

16. juni 2022

Dexmedetomidin: Øget mortalitetsrisiko hos patienter ≤ 65 år på intensivafdeling

Kære sundhedspersonale

Indehaverne af markedsføringstilladelserne for produkter indeholdende dexmedetomidin vil efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Lægemiddelstyrelsen gerne informere dig om følgende:

Resumé

- **SPICE III-studiet var et randomiseret klinisk studie, der sammenlignede effekten af sedation med dexmedetomidin på all-cause mortalitet med effekten af standardbehandling hos 3904 kritisk syge voksne patienter i respiratorbehandling på intensivafdeling.**
- **Dexmedetomidin var forbundet med en øget mortalitetsrisiko i aldersgruppen ≤ 65 år sammenlignet med alternative sedativa (odds ratio 1,26; 95 % troværdighedsinterval (CrI) 1,02 til 1,56).**
- **Denne forskel i effekt på mortaliteten i forhold til alder var mest fremtrædende hos patienter, der var indlagt af andre årsager end for postoperativ behandling, og blev forøget med stigende APACHE II-score og faldende alder. Mekanismen er ukendt.**
- **Disse fund bør opvejes mod den forventede kliniske fordel ved dexmedetomidin sammenlignet med alternative sedativa hos yngre patienter.**
- **Produktinformationen for produkter indeholdende dexmedetomidin bliver opdateret med en advarsel, som beskriver evidensen og risikofaktorer for øget mortalitetsrisiko hos patienter ≤ 65 år på intensivafdeling.**

Baggrund for sikkerhedsinformationen

Produkter, der indeholder dexmedetomidin, er indiceret til:

- sedation af voksne patienter på intensivafdeling, der har behov for et sedationsniveau, der ikke er dybere end opvågning ved verbal stimulering (svarende til Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) 0 til -3).
- sedation af ikke-intuberede voksne patienter før og/eller under diagnostiske eller kirurgiske indgreb, hvor sedation er nødvendig, det vil sige vågen sedation.

Det akademisk-sponsorerede SPICE III-studie omfattede 4000 patienter med behov for respiratorbehandling på intensivafdeling. Patienterne blev randomiseret til

sedation med enten dexmedetomidin som det primære sedativa eller med standardbehandling (propofol, midazolam). Selvom målområdet for sedation var let sedering (RASS -2 til +1), var dybere sedationsniveauer (RASS -4 og -5) også tilladt. Administrationen af dexmedetomidin blev opretholdt så længe det var klinisk påkrævet i op til 28 dage efter randomiseringen.¹

Sammenlagt blev 3904 patienter inkluderet i en intention-to-treat analyse. Resultaterne er vist i tabel 1 nedenfor. Studiet viste ingen forskel i den samlede 90-dages mortalitet mellem gruppen, der fik dexmedetomidin, og gruppen, der fik standardbehandling (propofol, midazolam). Medianalderen for patienterne i analysen var 63,7 år.¹

I efterfølgende analyser er der blevet påvist en forskel i dexmedetomidins behandlingseffekt.² Der blev observeret en øget risiko for 90-dages mortalitet (odds ratio 1,26 [95 % CrI 1,02-1,56]) blandt patienter, der var ≤ 65 år. Selvom mekanismen stadig er uklar, var forskellen i effekt på mortaliteten i forhold til alder mest fremtrædende hos patienter, der var indlagt af andre årsager end for postoperativ behandling, og blev forøget med stigende APACHE II-score og faldende alder.

Tabel 1: 90-dages mortalitet

	Dexmedetomidin n/total (%)	Standardbehandling n/total (%)
Total	566/1948 (29,1)	569/1956 (29,1)
Undergruppe pr. alder		
≤ medianalder 63,7 år	219/976 (22,4)	176/975 (18,1)
> medianalder 63,7 år	347/972 (35,7)	393/981 (40,1)

Produktinformationen for produkter indeholdende dexmedetomidin bliver opdateret med en advarsel, som beskriver den øgede mortalitetsrisiko hos patienter ≤ 65 år på intensivafdeling.

Indberetning af bivirkninger

Indberetning af formodede bivirkninger er vigtigt. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

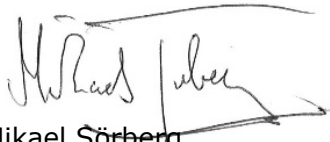
Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
Telefon: +45 44 88 95 95

Angiv venligst produktets navn og batchnummer.

Virksomhedernes kontaktoplysninger

Virksomhed	Produktnavn	kontaktoplysninger	Telefon
Accord Healthcare AB	Dexmedetomidine Accord	denmark@accord-healthcare.com	+46 8 624 00 25
B. Braun Medical A/S	Dexmedetomidine B. Braun	kundeservice-dk@bbraun.com	+45 33 31 31 41
EVER Valinject GmbH	Dexmedetomidin EVER	drugsafety@everpharma.com	+43 7665 20 555-0
Orion Pharma A/S	Dexdor	medinfo@orionpharma.com	08-623 64 40
Fresenius Kabi Danmark	Dexmedetomidine "Kabi"	info-dk@fresenius-kabi.com	+45 33 18 16 00
KALCEKS JSC	Dexmedetomidin "Kalceks"	kalceks@kalceks.lv	+371 67083320
Mylan AB (a Viatis company)	Dexmedetomidin "Mylan"	infodk@viatis.com	+45 28 11 69 32
Teva Denmark A/S	Dexmedetomidine "Teva"	info@tevapharm.dk	+ 45 44 98 55 11
Baxter Holding B.V.	Dexmedetomidine Baxter	medinfo_nordic@baxter.com	+44 (0)1635 206 345

På vegne af ovennævnte virksomheder



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

Referencer

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.