

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA FEBRUARI 2025

NIEUWS

Stopzetting valproaat siroop: opgelet voor doseerfouten bij overschakelen naar drinkbare oplossing

Valproaat *siroop* (Depakine®) verdwijnt binnenkort van de markt. Bij overschakelen naar valproaat *drinkbare oplossing* (hogere concentratie, ander doseerhulpmiddel) bestaat een risico van medicatiefouten. Hier lees je waar je op moet letten.

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

- tiotropium (Spiriva®)



Stopzettingen van commercialisatie

- gliquidon (Glurenorm®)
- Pseudo-efedrine + ibuprofen (Sinuphene®)

GENEESMIDDELENBEWAKING

Metamizol en risico van agranulocytose: aanpassing van de SKP

Agranulocytose, een bekend ongewenst effect van metamizol, kan fataal aflopen. De Europese gezondheidsinstanties hebben nieuwe maatregelen genomen om de waarschuwingen betreffende dit ongewenst effect in de SKP te versterken.

Stopzetting valproaat siroop: opgelet voor doseerfouten bij overschakelen naar drinkbare oplossing

Vanaf 31/03/2025 wordt valproaat *siroop* (**Depakine® siroop 300 mg/5 ml**) niet meer gecommmercialiseerd. Voor patiënten bij wie een orale vloeibare vorm noodzakelijk is (kinderen, maar ook (oudere) patiënten met slikproblemen), blijft valproaat wel beschikbaar als *drinkbare oplossing* (**Depakine® drank 300 mg/1 ml**).

Aangezien beide orale vloeibare vormen valproaat in een verschillende concentratie bevatten, bestaat er bij het overschakelen van *siroop* naar *drinkbare oplossing* een risico op medicatiefouten. De omschakeling moet met de nodige waakzaamheid gebeuren en de patiënt en zijn/haar omgeving moeten hierover duidelijk ingelicht worden.

Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) verspreidde hierover reeds een Flash VIG-news-bericht. De firma verzond ook al een DHPC-brief (te raadplegen op de website www.geneesmiddelenbank.be van het FAGG).

De belangrijkste aandachtspunten zijn:

- Depakine® *drank* bevat een **5 keer hogere concentratie** aan werkzame stoffen dan Depakine® *siroop*. De totale dagelijkse dosering (in milligram) en het aantal innames blijven dezelfde. Er zal dus per inname een kleiner volume *drinkbare oplossing* moeten worden toegediend dan men gewoon was met de *siroop*.
- Beide orale vloeibare vormen worden afgeleverd met een **verschillend doseerhulpmiddel** (gegradueerde maatbeker voor de *siroop*, gegradueerde doseerpipet voor de *drinkbare oplossing*). Enkel het in de verpakking meegeleverde doseerhulpmiddel mag gebruikt worden. De oude maatbekers, die bij de *siroop* werden meegeleverd, mogen niet gebruikt worden om de *drinkbare oplossing* te doseren; dit zou leiden tot overdosering.
- Artsen en apothekers moeten de patiënt goede instructies geven over de juiste dosering en toedieningswijze en hem/haar inlichten over tekenen van overdosis (slaperigheid, hypotonie, ademhalingsmoeilijkheden). Bij twijfel over de juiste dosering of bij tekenen van overdosis moet de patiënt zijn/haar arts of apotheker raadplegen.

Nieuwigheden geneesmiddelen februari 2025

Terugbetalingen


- tiotropium (Spiriva®)


Stopzettingen van commercialisatie

- gliquidon (Glurenorm®)
- pseudo-efedrine + ibuprofen (Sinuphene®)

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (onder andere geneesmiddelen die een nieuwe werkzame stof bevatten, biologische geneesmiddelen).

▼ : geneesmiddelen waarvoor de autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen afgeeft aanvullende procedures voor risicobeperking (*Risk Minimization Activities: RMA*) heeft opgelegd (zie Folia maart 2015), zoals educatief materiaal of brochures.

 contra-indicatie of dosisverlaging in het geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 en 15 ml/min/1,73 m²).

 contra-indicatie of dosisverlaging reeds bij matige nierinsufficiëntie (dus vanaf creatinineklaring van 60 ml/min/1,73 m² of lager), of bij nierinsufficiëntie zonder verdere vermelding van de ernst.

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van deze maand houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 31 januari op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van maart 2025.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 21 februari 2025 aangepast.

