

ARTIKEL

Interacties tussen geneesmiddelen en alcohol

Interacties tussen geneesmiddelen en alcohol met potentieel ernstige gevolgen worden besproken. Sommige interacties kunnen belangrijk zijn bij elke inname van alcohol (bv. interferentie met de centrale effecten), andere zijn vooral belangrijk bij chronisch alcoholisme of excessief alcoholgebruik (bv. levertoxiciteit).

Het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium editie 2017

Lijst van tijdelijk onbeschikbare geneesmiddelen online beschikbaar bij het FAGG

RECENTE INFORMATIE: februari 2017



Nieuwe specialiteiten:

- trametinib



Geschrapte specialiteiten:

- cimetidine
- chlooramfenicol

GENEESMIDDELENBEWAKING

Direct werkende antivirale middelen tegen hepatitis C: advies van het EMA over recente signalen van ongewenste effecten

Deze maand in de Folia

Bij inname van geneesmiddelen zijn interacties een belangrijke oorzaak van ziektebelasting. Het blijft een moeilijke opgave om daarmee om te gaan. Enerzijds is de basisinformatie over mogelijke interacties dikwijls moeilijk te interpreteren in een concrete klinische situatie: zelfs als voor een interactie een duidelijk causaal verband aangetoond is, wat betekent dit voor mijn patiënt (dosis, comorbiditeit, interindividuele variabiliteit)? Anderzijds weet men dikwijls niet welke middelen (geneesmiddelen, voedingssupplementen, voedingsmiddelen, alcohol, roken...) de patiënt gebruikt. In het geval van interacties van geneesmiddelen met alcohol speelt zeker ook deze tweede bedenking een belangrijke rol. Daarom worden in deze Folia een aantal gegevens besproken die kunnen helpen om een mogelijke invloed van alcohol op geneesmiddelen te situeren in een klinische context.

Deze maand komt op de website www.bcfi.be de jaarlijkse grondige update van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium ter beschikking; de herwerkte gedrukte versie wordt vanaf mei verspreid. Dankzij dit jaarlijkse proces, gebaseerd op de medewerking van tal van experts, blijft dit Repertorium een betrouwbare gids voor alle professionelen die bij de farmacotherapie betrokken zijn. In deze Folia wordt aangegeven welke aanpassingen dit jaar onze speciale aandacht kregen.

Interacties tussen geneesmiddelen en alcohol

- **Interacties** tussen geneesmiddelen en alcohol met **potentieel ernstige gevolgen** worden in dit artikel besproken.

Het is belangrijk de patiënt te waarschuwen voor deze interacties.

- **Interacties** die belangrijk kunnen zijn **bij elke inname van alcohol** (occasioneel of chronisch) zijn onder andere: interferentie met de **centrale effecten** (o.a. versterkte sedatie bij inname van geneesmiddelen met sederend effect), een **“disulfiram-effect”**, en een verhoogd risico van **hypotensie** (o.a. met nitraten en antihypertensiva) en van **hypoglykemie** (met antidiabetica).

- **Interacties** die vooral belangrijk zijn **bij chronisch alcoholisme of excessief alcoholgebruik** zijn onder andere een verhoogd risico van **levertoxiciteit** (o.a. met methotrexaat en paracetamol) en van **gastro-intestinale bloedingen** (met acetylsalicylzuur en NSAID's). Bij chronisch alcoholgebruik is **enzyminductie** beschreven (met daling van de plasmaconcentratie van o.a. fenytoïne tot gevolg), maar eens leveraantasting is opgetreden kan de **afbraak** van geneesmiddelen in min of meerdere mate vertraagd zijn.

- Er bestaan **limieten voor “veilig” alcoholgebruik**, maar deze geven een **vals gevoel van veiligheid wanneer geneesmiddelen met sederend effect worden genomen**. Zo neemt het risico van ernstig trauma door verkeersaccidenten disproportioneel toe wanneer de bestuurder rijdt onder invloed van een combinatie van alcohol met een centraal deprimerend geneesmiddel.

Epidemiologisch onderzoek toont dat drinken van alcohol tijdens behandeling met een potentieel interagerend geneesmiddel frequent gebeurt, en dat er zich dus waarschijnlijk regelmatig interacties met klinisch belangrijke gevolgen voordoen.

