

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E CON
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

16 Giugno 2022

Dexmedetomidina: Aumento del rischio di mortalità nei pazienti in Unità di Terapia Intensiva (UTI) con età ≤65 anni

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali contenenti dexmedetomidina in accordo con l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) desiderano informarla di quanto segue:

Riassunto

- **Lo studio SPICE III era uno studio clinico randomizzato che confrontava l'effetto della sedazione con dexmedetomidina rispetto alla sedazione standard sulla mortalità per tutte le cause in 3904 pazienti adulti in condizioni critiche, ricoverati in unità di terapia intensiva (UTI) e che necessitavano di ventilazione meccanica.**
- **La dexmedetomidina è stata associata ad un aumentato rischio di mortalità nel gruppo di pazienti con età ≤65 anni rispetto ai sedativi alternativi (odds ratio 1,26; IC 95%: 1,02 - 1,56).**
- **Questa eterogeneità dell'effetto sulla mortalità per età era più evidente nei pazienti ricoverati per ragioni diverse dall'assistenza post-operatoria e aumentava con l'aumento dei punteggi APACHE II e con la diminuzione dell'età. Il meccanismo non è noto.**
- **Questi risultati devono essere valutati nel considerare il beneficio clinico atteso della dexmedetomidina rispetto ai sedativi alternativi nei pazienti più giovani.**
- **Le informazioni sui prodotti contenenti dexmedetomidina vengono aggiornate con un'avvertenza che descrive l'evidenza e i fattori di rischio dovuti all'aumento del rischio di mortalità nei pazienti in Unità di Terapia Intensiva con età ≤65 anni.**

Ulteriori informazioni sulla sicurezza

I medicinali contenenti dexmedetomidina sono indicati per:

- sedazione di pazienti adulti in Unità di Terapia Intensiva (UTI) che necessitano di un livello di sedazione non più profondo del risveglio in risposta alla stimolazione

verbale (corrispondente al valore da 0 a - 3 della Scala Richmond Sedazione-Agitazione (Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS).

- Sedazione di pazienti adulti non intubati prima e/o durante procedure diagnostiche o chirurgiche che richiedono sedazione, cioè sedazione procedurale/cosciente.

Lo studio SPICE III, sponsorizzato dal mondo accademico, ha arruolato 4000 pazienti in Unità di Terapia Intensiva che necessitavano di ventilazione meccanica, che sono stati assegnati in modo casuale a ricevere sedazione con dexmedetomidina come sedativo primario o con sedativi standard (propofol, midazolam). Sebbene l'intervallo di sedazione target fosse la sedazione leggera (RASS da -2 a +1), erano consentiti anche livelli di sedazione più profondi (RASS -4 e -5). La somministrazione di dexmedetomidina è stata continuata secondo necessità clinica fino a 28 giorni dopo la randomizzazione.¹

Complessivamente, 3904 pazienti sono stati inclusi in un'analisi intention-to-treat. I risultati sono mostrati nella tabella 1 di seguito. Lo studio non ha mostrato differenze nella mortalità complessiva a 90 giorni tra il gruppo trattato con la dexmedetomidina e il gruppo di trattamento abituale (propofol, midazolam). L'età media dei pazienti inclusi nell'analisi era di 63,7 anni.¹

Nelle analisi successive è stata identificata un'eterogeneità dell'effetto del trattamento della dexmedetomidina.² È stato osservato un aumento del rischio di mortalità a 90 giorni (odds ratio 1,26 [95% CrI 1,02-1,56]) nei pazienti con età ≤ 65 anni. Sebbene il meccanismo non sia ancora chiaro, l'eterogeneità dell'effetto sulla mortalità per età era più evidente nei pazienti ricoverati per motivi diversi dall'assistenza postoperatoria e aumentava con l'aumento dei punteggi APACHE II e con la diminuzione dell'età.

Tabella 1: mortalità a 90 giorni

	Dexmedetomidina n/totale (%)	Cura standard n/totale (%)
Totale	566/1948 (29,1)	569/1956 (29,1)
Sottogruppo per età		
≤ età media 63,7 anni	219/976 (22,4)	176/975 (18,1)
> età media 63,7 anni	347/972 (35,7)	393/981 (40,1)

Le informazioni sui prodotti contenenti dexmedetomidina sono in corso di aggiornamento e verrà inserita un'avvertenza che descrive un aumento del rischio di mortalità nei pazienti con età ≤65 anni in Unità di Terapia Intensiva.

Invito alla segnalazione

La segnalazione di sospette reazioni avverse è importante. Consente il monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare eventuali reazioni avverse sospette tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

Riferimenti

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.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio/rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.
Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso.
La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (<http://www.aifa.gov.it>) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.