

16.6.2022

Dexmedetomidin: Ökad risk för mortalitet hos intensivvårdspatienter ≤ 65 år

Till hälso- och sjukvårdspersonal,

I samråd med Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet (Fimea) 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 3 904 kritiskt sjuka, vuxna ventilerade intensivvårdspatienter.**
- **Dexmedetomidin associerades med en ökad risk för mortalitet i åldersgruppen ≤ 65 år jämfört med alternativa sedativa läkemedel (oddskvot 1,26; 95 % trovärdighetsintervall (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 sjunkade 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 håller på att 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 akademisponrade SPICE III-studien inkluderade 4 000 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 var 3 904 patienter inkluderade i en intention-to-treat-analys. Resultaten visas nedan i tabell 1. Studien visade ingen skillnad avseende total mortalitet efter 90 dagar mellan dexmedetomidingruppen 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	566/1 948 (29,1)	569/1 956 (29,1)
Undergrupp 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 kommer att 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 uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Fimea:

webplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

Produktnamn och tillverknings-satsnummer skall anges.

Kontaktuppgifter till företag

Läkemedlets namn	Produktnamn	Kontaktuppgifter företag
Orion Corporation	Dexdor	@: medicalquestions@orionpharma.com tel. 010 4261
Mylan AB	Dexmedetomidine Mylan	@: infofi@viatris.com tel. 020 720 955

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.