Zie Alcoholism: Clinical and Experimental Research 2015;39:371-9 (doi:10.1111/acer.12633)

In dit artikel wordt getracht de belangrijkste interacties van alcohol met geneesmiddelen op te sommen, zonder daarbij exhaustief te zijn; interacties met drugs voor recreationeel gebruik komen niet aan bod.

1. Interacties die belangrijk kunnen zijn bij elke alcoholinname (occasioneel of chronisch)

1.1. Interferentie met de centrale effecten

- Meerdere geneesmiddelen kunnen, bij drinken van alcohol, het psychomotorisch functioneren verder verminderen (zie [Tabel 1](#)), meestal door een bijkomend sederend effect. Dit kan belangrijke gevolgen hebben bij het besturen van voertuigen en het bedienen van gevaarlijke machines. Er bestaan limieten voor de

wettelijk toegelaten alcoholbloedconcentraties bij het besturen van voertuigen, alsook grenswaarden voor wat beschouwd wordt als “veilig” en “risicovol” alcoholgebruik.

- De momenteel in België maximale wettelijk toegelaten alcoholconcentratie in het bloed bij een verkeerstest bedraagt 0,5 g/l (= 0,5 promille) voor niet-beroepschauffeurs, en 0,2 g/l (= 0,2 promille) voor beroepschauffeurs (situatie op 01/06/16).

- Voor het aantal eenheden alcohol per dag die gebruikt worden om de langetermijnrisico's van alcoholgebruik in te schatten (bv. misbruik en afhankelijkheid, leverlijden), verwijzen we naar een artikel in N Engl J Med [2005;352:597-607].

Het dient echter beklemtoond dat deze limieten en grenswaarden een vals gevoel van veiligheid geven wanneer ook geneesmiddelen met sederend effect worden genomen. Het risico van ernstig trauma door verkeersaccidenten neemt al toe van als er meer dan 0,1 g/l alcohol aanwezig is in het bloed, en dit risico neemt disproportioneel toe wanneer de bestuurder rijdt onder invloed van een combinatie van alcohol met een centraal deprimerend geneesmiddel.

Uit Europees onderzoek blijkt dat de combinatie van alcohol + een centraal deprimerend geneesmiddel het risico van een ernstig verkeersaccident (d.w.z. met ernstige verwondingen of met fatale afloop) zeer sterk doet toenemen, zelfs wanneer de ingenomen hoeveelheid alcohol niet erg uitgesproken is: relatief risico van 20 tot 200 ten opzichte van nuchter rijden. Dit is te vergelijken met het risico dat gezien wordt bij een alcoholconcentratie in het bloed van $\geq 1,2$ g/l (d.w.z. $\geq 1,2$ promille) zonder inname van centraal deprimerende geneesmiddelen. Ter vergelijking: het relatief risico van een ernstig verkeersaccident bij inname van alcohol alleen (dus zonder een centraal deprimerend geneesmiddel) ten opzichte van nuchter rijden bedraagt 1 tot 3 bij een alcoholconcentratie tussen 0,1 en 0,5 g/l (d.w.z. tussen 0,1 en 0,5 promille); 2 tot 10 bij een alcoholconcentratie tussen 0,5 en 0,8 g/l (d.w.z. tussen 0,5 en 0,8 promille), en 5 tot 30 bij een alcoholconcentratie tussen 0,8 en 1,2 g/l (d.w.z. tussen 0,8 en 1,2 promille). [Bron: Druid, final report, 2012; via www.druid-project.eu/Druid/EN/Dissemination/downloads_and_links/Final_Report.pdf]

- Methylfenidaat kan een vals gevoel geven van niet onder invloed te zijn van alcohol, maar het vermindert de toxische effecten van alcohol niet.

