

2022. június 01.

FONTOS GYÓGYSZERBIZTONSÁGI INFORMÁCIÓ

Dexmedetomidin: A mortalitás fokozott kockázata az intenzív osztályon (ICU) kezelt ≤65 éves betegeknél

Tisztelt Doktornő!/Tisztelt Doktor Úr!

A dexmedetomidint tartalmazó készítmények forgalomba hozatali engedélyeinek jogosultjai az Európai Gyógyszerügynökséggel és az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézettel egyetértve az alábbiakról szeretnék tájékoztatni Önt:

Összefoglalás

- **A SPICE III randomizált klinikai vizsgálatban a dexmedetomidinnel végzett szedáció bármely okból bekövetkező halálzásra gyakorolt hatásait hasonlították össze a „szokásos ellátás” hatásaival 3904 lélegeztetett, kritikus állapotú, intenzív ellátást igénylő felnőtt betegnél.**
- **A dexmedetomidin a ≤65 éves korcsoportban más szedatívumokkal összehasonlítva fokozta a mortalitás kockázatát (esélyhányados: 1,26; 95%-os hitelességi intervallum: 1,02–1,56).**
- **Az életkorral összefüggő halálzásai különbség a nem posztoperatív ellátás céljából felvett betegeknél volt a legjelentősebb. A mortalitási kockázat az APACHE II pontszámmal egyenesen arányosan, az életkorral fordítottan arányosan változott. A jelenéség mechanizmusa nem ismert.**
- **Fiatalabb betegeknél a mortalitás fokozott kockázatát mérlegelni kell a a dexmedetomidinnel várt klinikai előnyök tekintetében, összehasonlítva egyéb szedatívumokkal.**
- **A dexmedetomidint tartalmazó készítmények kísérőiratait kiegészítik a ≤65 éves életkorú, intenzív osztályon kezelt betegek mortalitásának fokozott kockázatára vonatkozó figyelmeztetéssel, mely ismerteti az ezzel kapcsolatos bizonyítékokat és kockázati tényezőket.**

A gyógyszerbiztonsági aggály háttere

A dexmedetomidint tartalmazó termékek javallatai:

- Intenzív osztályon kezelt, a verbális stimulációra ébreszthető állapotnál nem mélyebb (a Richmondféle agitációs-szedációs skálán [RASS] 0-tól–3-as értékű) szedációt igénylő felnőtt betegek szedációjára.
- Nem intubált felnőtt betegek szedációjára, szedációt, pl. éber szedációt igénylő diagnosztikai vagy sebészeti eljárás előtt és/vagy közben.

A független szponzorálású SPICE III vizsgálatba 4000 intenzív ellátásban részesülő, gépi lélegeztetett beteget vontak be, akiket véletlenszerűen **dexmedetomidinnel**, mint elsődleges szedatívummal vagy a szokásos ellátással (propofol, midazolám) kezeltek. A megcélzott szedációs tartomány az enyhe szedáció volt (RASS –2 és +1 között), de mélyebb szedációs szinteket (RASS –5 és –4) is megengedtek. A dexmedetomidin alkalmazását a klinikai szükségleteknek megfelelően a randomizálást követően legfeljebb 28 napig folytatták.¹

Összesen 3904 beteget vontak be egy intention-to-treat elemzésbe. Az eredményeket az 1. táblázat mutatja be alább. A vizsgálat összességében nem mutatott különbséget a 90 napos mortalitásban a dexmedetomidin és a szokásos ellátás (propofol, midazolám) csoportban. Az elemzésbe bevont betegek medián életkora 63,7 év volt.¹

Későbbi elemzésekben a dexmedetomidin kezelési hatásának heterogenitását azonosították.² A 90 napos mortalitás fokozott kockázatát (esélyhányados: 1,26 [95%-os CrI: 1,02–1,56]) figyelték meg a ≤ 65 éves életkorú betegeknél. A megfigyelés háttérében álló mechanizmus még nem ismert, de a mortalitásra gyakorolt hatás heterogenitása az életkor függvényében legjobban azon betegeknél volt megfigyelhető, akiket nem posztoperatív ellátás céljából vettek fel. A heterogenitás az APACHE II-pontszámmal egyenesen arányosan, az életkorral fordítottan arányosan változott.

1. táblázat: 90 napos mortalitás

	Dexmedetomidin n/összes (%)	Szokásos ellátás n/összes (%)
Összes	566/1948 (29,1)	569/1956 (29,1)
Életkor szerinti alcsoport		
A 63,7 év medián életkorral megegyező korúak és fiatalabbak	219/976 (22,4)	176/975 (18,1)
A 63,7 év medián életkornál idősebbek	347/972 (35,7)	393/981 (40,1)

A dexmedetomidint tartalmazó készítmények kísérőiratai olyan figyelmeztetéssel egészülnek ki, ami ismerteti a mortalitás fokozott kockázatát a ≤ 65 éves életkorú, intenzív osztályon kezelt betegeknél.

Felhívás mellékhatás bejelentésre

Lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az alábbi elérhetőségek valamelyikén keresztül: az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) www.ogyei.gov.hu honlapon megtalálható online bejelentő felületen keresztül (<https://mellekhatas.ogyei.gov.hu>) vagy a honlapról letölthető mellékhatás-bejelentő lapon. A feltételezett mellékhatásokat a forgalomba hozatali engedély jogosultjának is bejelentheti (ld. lenti táblázat), de kérjük, hogy bejelentését csak az egyik helyre juttassa el (vagy az OGYÉI-nek vagy a jogosultnak).

Hivatkozások

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.

Melléklet: Dexmedetomidin terméklista

Gyógyszerkészítmény neve	A forgalomba hozatali engedély jogosultja vagy annak képviselője	A forgalomba hozatali engedély jogosultjának vagy képviselőjének elérhetősége
Dexdor 100 mikrogramm/ml koncentrátum oldatos injekcióhoz	Orion Corporation	E-mail: pv-orion@emmes.com dnemeth@emmes.com Tel.: +36 70 386 2729
Dexmedetomidin HCl Teva 100 mikrogramm/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz	Teva B.V.	Teva Gyógyszergyár Zrt. Farmakovigilancia 4042 Debrecen, Pallagi út 13. Tel.: +36 52 515 012 Fax: +36 52 517 990 Mobil: +36 30 338 7466 E-mail: Safety.Hungary@teva.hu
Dexmedetomidine Kabi 100 mikrogramm/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz	Fresenius Kabi Hungary Kft.	Fresenius Kabi Hungary Kft. 1025 Budapest, Szépvölgyi út 6. III. em Tel.: +36-1-250-8371 E-mail: mellekhatas@fresenius-kabi.com
Dexmedetomidine Kalceks 100 mikrogramm/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz	AS KALCEKS	E-mail: csiktusnadi.kiss.gergely@faguspharma.hu Tel.: +36 30 411 9657
DEXMEDETOMIDIN EVER PHARMA 100 mikrogramm/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz	Ever Valinject GmbH	E-mail: Barbara.Koeth@everpharma.com Tel.: +43 664 8096 4432
Dexmedetomidine Accord 100 mikrogramm/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz	Accord Healthcare S.L.U.	Nincs forgalomban
DEXMEDETOMIDINE B. BRAUN 100 mikrogramm/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz	B. Braun Melsungen AG	Nincs forgalomban

Szívélyes üdvözlettel:



Dr. Horváth Judit
ügyvezető igazgató
Orion Pharma Kft.

ARMM-TEVA-2022/04