

16/06/2022

Δεξμεδετομιδίνη: Αυξημένος κίνδυνος θνησιμότητας σε ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) ≤65 ετών

Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας,

Οι Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) για προϊόντα που περιέχουν δεξμεδετομιδίνη σε συμφωνία με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) και τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ) θα ήθελαν να σας ενημερώσουν για τα ακόλουθα:

Σύνοψη

- Η μελέτη **SPICE III** ήταν μια τυχαioποιημένη κλινική δοκιμή που συνέκρινε την επίδραση της καταστολής με δεξμεδετομιδίνη στη θνησιμότητα από κάθε αιτία, με την επίδραση του «συνηθισμένου προτύπου φροντίδας» σε 3904 ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας ενηλίκων με μηχανικό αερισμό σε κρίσιμη κατάσταση (ΜΕΘ).
- Η δεξμεδετομιδίνη συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας στην ηλικιακή ομάδα ≤65 ετών σε σύγκριση με εναλλακτικά ηρεμιστικά (λόγος πιθανοτήτων 1.26, διάστημα εμπιστοσύνης 95% 1.02 έως 1.56).
- Αυτή η ετερογένεια της επίδρασης στη θνησιμότητα σε σχέση με την ηλικία ήταν πιο έκδηλη σε ασθενείς που εισήχθησαν για λόγους εκτός της μετεγχειρητικής φροντίδας και αυξήθηκε με την αύξηση των βαθμολογιών στην κλίμακα APACHE II και με τη μείωση της ηλικίας. Ο μηχανισμός δεν είναι γνωστός.
- Αυτά τα ευρήματα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εκτίμηση του αναμενόμενου κλινικού οφέλους της δεξμεδετομιδίνης σε σύγκριση με εναλλακτικά ηρεμιστικά σε νεότερους ασθενείς.
- Οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν δεξμεδετομιδίνη ενημερώνονται με μια προειδοποιητική δήλωση που περιγράφει τα στοιχεία και τους παράγοντες κινδύνου σχετικά με τον αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας σε ασθενείς ΜΕΘ ηλικίας ≤65 ετών

Ιστορικό του ζητήματος ασφάλειας

Τα προϊόντα που περιέχουν δεξμεδετομιδίνη ενδείκνυνται για:

- Την καταστολή ενηλίκων ασθενών που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ (Μονάδα Εντατικής Θεραπείας), στους οποίους απαιτείται ένα επίπεδο καταστολής όχι βαθύτερο από την αφύπνιση σε απόκριση λεκτικών ερεθισμάτων (αντιστοιχεί στο 0 έως -3 της Κλίμακας Διέγερσης-Καταστολής του Richmond (RASS)).
- Την καταστολή μη διασωληνωμένων ενήλικων ασθενών πριν από και/ή κατά τη διάρκεια διαγνωστικών ή χειρουργικών πράξεων που απαιτούν καταστολή, π.χ. παρεμβατική/ενσυνείδητη καταστολή.

Στη μελέτη SPICE III που χρηματοδοτήθηκε από τον ακαδημαϊκό χώρο συμμετείχαν 4000 ασθενείς ΜΕΘ που χρειάζονταν μηχανικό αερισμό, οι οποίοι κατανεμήθηκαν τυχαία για να λάβουν καταστολή είτε με δεξμεδετομιδίνη ως κύριο ηρεμιστικό, είτε με τυπική φροντίδα (προποφόλη, μιδαζολάμη). Αν και το επιθυμητό εύρος καταστολής ήταν η ελαφριά καταστολή (RASS -2 έως +1), επιτρέπονταν επίσης βαθύτερα επίπεδα καταστολής (RASS -4 και -5). Η χορήγηση της δεξμεδετομιδίνης συνεχίστηκε όπως απαιτείται κλινικά για έως και 28 ημέρες μετά την τυχαιοποίηση.¹