Tabel 1. Geneesmiddelen die bij drinken van alcohol het psychomotorisch functioneren verder kunnen verslechteren

- Geneesmiddelen met anticholinerg effect (zie [Inl.6.2.3. in Repertorium](#))
- Cardiovasculair stelsel
 - Centraal werkende antihypertensiva: clonidine, methyldopa, moxonidine
 - Piracetam

- Gastro-intestinaal stelsel
 - Gastroprokinetica: alizapride, metoclopramide
- Pijn en koorts
 - Narcotische analgetica
- Zenuwstelsel
 - Hypnotica, sedativa en anxiolytica: benzodiazepines, Z-producten
 - Antipsychotica
 - Antidepressiva met sederend effect (vooral amitriptyline, doxepine, imipramine, maprotiline, mianserine, mirtazapine, trazodon)
 - Centrale stimulantia: o.a. oxybaat
 - Guanfacine
 - Bupropion, varenicline
 - Levodopa en dopamine-agonisten
 - Anti-epileptica
 - Spierrelaxantia: baclofen, dantroleen, tizanidine, cannabis
 - Antimigrainemiddelen: flunarizine, methysergide
- Immuniteit
 - H₁-antihistaminica (vooral de sederende antihistaminica; de negatieve effecten van alcohol op het rijvermogen lijken minimaal beïnvloed door de weinig sederende antihistaminica)
- Varia: dapoxetine, isoniazide, thalidomide

1.2. Disulfiram-effect

- Disulfiram leidt bij inname van alcohol, door interferentie met het metabolisme van alcohol, tot een aantal onaangename reacties: o.a. flushing in het aangezicht, kloppende hoofdpijn, hartkloppingen, nausea en braken. Bij grote hoeveelheden alcohol kan een potentieel fatale cardiovasculaire collaps optreden. Deze reacties met alcohol kunnen zelfs tot 2 weken na de laatste inname van disulfiram optreden.
- Ook voor enkele andere geneesmiddelen zijn bij inname van alcohol disulfiram-achtige reacties beschreven: zie [Tabel 2](#). De incidentie van dergelijke reacties is laag, en de reacties zijn meestal niet ernstig.

Tabel 2. Geneesmiddelen met disulfiram-effect

- Disulfiram
- Nitro-imidazoolderivaten: metronidazol (risico lager maar niet uit te sluiten bij vaginaal gebruik), ornidazol, tinidazol
- Tacrolimus lokaal (zelden met pimecrolimus lokaal): bij

applicatie t.h.v. het aangezicht: verhoogd risico van flushing en erytheem in het aangezicht

1.3. Verhoogd risico van orthostatische hypotensie

Bepaalde geneesmiddelen verhogen bij inname van alcohol het risico van orthostatische hypotensie: zie [Tabel 3](#).

Tabel 3. Geneesmiddelen die bij inname van alcohol het risico van orthostatische hypotensie verhogen

- Antihypertensiva
- Levodopa en dopamine-agonisten
- Dapoxetine
- Fosfodiësterase-inhibitoren (avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil)
- Fenelzine
- Nitraten
- Olanzapine

1.4. Verhoogd risico van hypoglykemie

Alcohol kan hypoglykemie door antidiabetica verergeren, en maskeert daarenboven de symptomen van hypoglykemie. Diabetici moeten zich niet per se volledig onthouden van alcohol, maar op zijn minst wordt een gematigd gebruik aanbevolen. Alcoholinname op een nuchtere maag wordt bij diabetici afgeraden.

1.5. Verhoogd risico van convulsies (zie ook 2.3.)

Hoewel patiënten met epilepsie zich niet per se volledig moeten onthouden van alcohol, dient gewaarschuwd dat bij epilepsiepatiënten die 3 à 4 of meer eenheden alcohol drinken, het risico van convulsies kan zijn verhoogd, vooral 7 tot 48 uur na de laatste drink.

1.6. Diverse interacties

- Acitretine: de omzetting van acitretine naar etretinaat is meer uitgesproken bij inname van alcohol; etretinaat is nog teratogener dan acitretine, en heeft daarenboven een langere halfwaardetijd. Om bijkomende omzetting naar etretinaat te vermijden, moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd alcohol vermijden gedurende de behandeling met acitretine, alsook gedurende 2 maanden na stoppen van de behandeling. Sowiezo dient zwangerschap vermeden te worden gedurende de behandeling met acitretine, en tot 3 jaar na stoppen.
- Niclosamide: alcohol verhoogt de resorptie ervan, met verhoogd risico van ongewenste effecten (vooral gastro-intestinale reacties).
- Verapamil: bij drinken van alcohol kan de alcoholconcentratie in het bloed meer dan verwacht verhoogd zijn, en kan langer verhoogd blijven.
- Zoals het geval is met bepaalde kazen, bevatten

