

Datum:16.6.2022

Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce

Deksmedetomidin: povečano tveganje za umrljivost pri bolnikih v enotah intenzivne nege, starih 65 let ali manj

Spoštovani!

V dogovoru z Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) vas imetniki dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo deksmedetomidin, želijo obvestiti o naslednjem:

Povzetek

- **Študija SPICE III je randomizirano klinično preskušanje, v katerem so primerjali učinek sedacije z deksmedetomidinom na umrljivost zaradi vseh vzrokov (smrti zaradi kateregakoli vzroka) z »običajno standardno oskrbo« pri 3.904 kritično bolnih odraslih bolnikih v enotah intenzivne nege, ki so potrebovali mehansko ventilacijo.**
- **Deksmedetomidin je bil, v primerjavi z drugimi sedativi, povezan s povečanim tveganjem za umrljivost v starostni skupini 65 let ali manj (razmerje obetov 1,26; 95 % verodostojen interval 1,02 do 1,56).**
- **Glede na starost je bila ta heterogenost učinka na umrljivost najbolj izrazita pri bolnikih, ki so bili v bolnišnico sprejeti iz drugih razlogov, kot pa oskrba po operaciji. Heterogenost učinka se je povečevala z naraščanjem seštevka APACHE II in z zmanjševanjem starosti. Mehanizem ni znan.**
- **Te ugotovitve je treba pretehtati glede na pričakovano klinično korist deksmedetomidina v primerjavi z drugimi sedativi pri mlajših bolnikih.**
- **Informacije o zdravilih, ki vsebujejo deksmedetomidin, bodo posodobljene z opozorilom, ki opisuje dokaze in dejavnike tveganja za povečano tveganje za umrljivost pri bolnikih na enotah intenzivne nege, starih 65 let ali manj.**

Dodatne informacije glede varnosti

Zdravila, ki vsebujejo deksmedetomidin, so indicirana za:

- sedacijo na enotah za intenzivno nego pri odraslih bolnikih, ki potrebujejo stopnjo sedacije največ do ravni, ko se zbujanje bolnika še da doseči z verbalno stimulacijo (kar ustreza Richmondovi lestvici agitacije-sedacije (RASS) 0 do -3).
- sedacijo neintubiranih odraslih bolnikov pred in/ali med diagnostičnimi ali kirurškimi posegi, ki zahtevajo sedacijo, t.i. proceduralno sedacijo/sedacijo pri ohranjeni zavesti.

V študijo SPICE III, ki jo je sponzorirala akademija, je bilo vključenih 4.000 bolnikov na enotah intenzivne nege, ki so potrebovali mehansko ventilacijo. Ti bolniki so bili naključno razporejeni tako,

da so prejeli sedacijo z deksmedetomidinom, kot primarni sedativ, ali s standardno oskrbo (propofol, midazolam). Čeprav je bil ciljni razpon sedacije blaga sedacija (RASS -2 do +1), so bile dovoljene tudi globlje stopnje sedacije (RASS -4 in -5). Dajanje deksmedetomidina se je nadaljevalo, kot je bilo klinično potrebno, do 28 dni po randomizaciji.¹

Skupaj je bilo v analizo z namenom zdravljenja vključenih 3.904 bolnikov. Rezultati so prikazani v spodnji Preglednici 1. Študija ni pokazala razlik v skupni 90-dnevni umrljivosti med skupino, ki je prejela deksmedetomidin in skupino z običajno oskrbo (propofol, midazolam). Mediana starosti bolnikov, vključenih v analizo, je bila 63,7 let.¹

V nadaljnjih analizah je bila ugotovljena heterogenost učinka zdravljenja z deksmedetomidinom.² Pri bolnikih starih 65 let ali manj, so opazili povečano tveganje za umrljivost v 90 dneh (razmerje obetov 1,26 [95 % CrI 1,02-1,56]). Čeprav mehanizem še ni jasen, je bila heterogenost učinka na umrljivost zaradi starosti najbolj izrazita pri bolnikih, ki so bili sprejeti iz drugih razlogov, kot pa oskrba po operaciji. Heterogenost učinka se je povečevala z naraščanjem seštevka APACHE II in z zmanjševanjem starosti.

Preglednica 1: smrtnost v 90 dneh

	deksmedetomidin n/skupno (%)	običajna oskrba n/skupno (%)
skupno	566/1948 (29,1)	569/1956 (29,1)
podskupina po starosti		
≤ mediana starosti 63,7 let	219/976 (22,4)	176/975 (18,1)
> mediana starosti 63,7 let	347/972 (35,7)	393/981 (40,1)

Informacije o zdravilih, ki vsebujejo deksmedetomidin, bodo posodobljene z opozorilom, ki opisuje povečano tveganje za umrljivost pri bolnikih na enotah intenzivne nege, starih 65 let ali manj.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zdravili, ki vsebujejo deksmedetomidin, poročate Nacionalnemu centru za farmakovigilanco prek spletnega obrazca ali na drug način naveden na spletni strani JAZMP (www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/).

Vsa neposredna obvestila za zdravstvene delavce so tudi objavljena na spletni strani JAZMP (<https://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/obvestila-za-zdravstvene-delavce/neposredna-obvestila-za-zdravstvene-delavce/>).

Kontaktne podatke imetnikov dovoljenj za promet z zdravili

Če imate dodatna vprašanja ali želite več informacij, vas prosimo, da se obrnete na:

Ime zdravila	Imetnik DzP	Predstavniki imetnika DzP	Kontaktne podatke
Dexdor	Orion Corporation	SALUS, Veletrgovina, d.o.o.	vigilanca@salus.si +386 1 589 91 78

Deksmedetomidin EVER Pharma	EVER Valinject GmbH	LENIS farmacevtika d.o.o.	farmakovigilanca@lenis.si +386 1 235 07 20
Deksmedetomidin Kalceks	AS KALCEKS	Biomapas	meri.zlebnik@biomapas.com +386 41 527 918 janja.totter@biomapas.com +386 1 320 08 08
Deksmedetomidin Teva	Teva B.V.	Pliva Ljubljana, d.o.o.	safety.slovenia@tevapharm.com +386 1 589 03 90

S spoštovanjem,

Za podjetje SALUS, Veletrgovina, d.o.o. (predstavnik imetnika DzP Orion Corporation)

mag. Darja Lončar, l.r.

Vodja regulative in lokalna oseba odgovorna za farmakovigilanco

Za podjetje Lenis farmacevtika d.o.o. (predstavnik imetnika DzP Ever Valinject GmbH)

Mateja Gspan, l.r.

Regijski vodja farmakovigilance in odgovorna oseba za skladnost poslovanja

Za podjetje Pliva Ljubljana d.o.o. (predstavnik imetnika DzP Teva B.V.)

Sandra Lamešič, l.r.

Vodja za farmakovigilanco

Za podjetje Biomapas (predstavnik imetnika DzP AS Kalceks)

Meri Žlebnik, l.r.

Lokalna oseba odgovorna za farmakovigilanco

Reference

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.