

Kindvriendelijke geneesmiddelen

Samenvatting

Van Riet-Nales DA, Schobben AFAM, Vromans H, Egberts ACG, Rademaker CMA. Kindvriendelijke geneesmiddelen. *Huisarts Wet* 2017;60(1):15-9.

Adequate farmacotherapie bij kinderen impliceert het gebruik van het juiste geneesmiddel, in de juiste dosis en in een toedieningsvorm die het kind kan, en ook wil, innemen. Lange tijd was er weinig bekend over de relatie tussen de farmaceutische ontwerpaspecten van een geneesmiddel, zoals de keuze van de toedieningsvorm, de aard van de hulpstoffen of de gebruiksinstructie, en de uitkomsten bij kinderen. Bovendien leidde het gebruik van de bestaande geneesmiddelen tot relatief veel problemen. Daarom is een promotieonderzoek uitgevoerd naar kindvriendelijke geneesmiddelen. In dit artikel lichten we de belangrijkste resultaten voor huisartsen toe. We vonden dat geneesmiddelen niet altijd geregistreerd en/of bruikbaar zijn voor kinderen. En dat er verschillen bestaan tussen de ontwerpaspecten van de diverse merken van hetzelfde geneesmiddel, bijvoorbeeld broomhexinedranken met en zonder alcohol. We hebben aangetoond dat jonge kinderen niet alleen met dranken of poeders kunnen worden behandeld, maar net zo goed, of wellicht beter, met kleine (mini)tabletten. We zagen ook dat ouders geneesmiddelen soms op een andere manier toedienden dan de bedoeling is, bijvoorbeeld door een minitabje of poeder te mengen met wat eten of drinken op een lepel. We vonden bovendien dat dit vaker gebeurde als het kind het geneesmiddel slecht accepteerde. Verder bleek dat veel tabletsplitters niet geschikt zijn om een tablet in twee gelijke helften te verdelen. Tabletten met een breukstreep kunnen daarom het beste met de hand worden gebroken.

De kern

- Geneesmiddelen zijn voor kinderen niet altijd leverbaar in de benodigde dosis, of in een toedieningsvorm die het kind kan, en ook wil, innemen.
- Veelgebruikte toedieningsvormen, zoals tabletten, capsules en zetpillen, kunnen niet of alleen onnauwkeurig worden opgedeeld in lagere doses.
- Jonge kinderen kunnen goed behandeld worden met kleine (mini)tabletten. Zo is aangetoond dat 2-mm-minitabje geschikt zijn voor pasgeborenen als ze binnen enkele seconden uiteenvallen in de wangzak. Minitabje die wat langzamer uiteenvallen zijn geschikt voor baby's vanaf zes maanden.
- Jonge kinderen gebruiken liever een minitabje dan een poeder of suspensie.
- Het gebruik van tabletsplitters kan leiden tot onnauwkeurige doseringen.

INLEIDING

Voor de farmacotherapie bij kinderen kan in de huisartsenpraktijk worden geleund op de informatie in de NHG-Standaarden, het *Farmacotherapeutisch Kompas* of het Kinderformularium. Voor nadere informatie over de farmaceutische eigenschappen van een geneesmiddel, zoals de variatie in toedieningsvormen, de samenstelling van een drank of een andere manier van toedienen, kan de huisartsenpraktijk contact opnemen met de apotheek of de geneesmiddelinformatiebank van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) raadplegen.¹

In de praktijk blijkt dat de apotheek een voorgeschreven geneesmiddel niet altijd kan leveren, of alleen in een hogere dosis of in een toedieningsvorm die slecht aansluit bij de leeftijd van het kind.^{2,3} Wanneer de arts op het recept ook de toedieningsvorm heeft vermeld, kan bij de apotheek bovendien blijken dat die vorm minder geschikt is voor het kind, bijvoorbeeld omdat de tablet te groot is. Het is ook mogelijk dat de voorgeschreven toedieningsvorm weliswaar geschikt is voor het kind, maar dat de ouders en/of het kind de voorkeur hebben voor een andere vorm, bijvoorbeeld een smelttablet in plaats van een drank. Wanneer huisartsen eventuele problemen niet kunnen oplossen door de keuze voor een andere toedieningsvorm of gebruiksinstructie, rest ze vaak weinig anders dan de keuze voor een andere behandeling.

