

1. Commissie Praktijk: Melding na substitutie salmeterol/fluticason poederinhalator

Introductie

Generieke substitutie omvat het onderling vervangen van geneesmiddelen met dezelfde werkzame stof, dezelfde sterkte en dezelfde farmaceutische vorm. Bij generieke substitutie zou het belangrijkste uitgangspunt moeten zijn dat de effectiviteit en veiligheid van de te substitueren middelen gelijkwaardig zijn [1].

In geval van inhalatiemiddelen heeft het device in belangrijke mate invloed op correct gebruik en therapietrouw. De keuze voor een bepaald type inhalator hangt af van verschillende factoren, product- en patiëntgebonden factoren. Voorbeelden daarvan zijn poederinhalator/aerosol en multidose/singledose inhalator of leeftijd en inademiingskracht van de patiënt [1].

Bij specifieke patiëntenpopulaties waaronder kinderen geeft ook de richtlijn van de beroepsgroep aan dat switchen tussen droogpoeder multidose inhalator en droogpoeder singledose inhalator wordt ontraden buiten de voorschrijvende dokter en patiënt om [2].

Salmeterol/fluticason is een combinatiepreparaat van een lang werkend beta-sympaticomimeticum en een ontstekingsremmer. Van deze combinatie zijn in Nederland meerdere type inhalatoren op de markt. Een voorbeeld daarvan is Seretide® diskus, een multidose poederinhalator. Ook is er sinds 2013 een singledose poeder inhalator beschikbaar van de fabrikant Focus, de salmeterol/fluticason Elpenhaler®. In de officiële productinformatie van deze inhalator wordt vermeld [3]:

“Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen mag niet worden gebruikt door kinderen en adolescenten”.

Melding

In juni 2015 ontving Bijwerkingencentrum Lareb een melding van een kinderarts longziekten. Hij maakte melding van een jongen die voorheen de Seretide Diskus® gebruikte, waarmee zijn astmatische klachten al een jaar goed onder controle (stabiel) waren. Deze inhalator werd vervangen door de salmeterol/fluticason Elpenhaler®. Twee maanden na de start van het gebruik van deze Elpenhaler kreeg de jongen een astma exacerbatie. Daarvoor hij werd opgenomen op de Intensvie Care en moest aan de beademing. *“In het verleden is het patiëntje één keer eerder opgenomen geweest vanwege een status asthmaticus. Op dit moment waren er echter geen andere uitlokkende factoren aanwezig dan de wisseling van de inhalator.”* aldus de melder. Tevens merkte hij op *‘wij vinden het device onvoldoende geschikt voor gebruik door kinderen, met grote risico's voor therapieontrouw en/of onjuist gebruik, met mogelijk grote gevolgen’*[4]. De melding is te zien in tabel 1.

Tabel 1: Melding salmeterol/fluticason Elpen® bij Bijwerkingencentrum Lareb [4]

SRT ID Sex, age, source	Drug, daily dose, indication	Concomitant medication	Suspected adverse drug reactions	Time to onset, action with drug, outcome
195745 M, 12, year, Specialist doctor	salmeterol/fluticason inhalatiepoeder 50/250ug/do, 1 DF, 2 keer per Day, 1 dosering, Asthma	montelukast granulaat 4mg	status asthmaticus ,therapeutic response changed ,medical device complication	2 Month, Drug withdrawn, Recovering/resolving

Discussie

Ondanks dat substitutie tussen verschillende typen inhalatoren wordt afgeraden, komt het in de praktijk wel voor dat patiënten worden overgezet naar een ander product. De Elpenhaler® wordt, ondanks de beperkingen aan de doelgroep in productinformatie, toegepast bij kinderen. De melding die Bijwerkingencentrum Lareb is gedaan, bevestigt dat substitutie bij inhalatie medicatie ernstige gevolgen kan hebben en zelfs tot ziekenhuisopname kan leiden.

Referenties

Geraadpleegde literatuur d.d. 23-07-2015

1. KNMP handleiding substitutie via <http://www.knmp.nl>
2. NHG standaard 'astma bij kinderen' via <https://www.nhg.org/>
3. Officiële productinformatie (SmPC) via <http://www.cbg-meb.nl>
4. Bijwerkingencentrum Lareb Bijwerkingendatabank via <http://www.lareb.nl>

2. Meldingen verminderde effectiviteit salbutamol aerosol Sandoz®

Introductie

De effectiviteit van een dosis aerosol is afhankelijk van verschillende factoren, die gerelateerd zijn aan het geneesmiddel, de patiënt en het device. Patiëntgebonden factoren zijn bijvoorbeeld inhalatietechniek en therapietrouw [1]. Device kenmerken als uitstroomsnelheid, samenstelling van het drijfgas en deeltjes grootte zijn van invloed op de depositie van het geneesmiddel in de longen [2].

