

Beleidsdocument MEB 37

Afleverstatus

21 augustus 2024

1 Inhoudsopgave

1 Inhoudsopgave	2
2 Afkortingen en definities	3
3 Inleiding	3
4 Afleverstatus categorieën	3
4.1 Uitsluitend Recept	3
4.2 Niet-receptplichtig	4
4.2.1 UA en AV-criteria	5
4.2.2 Onderscheid UA, UAD en AV	5
4.2.3 AV lijst	7
4.2.4 Verpakkingsgrootte	7
4.2.5 Productinformatie	9
5 Basisprincipes bij vaststellen afleverstatus	9
5.1 Geneesmiddelfactoren en gebruikers-/patiëntfactoren	9
5.1.1 Geneesmiddelfactoren	10
5.1.2 Gebruikers-/Patiëntfactoren	10
5.2 Risicoprofiel	11
5.3 Combinatieproducten	13
5.4 Indelingssystematiek afleverstatus NSAID's	13
5.5 Indelingssystematiek afleverstatus paracetamol	13
6 Procedurele aspecten	14
6.1 Afleverstatus bepaling bij nieuwe registratie aanvragen	14
6.2 Wijziging afleverstatus	14
6.2.1 Op initiatief van de vergunninghouder	14
6.2.2 Op initiatief van het College	15
6.2.3 Aanpassingstermijn na wijziging afleverstatus	16

2 Afkortingen en definities

AV	Algemene Verkoop
NR	Niet-Receptplichtig
OTC	Over the counter
RegGW	Regeling Geneesmiddelenwet
UA	Uitsluitend Apotheek
UAD	Uitsluitend Apotheek en Drogist
UR	Uitsluitend Recept

3 Inleiding

De afleverstatus van geneesmiddelen wordt verdeeld in twee hoofdcategorieën: geneesmiddelen die Uitsluitend op Recept (UR) van een arts of specialist verkrijgbaar zijn en geneesmiddelen die zonder recept verkrijgbaar zijn (Niet Receptplichtig: NR). De NR-geneesmiddelen zijn beter bekend als zelfzorggeneesmiddelen. Deze zelfzorggeneesmiddelen zijn onderverdeeld in drie subcategorieën, te weten Uitsluitend Apotheek (UA), Uitsluitend Apotheek en Drogist (UAD) en Algemene Verkoop (AV).

De afleverstatus zorgt voor een balans tussen verkrijgbaarheid van een geneesmiddel en het minimaliseren van de risico's. Geneesmiddelen met een relatief hoog potentieel risico vallen in de categorie UR, geneesmiddelen met een relatief mild potentieel risico vallen in de categorie UA, geneesmiddelen met een relatief laag potentieel risico vallen in de categorie UAD, en geneesmiddelen met een relatief zeer laag potentieel risico vallen in de categorie AV.

Het toekennen van de afleverstatus bij de verlening van een handelsvergunning is een wettelijke taak van het College, maar ook de wijziging van de afleverstatus van geregistreerde geneesmiddelen. Hiermee beschikt het College over een belangrijk instrument om de risico's bij gebruik van een geregistreerd geneesmiddel te beheersen. Zo maakt het indelen van geneesmiddelen op het continuüm AV, UAD, UA of UR deel uit van de taak van het College om risico's te beheersen.

De indeling in een bepaalde categorie kan worden gewijzigd op initiatief van het College wanneer nieuwe wetenschappelijke inzichten of veranderingen in het gebruik/misbruik van het geneesmiddel daar aanleiding toe geven (artikel 59, lid 1 van de Geneesmiddelenwet). Uiteraard kan een wijziging ook tot stand komen middels een verzoek tot wijziging van de afleverstatus door de handelsvergunninghouder.

4 Afleverstatus categorieën

4.1 Uitsluitend Recept

De indeling van geneesmiddelen in UR wordt hoofdzakelijk aan de hand van Europese wetgeving bepaald. In artikel 71 van de Europese Richtlijn 2001/83/EC zijn de criteria van de UR-afleverstatus vastgelegd. Deze criteria zijn in Nederland nationaal geïmplementeerd in artikel 57 van de Geneesmiddelenwet. Echter, het vaststellen van de afleverstatus betreft een nationaal besluit (en daarom kan de afleverstatus verschillend zijn tussen lidstaten onderling).

