

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA DECEMBER
2018

Focus

Vervallen geneesmiddelen: wat te doen?

In principe is het niet toegestaan om een geneesmiddel na de vervaldatum te gebruiken omdat er geen gegevens beschikbaar zijn over de stabiliteit na deze datum. Steeds meer studies tonen echter dat veel geneesmiddelen die vervallen zijn, nog steeds ten minste 90% van het op de verpakking vermelde gehalte aan actieve bestanddelen bevatten. Daarentegen zijn er zeer weinig gegevens over de evolutie van de andere kwaliteitscriteria van het geneesmiddel, waarvan sommige de doeltreffendheid of veiligheid van het geneesmiddel garanderen (bv. bepaalde fysisch-chemische eigenschappen, aanwezigheid van toxische degradatieproducten, microbiologische kwaliteit, ...). Studies in dit verband zijn noodzakelijk om onderbouwde adviezen te kunnen geven over mogelijk gebruik van een geneesmiddel eens de vervaldatum overschreden is. Indien een vervallen geneesmiddel echter in een noodsituatie of door verstrooidheid werd gebruikt, moet men de patiënt kunnen geruststellen, rekening houdend met de stabiliteit van het geneesmiddel die bepaald wordt door kwaliteitscriteria (zie hoger) en door meerdere andere aspecten zoals de plaats waar het geneesmiddel werd bewaard, de farmaceutische vorm en de verpakking van het geneesmiddel. Gebruik van vervallen geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge moet met nog meer voorzichtigheid gebeuren.

Wanneer de uiterste gebruiksdatum (houdbaarheidsdatum, vervaldatum) van een geneesmiddel is verstreken, is het in principe aan te bevelen om het geneesmiddel niet meer te gebruiken, aangezien er geen concrete gegevens beschikbaar zijn over de evolutie van de kwaliteitsspecificatie van het geneesmiddel na deze datum.

Een kwaliteitsspecificatie is gedefinieerd als een geheel van kwaliteitscriteria waaraan een geneesmiddel moet voldoen om te mogen gebruikt worden. Deze criteria zijn bijvoorbeeld het gehalte aan actieve bestanddelen, de microbiologische kwaliteit, de aanwezigheid van onzuiverheden of toxische degradatieproducten, de fysisch-chemische eigenschappen van het geneesmiddel (brosheid van de tablet, suspensievorming van de oplossing, kleur, ...).¹ Voor meer informatie over het begrip "uiterste gebruiksdatum" en hoe deze bepaald wordt, zie de "Technische aspecten" aan het einde van dit artikel.

Een toenemend aantal studiegegevens zet aan tot reflectie over de werkelijke betekenis van een uiterste gebruiksdatum. Er moet hierbij echter met tal van criteria rekening worden gehouden.

Wat is het gehalte aan actieve bestanddelen van een vervallen geneesmiddel?

Een toenemend aantal studies analyseert het gehalte aan actieve bestanddelen van vervallen geneesmiddelen. De resultaten van deze studies tonen dat een groot aantal van deze geneesmiddelen nog steeds minstens 90% van het actieve bestanddeel bevatten. Als voorbeeld halen we een studie² aan die het adrenalinegehalte van vervallen voorgevulde spuiten Epipen[®] evalueerde. Tot 29 maanden na de uiterste gebruiksdatum bevatten de spuiten nog steeds minstens 90% van de op de verpakking vermelde adrenalineconcentratie, en na 50 maanden minstens 80%. Volgens een andere studie³ die het gehalte aan actieve bestanddelen van geneesmiddelen die reeds 28 tot 40 jaar vervallen waren, evalueerde, was 86% van de actieve bestanddelen (12 van de 14) aanwezig in een concentratie van minstens 90% van de op de verpakking vermelde concentratie.

In deze studie³, uitgevoerd in 2012, werden 8 geneesmiddelen die reeds lang vervallen waren (28-40 jaar) en bewaard in een apotheek, onderworpen aan stabiliteitstesten. 12 van de 14 geanalyseerde actieve bestanddelen (86%, vooral paracetamol, codeïne, fenobarbital, coffeine, hydrocodon, chloorfenamine, meprobamaat) bleken aanwezig te zijn in een concentratie van minstens 90% van deze vermeld op de verpakking (90% is de minimumdrempelwaarde in de Verenigde Staten). Twee actieve bestanddelen (acetylsalicylzuur en amfetamine) waren aanwezig in minder dan 90% van hun concentratie aangegeven op de verpakking.

