

## 1.1. Overzicht voor Commissie Praktijk (CBG): Flecaïnide, klachten na geneesmiddelssubstitutie

### Introductie

Generieke substitutie is het onderling vervangen van geneesmiddelen met dezelfde werkzame stof, dezelfde sterkte en dezelfde farmaceutische vorm. Bij generieke substitutie is het belangrijkste uitgangspunt dat de effectiviteit en veiligheid van de te substitueren middelen gelijkwaardig zijn. Generieken worden als bio-equivalent beschouwd, als het 90%-betrouwbaarheidsinterval van de AUC-ratio en de Cmax ligt binnen 80-125% van het referentieproduct. Voor middelen met een smalle therapeutische breedte geldt dat het 90%-betrouwbaarheidsinterval van de AUC-ratio en de Cmax (indien van belang)

binnen 90-111,11% moeten liggen. Stoffen waarbij volgens de KNMP bij voorkeur geen risico wordt genomen uit oogpunt van veiligheid en effectiviteit, zijn stoffen met een smalle therapeutische breedte en stoffen met een niet-lineaire kinetiek, omdat er bij die middelen bij substitutie risico is op veranderde werking [1].

Flecaïnide (Tambocor®) behoort tot de anti-aritmica. Het remt de prikkelgeleiding in het hart en verlengt de tijd dat het hart in rust is, waardoor het hart weer normaal gaat pompen. Flecaïnide wordt gebruikt voor bepaalde *ernstige hartritmestoornissen*, die zich vaak uiten als ernstige hartkloppingen of tachycardie.

Een recent artikel beschrijft de verschillende visies van registratie autoriteiten wereldwijd over de betrouwbaarheidsinterval van de AUC-ratio die voor flecaïnide gevolgd zouden moeten worden [2], zie tabel 1. De European Medicines Agency (EMA) bijvoorbeeld beschouwt flecaïnide niet als een middel met een smalle therapeutische breedte. Het artikel concludeert echter dat er veel bewijs is dat flecaïnide beschouwd moet worden als een middel met een smalle therapeutische breedte op basis van zowel de preklinische en klinische gegevens [2]. Ook de KNMP beschouwt flecaïnide als een middel met een smalle therapeutische breedte met een niet-lineaire kinetiek. Daarom wordt substitutie afgeraden volgens de KNMP.

Table 1

Different opinions on the BE of NTIDs with a particular interest in flecainide

Agency	BE criteria for general drugs	BE criteria for NTID	Flecainide as an NTID
Foods and Drug Administration (FDA)	80.00-125.00 %	90.00-111.11 %	No
European Medicines Agency (EMA)	80.00-125.00 %	90.00-111.11 %	No
Danish Health and Medicines Authority	80.00-125.00 %	90.00-111.11 %	The agency tightened the BE limits for AADs
Federal Agency for Medicines and Health Products (FAMHP) of Belgium	80.00-125.00 %	90.00-111.11 %	
Health Protection and Food Branch (HPFB) of Canada	80.00-125.00 %	90.00-112.00 %	Flecainide is considered a critical dose drug
New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority (MEDSAFE)	80.00-125.00 %		Yes
Japanese Institute of Health Sciences (NIHS)	80.00-125.00 %	90.00-111.11 %	Digoxin, disopyramide and quinidine, but not flecainide
Medicines Control Council (MCC) of South Africa	80.00-125.00 %	Tighter limits are considered for NTID	AADs are considered NTID
Therapeutic Goods Administration of Australia (TGA)	80.00-125.00 %	90.00-111.11 %	No list of NTID
Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé of Belgium		90.00-111.11 %	Yes
French Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM)			Yes
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)	80.00-125.00 %	90.00-111.11 %	Yes

AADs antiarrhythmic drugs, BE bioequivalence, NTIDs narrow therapeutic index drugs

### Meldingen

In de periode van 13-10-2006 t/m 29-10-2015 ontving Lareb 8 meldingen van klachten na substitutie van flecaïnide. Vier van deze meldingen werden gedaan in 2014/2015. In zeven meldingen was er sprake van substitutie van Tambocor® naar een generiek preparaat. Eénmaal betrof het uitsluitend een verpakkingswijziging.