Salbutamol, een kortwerkend sympathicomimeticum, is beschikbaar in verschillende inhalatortypen. Zo is zijn daarvan multi/singeldose poederinhalatoren en aerosolen op de Nederlandse markt. Sinds 2001 hebben verschillende fabrikanten, waaronder Sandoz, generieken van salbutamol aerosol beschikbaar op de Nederlandse markt [3]. In oktober 2014 heeft de fabrikant Sandoz een vernieuwde aerosol op de markt gebracht. Daarbij is een wijziging in uiterlijk van de aerosol alsmede de samenstelling van het drijfgas doorgevoerd [3,4].

Meldingen

In de afgelopen maanden ontving Bijwerkingencentrum Lareb 7 meldingen van verminderde effectiviteit van een salbutamol aerosol van Sandoz® [5]. Tabel 1 geeft hiervan een overzicht.

Tabel 1: Meldingen verminderde effectiviteit Salbutamol SDZ aerosol bij Bijwerkingencentrum Lareb

SRT ID Sex, age, source	Drug, daily dose, indication	Suspected adverse drug reactions	Time to onset, action with drug, outcome	Opmerking melder of patient
A. 196661 M, 1, year, Specialist doctor	salbutamol aerosol 100ug/do, 1 DF, keer per , dosering, Asthma	therapeutic response decreased, dyspnoea	Hospitalisation >6 Months, Drug withdrawn, Recovering/resolving	<i>Wat opvalt is dat ouders aangeven dat het lijkt alsof de Sandoz puffs minder goed werkzaam zijn:</i>
B. 196662 M, 3, year, Specialist doctor	salbutamol aerosol 100ug/do, 1 DF, keer per , dosering, Asthma	therapeutic response decreased ,dyspnoea	Hospitalisation Unknown Months, Drug withdrawn, Recovering/resolving	<i>verlichting van de benauwdheidsklachten die eerder wel optrad na het geven van de Sandoz puffs blijft nu uit. Als resultaat</i>
C. 196663 M, 9, year, Specialist doctor	salbutamol aerosol 100ug/do, 1 DF, keer per , dosering, Asthma	therapeutic response decreased ,dyspnoea	Hospitalisation 3 Year, Drug withdrawn, Recovering/resolving	<i>werden deze 5 kinderen gezien in het ziekenhuis, waar opviel dat ze puffs salbutamol PCH die ze in het ziekenhuis kregen wel effectief waren. Helaas was de benauwdheid in alle genoemde patiënten zo hevig dat een opname noodzakelijk was.</i>
D. 196664 F, 11, year, Specialist doctor	salbutamol aerosol 100ug/do, 1 DF, keer per , dosering, Asthma	therapeutic response decreased ,dyspnoea	Hospitalisation 10 Year, Drug withdrawn, Recovering/resolving	
E. 196665 M, 7, year, Specialist doctor	salbutamol aerosol 100ug/do, 1 DF, keer per , dosering, Asthma	therapeutic response decreased ,dyspnoea	Hospitalisation 7 Year, Drug withdrawn, Recovering/resolving	
F. 199973 M, 15, year, Specialist doctor	salbutamol aerosol 100ug/do, 1 DF, 10 keer per Day, 1 dosering, Exacerbation of asthma	therapeutic response decreased ,dyspnoea	Hospitalisation 2 Day, Drug withdrawn, Recovering/resolving	<i>Tot voor kort werkte de Salbutamol puffen naar behoren, maar sinds ze van de apotheek Salbutamol Sandoz kreeg, kreeg ze haar</i>

				<i>benauwdheidsklachten niet onder controle, had ze het gevoel dat de puffs helemaal geen effect hadden. Ander merk had wel effect.</i>
G. 201436 F, 13, year, Consumer	salbutamol aerosol 100ug/do, 1 DF, keer per , dosering, Asthma	therapeutic response decreased	Minute, Not applicable, Unknown	<i>Het medicijn heeft minder effect dan voorheen en dat blijkt pas sinds ik een echte astma-aanval heb gehad.</i>

De meldingen betreffen kinderen in de leeftijd van 1-15 jaar. Allen beschrijven een verminderde effectiviteit na gebruik van de salbutamol aerosol van Sandoz® [5].

Melding A t/m E komen van 1 kinderarts. Van deze casussen is bekend dat alle patiënten de salbutamol aerosol van Sandoz® gebruikten met een voorzetkamer. Dit gaat om kinderen die al langer bekend zijn met matig of ernstig astma. Zij worden behandeld met inhalatiecorticosteroïden als onderhoudsmedicatie en salbutamol zo nodig. Het is onduidelijk wanneer zij zijn overgestapt naar de 'nieuwe' versie van de salbutamol van Sandoz®, maar de melder benadrukt dat in alle casussen de klachten ontstonden nadat de 'nieuwe' aerosol in gebruik is genomen. Tevens werd opgemerkt dat een salbutamol aerosol van een ander merk (PCH), wel effectief was [5].

Melding F komt van een specialist kinderlongziekten uit een ander ziekenhuis. De patiënt gebruikt salbutamol zo nodig. Bij deze astma exacerbatie is er, in tegenstelling tot normaal, geen effect van salbutamol pufjes, ondanks gebruik 10 pufs salbutamol aerosol van Sandoz® op een dag. De patiënt is opgenomen in het ziekenhuis en behandeld met salbutamol intraveneus [5].