De auteurs van deze tweede studie wijzen erop dat het doel van hun studie enkel de analyse van het gehalte aan actieve bestanddelen van vervallen geneesmiddelen was, en niet van andere aspecten zoals de fysisch-chemische eigenschappen van de geneesmiddelen of degradatieproducten. Ze wijzen erop dat daarom niet kan geconcludeerd worden dat alle vervallen geneesmiddelen onschadelijk en nog steeds werkzaam zijn (zie verder).⁴

Hoe zit het met de andere kwaliteitscriteria?

Vaak zijn studies beperkt tot de analyse van het gehalte aan actief bestanddeel. Er zijn zeer weinig gegevens beschikbaar over de evolutie van de andere kwaliteitscriteria na hun uiterste gebruiksdatum, zoals de microbiologische kwaliteit, de aanwezigheid van onzuiverheden of toxische degradatieproducten, of de fysisch-chemische eigenschappen van het geneesmiddel. Om te kunnen worden gebruikt, moet een geneesmiddel echter in principe voldoen aan het geheel van de kwaliteitscriteria, bestudeerd tijdens de stabiliteitsstudies uitgevoerd voordat het geneesmiddel in de markt wordt gezet. Wanneer voldaan is aan alle criteria kan het geneesmiddel worden gebruikt tot de uiterste gebruiksdatum, met garantie van de kwaliteit, doeltreffendheid en veiligheid.

Tests uitgevoerd door de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) tonen dat veel vervallen geneesmiddelen nog steeds voldoen aan hun kwaliteitsspecificatie en dus nog steeds bruikbaar zijn. Sommige loten van vervallen geneesmiddelen voldeden echter niet meer volledig aan hun kwaliteitsspecificatie (bv. troebele of gekleurde oplossing, gewijzigde pH, onvoldoende gehalte aan actieve bestanddelen, aanwezigheid van onzuiverheden...)^{3,5-9}

De Amerikaanse FDA heeft het *Shelf Life Extension Program (SLEP)*⁵, beheerd door het Ministerie van Defensie, geïmplementeerd om te bepalen of geneesmiddelen die vervallen zijn, nog steeds kunnen gebruikt worden na hun uiterste gebruiksdatum; het doel is verspilling van geneesmiddelen opgeslagen in de federale reserve, te voorkomen. Van de 122 verschillende geneesmiddelen die door de FDA zijn getest, voldeden 88% (2650 van de 3005 loten) aan hun kwaliteitsspecificatie na hun uiterste gebruiksdatum (bv. ciprofloxacine-, amoxicilline-, paracetamol+pseudo-efedrine- of naproxen-tabletten; oplossingen van naloxonhydrochloride, van morfinesulfaat, van fentanylcitraat of van dexamethason voor injectie; povidonjoodzalf), en de uiterste gebruiksdatum kon verlengd worden met meer dan één jaar (gemiddeld 66 maanden, maximaal 278 maanden). Sommige loten van vervallen geneesmiddelen voldeden echter niet meer volledig aan hun kwaliteitsspecificatie (bv. oplossingen van atropinesulfaat, van lidocaïne + epinefrine, van diazepam of van povidonjood; mefloquine- of ergotamine+coffeïne-tabletten).^{3,6,8,9}

Aanwezigheid van toxische degradatieproducten

Door zijn chemische structuur kan een molecule degradatiereacties ondergaan, zoals oxidatie of hydrolyse, te wijten aan de aanwezigheid van reactieve chemische verbindingen (bv. esters, amines, hydroxiden, ...). Het zou interessant zijn om de aard van de degradatieproducten van een geneesmiddel op lange termijn te kennen en hun veiligheid te analyseren. Een bekend voorbeeld is tetracyclinefosfaat, dat wordt afgebroken tot toxische bestanddelen.¹⁰ Tetracycline is in België beschikbaar onder vorm van hydrochloride (als grondstof en in de specialiteit Tryplera®, zie hoofdstuk 3.1.3. in het Repertorium), een relatief stabiel zout.

Microbiologische groei

Het spreekt voor zich dat de ontwikkeling van micro-organismen het veilig gebruik van het geneesmiddel in gevaar brengt. Het risico van microbiologische groei is groter voor bepaalde farmaceutische vormen, zoals vloeibare of halfvloeibare waterige preparaten, en voor bepaalde soorten verpakkingen, zoals een tube crème, een fles siroop of een pot met tabletten in bulk.

