

14-06-22

Deksmedetomidin: Økt risiko for død hos intensivpasienter ≤ 65 år

Kjære helsepersonell,

I samarbeid med Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) og Statens legemiddelverk ønsker samtlige innehavere av markedsføringstillatelser for legemidler som inneholder deksmedetomidin å informere om følgende:

Sammendrag

- **SPICE III-studien var en randomisert klinisk studie som sammenliknet effekten av sedasjon med deksmedetomidin på dødelighet av alle årsaker med vanlig standardbehandling hos 3904 ventilerte, kritisk syke, voksne intensivpasienter.**
- **Deksmedetomidin var forbundet med en økt risiko for død i aldersgruppen ≤ 65 år sammenliknet med alternative sedativa (odds ratio 1,26; 95 % kredibilitetsintervall 1,02 til 1,56).**
- **Denne heterogeniteten i effekt på dødelighet basert på alder var tydeligst hos pasienter som var innlagt av andre årsaker enn postoperativ behandling, og økte med økende APACHE II-score og med synkende alder. Mekanismen er ikke kjent.**
- **Disse funnene bør veies opp mot den forventede kliniske fordelene av deksmedetomidin sammenliknet med alternative sedativa hos yngre pasienter.**
- **Produktinformasjonen til legemidler som inneholder deksmedetomidin oppdateres med en advarsel som beskriver dokumentasjon og risikofaktorer for økt risiko for død hos intensivpasienter ≤ 65 år.**

Bakgrunn for sikkerhetsinformasjonen

Legemidler som inneholder deksmedetomidin er indisert for:

- sedasjon av voksne pasienter i intensivbehandling når sedasjonsnivå ikke må være lavere enn at pasienten responderer på verbal stimulering (tilsvarende Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) 0 til -3).
- sedasjon av ikke-intuberte voksne pasienter før og/eller under diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer som krever sedasjon, dvs. prosedyre- eller moderat sedasjon.

Den akademisk sponsede SPICE III-studien inkluderte 4000 intensivpasienter som trengte mekanisk ventilasjon. Disse ble randomisert til å motta sedasjon med enten deksmedetomidin som primært sedativ eller standardbehandling (propofol, midazolam). Selv om ønsket sedasjonsnivå var lett sedasjon (RASS -2 til +1), var dypere sedasjonsnivå (RASS -4 og -5) også tillatt. Administrasjon av deksmedetomidin ble, dersom det var klinisk nødvending, fortsatt i inntil 28 dager etter randomisering.¹

Til sammen ble 3904 pasienter inkludert i en ITT-analyse («intention-to-treat»). Resultater er vist i tabell 1 under. Studien viste ingen forskjell i total 90-dagers dødelighet mellom deksmedetomidin og gruppen med standardbehandling (propofol, midazolam). Median alder til pasienter inkludert i analysen var 63,7 år.¹

I påfølgende analyser er det identifisert en heterogenitet i behandlingseffekten av deksmedetomidin.² En økt risiko i 90-dagers dødelighet (odds ratio 1,26 [95 % KrI 1,02 – 1,56]) ble sett hos pasienter ≤ 65 år. Selv om mekanismen fortsatt er uklar, var heterogeniteten i effekt på dødelighet basert på alder tydeligst hos pasienter som var innlagt for andre årsaker enn postoperativ behandling og økte med økende APACHE II-score og med synkende alder.

Tabell 1: 90-dagers dødelighet

	Deksmedetomidin n/totalt (%)	Standardbehandling n/totalt (%)
Totalt	566/1948 (29,1)	569/1956 (29,1)
Undergruppe per alder		
≤ median alder 63,7 år	219/976 (22,4)	176/975 (18,1)
> median alder 63,7 år	347/972 (35,7)	393/981 (40,1)

Produktinformasjonen til legemidler som inneholder deksmedetomidin oppdateres med en advarsel som beskriver økt risiko for dødelighet hos intensivpasienter ≤ 65 år.

Rapportering av bivirkninger

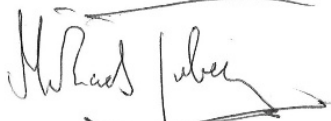
Rapportering av mistenkte bivirkninger er viktig. Det tillater kontinuerlig overvåking av nytte/risiko-forholdet til legemidlet. Helsepersonell bes melde nye, uventede og alvorlige bivirkninger på elektronisk meldeskjema:

www.legemiddelverket.no/meldeskjema

Kontaktinformasjon til innehavere av markedsføringstillaten

MT-innehaver / lokal representant	Produktnavn	Kontaktinformasjon	Telefon
Accord Healthcare	Dexmedetomidine Accord	norway@accord-healthcare.com	+46 8 624 00 25
Baxter Holding B.V.	Dexmedetomidine Baxter	medinfo_nordic@baxter.com	+44 (0) 1635 206 345
EVER Valinject GmbH	Dexmedetomidine EVER Pharma	drugsafety@everpharma.com	+43 7665 20 555-0
Fresenius Kabi Norge AS	Dexmedetomidine Kabi	Norway.RA@fresenius-kabi.com	+47 22 58 80 00
KALCEKS JSC	Dexmedetomidine Kalceks	kalceks@kalceks.lv	+371 67083320
Viatrix AS	Dexmedetomidine Mylan	Pv.norway@viatrix.com	+47 66753300
Orion Pharma AS	Dexdor	medinfo@orionpharma.com	+ 47 4000 4210
Altan Pharma Limited.	Dexmedetomidine Altan	farmacovigilancia@altanpharma.com	+34 682 780 469

På vegne av de ovennevnte selskapene,



Mikael Sörberg
MD, Ph.D
Medical Director Region Scandinavia
Orion Pharma AB

Referanser

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.