

**Richtsnoer
Afleveringswijze en verpakkingsgrootte van opioïde pijnstillers in België**

Versie 6
03-02-2022

Strategie om de rechtstreekse aflevering van opioïde pijnstillers aan de patiënt te beperken

Inhoudsopgave

1.	Inleiding	2
2.	Verpakkingsvorm	2
3.	Motivering.....	2
4.	Aanbevelingen	3
	4.1 Vormen met verlengde afgifte	3
	4.2 Orale vormen met onmiddellijke afgifte	3
	4.3 Producten voor systemische absorptie via mond- en/of neusslijmvlies.....	4
	4.4 Parenterale toedieningsvormen	4
5.	Praktische toepassing	4
6.	Referenties	6

1. Inleiding

De strategie van het FAGG voor de afleveringswijze van geneesmiddelen bepaalt, als algemene regel, dat producten met dezelfde werkzame stof, dezelfde sterkte en dezelfde farmaceutische vorm ook dezelfde afleveringswijze moeten hebben (FAGG-strategie "afleveringswijze", 29 oktober 2009).

Uitzonderingen worden gemaakt voor therapeutische klassen of geneesmiddelen die een specifieke werkzame stof bevatten en waarvan de verpakkingsgrootte of het type verpakking een significant risico voor de volksgezondheid kan inhouden. Deze uitzonderingen dienen beschreven te worden in een FAGG-richtsnoer gepubliceerd op de FAGG-website.

Het huidige richtsnoer heeft betrekking op de afleveringswijze van opioïde pijnstillers omwille van het risico op misbruik, verkeerd gebruik en verslaving (zie rubriek 3). Het doel van dit richtsnoer is om de directe aflevering van bepaalde verpakkingsgrootten of soorten verpakkingen aan de patiënt te beperken om dit risico in de ambulante setting te beperken.

Grotere verpakkingsgrootten en tabletcontainers kunnen worden geaccepteerd voor gebruik in ziekenhuizen of individuele medicatievoorbereiding (IMV).

Dit richtsnoer is van toepassing op de volgende opioïden:

- morfine,
- diacetylmorfine (heroïne),
- oxycodon,
- fentanyl,
- hydromorfon,
- buprenorfine,
- methadon,
- nalbuphine,
- piritramide,
- pentazocine,
- pethidine (= meperidine),
- tapentadol.

Een aantal van deze stoffen wordt ook gebruikt als substitutiebehandeling bij opiaatverslaving, maar deze vallen buiten de scope van dit richtsnoer.

2. Verpakkingsvorm

Individuele verpakkingsvormen hebben de voorkeur om het risico op overdosering te minimaliseren. Tabletcontainers zijn daarom gereserveerd voor ziekenhuisgebruik of individuele medicatievoorbereiding (IMV).

3. Motivering

Alle opioïden hebben een hoge affiniteit voor mu-receptoren, die verantwoordelijk zijn voor pijnstillende effecten, maar ook voor belangrijke bijwerkingen zoals ademhalingsdepressie, euforie, sedatie en verslaving.

In de wetenschappelijke literatuur wordt misbruik van alle opioïden beschreven, met mogelijk risico op (fatale) overdoses.

Sterke, snelle en kortwerkende opioïden hebben een hoger misbruikpotentieel. Het gebruik ervan moet daarom nauwlettend worden gecontroleerd. De keuze voor een bepaalde opioïde pijnstiller is een belangrijk element in de preventie van verslaving en misbruik: waar mogelijk moet de voorschrijver kiezen voor een traag en langwerkend opioïde, met de laagste effectieve dosis en voor de kortst mogelijke periode (RIZIV Consensusvergadering 2018).

Gezien de verontrustende gegevens over het toenemend gebruik van opioïden, geassocieerd met een vaak onderschat risico op psychologische gewenning, en de problemen van misbruik en verkeerd gebruik die daaruit kunnen voortvloeien, herhaalde het FAGG het belang van rationeel gebruik (Flash VIG-news, 2020).

Het beperken van de verpakkingsgrootte voor directe levering aan de patiënt en het voorkomen van onnodige, resterende of ongebruikte geneesmiddelen is één van de maatregelen in het kader van misbruikbestrijding.

Het beperken van de aflevering van grote verpakkingen rechtstreeks aan patiënten kan ook worden beschouwd als een maatregel om accidentele overdosering met dit soort producten te voorkomen.

Naast deze veiligheidsoverwegingen draagt ook de aanpassing van de verpakkingsgrootte bij aan de noodzakelijke opvolging door zorgverleners binnen het therapeutisch gebruik van deze producten.