De fysisch-chemische eigenschappen van het geneesmiddel

Een verandering van bepaalde fysisch-chemische eigenschappen van het geneesmiddel (bv. kleurverandering van een oplossing of tablet, verharding van de tablet, neerslag van de opgeloste stof, scheiding van de fasen van een emulsie, ...) kan wijzen op een degradatie van het geneesmiddel of kan de farmacokinetische eigenschappen van het geneesmiddel zodanig veranderen dat de werkzaamheid en/of veiligheid ervan worden beïnvloed. Men zou kunnen zeggen dat, als het uiterlijk aspect van het vervallen geneesmiddel niet veranderd is, het zeer waarschijnlijk is dat het nog steeds kan worden gebruikt. Er is echter geen garantie wat betreft bijvoorbeeld het gehalte aan actief bestanddeel of de aanwezigheid van toxische degradatieproducten. In een noodsituatie, wanneer er geen alternatief beschikbaar is, kan deze overweging waardevol zijn, zoals bijvoorbeeld bij gebruik van vervallen voorgevulde adrenaline-spuiten (Epipen®) bij de behandeling van anafylactische shock, op voorwaarde dat de oplossing helder en kleurloos is gebleven (zie SKP Epipen®).

Andere factoren die van invloed zijn op de stabiliteit van het geneesmiddel

De farmaceutische vorm

De farmaceutische vorm van het geneesmiddel heeft een belangrijke invloed op de stabiliteit van het geneesmiddel. Zo is een tablet stabiel(er) dan een halfvast preparaat (crème, zalf) of vloeistof (siroop, injectie-oplossing, oogdruppels) met hetzelfde actieve bestanddeel. Als deze preparaten bovendien water bevatten, wordt de microbiologische kwaliteit gemakkelijker aangetast.

De verpakking

De verpakking heeft ook een belangrijke invloed op de stabiliteit van het geneesmiddel. Tabletten die afzonderlijk verpakt zijn in een blisterverpakking zijn bijvoorbeeld beter bestand tegen degradatie (verharding, reactie op vochtigheid, ...) dan tabletten als bulk in een pot. Elke beschadiging van de verpakking van het geneesmiddel (bv. onbedoelde opening van de blister) kan leiden tot verminderde stabiliteit.

Bewaarcondities

Gezien een uiterste gebruiksdatum gekoppeld is aan bewaarcondities, is de bewaarplaats van geneesmiddelen van groot belang. Zo worden voor bepaalde geneesmiddelen (bv. injecteerbare vaccins en insulines) speciale bewaarcondities op de verpakking vermeld en deze moeten strikt worden gerespecteerd. Bovendien is het niet raadzaam om geneesmiddelen te bewaren in een badkamer waar de temperatuur- en vochtigheidsschommelingen aanzienlijk kunnen zijn. Anderzijds tonen de stabiliteitsstudies aan dat vele geneesmiddelen bestand zijn tegen kortdurende blootstelling aan relatief hoge temperaturen (40°C). Als een geneesmiddel dus enkele dagen (of weken) op een warme plaats heeft gelegen (bv. in een auto blootgesteld aan direct zonlicht, kort verblijf in een mediterraan land), zijn de stabiliteitskenmerken van het geneesmiddel a priori niet veranderd (tenzij de aanduiding “niet bewaren boven 30°C” op de verpakking is aangebracht). Daarentegen kan in geval van een lange reis naar een land waar de weersomstandigheden zeer verschillend zijn van de onze, de stabiliteit van het geneesmiddel niet langer worden gegarandeerd.