Terugbetalingen

tiotropium (Spiriva®)

Spiriva® (hoofdstuk 4.1.2.2, oplossing en poeder voor inhalatie) op basis van tiotropium, een langwerkend anticholinergicum (LAMA), wordt **niet langer terugbetaald** vanaf 1 februari 2025.

De specialiteit wordt vooral gebruikt in de onderhoudsbehandeling van COPD. In deze indicatie is er geen LAMA onder de vorm van inhalatieoplossing meer terugbetaald in b. Er is enkel nog terugbetaling in b voor tiotropium onder de vorm van inhalatiepoeder voor de specialiteit Tiotraxa®. De sterkte is echter lager dan die van Spiriva® onder de vorm van inhalatiepoeder (7 µg versus 10 µg tiotropium vrijgesteld per inhalatie). Andere LAMA's met COPD als indicatie worden wel nog terugbetaald in b (zie hoofdstuk 4.1.2.2, situatie op 1 februari 2025).

Spiriva onder de vorm van inhalatieoplossing wordt ook gebruikt als add-onbehandeling bij matige tot ernstige astma. Noch de specialiteit Tiotraxa® (tiotropium onder de vorm van inhalatiepoeder), noch de andere LAMA's in monotherapie hebben de indicatie astma. Bijgevolg is er geen enkele LAMA in monotherapie meer terugbetaald in de indicatie astma.

Voor de plaatsbepaling van de verschillende associaties, zie hoofdstuk 4.1. Astma en COPD>Plaatsbepaling.

Stopzettingen van commercialisatie

In deze rubriek worden de definitieve stopzettingen van commercialisatie vermeld. De betrokken specialiteiten worden niet meer vermeld in het Repertorium.

De lijst van de onbeschikbare geneesmiddelen kan worden geraadpleegd op de website van het FAGG-FarmaStatus.

gliquidon (Glurenorm®)

Gliquidon (Glurenorm®), een kortwerkend hypoglykemiërend sulfamide dat wordt gebruikt voor de behandeling van type 2-diabetes, wordt **niet meer gecommmercialiseerd**. Hypoglykemiërende sulfamiden zijn een optie wanneer behandeling met metformine onvoldoende effectief of gecontra-indiceerd is. Als alternatief zijn er (langwerkende) hypoglykemiërende sulfamiden beschikbaar, zie 5.1.3.

Hypoglykemiërende sulfamiden. Het is raadzaam **de bloedsuikerspiegel te controleren na een verandering in de behandeling**, om het risico op hypoglykemie te beperken.

Pseudo-efedrine + ibuprofen (Sinuphene®)

De associatie **pseudo-efedrine + ibuprofen** (Sinuphene®), gebruikt voor de behandeling van rinosinusitis, wordt **niet meer gecommmercialiseerd**. Ze werd gebruikt ondanks de **ongunstige risico-batenverhouding** (zie Folia maart 2024). Sinds november 2024 zijn de specialiteiten op basis van (pseudo-)efedrine voorschriftplichtig (zie Folia oktober 2024).

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Metamizol en risico van agranulocytose: aanpassing van de SKP

Metamizol is een analgeticum met een beperkte plaats vanwege de potentieel ernstige ongewenste effecten, zie Repertorium 8.2.3. Metamizol. Metamizol kan onder andere agranulocytose veroorzaken, zoals besproken in de Folia van februari 2024. De Europese gezondheidsinstanties hebben beslist de waarschuwingen over het risico op agranulocytose in de SKP te versterken.

Context

De afgelopen jaren is er gezocht naar nieuwe alternatieven voor NSAID's en opioïden vanwege hun contra-indicaties en potentiële risico's. Er is om die reden een hernieuwde belangstelling voor metamizol. Zoals we echter meldden in de Folia van februari 2024 kan metamizol in zeldzame gevallen agranulocytose veroorzaken. Agranulocytose kan optreden tijdens of kort na de behandeling en kan leiden tot ernstige of zelfs fatale infecties.

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft de gegevens met betrekking tot het risico op agranulocytose door metamizol opnieuw beoordeeld en heeft beslist om de waarschuwingen in de SKP te versterken.¹

Een DHPC (*Direct Healthcare Professional communication*) werd verstuurd naar de gezondheidszorgbeoefenaars.² De DHPC kan online geraadpleegd worden via de geneesmiddelenbank van het FAGG (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten).