Deze strategie wordt ondersteund door de aanbevelingen van de Richtlijn over risicobeheersystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA, European Medicines Agency) (EMA/CHMP/96268/2005, bijlage B, 1.4):

"door het aantal eenheden te beperken, moet de patiënt op welbepaalde tijdstippen een gezondheidszorgbeoefenaar raadplegen waardoor er meer kans is om hem/haar te testen en waardoor de tijdspanne waarin de patiënt zonder toezicht is, wordt ingekort ... Een kleine verpakkingsgrootte kan ook nuttig zijn, in het bijzonder als er een groot risico van overdosering is of als de kans dat de producten bij de algemene bevolking terechtkomen, moet worden beheerst."

4. Aanbevelingen

4.1 Vormen met verlengde afgifte

Alle opioïden die in de inleiding werden opgesomd, worden gebruikt voor de behandeling van ernstige en zeer ernstige pijn. Voor de behandeling van continue pijn worden opioïden voorgesteld in doseringsvormen met verlengde afgifte, zoals tabletten of capsules met verlengde afgifte of transdermale pleisters.

Patiënten die aan ernstige pijn lijden, moeten zeer regelmatig worden opgevolgd en hun pijnstillende behandeling moet hieraan worden aangepast/getitreerd. **Kleinere verpakkingsgrootten verhinderen dat patiënten langer worden behandeld dan de aanbevolen periodes van opvolging.**

Patiënten die aan ernstige chronische pijn lijden, moeten twee tot vier keer per maand worden gezien door de gezondheidszorgbeoefenaar om de pijn en andere symptomen veroorzaakt door bijvoorbeeld kanker te kunnen evalueren en de verschillende behandelingen te kunnen aanpassen of titreren. Ook de mogelijke wisselwerking tussen geneesmiddelen moet regelmatig worden beoordeeld.

Voor chronische pijn is het soms nodig om af te wisselen tussen de beschikbare farmaceutische vormen (bijvoorbeeld afwisselen tussen een transdermale pleister en een oraal systeem) en/of tussen moleculen ("opioïdrotatie"). De bedoeling van een dergelijke omschakeling is om resistentie te vermijden en bijwerkingen met het geneesmiddel te verminderen. In het geval van een dergelijke wissel moet de hoeveelheid resterend materiaal worden beperkt.

Voor niet-kankerpijn moet het gebruik van sterke opioïden ook regelmatig door de arts worden opgevolgd om overdosering te voorkomen.

Het FAGG beveelt aan om de maximale verpakkingsgrootte die rechtstreeks aan de patiënt mag worden afgeleverd te beperken tot de behandeling gedurende een maand. Zo kan de arts de patiënt adequaat opvolgen terwijl er toch voldoende flexibiliteit wordt geboden.

4.2 Orale vormen met onmiddellijke afgifte

Orale vormen met onmiddellijke afgifte van sterke opioïden, zoals tabletten en capsules met onmiddellijke afgifte of orale oplossingen, worden gebruikt voor dosistitratie en in de behandeling van ernstige acute pijn wanneer niet-opioïde pijnstillers of andere opioïden onvoldoende effectief zijn.

Wanneer het product wordt gebruikt voor titratie, wordt de formulering met onmiddellijke afgifte gebruikt om de dosis te vinden die de pijn voldoende verlicht. Daarna krijgt de patiënt dezelfde dagelijkse dosering, maar met tabletten met verlengde afgifte.

Op basis van deze overwegingen beveelt het FAGG aan om **de maximale verpakkingsgrootte van orale toedieningsvormen met onmiddellijke afgifte om rechtstreeks aan de patiënt af te leveren, te beperken tot één week behandeling.**

Multidosis orale oplossingen vormen een bijkomend risico van accidentele overdosering. Voor deze producten kunnen dus verdere beperkingen worden toegepast.

4.3 Producten voor systemische absorptie via mond- en/of neusslijmvlies

Producten voor systemische absorptie via mond- en/of neusslijmvlies zijn ontwikkeld voor een snelle absorptie via het mondslijmvlies (bv. als neusspray, zuigtablet, tablet voor sublinguaal gebruik of buccale tablet) in de beheersing van doorbraakpijn.

Doorbraakpijn is een voorbijgaande verergering van anders gecontroleerde chronische achtergrondpijn.

Patiënten mogen deze producten, speciaal ontwikkeld voor de bestrijding van doorbraakpijn, maximaal viermaal per dag innemen. Frequenter gebruik wijst er vaak op dat de dosering van het langwerkende opioïde moet worden verhoogd.

Gezien de zeer snelle werking (na amper enkele minuten) zijn deze middelen het gevaarlijkst en kunnen deze tot de dood leiden van argeloze patiënten (of een kind) binnen een paar minuten na inname van slechts één tablet.

Verpakkingsgrootten moeten daarom **zo klein mogelijk** zijn. Het FAGG beveelt aan dat de grootste verpakkingsgrootte om rechtstreeks aan de patiënt af te leveren niet meer dan twintig eenheden zou bevatten. Deze vrij beperkte grootte maakt het mogelijk voor de patiënt om voldoende tabletten te hebben voor een weekend zonder dat hij/zij opnieuw contact moet opnemen met de arts.