Besluit

Het begrip “uiterste gebruiksdatum” is zeer theoretisch en heeft beperkingen. De stabiliteitsstudies houden rekening met alle parameters (temperatuur, vochtigheid, licht, ...) die de stabiliteit van het geneesmiddel beïnvloeden, en er wordt daarbij uitgegaan van het minst gunstige scenario (*worst case scenario*). In de praktijk wordt verwacht dat de situatie niet “minst gunstig” zal zijn voor al deze parameters. Bovendien worden deze parameters niet getest over zeer lange periodes, zoals meer dan 5 of 10 jaar. Hierdoor is het waarschijnlijk dat sommige geneesmiddelen na hun uiterste gebruiksdatum nog steeds aan hun kwaliteitsspecificatie voldoen en dus nog steeds mogen gebruikt worden. Er ontbreken echter gegevens over de evolutie van de meeste van de kwaliteitscriteria na de uiterste gebruiksdatum van het geneesmiddel. Studies waarin de evolutie van alle kwaliteitscriteria van het geneesmiddel wordt geanalyseerd en waarbij het effect van eventuele veranderingen op de werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel wordt geëvalueerd, zijn nodig om te kunnen beoordelen of een geneesmiddel na zijn uiterste gebruiksdatum daadwerkelijk kan worden gebruikt. Dergelijke post-marketing kwaliteitsstudies zouden waarschijnlijk toelaten de houdbaarheidstermijn van vele geneesmiddelen te verlengen, waardoor aanzienlijke besparingen zouden mogelijk zijn en het beschikbare budget voor de gezondheidszorg zou worden geoptimaliseerd. Aangezien de farmaceutische firma's er belang bij hebben om de houdbaarheidstermijn van geneesmiddelen te onderschatten, zullen zij deze tests niet uitvoeren zolang de autoriteiten er hen niet toe dwingen.

Indien een vervallen geneesmiddel in een noodsituatie of door verstrooidheid werd gebruikt, moet men de patiënt kunnen geruststellen, rekening houdend met de stabiliteit van het geneesmiddel die bepaald wordt door kwaliteitscriteria (fysisch-chemische eigenschappen van het geneesmiddel, microbiologische kwaliteit, aanwezigheid van degradatieproducten ...) en door meerdere andere aspecten zoals de plaats waar het geneesmiddel werd bewaard, de farmaceutische vorm en de verpakking van het geneesmiddel. Gebruik van vervallen geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge moet met nog meer voorzichtigheid gebeuren.

Technische aspecten: Wat betekent de “uiterste gebruiksdatum” van een geneesmiddel? Hoe wordt deze bepaald en hoe moet het worden geïnterpreteerd?

Volgens de *International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) is een “uiterste gebruiksdatum” de datum op het etiket van de verpakking van een geneesmiddel, tot dewelke een lot van het product naar verwachting in overeenstemming zal blijven met de goedgekeurde specificaties, mits bewaard onder de voorgeschreven voorwaarden, en waarna het product niet langer mag worden gebruikt.¹¹ Op de verpakking wordt deze datum

vaak voorafgegaan door de vermelding "EX(P)".

De uiterste gebruiksdatum en de bewaarcondities van een geneesmiddel worden bepaald op basis van stabiliteitsstudies, uitgevoerd voordat het geneesmiddel in de markt gezet wordt. Na deze datum kan de firma niet langer garanderen dat het geneesmiddel nog steeds aan zijn specificaties voldoet, maar dit betekent niet noodzakelijkerwijs dat er niet meer aan voldaan is.

- Stabiliteitsstudies evalueren de invloed van temperatuur, vochtigheid en licht op de eigenschappen van het geneesmiddel die de kwaliteit, veiligheid en/of werkzaamheid ervan beïnvloeden. In stabiliteitsstudies wordt het actieve bestanddeel alleen, en vervolgens het farmaceutisch product in zijn uiteindelijke verpakking, onderworpen aan versnelde stabiliteitsstudies van 6 maanden (voor België: 40 °C ± 2 °C / 75% relatieve luchtvochtigheid (RL) ± 5% RL) en aan stabiliteitsstudies op lange termijn gedurende minstens 12 maanden (België: 25 °C ± 2 °C / 60% RL ± 5% RL of 30°C ± 2°C / 65% RL ± 5% RL). Intermediaire stabiliteitsstudies (België: 30°C ± 2°C/65% RL ± 5% RL, 12 maanden) worden soms uitgevoerd als het geneesmiddel niet stabiel is onder de voorwaarden van de versnelde stabiliteitsstudies. Ook de lichtgevoeligheid van het product wordt getest. De bij deze tests vastgestelde omstandigheden zijn afhankelijk van de klimaatzone waar het geneesmiddel zal gecommmercialiseerd worden.^{1,11-13}
- Er zijn vier klimaatzones (I-IV). Zone I: gematigd klimaat, zone II: subtropisch en mediterraan klimaat, zone III: warm en droog klimaat, zone IV: warm en (zeer) vochtig klimaat. België maakt deel uit van zone I.¹¹⁻¹³

Een niet-vervallen geneesmiddel kan tijdelijk worden blootgesteld aan relatief hoge temperaturen of vochtigheid zonder de stabiliteit ervan aan te tasten.