Tabel 2: Meldingen van klachten na substitutie van flecaïnide

Patient, Number, Sex, Age, Source	Drug substitution, daily dose Indication for use	Concomitant Medication	Suspected adverse drug reaction	Time to onset, Action with drug outcome
-----------------------------------	--	------------------------	---------------------------------	---

A, 94572, ♂, 61-70 year, Pharmacist	From Tambocor to Flecainide A 2dd100mg Paroxismaal AF		Atrial fibrillation Therapeutic response unexpected	14 days Dose not changed recovered
B, 181592, ♀, 51-60 year, consumer	From Tambocor to Flecainide Teva 1dd100mg AF	Acenocoumarol	Atrial fibrillation aggravated Therapeutic response unexpected	2 days Drug withdrawn Not recovered
C, 61034, ♀, 61-70 year, pharmacist	From Tambocor to Flecainide PCH 1dd100mg Arrhythmia		Chest pain Vision blurred Nausea Headache Light-headed feeling Therapeutic response unexpected	1 day Dose not changed recovered
D, 83156, ♀, 61-70 year, physician	From Tambocor to Flecainide (?) 2dd50mg arrhythmia	Omeprazol	Stomach ache Nausea Therapeutic response unexpected	1 day Drug withdrawn Recovering
E, 175609, ♂, 51-60 year, pharmacist	From Tambocor to Flecainide (?) 1dd200mg -		Photosensitivity Therapeutic response unexpected	5 days Dose not changed recovered
F, 185093, ♀, 71 year and older, consumer	From Tambocor to Flecainide (?) zn2dd100mg -	Glimepiride	Arrhythmia Therapeutic response unexpected	- Unknown Unknown
G, 195757, ♂, 61-70 year, consumer	From Tambocor to Flecainide (?) 1dd100mg arrhythmia		Fatigue Dizziness Poor sleep Therapeutic response unexpected	6 days Not applicable Not recovered
H, 206677, ♂, 61-70 year, consumer	From Flecainide A to Flecainide aurobindo -		Bloated feeling Flatulence palpitations Therapeutic response unexpected	2 days Unknown unknown

### Aanvullende informatie Lareb-meldingen

**Melding A** (2009): Behandeld met cardioversie.

**Melding B** (2014): Ziekenhuisopname vanwege hartritmestoornissen gedurende 7 uur. Op advies apotheek doorgebruikt voor 4 weken. Na 3 weken terug naar huisarts en t.g.v. blijvende ritmeproblemen terug naar spécialité. In eerste instantie leek er herstel te zijn, maar de stoornissen bleven echter aanhouden. Behandeld met cardioversie en extra medicatie (metoprolol). Voor vervolgonderzoek mogelijk ablatie.

**Melding C** (2006): Patiënte heeft het 7 dagen gebruikt met aanhoudende klachten. Na overstap op Tambocor® zijn klachten weer verdwenen.

**Melding D** (2008): Patiënte heeft vanwege klachten een echo en bloedonderzoek ondergaan. Klachten verdwenen spontaan na herstart Tambocor®.

**Melding E** (2014): Patiënt gebruikt al langere tijd Tambocor® zonder problemen. Na start flecaïnide ontwikkelde de patiënte bij blootstelling aan zonlicht een erg rode en warme huid. Positieve de- en rechallenge uitgevoerd.

**Melding F** (2014): Jarenlang nauwelijks last van ritmestoornissen tijdens gebruik Tambocor®. Na start flecaïnide begonnen bijna dagelijks hartkloppingen na inspanning wanneer de patiënte even ging zitten. Wanneer patiënt tweede tablet inneemt (wat is toegestaan) dan wordt het alleen maar erger. Inmiddels weer overgestapt naar Tambocor® die de patiënte zelf moet betalen. Afloop onbekend. Melding is niet medically confirmed

**Melding H** (2015): Actavis is onderdeel van Aurobindo. Het betreft hier dus alleen een verpakkingswijziging

## Discussie

Ondanks dat substitutie van flecaïnide wordt afgeraden, komt dit in de praktijk wel voor. De meldingen bij Lareb zijn erg divers, waaronder enkele van (verergering van) atriumfibrilleren die optrad na substitutie. Een causaal verband tussen het optreden van de klachten en de substitutie is niet in alle meldingen even duidelijk, echter gezien de indicatie van flecaïnide vindt Lareb het belangrijk een overzicht te geven van de gemelde cases. De meldingen onderschrijven dat substitutie bij goed ingestelde patiënten mogelijk kan leiden tot klachten

## References

1. KNMP. Handleiding substitutie. (version date: 2013, access date: 12-8-2014) <http://www.knmp.nl/producten-diensten/handleiding-substitutie>.
2. Tamargo, J., Le Heuzey, J.-Y., & Mabo, P. (2015). Narrow therapeutic index drugs: a clinical pharmacological consideration to flecainide. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 71(5), 549–567