Op grond van artikel 57, lid 1 Geneesmiddelenwet besluit het College tot indeling van een geneesmiddel als UR-geneesmiddel indien het:

- a) ook bij normaal gebruik direct of indirect gevaar kan opleveren wanneer het zonder medische begeleiding wordt gebruikt,
- b) veelvuldig en in zeer ruime mate niet overeenkomstig het gebruiksvoorschrift wordt gebruikt, ten gevolge waarvan de gezondheid direct of indirect in gevaar kan komen,
- c) een substantie of bereiding daarvan bevat die vanwege haar nieuwheid nader moet worden bestudeerd op werkzaamheid of bijwerkingen, of
- d) bestemd is voor parenterale toediening.

Volgens de toelichting op de Regeling Geneesmiddelenwet (gepubliceerd in de Staatscourant) wordt de UR-status verleend indien er bij normaal gebruik (d.w.z. gebruik volgens het vastgestelde voorschrift) veiligheidsrisico's zijn wanneer het product niet onder medisch toezicht wordt gebruikt. Daarbij moet worden gedacht aan: direct gevaar (toxiciteit, interacties, bijwerkingen), indirect gevaar (maskeren onderliggende ziektes, resistentievorming), noodzaak tot diagnosestelling door een arts of er is een medische handeling nodig om het middel toe te dienen (injectie of infuus).

Verder wordt de UR-status verleend als er aanwijzingen zijn dat het geneesmiddel op grote schaal onjuist gebruikt zal worden, dan wel als er onvoldoende ervaring met het geneesmiddel in de praktijk is.

4.2 Niet-receptplichtig

Bij de indeling van de zelfzorggeneesmiddelen (Niet-Receptplichtig) wordt onderscheid gemaakt in de afleverstatus UA, UAD en AV.

Indeling als zelfzorggeneesmiddel houdt in dat de gebruiker de aandoening (ziekte) zelf kan vaststellen en het geneesmiddel kan kopen zonder verplichte tussenkomst van een arts.

Geneesmiddelen in de categorie UA mogen uitsluitend verhandeld worden via de apotheek, geneesmiddelen in de categorie UAD uitsluitend via apotheek en drogist, terwijl geneesmiddelen in de categorie AV algemeen verkrijgbaar zijn.

Algemeen verkrijgbaar betekent dat de betreffende geneesmiddelen niet alleen in apotheek en drogist, maar ook op andere verkooppunten verkrijgbaar zijn, zoals in de supermarkt of bij de benzinepomp. Er is sprake van een getrappt systeem: een geneesmiddel dat algemeen verkrijgbaar is, kan ook worden aangeschaft bij apotheek en drogist.

De criteria voor indeling als UA- of als AV-geneesmiddel zijn vastgelegd in artikel 4.1, respectievelijk 4.2 van de Regeling Geneesmiddelenwet (RegGW) (zie §4.2.1).

De *UA-afleverstatus* wordt toegekend daar waar de tussenkomst van de apotheker noodzakelijk is uit oogpunt van medicatiebewaking, voorlichting of begeleiding.

De *AV-afleverstatus* is gerechtvaardigd daar waar dit uit een oogpunt van veilig gebruik verantwoord

is gelet op de werkzame stof, de dosering en de verpakkingsgrootte. De *UAD-afleverstatus* is van toepassing als het geneesmiddel niet in de UA of AV-categorie valt.

4.2.1 UA en AV-criteria

Op grond van artikel 4.1 Regeling Geneesmiddelenwet besluit het College tot indeling van een geneesmiddel als **UA-geneesmiddel** indien:

- a) bewaking van het gebruik van het geneesmiddel door een apothekhoudende noodzakelijk is in verband met de kans op belangrijke interacties met andere geneesmiddelen of op belangrijke bijwerkingen,
- b) voorlichting of begeleiding noodzakelijk is bij de terhandstelling, bestaande uit het geven van informatie over het geneesmiddel onderscheidenlijk het geven van advies over de juiste keuze en een goed en veilig gebruik van het geneesmiddel, of
- c) toezicht op het gebruik van het geneesmiddel noodzakelijk is ter voorkoming van oneigenlijk gebruik.