- Het doel van versnelde stabiliteitsstudies is vooral te evalueren of een geneesmiddel bestand is tegen hogere temperatuur- en/of vochtigheidsomstandigheden dan zijn normale bewaarcondities. Een geneesmiddel dat in België zal gecommmercialiseerd worden, wordt tijdens versnelde stabiliteitsstudies gedurende 6 maanden onderworpen aan een temperatuur van 40°C en een relatieve luchtvochtigheid van 75%. Als het geneesmiddel onder deze omstandigheden stabiel blijft, betekent dit dat het bestand is tegen blootstelling gedurende maximum 6 maanden (misschien meer, maar de duur van de studies laat geen bevestiging toe) aan een temperatuur van 40°C en een relatieve vochtigheid van 75%. In dat geval moet er geen specifieke vermelding op de verpakking of in de bijsluiting aangebracht worden. Het is trouwens niet uitgesloten dat het geneesmiddel ook bestand is tegen nog extremere omstandigheden, maar deze zijn niet getest. Als het geneesmiddel echter niet bestand is tegen de omstandigheden van de versnelde stabiliteitsstudies, moeten intermediaire stabiliteitsstudies worden uitgevoerd en moet de melding "niet boven 30°C bewaren" op de verpakking of in de bijsluiting worden aangebracht. In dit geval kan de stabiliteit van het geneesmiddel worden aangetast als het tamelijk lang op een plaats bewaard wordt waar de temperatuur hoger is dan 30°C.^{11,14}
- Europa, de Verenigde Staten en Japan behoren tot zone I (gematigd) en zone II (subtropisch en mediterraan). In principe gelden de verkregen stabiliteitsgegevens voor een van deze drie gebieden ook voor de andere twee gebieden.^{11,13} Dit betekent dus dat een reis naar verschillende Europese landen geen invloed heeft op de kwaliteit van het geneesmiddel gedurende de hele houdbaarheidsperiode.

Specifieke bronnen

- 1 Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances. Q6A. ICH, 1999. Disponibel en online via http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf
- 2 L. Cantrell et al. Epinephrine Concentrations in EpiPens After the Expiration Date. *Annals of Internal Medicine*, 2017 ; 166 : 918-9. doi:10.7326/L16-0612
- 3 L. Cantrell et al. Stability of Active Ingredients in Long-Expired Prescription Medications. *Archives of Internal Medicine*, 2012; 172 : 1685-6. doi:10.1001/archinternmed.2012.4501
- 4 L. Cantrell et al. Comment Regarding the Stability of Active Ingredients in Long-Expired Prescription Medications-Reply. *JAMA Internal Medicine*, 2013 ; 173 :1034-1035. doi:10.1001/jamainternmed.2013.832
- 5 Expiration date extension. Food and Drug Administration, de laatste keer geëvalueerd op 03/02/18. Online via <https://www.fda.gov/emergencypreparedness/counterterrorism/medicalcountermeasures/mcmlegalregulatoryandpolicyframework/ucm411446.htm>
- 6 F. van Heest. Houdbaarheid medicijnen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 2017; 161:C3614.
- 7 American Medical Association. Pharmaceutical expiration dates. Report 1 of the Council on Scientific Affairs (A-01), 2001. Opnieuw geëvalueerd in 2011
- 8 Drugs past their expiration date. *The Medical Letter* 2015; 57:164-5.
- 9 R. Lyon et al. Stability profiles of drug products extended beyond labeled expiration dates. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2006; 95: 1549-1560. doi:10.1002/jps.20636

10 Martindale - The complete drug reference [internet, de laatste maal geconsulteerd op 4/10/18].

11 Stability testing of new drug substances and products. Q1A(R2). ICH, 2003. Online via http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf

12 Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. WHO Technical Report Series, 2009;953. Online via http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1F/Stability_Guideline_WHO.pdf

13 Impurities in new drug substances. Q3A(R2). ICH, 2006. Online via http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3A_R2/Step4/Q3A_R2_Guideline.pdf

14 Guideline on declaration of storage conditions: A. In the product information of medicinal products, B. For active substances. CHMP, 2007. Online via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003468.pdf

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.