4.4 Parenterale toedieningsvormen

Om misbruik te voorkomen, bijvoorbeeld als gevolg van resten van niet-gebruikte producten, wordt de maximale verpakkingsgrootte om rechtstreeks aan de patiënt af te leveren voor parenterale toedieningsvormen algemeen beperkt tot **tien eenheden**.

Voor specifieke producten geldt een strengere beperking of beperking tot ziekenhuisgebruik, bijvoorbeeld vanaf een bepaalde hoeveelheid werkzame stof per eenheid, wanneer het risico op misbruik mogelijk hoog is, of wanneer gebruik buiten het ziekenhuis of andere gecontroleerde setting gecontra-indiceerd is (zie 5. Praktische toepassing).

5. Praktische toepassing

Voor nieuwe aanvragen tot het verkrijgen van een vergunning voor het in de handel brengen (VHB) wordt de afleveringswijze geëvalueerd tijdens de procedure aan de hand van de aanbevelingen zoals beschreven in hoofdstukken 2 en 4.

Tabel 1 illustreert hoe deze aanbevelingen kunnen worden toegepast. De dosering is gebaseerd op wat beschreven is in de goedgekeurde samenvatting van de kenmerken van het product (SKP).

Tabel 1. Aanbevolen maximale verpakkingsgrootten van individuele verpakkingsvormen die direct aan de patiënt kunnen worden afgeleverd (tabletcontainers zijn gereserveerd voor gebruik in ziekenhuizen en/of IMV).

Actief bestanddeel Formuleringswijze	Dosering	Verpakkingsgrootte (maximum)
Morfine		
Tabletten/capsules met verlengde afgifte	Maximale dosering 2 per dag	60 eenheden
	Maximum dosering 1 per dag	30 eenheden
Tabletten/capsules met onmiddellijke afgifte		50 eenheden
Monodosis orale oplossing		50 eenheden
Multidosis orale oplossing	2 mg/ml	100 ml
	20 mg/ml	20 ml
Parenteraal		10 eenheden wanneer het product niet meer dan 50 mg/eenheid bevat
		1 eenheid wanneer het product meer dan 50 mg/eenheid bevat
Oxycodon		
Tabletten/capsules met verlengde afgifte	Maximumdosering 2 per dag	60 eenheden
Tabletten/capsules met onmiddellijke afgifte		50 eenheden
Multidosis orale oplossing	1 mg/ml	250 ml
	10 mg/ml	50 ml
Fentanyl		
Transdermale pleister	Maximumdosering om de 3 dagen	10 eenheden
Buccale tablet, zuigtablet, sublinguale tablet, neusspray (= producten voor doorbraakpijn)		20 eenheden
Parenteraal		<i>(enkel hospitaalgebruik)</i>
Hydromorfon		
Tabletten/capsules met verlengde afgifte	Maximumdosering 2 per dag	60 eenheden
Tabletten/capsules met onmiddellijke afgifte		50 eenheden
Parenteraal		10 eenheden
Buprenorfine (bij gebruik voor pijnbestrijding)		
Transdermale pleister	Maximumdosering om de 7 dagen	5 eenheden
	Maximumdosering 2 keer per week	10 eenheden
Parenteraal		10 eenheden
Sublinguale tablet		50 eenheden
Methadon (bij gebruik voor pijnbestrijding)		
Parenteraal		10 eenheden
Piritramide		
Parenteraal		<i>(enkel hospitaalgebruik)</i>
Pethidine		
Parenteraal		<i>(enkel hospitaalgebruik)</i>
Tapentadol		
Tabletten/capsules met verlengde afgifte	Maximumdosering 2 per dag	60 eenheden
Tabletten/capsules met onmiddellijke afgifte		50 eenheden
Multidosis orale oplossing	4 mg/ml	250 ml
	20 mg/ml	100 ml
Nalbuphine		
Parenteraal		10 eenheden
Pentazocine		
Tabletten/capsules met onmiddellijke afgifte		50 eenheden
Zetpillen		50 eenheden

6. Referenties

- [FAGG strategie "afleveringswijze"](#), versie 29 oktober 2009
- Guideline on the risk management system for medicinal products for human use of the European Medicines Agency (EMA, European Medicines Agency) (EMA/CHMP/96268/2005, annex B, 1.4)
- RIZIV-INAMI Consensusvergadering: Het rationeel gebruik van opioïden bij chronische pijn, 6 december 2018
- [Flash VIG-news: misbruik van opioïde pijnstillers - voor een rationeel gebruik van opioïden](#), 6 januari 2020
- De Mooter E, Maebe J, Willems H, Lys C, Hans G. Verbruik en mogelijk misbruik van opioïden in België. Evolutie van 2006 tot 2017. Tijdschrift voor Geneeskunde, 2019 75 (11): 709-716