Wanneer de apotheek een geneesmiddel wel in de benodigde dosis en in een geschikte toedieningsvorm kan leveren, dan betreft het mogelijk een geregistreerd geneesmiddel dat off-label wordt voorgeschreven wat betreft de dosis, indicatie en/of leeftijd, zoals vermeld in de bijsluiters. Het kan ook gaan om een eigen bereiding, dat wil zeggen een niet-geregistreerd geneesmiddel. Het gebruik van een off-label- of niet-geregistreerd geneesmiddel hangt echter samen met een grotere kans op een onverwacht hoge of lage klinische respons en/of een toename in de frequentie en/of de ernst van bijwerkingen. Zo bleek dat ziekenhuisopnamen ten gevolge van *adverse drug reactions* bij kinderen vaker optraden bij gebruik van off-label- en niet-geregistreerde geneesmiddelen (95%-BI relatief risico 1,38-2,02).⁴ Huisartsen weten echter lang niet altijd dat een kind wordt behandeld met een off-label- of niet-geregistreerd

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), Postbus 8275, 3503 RG, Utrecht; dr. D.A. van Riet-Nales, apotheker/senior beoordelaar; prof. dr. A.F.A.M. Schobben, oud-ziekenhuisapotheker, oud-collegelid. Universiteit Utrecht, Faculteit bètawetenschappen, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, afdeling Farmacoepidemiologie en Klinische Farmacologie; prof. dr. A.C.G. Egberts, hoogleraar klinische farmacologie; dr. D.A. van Riet-Nales, apotheker-onderzoeker (tot 2015); prof. dr. A.F.A.M. Schobben, emeritus-hoogleraar klinische farmacotherapie; prof. dr. H. Vromans, hoogleraar farmaceutische technologie. UMC Utrecht, afdeling klinische farmacologie; prof. dr. A.C.G. Egberts, hoofd apotheek; dr. C.M.A. Rademaker, ziekenhuisapotheker; prof. dr. H. Vromans, apotheker • Correspondentie: da.v.riet@cbg-meb.nl • Mogelijke belangenverstrengeling: Diana van Riet-Nales is een expert van het Europees Agentschap voor de Geneesmiddelen (EMA).

Dit artikel is gebaseerd op: Van Riet-Nales DA. Child friendly medicines: availability, pharmaceutical design, usability and patient outcomes [proefschrift]. Utrecht: Universiteit Utrecht, 2014. De inhoud van dit artikel reflecteert niet noodzakelijkerwijs de mening van het EMA of het CBG.

geneesmiddel, deels omdat dit merkafhankelijk is. Zo mag bijvoorbeeld het ene merk amoxicilline 250 mg dispergeerbare tablet of enalapril 5 mg tablet volgens de bijsluiter wel worden gebroken voor het geven van de halve dosis, en is dit bij het andere merk niet toegestaan of niet bekend.¹

In de praktijk moet de 'standaard' gebruiksinstructie van een geneesmiddel geregeld worden aangepast om het mogelijk te maken dat een kind het geneesmiddel in de juiste dosis kan, en ook wil, innemen. Zo kunnen ouders al dan niet op advies van de huisarts of apotheek een tablet verkruimelen en toedienen met wat voedsel of drinken, of een tablet verdelen met een tabletsplitter voor het geven van de halve dosis.⁵ Wanneer deze alternatieve gebruiksinstructies niet in de bijsluiter zijn opgenomen, betreft dit naar de mening van de registratieautoriteiten off-labelgebruik.⁶ Ook deze vormen van off-labelgebruik kunnen leiden tot afwijkende klinische effecten en/of een toename in de frequentie en/of de ernst van de bijwerkingen.

Het gebruik van geneesmiddelen kan ook tot andere praktische problemen of toedieningsfouten leiden. Zo is niet altijd duidelijk of een inhaler al dan niet nog een aantal doses bevat, laten sommige maatbekers zich lastig aflezen en is de verpakkingsgrootte van dranken niet altijd afgestemd op het benodigde aantal milliliters. Ook hebben ouders slecht toezicht op het gebruik van een geneesmiddel op het kinderdagverblijf of onder schooltijd.

In 2007 is met het oog op de problemen rondom het gebruik van geneesmiddelen bij kinderen een nieuwe Europese Verordening opgesteld, die is gericht op het beschikbaar krijgen van 'betere' geneesmiddelen voor kinderen.⁷ De verwachte toename in het aantal beoordelingen door het CBG is in samenhang met de gebrekkige kennis over de relatie tussen het farmaceutisch ontwerp van een geneesmiddel en de uitkomsten bij kinderen, aanleiding geweest voor een promotieonderzoek.⁸

We voerden de onderzoeken uit in een samenwerkingsverband tussen de afdeling Farmacoepidemiologie en Klinische

Farmacologie van het Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS) van de Universiteit Utrecht, het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de ziekenhuisapotheek van het UMC Utrecht.