Op grond van artikel 4.2 Regeling Geneesmiddelenwet besluit het College tot indeling van een geneesmiddel als **AV-geneesmiddel** indien:

- a) met de werkzame stof van het geneesmiddel in de Gemeenschap of in de Verenigde Staten van Amerika ten minste vijf jaren ervaring is opgedaan als werkzame stof van een geneesmiddel dat zonder recept verkrijgbaar is,
- b) bij het gebruik van het geneesmiddel het risico op schade verwaarloosbaar is,
- c) er geen aanwijzingen zijn voor abnormaal gebruik,
- d) het aantal eenheden per verpakking relatief gering is, en
- e) de verpakking en de bijsluiter waarschuwen voor mogelijk risicovolle situaties
- f) de beschikbaarheid van mondeling advies van een drogist of apotheker niet noodzakelijk is.

Of een geneesmiddel in aanmerking komt voor de AV-afleverstatus wordt uitsluitend beoordeeld nadat een vergunninghouder hiertoe een verzoek heeft ingediend.

Uitsluitend wanneer tegelijkertijd wordt voldaan aan alle zes criteria voor de AV-status, komt een geneesmiddel in aanmerking voor indeling in de AV-categorie. De zes criteria worden door het CBG niet afzonderlijk, maar in onderlinge samenhang en tegen de achtergrond van het gebruik van en de ervaringen met het middel gezien.

4.2.2 Onderscheid UA, UAD en AV

Het belangrijkste onderscheid tussen **UA en UAD** is de vereiste tussenkomst van de apotheker bij de terhandstelling van UA-geneesmiddelen. De reden daarvan is dat bij UA-geneesmiddelen een vorm van toezicht en zorgverlening noodzakelijk is die de drogist niet kan en ook niet hoeft te bieden. Dit betreft met name de medicatiebewaking en het verlenen van voorlichting of begeleiding bij de terhandstelling die niet of onvoldoende met de bijsluiter kan worden geleverd. Bij UA-

geneesmiddelen is voorlichting of begeleiding noodzakelijk (artikel 4.1 RegGW) en moet de apothekhoudende die leveren, ongeacht of de patiënt hierom vraagt of niet.

Indeling als **UA-geneesmiddel** is aangewezen als voor de bewaking van het gebruik en/of de voorlichting / begeleiding farmacotherapeutische kennis vereist is die de apotheker wel en de drogist niet kan leveren. Farmacotherapeutische kennis van de apotheker kan nodig zijn als:

- bij een bepaalde aandoening een keuze moet worden gemaakt uit verschillende soorten geneesmiddelen, of
- het gebruik van het geneesmiddel dermate complex is dat informatie in de bijsluiter wellicht onvoldoende is en onjuist gebruik leidt tot schade of tot het ontbreken van werkzaamheid, of
- via medicatiebewaking een interactie is geconstateerd en een aanpassing van de medicatie noodzakelijk is, of
- bijwerkingen kunnen optreden die een aanpassing van de medicatie verlangen.

Bij **UAD-geneesmiddelen** moet advies door een drogist of apotheker gegeven kunnen worden. De verantwoordelijkheden van de drogist bij de terhandstelling van UAD-geneesmiddelen zijn vastgelegd in artikel 62 lid 2 b van de Geneesmiddelenwet en luidt als volgt:

“degene aan wie een UAD-geneesmiddel ter hand wordt gesteld, op duidelijke wijze wordt ingelicht over hetgeen hij redelijkerwijze moet weten over de aard en het doel van het geneesmiddel en de te verwachten gevolgen en risico's daarvan voor zijn gezondheid, tenzij hij te kennen heeft gegeven daar geen behoefte aan te hebben;”

Bij de terhandstelling door een drogist of apotheker hoeft pas voorlichting/advies gegeven te worden als de patiënt hierom vraagt. Het is dus aan de patiënt om aan te geven of hij/zij behoefte heeft aan informatie. Dit betekent dat voor een UAD geneesmiddel de informatie in de bijsluiter voldoende moet zijn om goed en veilig gebruik te garanderen.

Het belangrijkste onderscheid tussen **UAD en AV** is dat de mogelijkheid van advies door een drogist of apotheker bij AV-geneesmiddelen ontbreekt. De eigenschappen van het product zoals weergegeven in de productinformatie (bijsluiter en verpakking) moeten zodanig zijn dat een verantwoorde zelfzorg mogelijk is.

