

Lareb: aantal meldingen zegt niets over kans op bijwerking

Veel klachten van patiënten na substitutie

Lareb ontvangt elk jaar honderden meldingen van vermoedelijke bijwerkingen die optreden na substitutie. De meeste meldingen gingen over doorbraakbloedingen na omzetting van de anticonceptiepil Microgynon naar een generieke variant.

door Leàn Rolfes, Petra van der Horst en Florence van Hunsel - 12-10-2012

Met een paar muisklikken kunnen patiënten en apothekers zich melden op de website van het Nederlandse Bijwerkingen Centrum Lareb, wanneer ze vermoeden dat een medicijn onbedoelde effecten heeft. Sinds 2008 gingen 830 van die meldingen over bijwerkingen na substitutie. Niet altijd was daarbij sprake van vervanging van een spécialité door een generiek geneesmiddel. De klachten traden ook op bij substitutie van generieke middelen onderling en soms bij substitutie door parallelimport.

Het gaat daarbij om een scala van verschillende geneesmiddelen en fabrikanten. Voor de analyse van de producten waar substitutiereacties op zijn gemeld, is gezocht op handelsproductniveau (HPK) van een geneesmiddel [1].

De 830 meldingen die na substitutie van geneesmiddelen werden gedaan, gingen over 503 verschillende handelsproducten, met verschillende HPK-codes [1]. Over 147 verschillende handelsproducten kwam meer dan

één melding binnen. Er waren maar zestien producten waar op HPK-niveau meer dan vijf meldingen over werden gedaan.

Het vaakst noemden de melders een generiek merk van de orale anticonceptiepil met de bestanddelen ethinylestradiol/levonorgestrel 0.03/0.15 (33 meldingen), een generiek preparaat van maagzuurremmer omeprazol 20 mg maagsapresistente capsules (achttien meldingen), hydroxycobalamine (vitamine B12) ampullen (twaalf meldingen), een bepaald merk

Over 147 verschillende handelsproducten kwam meer dan één melding binnen

van losartan 100 mg (elf meldingen) en een generiek simvastatine 40 mg preparaat (tien meldingen).

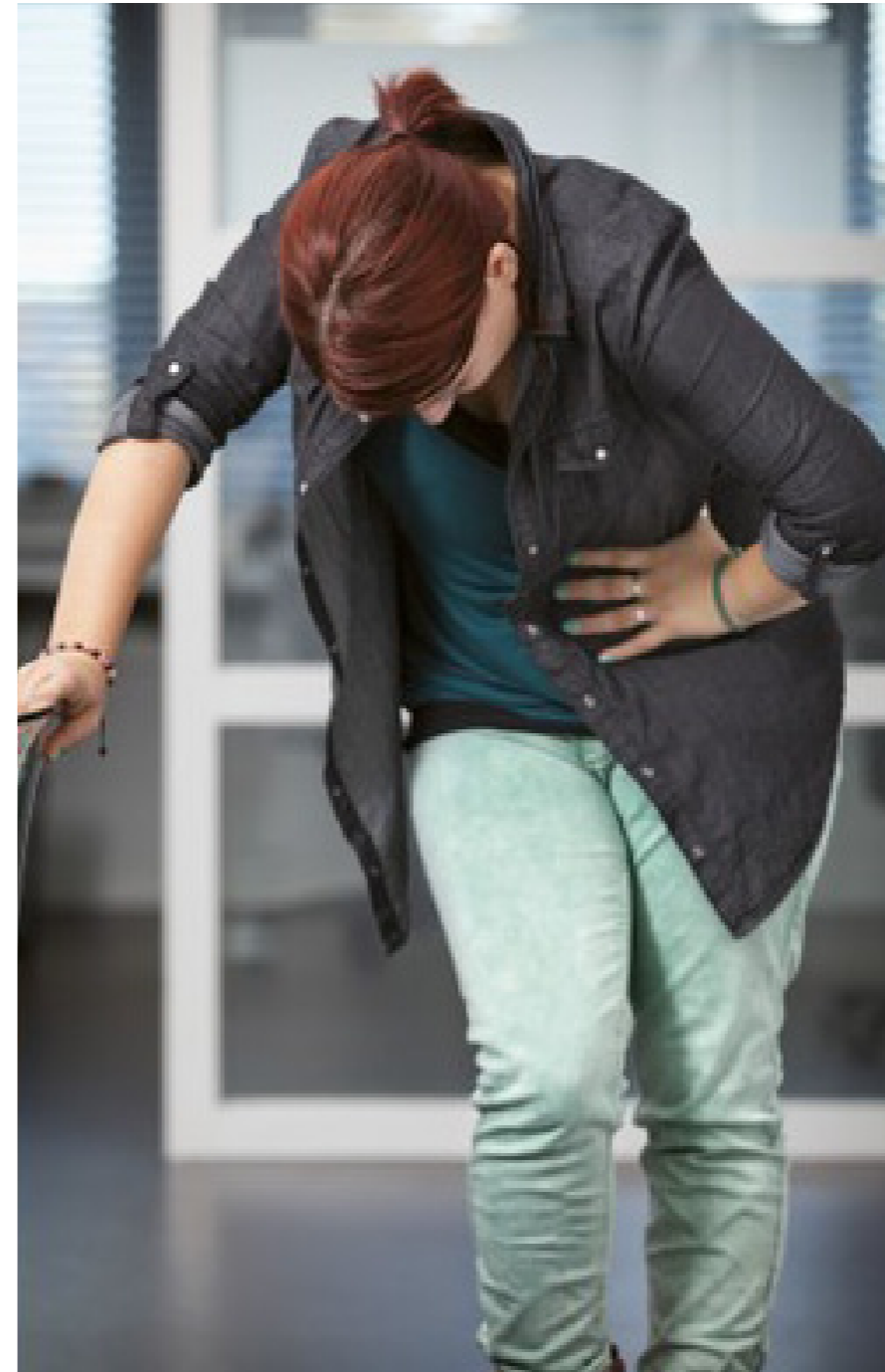
Van een aantal producten kwamen meldingen binnen voor verschillende sterktes van dezelfde fabrikant. De hogere dosering omeprazol (40 mg) werd bijvoorbeeld vijf keer gemeld.