In de onderstaande paragrafen beschrijven we de belangrijkste bevindingen die relevant zijn voor huisartsen.

PROBLEMEN BIJ HET GEBRUIK VAN DRANKEN

Lange tijd dacht men dat jonge kinderen vanwege het gemak van innamen en de flexibiliteit van de dosering het beste konden worden behandeld met een drank. Aan het gebruik van dranken kleven echter belangrijke nadelen.⁹ Zo bevatten heldere dranken soms potentieel gevaarlijke oplosmiddelen, zoals alcohol of propyleenglycol, om het werkzame bestanddeel in oplossing te brengen en/of te houden.^{10,11} Voorbeelden zijn broomhexinehoestdranken met 3% alcohol, ranitidinedrank (Zantac) met 7,5% alcohol en lopinavirdrank (Kaletra) met 42,4% alcohol en 15,3% propyleenglycol.¹ Hoewel men deze dranken in de aanbevolen dosering veilig bij kinderen binnen de aanbevolen leeftijdsgroep kan toepassen, moet men wel rekening houden met het stapelen van deze oplosmiddelen in geval van polyfarmacie en overdosering. Bij off-labelgebruik ten aanzien van de leeftijd moet men bovendien nagaan of de toegepaste dosis ook veilig is voor wat betreft de hulpstoffen. In sommige gevallen laten problemen zich gemakkelijk oplossen door de keuze voor een ander merk. Zo bevatten sommige broomhexinehoestdranken wel alcohol, en andere niet.²

Sommige werkzame bestanddelen zijn in drankvorm maar beperkt stabiel. Een geneesmiddel kan dan bijvoorbeeld alleen als poeder voor oplossing worden verhandeld, waarbij de apotheek het voor uitgifte aan de patiënt moet reconstitueren tot een drank. Dit geldt bijvoorbeeld voor veel antibiotica. Het is ook mogelijk dat dranken vanwege houdbaarheidsproblemen in de koelkast moeten worden bewaard. Wanneer dat niet gebeurt, is er kans op een relevante afname van het gehalte en daarmee de dosis, en/of een toename van schadelijke ontledingsproducten. Bovendien kan ontleding en/of de kans op microbiële verontreiniging reden zijn voor een beperkte houdbaarheid na openen. Zo zijn er geen beperkingen aan de houdbaarheid na openen van ranitidinedrank, maar bedraagt de houdbaarheid na openen van cetirizinedrank (Zyrtec) drie maanden, van de huidige desloratidinedrank twee maanden en van amoxicillinesuspensies twee weken bij bewaren in de koelkast.¹ Het is belangrijk dat (ouders van) patiënten duidelijk wordt gemaakt dat er een maximale termijn kan zijn waarbij dranken na openen mogen worden gebruikt, dat deze termijn tussen de diverse merken van hetzelfde geneesmiddel kan verschillen en dat de dranken daarna niet meer mogen worden gebruikt. Dit is de taak van de apotheek.

Sommige dranken smaken vies, bijvoorbeeld omdat de smaak van het werkzame bestanddeel zich lastig laat camoufleren of omdat de fabrikant maar beperkt aandacht aan de smaak heeft besteed. Vanwege het volume van de fles en de kans op breken laten dranken zich vaak ook lastig mee-

Abstract

Van Riet-Nales DA, Schobben AFAM, Vromans H, Egberts ACG, Rademaker CMA. Child-friendly medicines. *Huisarts Wet* 2017;60(1):15-9.

