

16 juni 2022



Belangrijke risico-informatie over dexmedetomidine: Verhoogd risico op sterfte bij IC-patiënten van ≤65 jaar bij behandeling met dexmedetomidine.

Geachte heer/mevrouw,

In overleg met het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) willen de vergunninghouders van medicijnen met dexmedetomidine u informeren over:

Samenvatting

- **Er is een verhoogd risico op sterfte bij patiënten ≤65 jaar op de Intensive Care (IC) afdeling bij behandeling met dexmedetomidine.**
- **Dit is aangetoond met de SPICE III-studie: een gerandomiseerde klinische studie bij 3904 ernstig zieke, volwassen IC-patiënten die beademing nodig hadden. Hierbij is het effect van sedatie met dexmedetomidine op sterfte door alle oorzaken vergeleken met het effect van sedatie na standaardzorg.**
- **Dexmedetomidine was geassocieerd met een verhoogd risico op sterfte in de leeftijdsgroep ≤65 jaar in vergelijking met alternatieve sedativa (odds ratio 1,26; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,02 tot 1,56)².**
- **De heterogeniteit van het effect van leeftijd op sterfte was het meest prominent bij patiënten die om andere redenen dan postoperatieve zorg waren opgenomen, en nam toe met stijgende APACHE II-scores en met afnemende leeftijd. Het mechanisme is niet bekend.**
- **Weeg deze bevindingen af tegen het verwachte klinische voordeel van dexmedetomidine in vergelijking met alternatieve sedativa bij jongere patiënten.**
- **De productinformatie van dexmedetomidine bevattende producten wordt aangepast met een waarschuwing waarin het bewijs en de risicofactoren worden beschreven voor een verhoogd risico op sterfte bij IC-patiënten van ≤65 jaar.**

Aanvullende informatie

Dexmedetomidine bevattende producten zijn geïndiceerd voor:

- sedatie van volwassen IC-patiënten bij wie het noodzakelijk is dat de diepte van het sedatieniveau het nog mogelijk maakt de patiënt met een verbale prikkel te wekken (overeenkomend met Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) 0 tot -3)
- sedatie van niet-geïntubeerde volwassen patiënten voorafgaand aan en/of tijdens diagnostische of chirurgische procedures die sedatie vereisen, d.w.z. procedurele/bewuste sedatie.

De SPICE III-studie is door de academische wereld gesponsord. Aan de SPICE III-studie namen 4000 IC-patiënten deel die mechanische beademing nodig hadden en die willekeurig sedatie met dexmedetomidine als primair sedativum of met standaardzorg (propofol, midazolam) toegewezen kregen. Hoewel lichte sedatie (RASS -2 tot +1) het doel was, waren diepere sedatieniveaus (RASS -4 en -5) ook toegestaan. De toediening van dexmedetomidine werd voortgezet zoals klinisch vereist tot 28 dagen na randomisatie.¹

In totaal werden 3904 patiënten in een intention-to-treat analyse opgenomen. De resultaten zijn in tabel 1 hieronder weergegeven. De studie toonde globaal geen verschil in 90-dagen sterfte tussen de dexmedetomidine-groep en de standaardzorg-groep. De mediane leeftijd van de patiënten in de analyse was 63,7 jaar.¹

In een vervolganalyse is heterogeniteit van het behandelingseffect van dexmedetomidine vastgesteld.² Een verhoogd risico op 90-dagen sterfte (odds ratio 1,26 [95% betrouwbaarheidsinterval 1,02-1,56]) werd waargenomen bij patiënten van ≤65 jaar. Hoewel het mechanisme nog onduidelijk is, was de heterogeniteit van het effect van leeftijd op de sterfte het meest prominent bij patiënten die om andere redenen dan postoperatieve zorg waren opgenomen, en nam toe met stijgende APACHE II-scores en met afnemende leeftijd.

Tabel 1: 90-dagen sterfte¹

	Dexmedetomidine n/totaal (%)	Standaardzorg n/totaal (%)
Totaal	566/1948 (29,1)	569/1956 (29,1)
Subgroep per leeftijd		
≤ mediaan leeftijd van 63,7 jaar	219/976 (22,4)	176/975 (18,1)
> mediaan leeftijd van 63,7 jaar	347/972 (35,7)	393/981 (40,1)

Melden van bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl.

Contactinformatie

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot dexmedetomidine, kunt u contact opnemen met de dienst voor Geneesmiddelenbewaking van de betrokken houders van een vergunning voor het in de handel brengen (zie bijlage hieronder).

Namens de betrokken vergunninghouders,

LE

Lokaal contactpersoon voor geneesmiddelenbewaking voor Orion Corporation

N.B.: Deze DHPC is verstuurd aan de volgende zorgverleners: Intensive care-specialisten, anesthesiologen, nationale professionele verenigingen/gezelschappen in de intensieve zorg/anesthesiologie en ziekenhuisapotheken (+i.o.)

Referenties

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.

Bijlage

Lijst van betrokken handelsvergunninghouders

Product naam	Bedrijf	Contactgegevens bedrijf
Dexdor 100 µg/ml	Orion Corporation	per.benelux@pharmalex.com +32 (0)15 28 74 18
Dexmedetomidine Accord 100 µg/ml	Accord Healthcare S.L.U SL	pvnl@accord-healthcare.com +31 (0)30 850 6014
Dexmedetomidine Altan 100 µg/ml Dexmedetomidine Altan 4 µg/ml	Altan Pharma Ltd.	phvig@infarama.be +32 479 42 32 97
Dexmedetomidine B. Braun 100 µg/ml	B. Braun Melsungen AG	quality- assurance.bnl@bbraun.com
Dexmedetomidine Baxter 100 µg/ml	Baxter B.V.	medinfo_nl@baxter.com Tel.: +31 (0) 30 2488 911
Dexmedetomidine Ever Pharma 100 µg/ml	Ever Valinject GmbH	drugsafety@everpharma.com +43 7665 20555
Dexmedetomidine Kabi 100 microgram/ml	Fresenius Kabi Nederland BV	Bene.vig@fresenius- kabi.com +32 (0)3 880 50 28
Dexmedetomidine Kalceks 100 µg/ml	Kalceks JSC	MS ms@productlife-group.com +420 22 491 0000
Dexmedetomidine Teva 100 µg/ml	Teva Nederland B.V.	customerservice@teva.nl 0800-0228400

