

# Druppels: onveilige of onhandige toedieningsvorm?

Diana A. van Riet-Nales, Esther D. Nijholt-Faber en A. (Ton) de Boer

**+** GERELATEERD ARTIKEL Ned Tijdschr Geneeskd. 2018;162:D2160

Druppels worden frequent gebruikt voor het toedienen van geneesmiddelen in oog en oor. Enkele geneesmiddelen kunnen ook oraal als druppels worden toegediend, bijvoorbeeld natriumpicosulfaat, escitalopram, pipamperon en haloperidol. Orale druppels zijn vooral bedoeld voor kinderen en ouderen die moeite hebben met slikken.<sup>1</sup>

Het is algemeen bekend dat verkeerd gebruik van geneesmiddelen kan leiden tot overdosering. Er is ruime casuïstiek over oogdruppels, bijvoorbeeld verwisseling van travoprost-oogdruppels met kunsttranen, en orale inname van tetrahydrozoline-oogdruppels.<sup>2,3</sup> De casuïstiek over druppels voor orale toediening is beperkt. Er is een recente publicatie van een letale overdosering met tramadol-druppels bij een 3-jarige jongen.<sup>4</sup> Ook is er een publicatie over één ernstige en één letale overdosering met codeïne-druppels bij een monozygote 3-jarige tweeling.<sup>5</sup>

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) werd recent geattendeerd op een ernstige intoxicatie met het antipsychoticum pipamperon bij een 6-jarige jongen door het toedienen van straaltjes in plaats van druppels medicatie.<sup>6</sup> In dit artikel bespreken wij de plaats van druppels in de farmaceutische patiëntenzorg en leggen we uit waarom het College de registratie van de druppels heeft gehandhaafd.

## REGISTRATIE EN MEDICATIEFOUTEN

Bij de registratie van een geneesmiddel worden de baten en risico's zorgvuldig tegen elkaar afgewogen. Het uitgangspunt is dat de balans positief moet zijn bij gebruik volgens de bijsluiters en dat het productontwerp voldoende rekening houdt met het gebruik door speciale doelgroepen – kinderen, ouderen – en het risico op medicatiefouten.<sup>7,8</sup>

Het CBG vindt dat firma's, registratieautoriteiten, artsen, apothekers en apothekhoudend huisartsen gezamenlijk

moeten waarborgen dat iedere patiënt begrijpt hoe een geneesmiddel moet worden gebruikt. Dat betekent onder andere dat het gebruik duidelijk moet worden uitgelegd in de bijsluiters, en ook bij het voorschrijven en afleveren. Hierbij kan gebruik worden gemaakt van terugkoppelvragen en training, wanneer dat relevant is. Bij offlabel gebruik is extra alertheid geboden, omdat de voorgeschreven toepassing kan afwijken van de bijsluiters.

Het risico op medicatiefouten wordt bij de registratie van een geneesmiddel ingeschat op basis van de klinische onderzoeken en eerdere ervaringen met vergelijkbare producten. De praktijk zal moeten uitwijzen of die inschatting klopt. Het feitelijke risico kan daarbij wijzigen in de tijd, bijvoorbeeld vanwege demografische ontwikkelingen (meer kwetsbare ouderen), andere sociale kaders (meer alleenstaanden), betere diagnostiek (toename van de diagnose 'ADHD') of wijzigingen in voorschrijf beleid (additionele offlabeltoepassingen). Zowel Europese als Nederlandse wet- en regelgeving zien erop toe dat het optreden van medicatiefouten zorgvuldig wordt gemonitord.<sup>9</sup>

## MEDICATIEVEILIGHEID

De toelaatbaarheid van druppels voor oraal gebruik is de afgelopen jaren uitgebreid in Europa bediscussieerd. De huidige visie wordt verwoord in de 'Guideline on the pharmaceutical development of medicines for paediatric use'.<sup>10</sup> Dit Europese richtsnoer stelt dat bij de ontwikkeling van een nieuw product de voor- en nadelen van de diverse toedieningsvormen zorgvuldig tegen elkaar moeten worden afgewogen. Zo zijn mini-tabletten vaak een goed alternatief voor druppels. Druppels kunnen bovendien als drank worden geregistreerd door te doseren in milliliters (1 druppel is meestal 0,05 ml) en zo nodig de concentratie aan te passen. Het richtsnoer stelt daarom dat firma's de doseernauwkeurigheid van druppelen moet onderbouwen in het licht van de aard van het product. Druppels voor oraal gebruik worden alleen geschikt geacht voor geneesmiddelen met een ruime therapeutische breedte. Het maximum aantal druppels per dosis is 10.

Het richtsnoer stelt verder dat de voor- en nadelen van de verpakking zorgvuldig tegen elkaar moeten worden afgewogen in het licht van alle doelgroepen. Aandachtspunten zijn onder andere stabiliteit, gebruiksgemak en de risico's van niet doseren versus overdoseren.

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), Utrecht.

Dr. D.A. van Riet-Nales en dr. E.D. Nijholt-Faber, apothekers;

prof.dr. A. de Boer, arts niet praktiserend, klinisch farmacoloog en epidemioloog B.

Contactpersoon: dr. D.A. van Riet-Nales (da.v.riet@cbg-meb.nl).