Adequate drug treatment in children implies the use of an appropriate medicine, in the correct dose and in a formulation that the child can and will accept. For a long time, little was known about the relationship between aspects related to the drug product design, such as the type of the dosage form, the excipients, the instructions for use, and treatment outcomes in children. Moreover, the currently available medicines may cause problems. This PhD research project investigated child-friendly medicines. Findings showed that medicines are not always licensed or appropriate for children, and that there are differences in drug form of different brands containing the same active ingredient, such as bromhexine syrups with or without alcohol. Young children can be treated not only with liquids and powders, but also, and perhaps even better, with small mini-tablets. This PhD study showed that parents often administer medicines in an incorrect manner, for example by mixing a mini-tablet or powder with food or liquid on a spoon. This occurs more often if the child does not readily take the medicine. As many tablet cutters do not cut tablets into equal halves, scored tablets can best be broken manually.

nemen.¹² Dit alles kan leiden tot een slechte therapietrouw. Daarnaast is er voor de toediening van dranken een doseerhulpmiddel nodig, zoals een maatlepel, maatbeker of doseerspuit.¹³ Dat gebruik impliceert een zekere onnauwkeurigheid van de dosis. Bovendien kan men fouten maken bij het aflezen van de schaalverdeling. Het is, zeker bij off-labelgebruik, belangrijk dat de apotheek controleert dat het maximale volume van het doseerhulpmiddel aansluit bij de voorgeschreven dosis. Toch is het raadzaam dat ook artsen patiënten wijzen op de noodzaak van een passend doseerhulpmiddel, om zo het risico op tienvoudige overdosering te voorkomen. Suspensies en emulsies moet men in tegenstelling tot stropen en oplossingen voor gebruik *altijd* goed schudden. Wanneer dat eenmalig niet goed gebeurt, heeft dat niet alleen consequenties voor de betreffende dosis, maar ook voor alle doses daarna.⁶ Het is daarom belangrijk dat de apotheek patiënten wijst op het belang (en ook het waarom) van het goed schudden van deze dranken. Wanneer de huisarts weet dat een suspensie of emulsie wordt afgeleverd, kan ook hij/zij de patiënt hierop wijzen.

WELKE TOEDIENINGSVORM IS HET MEEST GESCHIKT?

Lange tijd was er weinig bekend over de relatie tussen de aard en verdere kenmerken van een toedieningsvorm, zoals de grootte van een tablet en de smaak van een drank, en de uitkomsten bij patiënten.¹⁴ Daarom hebben we in 2011 een onderzoek gedaan naar de acceptatie van drie bekende placebo-toedieningsvormen bij kinderen van 1 tot 4 jaar oud: poeder, heldere, niet-zoete stroop en een suspensie.¹⁵ We hebben deze drie vormen vergeleken met een toedieningsvorm die nog niet als geneesmiddel bij kinderen werd toegepast, maar waar al wel veel ervaring mee was opgedaan als voedingssupplement voor de toediening van vitamine D en 0,1 mg melatonine, namelijk een minitablenet [figuur 1].

We vroegen de ouders om iedere toedieningsvorm twee keer op dezelfde dag aan te bieden aan hun kind en op een schaal van 0 tot 10 aan te geven wat het kind daarvan vond. We vroegen de ouders om aan het einde van het onderzoek (dus na acht doses) aan te geven aan welke toedieningsvorm het kind en zichzelf de voorkeur gaven. De acceptatie van de 4-mm-minitablenet was significant hoger dan die van de suspensie en er waren ook aanwijzingen dat de acceptatie beter was dan die van het poeder en de stroop. Kinderen en ouders gaven de voorkeur aan het gebruik van de minitablenet en de stroop boven het poeder en de suspensie, en aan het gebruik van een suspensie boven het poeder. Het percentage kinderen dat de minitablenet beide keren heel doorslikte bedroeg 95%; bij de poeder lag dat op 74%, bij de stroop op 91% en bij de suspensie op 81%. Iedere toedieningsvorm werd op zich dus goed geaccepteerd. Het percentage kinderen dat alle vier de vormen beide keren volledig doorslikte was 55%.¹⁵ Dit resultaat toont aan dat het belangrijk is dat geneesmiddelen voor kinderen in verschillende toedieningsvormen verkrijgbaar zijn.

Huisartsen en/of apotheken kunnen problemen bij het in-

Figuur 1 Acceptatie van vier placebotoedieningsvormen bij kinderen van 1 tot 4 jaar oud: 4-mm-minitablenet, suspensie, poeder in sachet, heldere (niet-zoete) stroop