Bij de **AV-afleverstatus** wordt het risico bij gebruik van het geneesmiddel verwaarloosbaar geacht. De Toelichting op de Regeling Geneesmiddelenwet (gepubliceerd in de Staatscourant) vermeldt hierover het volgende: *“Ook voor dit criterium geldt dat het wordt gezien in samenhang met de andere criteria, en tegen de achtergrond van het gebruik van het geneesmiddel. De hele maatschappelijke context van de ervaring met en de kennis over het middel is van belang voor de vraag of het risico op schade verwaarloosbaar is en daarbij worden ook de effecten van een brede en gemakkelijke verkrijgbaarheid op zich betrokken. Zo kan een middel met een stof die op zich niet ongevaarlijk is, acceptabel zijn voor de AV-categorie wanneer het maatschappelijk gebruik dusdanig is dat het praktisch risico op schade verwaarloosbaar is.”*

In de toelichting op de Regeling Geneesmiddelenwet is tevens vervolgens de ‘vertaalslag’ te vinden van “verwaarloosbaar risico” naar “relatief zeer laag risico” (middels de passage *“In het laatste geval,*

een relatief zeer laag risico, wordt het risico bij gebruik van het geneesmiddel verwaarloosbaar geacht”).

Het antwoord op de vraag of bij een bepaald geneesmiddel sprake is van een verwaarloosbaar risico, kan niet worden gevonden in (inter-)nationaal erkende of vastgestelde afkappunten of rekenmodellen waaruit een “verwaarloosbaarheid” kan worden afgeleid, maar is de resultante van een brede afweging, waarbij tal van factoren moeten worden betrokken die in hun onderlinge samenhang moeten worden gezien. Deze variëren van de samenhang met de andere criteria en de ervaring met en de kennis over het middel, tot de omstandigheden waaronder en aan wie het geneesmiddel wordt aangeboden. Van belang daarbij is de balans tussen voordelen (per indicatie) en nadelen (ongewenste bijwerkingen) en of risico’s kunnen worden geminimaliseerd en zo ja op welke wijze. Het CBG zal bij elke afleverstatus beoordeling de potentiële risico’s afwegen om te bepalen of het risico verwaarloosbaar is. Op grond van alle relevante aspecten wordt een risicoprofiel van het geneesmiddel en zijn toegestane indicaties vastgesteld. Bij een relatief zeer laag potentieel risico wordt het risico verwaarloosbaar geacht in de zin van art. 4.2 Regeling Geneesmiddelenwet lid b.

4.2.3 AV lijst

De AV-afleverstatus zal enkel worden toegekend als de vergunninghouder/aanvrager hier expliciet om verzoekt en wordt voldaan aan de AV-criteria. Om de toekenning van de AV-afleverstatus te vereenvoudigen, heeft het College een lijst opgesteld met werkzame stoffen die onder bepaalde voorwaarden voor algemene verkoop in aanmerking komen. Deze lijst wordt de AV-lijst genoemd en wordt op de CBG-website gepubliceerd.

Het College bepaalt welke werkzame bestanddelen worden opgenomen op de AV-lijst en of er voorwaarden van toepassing zijn (bijvoorbeeld ten aanzien van indicatie, farmaceutische vorm, verpakkingsgrootte, of sterkte).

4.2.4 Verpakkingsgrootte

Zelfzorggeneesmiddelen zijn geneesmiddelen voor situaties waarbij men zelf de ziekte kan vaststellen en zelf het geneesmiddel kan kopen, zonder verplichte tussenkomst van een arts. In principe zijn zelfzorggeneesmiddelen voor kortdurend gebruik. Bij het bepalen van de afleverstatus staat veiligheid altijd voorop. Het veiligheidsrisico wordt niet alleen bepaald door de werkzame stof, maar ook door andere omstandigheden, zoals bijvoorbeeld dosering, verpakkingsgrootte en de doelgroep van het geneesmiddel. Ten aanzien van de verpakkingsgrootte voor AV-middelen zijn met name criteria b en d van artikel 4.2 Regeling Geneesmiddelenwet van belang:

- b. bij het gebruik van het geneesmiddel het risico op schade verwaarloosbaar is
- d. het aantal eenheden per verpakking relatief gering is

In de toelichting op artikel 4.2 RegGw staat:

“Bij het bepalen van de afleverstatus moet rekening worden gehouden met het geneesmiddelfactoren. Het aantal eenheden per verpakking en de doseersterkte zullen

medebepalend zijn voor de beslissing in welke categorie het desbetreffende middel zal vallen. Middelen in de categorie UA kunnen een relatief hogere doseersterkte en groter aantal eenheden per verpakking hebben, terwijl middelen in categorie AV een relatief lagere doseersterkte en kleiner aantal eenheden per verpakking mogen hebben. Bij het bepalen van de afleverstatus wordt tevens rekening gehouden met gebruikersfactoren. De verpakking en bijsluiter van middelen in de categorie UAD en vooral in de categorie AV zullen voor zover van belang waarschuwingen dienen te bevatten voor bepaalde risicovolle situaties, waaronder specifieke gebruikersgroepen, om een goed en veilig gebruik van het geneesmiddel te bevorderen.”

(...)

“Bij geneesmiddelen in de categorie UAD en AV dienen de verpakking en de bijsluiter te zijn aangepast aan een relatief brede verkrijgbaarheid. Het College is zich ervan bewust dat uit overwegingen van kosten en efficiëntie moet worden voorkomen dat onnodige eisen worden gesteld aan de verpakkingsgrootte. In veel gevallen zal aangesloten kunnen worden bij de bestaande handelsverpakkingen. Indien een middel schadelijk kan zijn, of niet bestemd is voor een bepaalde patiëntengroep of een bepaalde leeftijdsgroep, dient op verpakking en bijsluiter duidelijk te worden vermeld waarschuwing voor gebruik [bij zwangerschap/kinderen (t/m [...] jaar)/leeftijdsgroep [...]].”

Uit bovenstaande volgt dat geneesmiddelenfactoren en gebruikersfactoren (zie §5 voor verdere uitleg) mede bepalend zijn voor de nadere eisen welke aan een geneesmiddel moeten worden gesteld, waaronder de verpakkingsgrootte.

Ten aanzien van de verpakkingsgrootte in de AV-categorie is het uitgangspunt dat deze geneesmiddelen een relatief lage doseersterkte hebben en een klein aantal eenheden per verpakking. Dit volgt uit het principe dat geneesmiddelen met de AV-afleverstatus over het algemeen voor kortdurend gebruik zijn.

Het beperken van de verpakkingsgrootte onder AV is een extra risicominimalisatie maatregel welke door het College genomen kan worden. Een beperking van de verpakkingsgrootte onder AV kan bijdragen aan een beperking van het oneigenlijk gebruik; de mogelijkheid van oneigenlijk gebruik wordt dan immers fysiek beperkt. Dit biedt hiervoor echter geen garantie (iemand kan bijvoorbeeld meerdere verpakkingen tegelijk of kort na elkaar kopen) en kan daarom hoogstens als aanvulling dienen op overige maatregelen (waaronder de informatie in de bijsluiter en op de verpakking).

De belangrijkste redenen voor een beperking van de verpakkingsgrootte onder AV (zoals opgenomen in de AV-lijst) zijn:

- inherente risico van de stof (bijv. ibuprofen, jodium, loratadine, cetirizine)
- risico op overdosering (bijv. paracetamol, tocoferol)
- risico op sensibilisatie (bijv. middelen tegen insectenbeten)
- onderliggend dreigend acute ziekte (bijv. loperamide)

4.2.5 Productinformatie

De bijsluiter van zelfzorggeneesmiddelen (met name AV en UAD) moet adviezen voor een verantwoord gebruik bevatten alsmede waarschuwingen voor risicovolle situaties, waaronder die voor specifieke gebruikersgroepen, om een goed en veilig gebruik van het geneesmiddel te bevorderen (zie ook §5.1.2). De informatie in de SmPC is hierbij leidend.

Tenzij anders vermeld staat in de SmPC moet in de bijsluiter van zelfzorggeneesmiddelen geadviseerd worden om na 14 dagen contact op te nemen met de arts als de klacht niet minder wordt of erger wordt.

