

15. lipnja 2022.

Pismo zdravstvenim radnicima o povećanom riziku od smrtnosti u bolesnika u dobi 65 godina i mlađih, vezano uz primjenu lijekova koji sadrže deksmedetomidin na jedinicama intenzivnog liječenja

Poštovani,

U suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA) nositelji odobrenja za stavljanje lijekova koji sadrže deksmedetomidin u promet žele Vas informirati o sljedećem:

Sažetak

- **U randomiziranom kliničkom ispitivanju pod nazivom SPICE III uspoređivao se učinak sedacije deksmedetomidinom sa smrtnošću od svih uzroka s učinkom „uobičajenog standarda skrbi“ u 3904 odrasla ventilirana kritično bolesna bolesnika s jedinica intenzivnog liječenja.**
- **Deksmedetomidin je bio povezan s povećanim rizikom od smrtnosti u dobnoj skupini ≤65 godina u usporedbi s drugim sedativima (omjer izgleda 1,26; 95%-tni interval pouzdanosti od 1,02 do 1,56).**
- **Uočena heterogenost učinka na smrtnost s obzirom na dob bila je najistaknutija u bolesnika koji su primljeni iz drugih razloga osim postoperativne skrbi, a povećavala se povećanjem rezultata APACHE II i smanjenjem dobi. Mehanizam nastanka ovog učinka nije poznat.**
- **U mlađih bolesnika potrebno je odvagnuti ove podatke, odnosno usporediti očekivanu kliničku korist deksmedetomidina s alternativnim sedativima.**
- **Informacije o lijeku za lijekove koji sadrže deksmedetomidin ažurirat će se uvrštavanjem upozorenja s opisom podataka i čimbenika rizika koji utječu na povećani rizik od smrtnosti u bolesnika na intenzivnom liječenju u dobi ≤65 godina.**

Dodatne informacije

Lijekovi koji sadrže deksmedetomidin indicirani su za:

- sedaciju odraslih bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja do razine ne dublje od one za buđenje verbalnom stimulacijom (što odgovara Richmondovoj skali agitacije i sedacije (RASS) od 0 do -3).
- sedaciju neintubiranih odraslih bolesnika prije i/ili tijekom dijagnostičkih ili kirurških zahvata koji zahtijevaju sedaciju, tj. proceduralnu/budnu sedaciju.

Ispitivanje SPICE III koje je sponzorirala akademska zajednica uključivalo je 4000 bolesnika na intenzivnom liječenju kojima je bila potrebna mehanička ventilacija, a koji su nasumično bili raspoređeni za primanje sedacije ili s deksmedetomidinom kao primarnim sedativom ili sa standardnom njegovom (propofolom, midazolomom). Iako je ciljani raspon sedacije bila lagana sedacija (RASS -2 do +1), dublje razine sedacije (RASS -4 i -5) također

su bile dopuštene. Primjena deksmedetomidina nastavljena je prema kliničkoj potrebi do 28 dana nakon randomizacije.¹

Ukupno su 3904 bolesnika uključena u analizu s namjerom liječenja. Rezultati su prikazani u Tablici 1 u nastavku. Ispitivanje nije pokazalo razliku u ukupnoj smrtnosti od 90 dana između skupine korisnika deksmedetomidina i uobičajene skupine bolesnika (propofol, midazolam). Medijan dobi bolesnika uključenih u analizu bio je 63,7 godina.¹

U kasnijim analizama utvrđena je heterogenost učinka deksmedetomidina na liječenje.² Povećan rizik od smrtnosti u razdoblju od 90 dana (omjer izgleda 1,26 [95%-tni interval pouzdanosti 1,02-1,56]) opažen je u bolesnika u dobi ≤65 godina. Iako mehanizam još nije jasan, heterogenost učinka na smrtnost s obzirom na dob bila je najistaknutija u bolesnika koji su primljeni iz drugih razloga osim postoperativne skrbi, a povećavala se s povećanjem rezultata APACHE II i smanjenjem dobi.

Tablica 1: 90-dnevna stopa smrtnosti

	Deksmedetomidin n/ukupno (%)	Uobičajena njega n/ukupno (%)
Ukupno	566/1948 (29,1)	569/1956 (29,1)
Podgrupa po dobi		
≤ medijan dobi 63,7 godina	219/976 (22,4)	176/975 (18,1)
> medijan dobi 63,7 godina	347/972 (35,7)	393/981 (40,1)


Informacije o lijeku za lijekove koji sadrže deksmedetomidin ažurirat će se uvrštavanjem upozorenja s opisom podataka i čimbenika rizika koji utječu na povećani rizik od smrtnosti u bolesnika na intenzivnom liječenju u dobi ≤65 godina.

Poziv na prijavljivanje nuspojava

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).

Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

Kontakt podaci nositelja odobrenja


Nositelj odobrenja/ predstavnik nositelja odobrenja u RH	Naziv lijeka	E-mail	Telefon/fax
EVER Valinject GmbH 	Deksmedetomidin EVER Pharma 100 mikrograma/ml koncentrat za otopinu za infuziju	drugsafety@c-nova.com	Tel: 01/ 2334 225 Fax: 01/ 2334 226

<p>AS Kalceks</p> 	<p>Deksmedetomidin Kalceks 100 mikrograma/ml koncentrat za otopinu za infuziju</p>	<p>quality@pharmacol.hr</p>	<p>Tel: 01/ 4852-947 Fax: 01/4839-978</p>
<p>Mylan Ireland Limited (a Viatrix company)</p> 	<p>Deksmedetomidin Mylan 100 mikrograma/ml koncentrat za otopinu za infuziju</p>	<p>pv.croatia@viatrix.com</p>	<p>Tel: 01/2350 599 Fax: 01/6170 869</p>
<p>Pliva Hrvatska d.o.o.</p> 	<p>Deksmedetomidin Pliva 100 mikrograma/ml koncentrat za otopinu za infuziju</p>	<p>Safety.Croatia@tevapharm.com</p>	<p>Tel: 01/372 0000 Fax: 01/3720 111</p>
<p>Orion Corporation</p> 	<p>Dexdor 100 mikrograma/ml koncentrat za otopinu za infuziju</p>	<p>farmakovigilancija@martifarm.com</p>	<p>Tel: 01/5588 297 Fax: 01/2420 860</p>
<p>Accord Healthcare S.L.U.</p> 	<p>Dexmedetomidine Accord 100 mikrograma/ml koncentrat za otopinu za infuziju</p>	<p>pharmacovigilance@pharmas.hr</p>	<p>Tel: 01/5509 375 Fax: 01/6285 222</p>

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.

S poštovanjem,



Eva Erdeljić, mag. pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za EVER Valinject GmbH



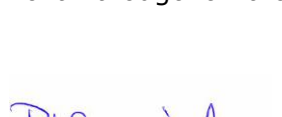
Mihaela Tkalec Kaiser, mag. pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za AS Kalceks



Ivo Markulin, dr. med.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Mylan Ireland Limited



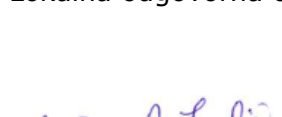
Petra Lazarić Bošnjak, mag. pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Pliva Hrvatska d.o.o.



Martina Diminić Smetiško, dr. dent. med.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Orion Corporation



Maša Mihalić, mag. pharm., univ. mag. pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Accord Healthcare S.L.U.