bepaalde bieren en wijnen voldoende tyramine om bij inname van fenelzine, een niet-selectieve MAO-inhibitor, ernstige hypertensieve crises uit te lokken. Het is evenwel moeilijk om een eenduidig advies te geven, o.a. door de variabele hoeveelheden tyramine binnen eenzelfde bier- of wijnsoort. Met moclobemide, een reversibele MAO-inhibitor, is het risico van interactie met tyramine veel lager dan met fenelzine, en interactie met tyraminerijke alcoholische dranken is onwaarschijnlijk. De MAO-B-inhibitoren rasagiline, safinamide en selegiline, gebruikt bij de ziekte van Parkinson, interageren niet met tyramine.

2. Interacties die vooral belangrijk zijn bij chronisch alcoholisme of excessief alcoholgebruik

2.1. Verhoogde levertoxiciteit

- Bij chronisch alcoholisme of excessief alcoholgebruik is met een aantal geneesmiddelen een verhoogd risico van levertoxiciteit beschreven: zie [Tabel 4](#). De gegevens zijn evenwel meestal beperkt en vooral gesteund op casuïstiek.
- Voor paracetamol dient bij patiënten met leverlijden - door bv. chronisch alcoholgebruik - de maximale dosis beperkt te worden tot 3 gram per dag; aangezien vasten en chronische ondervoeding het risico van levertoxiciteit verder verhogen, wordt bij patiënten < 50 kg met leverlijden de maximale dosis best beperkt tot 2 gram per dag. Tijdens de fase van alcoholontwenning, kan het risico van levertoxiciteit door paracetamol verhoogd zijn, en wordt liefst maximaal 2 gram per dag toegediend. Na een overdosis paracetamol is bij chronische alcoholinname het risico van levertoxiciteit nog verder verhoogd.

Tabel 4. Geneesmiddelen die potentieel levertoxisch zijn en waarbij chronisch alcoholisme of excessief alcoholgebruik de levertoxiciteit potentialiseert.

- Azathioprine
- Duloxetine
- Leflunomide
- Mefloquine
- Methotrexaat
- Methoxsaleen
- Paracetamol
- Teriflunomide
- Trabectedine
- Tuberculostatika: bedaquiline, isoniazide, pyrazinamide, rifampicine
- Vitamine A

2.2. Verhoogd risico van bloedingen

- Alcohol, acetylsalicylzuur en NSAID's hebben een additief schadelijk effect op de maagmucosa. Vooral bij chronisch alcoholisme of excessief alcoholgebruik is er een sterk verhoogd risico van gastro-intestinale bloedingen.
- Bij chronische, overmatige drinkers kunnen hoger dan verwachte doses vitamine K-antagonisten nodig zijn (waarschijnlijk door inductie van de afbraak in de lever). Bij patiënten met leverlijden die *binge*-drinken, zijn uitgesproken schommelingen in de INR beschreven; de verminderde synthese van de stollingsfactoren, dit ten gevolge van het leverlijden, kan hierbij een rol spelen. Bij afwezigheid van leverlijden lijkt beperkt of matig drinken het effect van de vitamine K-antagonisten niet te beïnvloeden.
- Het effect van alcohol op de effecten van de directe orale anticoagulantia (DOAC's) is niet onderzocht. Er werden geen verontrustende gegevens gevonden bij normaal alcoholgebruik. Bij chronisch of excessief alcoholgebruik, is een voorzichtige houding aangewezen.

2.3. Verhoogd risico van convulsies (zie ook 1.5.)

Plots stoppen van het alcoholgebruik bij patiënten met alcoholmisbruik- of afhankelijkheid kan leiden tot convulsies. Geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen (bv. bupropion; zie ook [Inl.6.2.8. in Repertorium](#)) kunnen dit risico verder verhogen.

2.4. Enzyminductie ten gevolge van chronisch overmatig alcoholgebruik


Eenzijds kan chronisch alcoholgebruik leiden tot enzyminductie; onder andere voor doxycycline, fenytoïne en vitamine K-antagonisten [zie ook [2.2.](#)] is een daling van de plasmaconcentraties beschreven, en dit is niet uit te sluiten met o.a. carbamazepine. Anderzijds kan, eens alcohol-geïnduceerde leveraantasting is opgetreden, de afbraak van geneesmiddelen vertraagd zijn, maar de graad daarvan is moeilijk voorspelbaar.