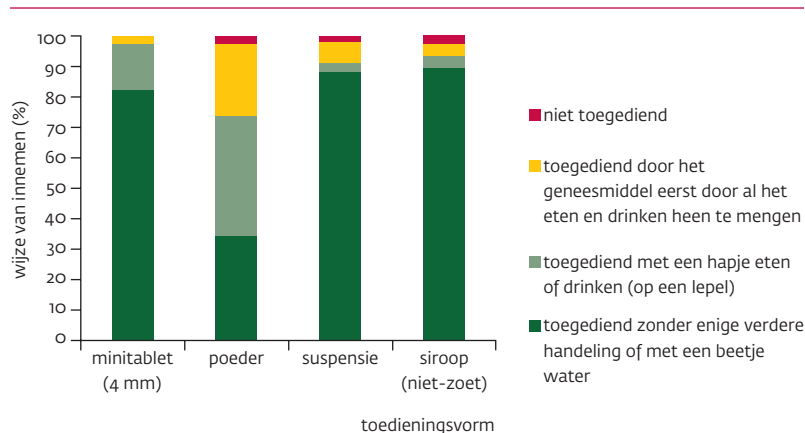
nemen van een geneesmiddel mogelijk oplossen door de keuze voor een andere toedieningsvorm. Het is belangrijk daarbij niet alleen te denken aan dranken, poeders en minitablenet, maar ook aan andere bekende toedieningsvormen, zoals dispergeerbare tabletten, smelttabletten, kauwtabletten en pleisters. Daarnaast zijn er nieuwere toedieningsvormen in ontwikkeling, zoals orodispergeerbare films.¹⁶ In sommige gevallen is het ook mogelijk om een andere toedieningsroute te kiezen. Het bekendste voorbeeld is wellicht rectale in plaats van orale toediening van paracetamol.

Minitablenet

De acceptatie van minitablenet is ook door andere onderzoekers geëvalueerd. Zo is aangetoond dat kinderen vanaf zes maanden oud 2-mm-minitablenet beter accepteren dan een stroop.¹⁷ Onderzoekers hebben ook aangetoond dat 2-mm-minitablenet bruikbaar zijn bij kinderen vanaf de geboorte wanneer ze snel uiteenvallen in de mond.¹⁸ Ander onderzoek heeft bovendien laten zien dat kinderen vanaf twee jaar goed in staat zijn om tegelijkertijd vijf of tien 2-mm-minitablenet in te nemen met een vruchtengelei.¹⁹ Op deze wijze kunnen minitablenet ook worden gebruikt voor variabele doseringen [figuur 1].

Het implementeren van wetenschappelijke onderzoeksresultaten naar nieuw beleid en het toepassen van nieuw beleid bij de ontwikkeling van een geneesmiddel door de industrie kosten tijd. Om die reden zijn er wereldwijd nog maar enkele geneesmiddelen als minitablenet in de handel. Op dit moment zijn minitablenet een geaccepteerde toedieningsvorm in het door de Europese registratieautoriteit (EMA) goed te keuren

Figuur 2 De wijze waarop ouders vier verschillende toedieningsvormen hebben toegediend aan kinderen van 1 tot 4 jaar oud



plan voor klinisch onderzoek bij kinderen (*paediatric investigation plan*; PIP), bijvoorbeeld lopinavir/ritonavir en melatonine.²⁰ Het is daarom aannemelijk dat er in de komende jaren meer geneesmiddelen als minitablen in de handel zullen worden gebracht.

Het is op dit moment niet mogelijk om in databanken na te gaan welke geneesmiddelen als minitablen in de handel zijn. Daarvoor zijn verschillende redenen, bijvoorbeeld omdat de Europese Farmacopee tot op heden niet akkoord is met een afzonderlijke standaardterm en omdat er nog geen definitie is van de grootte van een minitablen (1 tot 5 mm?). Een en ander onderstreept de noodzaak tot goed overleg met de apotheek over een geschikte toedieningsvorm. Overigens kunnen minitablen ook worden ingezet bij volwassenen, bijvoorbeeld voor het toedienen van flexibele doses. Zo heeft de Zweedse geneesmiddelenautoriteit in 2014 3-mm-minitablen in dosisdispenser geregistreerd voor de behandeling van volwassenen met de ziekte van Parkinson.²¹

Mengen met voedsel

Wanneer kinderen een geneesmiddel niet kunnen of willen innemen kunnen ouders, al dan niet op advies van de apotheek of huisarts, overgaan tot een creatieve aanpak.^{5,22} Bijvoorbeeld door het kind een beloning in het vooruitzicht te stellen, of door het geneesmiddel te mengen met wat voedsel of drinken. Wanneer de resulterende wijze van toedienen niet in de bijsluiter is *aanbevolen*, vinden de registratieautoriteiten dat er sprake is van off-labelgebruik. Het is belangrijk dat apothekers en huisartsen zich realiseren dat dergelijk off-labelgebruik een verklaring kan zijn voor onverwachte klinische effecten en bijwerkingen.^{4,22}

