com os melhores cumprimentos,

Em representação do consórcio,

Bernardo de Rafael Töpfer
Country Manager
Orion Pharma SL

Anexo: Lista dos contactos dos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo dexmedetomidina

Anexo

Lista dos contactos dos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo dexmedetomidina

Nome do medicamento	Titular da AIM	Email	Telefone
Dexdor	Orion Corporation	pv@statim.pt	+351 21 310 54 16
Dexmedetomidina Accord	Accord Healthcare SLU	portugal@accord-healthcare.com	+351 21 469 78 35
Dexmedetomidina Altan	Altan Pharma Ltd/ Altan Pharmaceuticals SA	pharmacovigilance@anf.pt	+351 93 344 01 32
Dexmedetomidina B. Braun	B. Braun Melsungen AG	pharmacovigilance.pt@bbraun.com	+351 21 436 82 00
Dexmedetomidina Ever Pharma	Ever Valinject GmbH	drugsafety@everpharma.com	+351 91 101 85 86 +43 766 520 555
Dexmedetomidina Kalceks	Kalceks, AS	vigilance@grindeks.lv	+371 670 832 66 +371 220 388 54
Dexmedetomidina Mylan	Mylan Lda	pv.portugal@viatris.com	+351 21 412 72 56
Dexmedetomidina Teva	Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.	farmacovigilancia@tevaeu.com	+351 21 424 80 25