2.5. Diverse interacties

- Antihypertensiva: chronisch matig tot overmatig drinken verhoogt de bloeddruk, wat de werkzaamheid van antihypertensiva kan beïnvloeden.
- Metformine: excessief alcoholgebruik wordt beschouwd als een van de risicofactoren voor optreden van lactaatacidose tijdens metforminebehandeling.
- Cyproteron: excessief alcoholgebruik vermindert de anti-androgene effecten die bij de behandeling van hyperseksualiteit worden betracht.

Enkele commentaren

- In het algemeen is zowel de patiënt, de arts als de apotheker te weinig alert voor interacties met alcohol: waarschuwingen rond interacties met alcohol worden weinig beklemtoond, en de mate van alcoholgebruik komt maar zelden aan bod in een gesprek tussen arts en patiënt, of tussen apotheker en patiënt.
- Voor de in dit artikel vermelde geneesmiddelen is het



belangrijk de patiënt te waarschuwen voor potentieel gevaarlijke interacties met alcohol. Dit is zeker belangrijk bij het opstarten van de behandeling wanneer de individuele gevoeligheid voor bv. het sederend effect nog niet beoordeeld kan worden.

- Er moet gestreefd worden naar volledige alcoholabstinentie bij gebruik van sederende geneesmiddelen, zeker wanneer gepland wordt een taak uit te voeren die waakzaamheid vereist (zoals autorijden).
- Men moet erop bedacht zijn dat bij zware drinkers het plots stoppen van het alcoholgebruik kan leiden tot ontweningsverschijnselen die ernstig kunnen zijn en

behandeling noodzaken [zie “Geneesmiddelen bij alcoholmisbruik en alcoholafhankelijkheid. Deel 1: de alcoholontwenning” in Folia maart 2016].

- In hoeverre voor een individuele patiënt een potentiële interactie klinische gevolgen zal hebben, blijft moeilijk te voorspellen. Naast risicofactoren zoals hoge leeftijd, lever- of nierinsufficiëntie, speelt vanzelfsprekend ook de mate van alcoholgebruik een rol.

Belangrijke bronnen

- Stockley's Drug Interactions (elektronische versie), laatste maal geraadpleegd op 01/04/16.
- Commentaren Medicatiebewaking (editie 2014-2015, 29ste editie): de tabel over alcoholinteracties.

Het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium editie 2017

De **gedrukte versie** van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium editie 2017 wordt vanaf mei verspreid. Ze bevat de geneesmiddelen-specialiteiten gecommmercialiseerd in België op 15 januari 2017.

Voedingssupplementen en medische hulpmiddelen worden in principe niet vermeld in het Repertorium.

De **elektronische versie** van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium editie 2017 zal beschikbaar zijn op onze website vanaf 15 maart, samen met de update van de specialiteiten (bijgewerkt tot 15 maart 2017). Maandelijks worden de specialiteiten op de website, alsook op de smartphone/tablet-applicaties, geüpdatet. De smartphone/tablet-applicaties kunnen via App Store of Google Play Store gratis worden gedownload (zoeken op "bcfi" of "geneesmiddelenrepertorium").