Doorbraakbloedingen

Bij de beoordeling van bijwerkingen na substitutie spelen verschillende aspecten een rol (zie ook lareb.nl). Geneesmiddelen moeten binnen een bepaalde bandbreedte bio-equivalent zijn. Dat wil zeggen dat er geen grote verschillen mogen zijn in de gemiddelde blootstelling tussen een merkgeneesmiddel en een generiek geneesmiddel.

Naast de beoordeling van de individuele meldingen voert Lareb regelmatig verdere analyses uit naar een mogelijk oorzakelijk verband tussen de substitutie en de klachten die een patiënt ervaart.

Zo heeft Lareb in juli 2012 de substitutiereacties op de orale anticonceptiepil ethinylestradiol/levonorgestrel van Apothecon geanalyseerd. Aanleiding was dat Lareb relatief veel meldingen van doorbraakbloe-



Lareb ontvangt relatief veel meldingen van vermoedelijke bijwerkingen na omzetting van de anticonceptiepil Microgynon

dingen kreeg na omzetting van de anticonceptiepil Microgynon naar het generieke product van Apothecon. In 2006 was al een overzicht gemaakt van substitutiereacties bij Rigevidon, voor het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) [2]. Apothecon is de generieke vervanging van Rigevidon, maar het gaat hier om hetzelfde

product [3]. De nieuwe meldingen van bijwerkingen bleken niet af te wijken van het eerdere overzicht dat naar het CBG was gestuurd. Lareb informeert het CBG over deze bevindingen.

Hulpstoffen

Ook zijn de gemelde bijwerkingen die optraden na substitutie van

hydroxycobalamine-preparaten geanalyseerd. Op het moment van analyseren in 2009 waren er tien meldingen bekend, waarvan negen na omzetting van fabrikant Nycomed naar Centrafarm. Er werd vijf keer melding gemaakt van verminderd effect, vier keer hadden mensen last van roodheid, hematoom en een branderig gevoel op de plek van de injectie. Mogelijk kan dit te maken hebben met de aanwezigheid van een hulpstof.

Deze meldingen werden vrij-

Veel klachten kwamen binnen na omzetting van anticonceptiepil Microgynon naar Apothecon

wel allemaal in korte tijd gedaan, waarschijnlijk na een oproep op een internetforum voor gebruikers, maar het signaal was voldoende om actie te ondernemen.

Preferentiebeleid

Een melding bij Lareb betekent niet altijd dat er ook echt een verband is tussen de klacht en het geneesmiddel of in dit geval: de substitutie van het ene geneesmiddel door het andere. Het betekent alleen dat de melder vermoedt dat er een verband is.

Sommige geneesmiddelen worden op veel grotere schaal gebruikt dan andere. Het aantal meldingen zegt dus niets over de kans op het optreden of krijgen van een bijwerking. Over een middel dat in het kader van het preferentiebeleid veel vaker wordt voorgeschreven, kunnen alleen al om die reden bijvoorbeeld meer bijwerkingen worden gemeld.

Leàn Rolfes is apotheker, Petra van der Horst is farmaceutisch consulent, dr. Florence van Hunsel is apotheker-epidemioloog. Alle drie zijn werkzaam bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.

Vieze smaak na substitutie door Grieks parellegeneesmiddel

Lareb onderzocht onlangs een bijzondere melding van een vermoedelijke bijwerking na omzetting van de Nederlandse naar de Griekse CoAprovel. CoAprovel is een combinatie van de werkzame bestanddelen irbesartan en hydrochloorthiazide. Het ging om een melding van een 54-jarige vrouw die voor hypertensie al enkele jaren het Nederlandse CoAprovel gebruikt. Toen ze moest overstappen naar de Griekse variant kreeg zij na tien dagen last van maagklachten en hoofdpijn – die steeds erger werd – en een vieze smaak in de mond. Nadat ze met het middel stopte, namen haar klachten af.

De bijsluiters van beide verpakkingen waren identiek. De Nederlandse tabletten waren egaal roze gekleurd en hadden een ingeslagen nummer. De Griekse tabletten waren groter dan de Nederlandse en niet egaal roze gekleurd, maar hadden witte vlekjes. Ook de binnenkant van de tabletten verschilde: de Griekse tabletten waren roze met witte vlekjes en de Nederlandse tabletten wit; de roze kleur is alleen coating. Dit was verwarrend voor de patiënt. Lareb deed bij diverse partijen navraag over de eisen aan parallel geïmporteerde producten. Uit onderzoek door het RIVM bleek dat de kwantitatieve en kwalitatieve samenstelling van de werkzame stof in beide producten gelijk is. De vieze smaak in de mond kan mogelijk te maken hebben met het ontbreken van een coating. Of de andere bijwerkingen veroorzaakt worden door de wisseling van het product, is op basis van één melding niet te beoordelen. Het melden van bijwerkingen, ook na substitutie door parallelimport, is van belang om eventuele problemen op te sporen.