

14-06-22

Dexmedetomidin: Ökad risk för mortalitet hos intensivvårdspatienter ≤ 65 år

Till hälso- och sjukvårdspersonal,

I samråd med Europeiska läkemedelsmyndigheten och Läkemedelsverket vill innehavarna av försäljningstillstånd för läkemedel innehållande dexmedetomidin informera om följande:

Sammanfattning

- **SPICE III-studien var en randomiserad klinisk studie som jämförde effekten av sedering med dexmedetomidin på mortalitet oavsett orsak ("*all-cause mortality*") med effekten av vanlig standardbehandling hos 3904 mekaniskt ventilerade, kritiskt sjuka, vuxna intensivvårdspatienter.**
- **Dexmedetomidin associerades med en ökad risk för mortalitet i åldersgruppen ≤ 65 år jämfört med alternativa sedativa läkemedel (oddskvot 1,26; 95 % kredibilitetsintervall (CrI) 1,02 till 1,56).**
- **Denna heterogenitet avseende effekten på mortalitet baserat på ålder var tydligast hos patienter som var inlagda av andra orsaker än postoperativ vård, och ökade med ökad APACHE II-poäng och sjunkande ålder. Mekanismen är inte känd.**
- **Dessa fynd bör vägas mot den förväntade kliniska nyttan av dexmedetomidin jämfört med alternativa sedativa läkemedel hos yngre patienter.**
- **Produktinformationen för läkemedel innehållande dexmedetomidin uppdateras med en varning som beskriver evidens och riskfaktorer för ökad risk för mortalitet hos intensivvårdspatienter ≤ 65 år.**

Bakgrund till säkerhetsproblemet

Läkemedel som innehåller dexmedetomidin är indicerade för:

- sedering av vuxna intensivvårdspatienter vilka behöver en sederingsnivå som inte är djupare än att de kan väckas av verbal stimulans (motsvarande Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) 0 till -3)
- sedering av icke-intuberade vuxna patienter före och/eller under diagnostiska eller kirurgiska ingrepp som kräver sedering, d.v.s. procedurrelaterad/vaken sedering.

Den akademiska SPICE III-studien inkluderade 4000 intensivvårdspatienter som behövde mekanisk ventilation. Dessa randomiserades till sedering med antingen dexmedetomidin som primär sedering eller standardbehandling (propofol, midazolam). Även om önskad sederingsnivå var lätt sedering (RASS -2 till +1) var djupare sederingsnivåer (RASS -4 och -5) också tillåtna. Administreringen av dexmedetomidin fortsatte enligt kliniskt behov i upp till 28 dagar efter randomisering.¹

Sammanlagt inkluderades 3904 patienter i en intention-to-treat-analys. Resultaten visas nedan i tabell 1. Studien visade sammantaget i hela studiepopulationen ingen skillnad

avseende total mortalitet efter 90 dagar mellan dexmedetomidin gruppen och gruppen som fick standardbehandling (propofol, midazolam). Medianåldern för patienterna inkluderade i analysen var 63,7 år.¹

I efterföljande analyser har en heterogenitet i behandlingseffekten med dexmedetomidin identifierats.² En ökad risk för mortalitet vid 90 dagar (oddskvot 1,26 [95 % CrI 1,02-1,56]) observerades hos patienter ≤ 65 år. Även om mekanismen fortfarande är okänd, var heterogeniteten avseende effekt på mortalitet baserat på ålder tydligast hos patienter som var inlagda av andra orsaker än postoperativ vård och ökade med ökad APACHE II-poäng och med sjunkande ålder.

Tabell 1: 90 dagars mortalitet

	Dexmedetomidin n/totalt (%)	Standardbehandling n/totalt (%)
Totalt	566/1948 (29,1)	569/1956 (29,1)
Subgrupp enligt ålder		
≤ medianålder 63,7 år	219/976 (22,4)	176/975 (18,1)
> medianålder 63,7 år	347/972 (35,7)	393/981 (40,1)

Produktinformationen för läkemedel innehållande dexmedetomidin uppdateras med en varning som beskriver ökad risk för mortalitet hos intensivvårdspatienter ≤ 65 år.

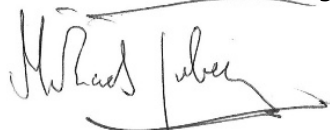
Rapportering av biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal ska i enlighet med gällande nationella föreskrifter rapportera misstänkta biverkningar av läkemedel till Läkemedelsverket (elektronisk blankett och instruktioner finns på www.lakemedelsverket.se).

Kontaktuppgifter till företag

Läkemedlets namn	Produktnamn	Företag	Kontaktuppgifter företag
Accord Healthcare AB	Dexmedetomidine Accord	sweden@accord-healthcare.com	08 624 00 25
B. Braun Medical AB	Dexmedetomidine B. Braun	info.sverige@bbraun.com	08 634 34 00
Baxter Holding B.V.	Dexmedetomidine Baxter	medinfo_nordic@baxter.com	+44 (0) 1635 206 345
Orion Pharma AB	Dexdor	medinfo@orionpharma.com	08-623 64 40
EVER Valinject GmbH	Dexmedetomidine EVER Pharma	drugsafety@everpharma.com	+43 7665 20 555-0
Fresenius Kabi AB	Dexmedetomidine Kabi	medinfo.sverige@fresenius-kabi.com	020-116 68 44
KALCEKS JSC	Dexmedetomidine Kalceks	kalceks@kalceks.lv	+371 67083320
Mylan AB (a Viatris company)	Dexmedetomidine Mylan	info.sweden@viatris.com	08 555 227 50
Teva Sweden AB	Dexmedetomidine Teva	info@teva.se	042 12-11 00
Altan Pharma Limited.	Dexmedetomidine Altan	farmacovigilancia@altanpharma.com	+34 682 780 469

På ovanstående företags vägnar,



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

Referenser

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.