Inhoudelijke wijzigingen

- De **inleidende teksten van alle hoofdstukken** werden, zoals elk jaar, geüpdatet, mede dankzij de hulp van talrijke experts. Meer uitleg over de motivatie en de inhoud van de rubrieken van de verschillende hoofdstukken is te vinden in de algemene Inleiding van het Repertorium (zie [Inl.2.](#)).
- De **contra-indicaties en de ongewenste effecten van de geneesmiddelen** uit de hoofdstukken 1 tot en met 6 werden systematisch herzien. Voor de contra-indicaties is *BNF (British National Formulary)* de belangrijkste bron. Voor de ongewenste effecten werd wat reeds vermeld was in het Repertorium, getoetst aan *Martindale*.
- Zoals elk jaar werden de **CYP- en P-gp-tabellen** geüpdatet. De klinisch meest relevante CYP- en P-gp-interacties zijn te verwachten met de vetgedrukte substraten, inhibitoren en inductoren. De **vetgedrukte substraten** hebben nu betrekking op een groter aantal geneesmiddelen dan in de vorige editie. Naast de geneesmiddelen met nauwe therapeutische marge (de aminoglycosiden, de antiaritmica, de anti-epileptica, clozapine, colchicine, digoxine en metildigoxine, de immunosuppressiva, levothyroxine, lithium, theofylline en de vitamine K-antagonisten) selecteerde het BCFI nu ook een aantal andere substraten die bij stijging van de plasmaconcentratie kunnen leiden tot potentieel levensbedreigende ongewenste effecten: de antitumorale geneesmiddelen, de opioïden, de DOAC's, de gliniden en de hypoglykemiërende sulfamiden. Zie ook [Inl.2](#) en [Inl.6.3](#).
- De **anticoagulantia (hoofdstuk 2.1.2.)** worden nu ingedeeld in orale anticoagulantia en parenterale anticoagulantia.
 - *Orale anticoagulantia*, met de vitamine K-antagonisten (acenocoumarol, fenprocoumon, warfarine) en de DOAC's (directe orale anticoagulantia: apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban).
 - *Parenterale anticoagulantia*, met de heparines (niet-gefractioneerde heparines, heparines met laag

moleculair gewicht), bivalirudine, fondaparinux, epoprostenol, proteïne C en antitrombine.

Andere wijzigingen

- Een **pdf-versie** van het Repertorium editie 2017 is beschikbaar via www.bcfi.be, door bovenaan in de navigatiebalk op "Downloads" te klikken.
- Vaak zijn op de BCFI-website (en de FAGG-website) de links naar **SKP en bijsluiter voor nieuwe specialiteiten** slechts na enige tijd beschikbaar. Waar mogelijk wordt deze tijdelijke leemte verholpen door voor de Europees vergunde geneesmiddelen een link te voorzien naar de SKP en bijsluiter op de site van het EMA (samen in één PDF). Dit wordt op de BCFI-website aangeduid met een "groene gelule" ter hoogte van de specialiteit (zie bv. [Abasaglar](#)).
- De **elektronische versie van het Repertorium** zal nog verder ontwikkeld worden, met bv. visualisering van tijdelijk onbeschikbare specialiteiten of uitbreiding van de specialiteiten voor hospitaalgebruik: hieraan wordt volop gewerkt. Daarnaast willen we ook de geneesmiddelencommentaren (zoals deze rond plaatsbepaling en patiëntveiligheid) met één klik opvraagbaar maken bij de specialiteiten zelf, zonder dat het nodig is om het repertorium te doorbladeren. Het doel is te komen tot bondige, relevante en snel opvraagbare informatie: bij een bepaalde specialiteit zal enkel de informatie weergegeven worden die relevant is voor deze specialiteit. We zijn volop bezig met de voorbereidingen van deze verbeteringen. Alle suggesties zijn uiteraard welkom.

Hoe een exemplaar van het Repertorium verkrijgen?

- Artsen, apothekers en tandartsen: voor de verzending wordt voor het postadres gebruik gemaakt van de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid; dit betekent dat het Repertorium enkel verstuurd wordt naar het domicilie-adres. Artsen, apothekers en tandartsen dienen geen postadreswijzigingen aan het BCFI te melden; deze wijzigingen worden ons doorgegeven door de Kruispuntbank.
- Studenten: de verdeling gebeurt via de verantwoordelijke afdeling van hun faculteit of (hoge)school (er worden geen afzonderlijke exemplaren naar studenten opgestuurd).
- Andere gezondheidswerkers: een exemplaar van het Repertorium kan op aanvraag (administratie@bcfi.be) toegestuurd worden. Bestellingen van meer dan 4 exemplaren dienen in Brussel te worden opgehaald (www.bcfi.be/nl/contact > "Administratief en technisch")

Lijst van tijdelijk onbeschikbare geneesmiddelen online beschikbaar bij het FAGG

Klik [hier](#) voor de lijst van tijdelijk onbeschikbare geneesmiddelen.

