

Een rechtstreekse mededeling aan gezondheidszorgbeoefenaars (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) is een brief die naar gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's om hen te informeren over mogelijke risico's van bepaalde geneesmiddelen en over de maatregelen of aanbevelingen om deze risico's te beperken.

De bedoeling van deze brief is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk informeren om de gebruiksveiligheid van geneesmiddelen te verbeteren in het kader van het correct gebruik. De firma's moeten hun voorstel van DHPC vóór de verspreiding ter goedkeuring voorleggen aan de bevoegde autoriteiten.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers maar zijn ook toegankelijk voor het publiek. We raden patiënten aan hun arts of apotheker te raadplegen als ze vragen hebben over de DHPC.

2 juni 2022

## **Informatie verstrekt onder het gezag van het FAGG**

### **Rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars**

## **Dexmedetomidine: Verhoogd risico op mortaliteit bij patiënten van ≤65 jaar op de afdeling intensieve zorg (ICU)**

Beste gezondheidszorgbeoefenaars,

In samenspraak met het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA: European Medicines Agency) en het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) wensen de houders van de vergunning voor het in de handel brengen (VHB's) van dexmedetomidine bevattende geneesmiddelen u over het volgende te informeren:

### ***Samenvatting***

- **De SPICE III-studie was een gerandomiseerde klinische studie waarbij het effect van sedatie met dexmedetomidine op de mortaliteit van alle oorzaken werd vergeleken met het effect van de "gebruikelijke behandeling" bij 3904 ernstig zieke volwassen patiënten beademd op de afdeling intensieve zorg (ICU).**
- **Dexmedetomidine was geassocieerd met een verhoogd risico op mortaliteit in de leeftijdsgroep ≤65 jaar in vergelijking met alternatieve sedativa (odds ratio 1,26; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,02 tot 1,56).**
- **De heterogeniteit van het effect van leeftijd op de mortaliteit was het duidelijkst 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.**
- **Deze bevindingen moeten worden afgewogen tegen het verwachte klinische voordeel van dexmedetomidine in vergelijking met alternatieve sedativa bij jongere patiënten.**
- **De Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en de bijsluiter van dexmedetomidine bevattende geneesmiddelen worden momenteel bijgewerkt met een waarschuwing waarin de bewijzen en de risicofactoren worden beschreven die een verhoogd risico op mortaliteit bij patiënten van ≤65 jaar op de afdeling intensieve zorg ondersteunen.**

### ***Algemene informatie omtrent het veiligheidsprobleem***

Dexmedetomidine bevattende geneesmiddelen zijn geïndiceerd voor:

- sedatie van volwassen IZ-patiënten (Intensieve Zorgpatiënten) 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.

Aan de door de academische wereld gesponsorde SPICE III-studie namen 4000 IZ-patiënten deel die mechanische beademing nodig hadden en die willekeurig sedatie met dexmedetomidine als primair sedativum of met standaardbehandeling (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.<sup>1</sup>

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 de 90-dagen mortaliteit tussen de groep die dexmedetomidine toegediend kreeg en de groep die de standaardbehandeling (propofol, midazolam) toegediend kreeg. De mediane leeftijd van de in de analyse opgenomen patiënten was 63,7 jaar.<sup>1</sup>

In latere analyse is heterogeniteit van het behandelingseffect van dexmedetomidine vastgesteld.<sup>2</sup> Een verhoogd risico van de 90-dagen mortaliteit (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 mortaliteit het duidelijkst 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 mortaliteit

	Dexmedetomidine n/totaal (%)	Standaardbehandeling 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)

De Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en de bijsluiter van dexmedetomidine bevattende geneesmiddelen worden momenteel bijgewerkt met een waarschuwing voor een verhoogd risico op mortaliteit bij IZ-patiënten van ≤65 jaar.

### **Melding van bijwerkingen**

Het is belangrijk om vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de batenrisicoverhouding van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen en ook mogelijke medicatiefouten, geassocieerd met het gebruik van dexmedetomidine te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan bij voorkeur online gebeuren via [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) of anders via de "papieren meldingsfiche" die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, [www.fagg.be](http://www.fagg.be). De ingevulde meldingsfiche kan per post verzonden worden naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Galileelaan 5/03 – 1210 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

Bijwerkingen en ook mogelijke medicatiefouten, geassocieerd met het gebruik van dexmedetomidine kunnen ook worden gemeld aan de dienst voor Geneesmiddelenbewaking van de betrokken houders van een vergunning voor het in de handel brengen (zie 'Vraag voor bijkomende informatie' hieronder).

## Vraag voor bijkomende informatie

Informatie verstrekt onder het gezag van het FAGG in samenwerking met de houders van een vergunning voor het in de handel brengen. Als u vragen heeft of bijkomende informatie wenst, kunt u contact opnemen met de dienst voor Geneesmiddelenbewaking van de betrokken houders van een vergunning voor het in de handel brengen:

Product naam	Bedrijf	Contactgegevens bedrijf
Dexdor 100 µg/ml	Orion Corporation	<a href="mailto:per.benelux@pharmalex.com">per.benelux@pharmalex.com</a> +32 (0)15 28 74 18
Dexmedetomidine Accord 100 µg/ml	Accord Healthcare S.L.U SL	<a href="mailto:belgium@accord-healthcare.com">belgium@accord-healthcare.com</a> +32 (0)51/79 40 12
Dexmedetomidine B. Braun 100 µg/ml	B. Braun Melsungen AG	<a href="mailto:quality-assurance.bnl@bbraun.com">quality-assurance.bnl@bbraun.com</a>
Dexmedetomidine Ever Pharma 100 µg/ml	Ever Valinject GmbH	<a href="mailto:drugsafety@everpharma.com">drugsafety@everpharma.com</a> +43 7665 20555
Dexmedetomidine Kabi 100 microgram/ml	Fresenius Kabi NV	<a href="mailto:Bene.vig@fresenius-kabi.com">Bene.vig@fresenius-kabi.com</a> +32 (0)3 880 73 00
Dexmedetomidine Kalceks 100 µg/ml	Kalceks JSC	Mira Soucek <a href="mailto:msoucek@productlife-group.com">msoucek@productlife-group.com</a> +420 22 491 0000

Namens de betrokken vergunninghouders,

Ludwig Everaert

Lokaal contactpersoon voor geneesmiddelenbewaking voor Orion Corporation

## 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.