## BESTAANDE GENEESMIDDELEN

Het Europese richtsnoer heeft uitsluitend een prospectief karakter en is daarmee niet van toepassing op bestaande – ‘oude’ – producten. Daarnaast heeft het richtsnoer geen kracht van wet, en zijn uitzonderingen altijd toegestaan. Dit betekent niet dat firma’s bestaande producten zomaar ongewijzigd in de handel kunnen laten. In artikel 23 van de Europese geneesmiddelenwet worden firma’s uitdrukkelijk op de verplichting gewezen om bij nieuwe kennis de bruikbaarheid, kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van een geneesmiddel te heroverwegen en het productontwerp waar nodig aan te passen in het belang van de patiënt.<sup>10</sup>

## BEOORDELING CASUS DOOR CBG

In de bijsluiters van de pipamperon-druppels die tot de intoxicatie bij de 6-jarige jongen hebben geleid,<sup>6</sup> staat vermeld dat er voor druppelen zachtjes in de plastic flacon moet worden geknepen. Onderzoek van de firma aan batches die recent waren verhandeld, toonde aan dat er bij zachtjes knijpen geen stralen ontstaan. Medewerkers van het CBG hebben dit resultaat met eigen onderzoek bevestigd.

Uit navraag bij Lareb blijkt dat er geen andere meldingen zijn van overdosering met dit product. Ook de stichting Portaal voor Patiëntveiligheid, die deze casus eveneens bij het CBG onder aandacht heeft gebracht, heeft geen andere meldingen van overdosering met dit product ontvangen. De Europese postmarketing-database van het European Medicines Agency, EudraVigilance, bevat evenmin meldingen van overdosering met dit product. Er lijkt geen sprake te zijn van een productdefect maar een medicatiefout. De fout is niet specifiek voor dit product, maar meer algemeen voor druppels die oraal worden toegediend. Het gebruik van glazen flacons met druppelinzet verkleint mogelijk het risico op overdosering, maar daar staat tegenover dat glazen flacons lastiger zijn in het gebruik. Ze zijn zwaarder, waardoor het moei-

lijker is om de druppelhand lang genoeg stil te houden tot de druppel loslaat. Doseerfouten kunnen ook optreden bij dranken.<sup>11</sup> Het CBG vindt daarom dat de registratie van het product ongewijzigd kan worden gehandhaafd.

## CONCLUSIE

Het is belangrijk om rekening te houden met het risico op doseerfouten, vooral bij kritische toedieningsvormen als druppels voor oraal gebruik. Een goede voorlichting aan de patiënt bij het voorschrijven en afleveren is cruciaal. Daarbij heeft druppelen op een lepel de voorkeur boven direct druppelen in de mond, omdat telfouten zo kunnen worden gecorrigeerd.

Het CBG vraagt de beroepsgroepen met klem alle medicatiefouten en bijna-fouten te melden bij het Portaal voor Patiëntveiligheid, zodat onderrapportage wordt voorkomen. Wanneer sprake is van bijwerkingen moeten deze gemeld worden bij Lareb. Het CBG verwacht dat firma’s in het belang van de patiënt stilstaan bij het productontwerp van bestaande producten, inclusief het risico op medicatiefouten bij het doseren, bij het overstappen op een ander middel of een andere toedieningsvorm en bij polyfarmacie.

De auteurs zijn expert bij het Europees Medicijnagentschap (EMA). Ton de Boer is voorzitter van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en lid van het CBG-bestuur.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: er zijn mogelijke belangen gemeld bij dit artikel. ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.

Aanvaard op 13 januari 2018

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2018;162:D2577

 **KIJK OOK OP [WWW.NTVG.NL/D2577](http://WWW.NTVG.NL/D2577)**

## LITERATUUR

- 1 College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Geneesmiddeleninformatiebank. [www.geneesmiddeleninformatiebank.nl](http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl), geraadpleegd op 13 december 2017. Klik op ‘Uitgebreid zoeken’ en kies bij ‘farmaceutische vorm’ voor ‘oraal – druppels voor oraal gebruik’ voor alle druppels die oraal kunnen worden toegepast. Kies vervolgens bij ‘afleverstatus’ voor ‘uitsluitend recept’ en klik op ‘Zoek’. Klik tot slot op ‘Dipiperon 40 mg/ml’.
- 2 Goodwin D, Erickson DH. Accidental overdose of travoprost. *Optom Vis Sci.* 2014;91:298-300.
- 3 Daggy A, Kaplan R, Roberge R, Akhtar J. Pediatric Visine (tetrahydrozoline) ingestion: case report and review of imidazoline toxicity. *Vet Hum Toxicol.* 2003;45:210-2.
- 4 Moulis F, Durrieu G, Masmoudi K, et al. Medication errors with tramadol drops in children. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74:247-8.
- 5 Hermanns-Clausen M, Weinmann W, Auwärter V, et al. Drug dosing error with drops: severe clinical course of codeine intoxication in twins. *Eur J Pediatr.* 2009;168:819-24.
- 6 De Roo JHC, Bosch TM, van Rhijn A, del Canho R. Overdosering van pipamperon uit een knijpflacon. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2018;162:D2160.
- 7 Van Riet-Nales DA, Kozarewicz P, Aylward B, et al. Paediatric drug development and formulation design-a European perspective. *AAPS PharmSciTech.* 2017;18:241-9.

- 8 Cerreta, F, Eichler HG, Rasi G. Drug policy for an aging population--the European Medicines Agency's geriatric medicines strategy. *N Engl J Med.* 2012;367:1972-4.
- 9 Härmark L, Raine J, Leufkens H, et al. Patient-reported safety information: a renaissance of pharmacovigilance? *Drug Saf.* 2016;39:883-90.
- 10 European Medicines Agency. Guideline on the Pharmaceutical development of medicines for paediatric use. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/07/WC500147002.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002.pdf), geraadpleegd op 13 december 2017.
- 11 European Medicines Agency. Reflection paper on the pharmaceutical development of medicines for use in the older population (draft). [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2017/08/WC500232782.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/08/WC500232782.pdf), geraadpleegd op 13 december 2017.