In het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium worden geneesmiddelen opgenomen die gecommmercialiseerd zijn in België en dus beschikbaar in de apotheek. Sommige van deze middelen zijn soms tijdelijk onbeschikbaar door bv. productieproblemen. Dit leidt in de praktijk soms tot problemen bij het voorschrijven en het afleveren van geneesmiddelen.

Sinds kort zijn vergunninghouders (voor het in de handel brengen) verplicht om onbeschikbaarheden van meer dan 14 dagen te melden aan het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG). De lijst van tijdelijk onbeschikbare geneesmiddelen waarvoor melding werd gedaan is online (https://www.afmps.be/nl/items-HOME/Onbeschikbaarheid_van_geneesmiddelen) te raadplegen op de website van het FAGG en wordt dagelijks bijgewerkt.

Het BCFI zal in de loop van de komende maanden deze informatie integreren in het online Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. Geneesmiddelen die tijdelijk onbeschikbaar zijn, zullen een aanduiding krijgen. Indien door de vergunninghouder een datum van vermoedelijke terugkeer werd gemeld, zal ook deze datum aangegeven worden.

Enkele commentaren

- De lijst met tijdelijk onbeschikbare geneesmiddelen is niet exhaustief. Onder andere in onderstaande gevallen

zal een geneesmiddel niet opgenomen zijn:

- In geval van een onbeschikbaarheid van minder dan 14 dagen.
- Bij een lokaal distributieprobleem in bepaalde apotheken omdat dit dan geen echte onbeschikbaarheid is.
- Als de vergunninghouder de tijdelijke onbeschikbaarheid niet heeft meegedeeld aan het FAGG, ondanks de verplichting.
- Omgekeerd kan een geneesmiddel dat vermeld wordt als onbeschikbaar na melding door de vergunninghouder, toch nog enige tijd beschikbaar zijn in sommige apotheken en groothandels omdat er nog een voorraad aanwezig is.
- De datum van vermoedelijke terugkeer is steeds indicatief, zoals medegedeeld door de vergunninghouder, die tracht een inschatting te maken van de duur van het probleem.
- Een geneesmiddel waarvoor geen alternatief op de markt is, kan soms worden ingevoerd uit het buitenland, mits bijkomende formaliteiten [zie [Folia september 2013](#)]. Deze procedure zal weliswaar te veel tijd in beslag nemen wanneer het geneesmiddel dringend dient te worden toegediend.



Nieuwe specialiteiten:

- trametinib



Geschrapte specialiteiten:

- cimetidine
- chlooramfenicol

▼: geneesmiddel met een nieuw actief bestanddeel of nieuw biologisch geneesmiddel, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd.

Nieuwe specialiteiten

trametinib

Trametinib (**Mekinist**▼; hoofdstuk 13.7.) is een proteïne-kinase-inhibitor, met als indicatie de behandeling van bepaalde gemetastaseerde of inoperabele melanomen. Het gaat om melanomen bij patiënten die drager zijn van de BRAFV600-mutatie (ongeveer 50% van deze patiënten). Trametinib remt de MEK-proteïnen, geactiveerd door het abnormale BRAF-proteïne; trametinib wordt gebruikt in monotherapie of in associatie met dabrafenib (een BRAF-proteïne-kinase-inhibitor). De voornaamste ongewenste effecten van trametinib zijn rash, diarree, lymfoedeem, cardiovasculaire en trombo-embolische stoornissen,

interstitiële longziekte, bloedingen, stoornissen ter hoogte van de retina. Trametinib is een substraat van P-gp. Trametinib in monotherapie werd niet vergeleken met de BRAF-proteïne-kinase-inhibitoren (dabrafenib, vemurafenib). Bij patiënten die nog geen behandeling kregen met een BRAF-proteïne-kinase-inhibitor leidde de associatie trametinib + dabrafenib tot een verlenging van de levensduur van 6 tot 8 maanden ten opzichte van een BRAF-proteïne-kinase-inhibitor alleen. Dit voordeel in termen van overleving moet echter afgewogen worden tegenover het verhoogde risico van soms zeer ernstige ongewenste effecten en de belangrijke meerkost van deze gecombineerde behandeling. Het gaat om een geneesmiddel voor hospitalair gebruik waarvan de kostprijs ongeveer 7.200 euro per maand bedraagt.