Patiënten (en ook sommige zorgverleners) redeneren overigens vaak 'andersom', dat wil zeggen dat het ontbreken van een *waarschuwing* voor een bepaalde wijze van gebruik, zoals het breken of verkruimelen van tabletten, zou betekenen dat dat gebruik daarmee ook is toegestaan. Dit is niet juist. We

hebben daarom ook onderzocht hoe de ouders de minitablen, het poeder, de suspensie en de stroop aan hun kind hebben aangeboden. En of onze conclusie over de acceptatie van deze vier toedieningsvormen was beïnvloed door de wijze van toedienen.²³ De gebruiksinstructie bevatte namelijk geen advies voor het innemen met voedsel en/of drinken, zodat de toedieningsvormen formeel alleen met wat water mochten worden ingenomen. We vonden dat de minitablen, stroop en suspensie in meer dan 80% van de gevallen waren gegeven zoals bedoeld. Poeders werden echter geregeld door de hele maaltijd gemengd of met een vol glas drinken gegeven.

Van sommige geneesmiddelen is bekend dat deze tijdens of direct na de maaltijd moeten worden ingenomen. De reden heeft vaak te maken met de beoogde absorptie, bijvoorbeeld in het geval van itraconazolcapsules, of het voorkomen van bijwerkingen. Voor veel geneesmiddelen geldt echter dat ze zonder eten of drinken moeten worden ingenomen. Daarbij kunnen er relevante verschillen zijn tussen de diverse toedieningsvormen van hetzelfde geneesmiddel. Zo moet de itraconazol drank juist zonder voedsel worden ingenomen, om een maximale absorptie te garanderen, en mogen patiënten tot een uur na de inname niet eten.¹

Het is in bijna alle gevallen beter om een geneesmiddel op een lepel met wat eten of drinken toe te dienen dan het door de hele portie eten of een heel glas drinken te mengen. Er is dan namelijk een grotere kans dat het kind niet de volledige dosis 'opeet' of 'opdrinkt'. Wanneer het niet is toegestaan om het geneesmiddel met eten of drinken in te nemen, geldt bovendien dat de contacttijd tussen het geneesmiddel en het eten en drinken toeneemt, en daarmee de kans op ongewenste interacties. We vonden dat de wijze van toedienen niet van invloed is geweest op onze eerdere conclusie ten aanzien van de goede acceptatie van minitablen door jonge kinderen. Verder vonden we dat veel ouders het geneesmiddel mengden met (meer) eten of drinken als het kind het geneesmiddel niet goed (genoeg) wilde innemen [figuur 2].²³ Wij pleiten er daarom voor om in alle bijsluiters informatie op te nemen over het al dan niet mogen innemen van een geneesmiddel met eten of drinken, en op welke wijze dat moet gebeuren. Daarnaast is het belangrijk dat artsen en apothekers bij ouders navragen of er sprake is van problemen met het gebruik van het geneesmiddel, en hoe de ouders die problemen oplossen. Wellicht is het mogelijk om de behandeling voort te zetten met een ander merk (smaak), een andere toedieningsvorm of een andere toedieningsroute van hetzelfde geneesmiddel. Op basis van de informatie van de ouders kunnen artsen en apothekers ook bepalen of ze de behandeling voortzetten, met alle risico's van gebrekkige therapietrouw en een afwijkende gebruiksinstructie, of voor een andere behandeling kiezen.

TABLETSPLITTERS

Kinderen worden geregeld met halve tabletten behandeld, bijvoorbeeld wanneer er geen andere toedieningsvorm beschikbaar is. Vanwege klachten over het functioneren van breukstrepen en tabletsplitters hebben we onderzocht welke

breekmethodiek (met de hand, een tabletsplitter of een keukenmesje) het nauwkeurigst is.²⁴ We hebben het onderzoek uitgevoerd met behulp van een 500 mg paracetamoltablet met breukstreep en alle tabletsplitters die in Utrecht commercieel verkrijgbaar waren bij meer dan een apotheek en/of drogist (n = 6).

We hebben onderzocht of er bij breken met de hand, een keukenmesje of een tabletsplitter werd voldaan aan de eisen die er binnen de farmacie worden gesteld aan de nauwkeurigheid van het breken, het gehalte en het massaverlies na breken (eis aan de nauwkeurigheid van het breken: breek dertig tabletten, neem van elke tablet een willekeurig gekozen helft en verwerp de andere helft, bepaal het gemiddeld gewicht van de resterende tablethelften, alle helften vallen binnen 75% en 125% van het gemiddelde gewicht en maximaal één tablethelft binnen 75-85% of 115-125%; eis aan het geschat gehalte op basis van gewicht: 95-105%; eis aan het massaverlies bij breken: maximaal 3%).