Συνολικά, 3904 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν σε μια ανάλυση με πρόθεση θεραπείας. Τα αποτελέσματα φαίνονται παρακάτω στον Πίνακα 1. Η μελέτη δεν έδειξε διαφορά στη συνολική θνησιμότητα 90 ημερών μεταξύ της δεξμεδετομιδίνης και της ομάδας συνήθους φροντίδας (προποφόλη, μιδαζολάμη). Η διάμεση ηλικία των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση ήταν 63,7 έτη.¹

Σε μεταγενέστερες αναλύσεις, έχει εντοπιστεί μια ετερογένεια της θεραπευτικής επίδρασης της δεξμεδετομιδίνης.² Παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος θνησιμότητας 90 ημερών (λόγος πιθανοτήτων 1,26 [95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,02-1,56]) σε ασθενείς ηλικίας ≤65 ετών. Αν και ο μηχανισμός είναι ακόμη ασαφής, η ετερογένεια της επίδρασης της ηλικίας στη θνησιμότητα ήταν πιο εμφανής σε ασθενείς που εισήχθησαν για άλλους λόγους εκτός από τη μετεγχειρητική φροντίδα και αυξήθηκε με την αύξηση των βαθμολογιών στην κλίμακα APACHE II και με τη μείωση της ηλικίας.

Πίνακας 1: Θνησιμότητα 90 ημερών

	Δεξμεδετομιδίνη n/σύνολο (%)	Συνήθης φροντίδα n/σύνολο (%)
Σύνολο	566/1948 (29.1)	569/1956 (29.1)
Υποομάδα ανά ηλικία		
≤ διάμεση ηλικία 63,7 έτη	219/976 (22.4)	176/975 (18.1)
> διάμεση ηλικία 63,7 έτη	347/972 (35.7)	393/981 (40.1)

Οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν δεξμεδετομιδίνη ενημερώνονται με μια προειδοποιητική δήλωση που περιγράφει τον αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας σε ασθενείς ΜΕΘ ηλικίας ≤65 ετών.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών είναι σημαντική καθώς επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν τυχόν ύποπτες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς.

Υπενθυμίζεται ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση της δεξμεδετομιδίνης μπορούν να αναφέρονται σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αυθόρμητων αναφορών στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών, με την υποβολή της Κίτρινης Κάρτας με τους εξής τρόπους:

- Ηλεκτρονική υποβολή της Κίτρινης Κάρτας μέσω της ιστοσελίδας του ΕΟΦ <http://www.eof.gr/web/guest/yellowgeneral>

- Έντυπη μορφή, αποστολή μέσω ταχυδρομείου, ατελώς, στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ (Μεσογείων 284, 15562, Χολαργός) τηλέφωνο επικοινωνίας: 213 -2040380 ή 213-2040337.

Βιβλιογραφία

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.

Παράρτημα

Λίστα προϊόντων που περιέχουν δεξμεδετομιδίνη

Όνομα Προϊόντος	Εταιρεία	Στοιχεία επικοινωνίας της εταιρείας
Dexdor 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	ΚΑΚ: Orion Corporation Espoo Διανομέας: Orion Pharma Hellas	Orion Pharma Hellas (Διανομέας) Διεύθυνση: Λεωφόρος Ποσειδώνος 17, Άλιμος 17456, Αθήνα Τηλ: 210-9803355 Email:Thanassis.Panopoulos@orionpharma.com
Dexmedetomidine Accord 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	ΚΑΚ:Accord Healthcare S.L.U. Διανομέας: Win Medica S.A.	Win Medica A.E. (Διανομέας) Διεύθυνση:Οιδίποδος 1-3 & Παράδρομος Αττικής Οδού 33-35, Χαλάνδρι 15238, Αθήνα Τηλ: 210-7488821 Email:pharmacovigilance@winmedica.gr
Dexmedetomidine/ Baxter 100 μικρογραμμάρια/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	ΚΑΚ: Baxter Holding B.V. Διανομέας: Baxter (Hellas) ΕΠΕ	Baxter (Hellas) ΕΠΕ (Διανομέας) Διεύθυνση:Μαρίνου Αντύπα 47 & Ανάφης 14121 Νέο Ηράκλειο, Αττική Τηλ: 210-2880000 Email:Greece_SHS_Pharmacovigilance@baxter.com