Geschrapte specialiteiten

cimetidine

De specialiteit **Cimetidine EG**® (hoofdstuk 3.1.1.1.) is uit de markt genomen en er zijn geen specialiteiten meer op basis van het H₂-antihistaminicum cimetidine. Vanwege de ongewenste effecten en het belangrijke risico van interacties was cimetidine geen eerste keuze bij de aanpak van gastro-duodenale ulcera en reflux-symptomen.

chlooramfenicol

De specialiteit **Chloramphenicol BePB**® in crème voor toepassing op de huid (hoofdstuk 15.1.2.1.) en oogzalf (hoofdstuk 16.1.2.) is uit de markt genomen. Er bestaat geen specialiteit meer op basis van chlooramfenicol voor dermatologisch gebruik. Chlooramfenicol is nog beschikbaar in de vorm van druppels voor oftalmologisch gebruik.

Direct werkende antivirale middelen tegen hepatitis C: advies van het EMA over recente signalen van ongewenste effecten

Afgelopen jaren zijn nieuwe antivirale moleculen voor de behandeling van chronische hepatitis C beschikbaar gekomen (o.a. daclatasvir, dasabuvir, elbasvir); ze worden "direct werkende antivirale middelen" genoemd omdat ze interfereren met specifieke processen in de virusrePLICatie [zie hoofdstuk 11.4.5. in het Repertorium, Folia september 2014 en Folia februari 2017]. Deze geneesmiddelen worden van dichtbij gevolgd om hun veiligheidsprofiel beter te documenteren. Het Europese Geneesmiddelenagentschap (EMA) gaf recent een advies rond volgende signalen van ongewenste effecten.

- **Risico van reactivatie van hepatitis B bij patiënten met chronische hepatitis B + hepatitis C-co-infectie.¹**

- Gevallen van reactivatie van hepatitis B, met soms ernstige gevolgen, zijn gerapporteerd bij patiënten met hepatitis B + hepatitis C-co-infectie behandeld volgens een schema op basis van direct werkende antivirale middelen zonder interferonen.
- Bij patiënten met hepatitis B + hepatitis C-co-infectie wordt het hepatitis B-virus vaak onderdrukt door het hepatitis C-virus. Dit aspect, samen met het feit dat direct werkende antivirale middelen een snelle daling van de hepatitis C-virus load induceren en dat zij zelf geen activiteit tegen hepatitis B hebben, zou de reactivatie van het hepatitis B-virus kunnen verklaren.
- De incidentie van hepatitis B-activatie is waarschijnlijk laag. Het EMA beveelt wel aan om alvorens een behandeling met direct werkende antivirale middelen te starten alle patiënten te screenen op hepatitis B-infectie. In geval van co-

infectie dienen de patiënten op een speciaal aangepaste wijze te worden gevolgd en behandeld. Hierop wordt in dit artikel niet dieper ingegaan gezien de aanpak behoort tot het domein van de specialist.

- **Risico van interactie met vitamine K-antagonisten.²**

Door hun effect op de leverfunctie kunnen direct werkende antivirale middelen bij patiënten behandeld met een vitamine K-antagonist, de INR op een onvoorspelbare manier beïnvloeden. De INR moet bij deze patiënten zeker van nabij worden gevolgd.

- **Momenteel geen bewijs van causaal verband met heroptreden van leverkanker.¹** Het EMA analyseerde de gegevens omtrent een signaal van vroegtijdig heroptreden van leverkanker bij behandeling met direct werkende antivirale middelen. Het EMA oordeelde dat de momenteel beschikbare gegevens niet toelaten een uitspraak te doen over een causaal verband. Meer gegevens zullen worden verzameld om het signaal beter te kunnen analyseren.

Het is nuttig vermoede ongewenste effecten te rapporteren bij het centrum voor Geneesmiddelenbewaking, dit online via www.gelefiche.be, of via de gele fiche (op verzoek verkrijgbaar via adversedrugreactions@afmps.be, of downloadbaar in pdf-formaat via de BCFI-website: www.bcfi.be > Downloads).

Referenties

¹ www.ema.europa.eu > Search documents > zoekterm: "direct-acting antivirals"

² www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2016/09/WC500212809.pdf

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent),
G. De Loof (Domus Medica) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Alle informatie en volledig colofon:

www.bcfi.be

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.