Bij breken met de hand voldeden de tabletten wel aan de

bovengenoemde drie eisen, maar niet bij breken met een keukenmesje of de tabletsplitters. De HealthCare Logistics- en PillTool-tabletsplitter gaven de beste resultaten. Bij het splitten van 300 tabletten waren er geen tablethelften met een gewicht lager dan 75% of hoger dan 125% en bij beide tabletsplitters twee tabletten buiten 85-115% (1%). De Fit&Healthy-, Lifetime-, Pillaid- en Pilomat-splitters waren minder nauwkeurig. Het aantal tabletten buiten 75-125% bedroeg respectievelijk 136 (22%); 210 (35%); 272 (45%); 1 (0%); buiten 85-115% respectievelijk 240 (40%); 427 (71%); 451 (75%); 16 (3%) [figuur 3].

Ouders kunnen tabletten dus het beste met de hand breken. Het is belangrijk dat apotheek en huisarts patiënten daar zo veel mogelijk op wijzen en hun aanbevelen de beide helften als twee opeenvolgende doses in te nemen. Het is belangrijk dat patiënten weten dat ze contact kunnen opnemen met de apotheek wanneer het niet lukt om een tablet handmatig te breken. Er kan dan bijvoorbeeld worden gezocht naar een ander merk van hetzelfde geneesmiddel dat ze wel met de hand kunnen breken, een andere toedieningsvorm of in het uiterste geval een tabletsplitter waarvan duidelijk is dat die de tablet voldoende nauwkeurig deelt.

Figuur 3 Het gebruik van een tabletsplitter kan leiden tot twee ongelijke helften, en daarmee tot over-/onderdosering



CONCLUSIE

Hoewel er meer onderzoek wordt gedaan naar kindvriendelijke geneesmiddelen is er nog een tekort aan informatie over een effectieve en veilige toepassing van veel producten. Het is daarom belangrijk dat de apotheek en huisarts bij onverwachte klinische effecten en/of het optreden van bijwerkingen beseffen dat problemen mogelijk het gevolg zijn van een slechte acceptatie van het product, en daarmee een slechte therapietrouw, en/of off-labelgebruik. Adequate voorlichting en instructie door de apotheek aan kinderen en/of ouders over de gewenste wijze van gebruik is essentieel. Daarbij dient men rekening te houden met eventuele verschillen tussen de diverse merken en toedieningsvormen van hetzelfde geneesmiddel, bijvoorbeeld voor wat betreft de smaak, de functionaliteit (nauwkeurigheid) van de breukstreep of het al dan niet mogen innemen met wat eten of drinken. In alle gevallen is het belangrijk om actief te vragen naar eventuele problemen bij het toedienen, en hoe de ouders die oplossen. Er kan dan worden nagegaan of die aanpak acceptabel is of dat er beter kan worden overgestapt op een andere toedieningsvorm, toedieningsroute of behandeling. Overleg tussen voorschrijvend (huis)arts en apotheek is daarbij essentieel. ■

LITERATUUR

De literatuurlijst kunt u vinden op www.henw.org/archief, rubriek Beschouwing.