Melding G is een melding van een consumer. Bij deze melding is geen sprake geweest van ziekenhuisopname. Wel heeft de patiënt opgemerkt dat de effectiviteit van de salbutamol aerosol van Sandoz® minder is dan normaal. *'Salbutamol van Sandoz® werkt niet voldoende effectief en verhelpt de klachten niet. Wanneer het wel helpt is het voor kortere duur dan wanneer ik ventolin aerosol gebruik'.* Bij deze melding is het niet benoemd dat de klachten ontstonden nadat er is overgegaan op een 'nieuwe versie' van de aerosol van Sandoz® [5].

Discussie

De meldingen die Bijwerkingencentrum Lareb ontving lijken te wijzen op een verminderde effectiviteit van de vernieuwde salbutamol aerosol van Sandoz®. Alle melders geven aan dat er al salbutamol aerosol al gedurende langere tijd in gebruik is, maar dat de salbutamol aerosol van Sandoz® sinds kort minder effectief lijkt. Niet bij alle meldingen is duidelijk benoemd dat het de 'vernieuwde versie' van de salbutamol aerosol van Sandoz® betreft, en in geen van de casussen is duidelijk hoe lang na start hiervan de klachten ontstonden [5]. Gezien het feit dat Sandoz® al sinds 2001 de salbutamol aerosol [3] op de markt heeft, en dat deze meldingen juist de laatste maanden, nadat de wijziging bij Sandoz® aerosol plaatsvond, bij Bijwerkingencentrum Lareb binnenkomen is opvallend.

Er zijn verschillende wijzigingen doorgevoerd in de vernieuwde aerosol van Sandoz® [3,4]. Zo is het uiterlijk veranderd, het mondstuk is rond geworden waar hij voorheen een meer ovale vorm had [4]. Mogelijk is deze hierdoor minder eenvoudig in de voorzetkamer te plaatsen. Ook is het afdekkapje van het mondstuk minder opvallend [4]. Het heeft nu eenzelfde kleur als de rest van de aerosol, daar het eerst donkerder dan de aerosol was. Tevens is de samenstelling van het drijfgas enigszins gewijzigd [5].

Er moet worden opgemerkt dat ook andere factoren een rol kunnen hebben gespeeld in het ontstaan van de gemelde klachten. Seizoensgebonden factoren evenals de ernst van de astma kunnen het ontstaan van de klachten hebben beïnvloed. Salbutamol aerosol van Sandoz® is preferent voor de zorgverzekeraar verschillende zorgverzekeraars [6-9], waardoor het mogelijk door meer patiënten wordt gebruikt.

Beide zorgverleners geven aan dat zij van collega's vergelijkbare casussen horen. *“Ook van andere kinderlongverpleegkundigen door het hele land zijn er klachten van patiënten gekomen over het niet werkzaam zijn van dat Salbutamol van het merk Sandoz.”* En *“We hebben hierdoor sterk de indruk dat er inderdaad een verminderde werking is. Inventarisatie landelijk via onze astmaverpleegkundigen geeft ook meldingen”*. Gevraagd is collega's te stimuleren deze casussen ook te melden bij Bijwerkingencentrum Lareb.

Referenties

Geraadpleegde literatuur d.d. 20-07-2015

1. Bouwman-Boer Y, Le Brun P, Oussoren C, Tel R, Woerdenbag H. Recepteerkunde: product en bereiding van geneesmiddelen. 5^e druk. Bohn Stafleu van Loghum; 2009
2. NHG standaard astma bij kinderen via [www. https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-astma-bij-kinderen#idp7084000](https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-astma-bij-kinderen#idp7084000)
3. Officiële productinformatie (SmPC) via <http://www.cbg-meb.nl>
4. Sandoz assortimentsnieuws over wijziging aerosol via:
http://www.sandoz.nl/cs/www.neu.sandoz.nl/assets/content/04_Communicatie/01_Assortiments_nieuws/Sandoz_Assortimentsnieuws_201410.pdf
5. Bijwerkingencentrum Lareb Bijwerkingendatabank via <http://www.lareb.nl>
6. Preferentiebeleid menzis via:
<http://www.menzis.nl/web/Consumenten/OverMenzis/GezondheidEnZorg/PreferentiebeleidGeneesmiddelen/OverzichtVanPreferenteMiddelen.htm>
7. Preferentiebeleid achmea via: https://www.averoachmea.nl/Downloads/Lijst_preferente_geneesmiddelen.pdf
8. Preferentiebeleid VGZ via: <https://www.vgz.nl/SiteCollectionDocuments/2015/d0201-reglement-farmaceutische-zorg-2015.pdf>
9. Preferentiebeleid CZ via: http://www.cz.nl/~media/actueel/zorgaanbieder/farmacie/150605---lijst-preferente-middelen_zorgaanbieder_-cz-2015.pdf?la=nl-nl