Belangrijkste conclusies van het PRAC

- Het PRAC (het Europees geneesmiddelenbewakingscomité van het EMA) was van mening dat de bestaande waarschuwingen in de SKP moeten worden bijgewerkt om **gezondheidszorgbeoefenaars en patiënten meer bewust te maken van het risico op agranulocytose door metamizol**. De aanpassingen in de SKP zijn ook bedoeld om vroegtijdige detectie en diagnose te vergemakkelijken.
- Het PRAC beveelt gezondheidszorgbeoefenaars aan om **patiënten te waarschuwen voor het risico op agranulocytose en hen te wijzen op de symptomen die kunnen wijzen op agranulocytose**. Het gaat om: **koorts, koude rillingen, keelpijn, letsels ter hoogte van de slijmvliezen (met name in de mond, neus, keel en genitale en anale regio)**.² Patiënten moeten bij optreden van deze symptomen de behandeling met metamizol stoppen en onmiddellijk een arts raadplegen.
- Patiënten moeten alert blijven voor deze symptomen **tijdens de behandeling en ook kort na het staken ervan**. Agranulocytose kan inderdaad ook optreden na stoppen van metamizol.
- Als metamizol wordt genomen ter behandeling van koorts, kunnen bepaalde symptomen die wijzen op agranulocytose worden gemaskeerd. Ook antibiotica kunnen de symptomen van agranulocytose maskeren.²
- Wanneer agranulocytose wordt vermoed, moet een volledig bloedbeeld worden bepaald. De patiënt moet metamizol stoppen in afwachting van de resultaten. Als agranulocytose wordt bevestigd, mag metamizol niet opnieuw worden gestart.
- Metamizol is **gecontra-indiceerd** bij patiënten met een voorgeschiedenis van agranulocytose door metamizol, of door andere pyrazolonen of pyrazolidines [*n.v.d.r.: het gaat om fenylbutazon en fenazon, die al lang niet meer verkrijgbaar zijn als specialiteit, maar magistraal kunnen verwerkt worden. Hun plaats is echter zeer beperkt*]. Metamizol is ook gecontra-indiceerd bij patiënten met ziekten van het hematopoëtische systeem of patiënten met een verminderde beenmergfunctie.
- Bij patiënten die metamizol gebruiken en geen symptomen hebben die wijzen op agranulocytose moet niet routinematig een bloedbeeld te worden bepaald.²

Commentaren van het BCFI

- Hoewel de geneeskunde op zoek is naar nieuwe alternatieven voor NSAID's en opioïden, is metamizol voornamelijk onderzocht bij postoperatieve pijn, zie 8.2.3. Metamizol. Metamizol zou een alternatief

kunnen zijn voor NSAID's en opioïden bij dit type pijn.

- Gezondheidszorgbeoefenaars moeten zich echter bewust zijn van de mogelijke risico's van metamizol. Agranulocytose is een zeldzaam (geschatte risico: 0,2 tot 1,6 gevallen per miljoen gebruikers)³ maar potentieel ernstig ongewenst effect. Naast agranulocytose kan metamizol ook leverschade en gastro-intestinale bloedingen veroorzaken (zie Folia februari 2024). Patiënten moeten geïnformeerd worden over deze risico's en over de symptomen die erop kunnen wijzen.
- Het is belangrijk dat gezondheidszorgbeoefenaars vermoede ongewenste effecten melden aan de Afdeling Vigilantie van het FAGG via de website eenbijwerkingmelden.be. Ook patiënten kunnen vermoede ongewenste effecten melden.²

Specialiteitsnamen:

- Metamizol: Novalgine® (zie Repertorium)

Bronnen

¹ European Medicines Agency (EMA). Measures to minimise serious outcomes of known side effect with painkiller metamizole EMA/407900/2024. 6 december 2024. Geraadpleegd op 21 januari 2025.

² Direct Healthcare Professional Communication (DHPC). Metamizol-bevattende geneesmiddelen: belangrijke maatregelen om de ernstige gevolgen van het gekende risico op agranulocytose te minimaliseren. 9 december 2024. Geraadpleegd op 21 januari 2025.

³ Andrade S, Bartels DB, Lange R, Sandford L, Gurwitz J. Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *J Clin Pharm Ther.* 2016 Oct; 41(5):459-77. doi: 10.1111/jcpt.12422. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27422768.

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) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.