LITERATUUR

- 1 College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Geneesmiddeleninformatiebank. <http://www.cbg-meb.nl/geneesmiddeleninformatiebank>. Geraadpleegd 24 mei 2016.
- 2 Van Riet-Nales DA, De Jager KE, Schobben AF, Egberts TC, Rademaker CM. The availability and age-appropriateness of medicines authorized for children in The Netherlands. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:465-73.
- 3 Balakrishnan K, Tordoff J, Norris P, Reith D. Establishing a baseline for the monitoring of medicines availability for children in the UK: 1998-2002. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:85-91.
- 4 Bellis JR, Kirkham JJ, Nunn AJ, Pirmohamed M. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a prospective cohort study of unplanned admissions to a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77:545-53.
- 5 Richey RH, Shah UU, Peak M, Craig JV, Ford JL, Barker CE, et al. Manipulation of drugs to achieve the required dose is intrinsic to paediatric practice but is not supported by guidelines or evidence. *BMC pediatrics* 2013;13:81.
- 6 European Medicines Agency QWPPC. Guideline on the pharmaceutical development of medicines for paediatric use. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002.pdf. Geraadpleegd 10 juni 2016.
- 7 Breitkreutz J. European perspectives on pediatric formulations. *Clin Ther* 2008;30:2146-54.
- 8 Van Riet-Nales DA. Child friendly medicines: availability, pharmaceutical design, usability and patient outcomes [proefschrift]. Utrecht: Universiteit Utrecht; 2014. http://issuu.com/gildeprintdrukkerijen/docs/proefschrift_riet-nales.
- 9 Van Riet-Nales DA, Schobben AF, Vromans H, Egberts TC, Rademaker CM. Safe and effective pharmacotherapy in infants and preschool children: importance of formulation aspects. *Arch Dis Child* 2016;101:662-9.
- 10 Nellis G, Metsvaht T, Varendi H, Toomper K, Lass J, Mesek I, et al. Potentially harmful excipients in neonatal medicines: a pan-European observational study. *Arch Dis Child* 2015;100:694-9.
- 11 Ursino MG, Poluzzi E, Caramella C, De Ponti F. Excipients in medicinal products used in gastroenterology as a possible cause of side effects. *Regul Toxicol Pharmacol* 2011;60:93-105.
- 12 Walsh J, Cram A, Woertz K, Breitkreutz J, Winzenburg G, Turner R, et al. Playing hide and seek with poorly tasting paediatric medicines: do not forget the excipients. *Adv drug del rev* 2014;73:14-33.
- 13 Walsh J, Bickmann D, Breitkreutz J, Chariot-Goulet M. Delivery devices for the administration of paediatric formulations: overview of current practice, challenges and recent developments. *Int J Pharm* 2011;415:221-31.
- 14 Van Riet-Nales DA, Schobben AF, Egberts TC, Rademaker CM. Effects of the pharmaceutical technologic aspects of oral pediatric drugs on patient-related outcomes: a systematic literature review. *Clin Ther* 2010;32:924-38.
- 15 Van Riet-Nales DA, De Neef BJ, Schobben AF, Ferreira JA, Egberts TC, Rademaker CM. Acceptability of different oral formulations in infants and preschool children. *Arch Dis Child* 2013;98:725-31.
- 16 Lopez FL, Ernest TB, Tuleu C, Gul MO. Formulation approaches to pediatric oral drug delivery: benefits and limitations of current platforms. *Expert Opin Drug Deliv* 2015;12:1727-40.
- 17 Klingmann V, Spomer N, Lerch C, Stoltenberg I, Fromke C, Bosse HM, et al. Favorable acceptance of mini-tablets compared with syrup: a randomized controlled trial in infants and preschool children. *J Pediatr* 2013;163:1728-32.e1.
- 18 Klingmann V, Seitz A, Meissner T, Breitkreutz J, Moeltner A, Bosse HM. Acceptability of uncoated mini-tablets in neonates-a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2015;167:893-6.
- 19 Kluk A, Sznitowska M, Brandt A, Sznurkowska K, Plata-Nazar K, Mysliwiec M, et al. Can preschool-aged children swallow several minitables at a time? Results from a clinical pilot study. *Int J Pharm* 2015;485:1.
- 20 European Medicines Agency. Opinions and decisions on paediatric investigation plans. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip_search.jsp. Geraadpleegd 12 mei 2016.
- 21 Medical Products Agency. Public Assessment Report Scientific Discussion on Flexilev (levodopa/carbidopa) Asp no: 2011-1568. <https://docetp.mpa.se/LMF/Flexilev%205%20mg%20per%201.25%20mg%20dispersible%20tablet%20ENG%20PAR.pdf>.
- 22 Venables R, Batchelor H, Hodson J, Stirling H, Marriott J. Determination of formulation factors that affect oral medicines acceptability in a domiciliary paediatric population. *Int J Pharm* 2015;480:55-62.
- 23 Van Riet-Nales DA, Ferreira JA, Schobben AF, De Neef BJ, Egberts TC, Rademaker CM. Methods of administering oral formulations and child acceptability. *Int J Pharm* 2015;491:261-7.
- 24 Van Riet-Nales DA, Doeve ME, Nicia AE, Teerenstra S, Notenboom K, Hekster YA, et al. The accuracy, precision and sustainability of different techniques for tablet subdivision: breaking by hand and the use of tablet splitters or a kitchen knife. *Int J Pharm* 2014;466:44-51.