Sinds september 2016 hanteert het CBG nationaal beleid over de houdbaarheid na openen van zelfzorggeneesmiddelen met een hersluitbare verpakking. Zie MEB 5 'Bijsluiter van farmaceutische producten' en MEB 6 'Etikettering van farmaceutische producten voor meer informatie alsmede standaardzinnen voor de bijsluiter en verpakking.

De QRD template standaard tekst voor OTC moet aangehouden worden voor de bijsluiter van een zelfzorggeneesmiddel.

Op de verpakking van een zelfzorggeneesmiddel moeten de indicatie(s) en contra-indicatie(s) opgenomen worden (zoals vermeld in de bijsluiter). De dosering mag worden opgenomen op de verpakking. Verder is de vermelding van een verkorte indicatie op de voornaamste zijde van de verpakking toegestaan, mits de volledige indicatie elders op de verpakking wordt vermeld. Zie MEB 21 'Vermelding 'verkorte indicaties' op verpakking OTC-middelen' voor meer informatie.

5 Basisprincipes bij vaststellen afleverstatus

5.1 Geneesmiddelfactoren en gebruikers-/patiëntfactoren

Bij geneesmiddelen moet een onderscheid gemaakt worden tussen het middel en het gebruik. Het College registreert een geneesmiddel als dit middel een positieve balans heeft in werking en schadelijkheid. Door ondersteuning van zorgvuldig gebruik, op basis van goede informatie, wordt ernaar gestreefd mogelijke risico's voor patiënten te minimaliseren. Het indelen van geneesmiddelen op het continuüm AV, UAD, UA of UR zorgt voor een balans tussen verkrijgbaarheid van het middel en het minimaliseren van de risico's en maakt deel uit van de taak van het College om risico's te beheersen.

Niet altijd realiseert men zich voldoende dat geneesmiddelen op zichzelf beschouwd nooit geheel veilig (kunnen) zijn: alle geneesmiddelen hebben bijwerkingen. Bovendien kunnen geneesmiddelen bij verkeerd gebruik schadelijk zijn. Daarom moeten geneesmiddelen altijd conform het gebruiksvoorschrift worden gebruikt. Het uitgangspunt bij alle zelfzorggeneesmiddelen is dat zij bij normaal gebruik, conform het voorschrift, niet onveilig zijn.

Daarbij geldt de eigen verantwoordelijkheid van een patiënt/consument. Het omgaan met risico's van zelfzorggeneesmiddelen is voor gebruikers niet anders dan het omgaan met risico's van andere activiteiten of producten, zoals bestrijdingsmiddelen of voedingssupplementen. Elke gebruiker is er

dan ook uiteindelijk zelf verantwoordelijk voor dat hij het middel daadwerkelijk gebruikt volgens de instructies in de bijsluiter.

Te allen tijde geldt dat patiënten kunnen besluiten een zelfzorggeneesmiddel via een apotheek te betrekken vanwege bijvoorbeeld individuele additionele risico's. Hierbij is het van belang dat een individuele gebruiker op basis van de informatie bij aanschaf van het geneesmiddel een inschatting kan maken van de individuele risico's. Dit kan worden gerealiseerd door middel van extra informatie op de verpakking en in de bijsluiter, die in de verpakking aanwezig is.

In feite zijn er twee, niet scherp te scheiden ingangen te herkennen die door het College gebruikt kunnen worden om een goede indeling van de afleverstatus te maken, te weten op basis van 1) geneesmiddelfactoren, en 2) (individuele) gebruikers- of patiëntfactoren.

5.1.1 Geneesmiddelfactoren

Geneesmiddelfactoren betreffen inherente risico's van de werkzame stof in de farmaceutische vorm. Hiermee wordt rekening gehouden bij het bepalen van de afleverstatus. Het aantal eenheden per verpakking (zie ook §4.2.4) en de doseersterkte zullen medebepalend zijn voor de beslissing in welke categorie het desbetreffende middel zal vallen. Middelen in de categorie UA kunnen een relatief hogere doseersterkte en groter aantal eenheden per verpakking hebben, terwijl middelen in categorie AV vaak een relatief lagere doseersterkte en kleiner aantal eenheden per verpakking zullen hebben.

Er kan aan een geneesmiddel meer dan één zelfzorg afleverstatus worden toegekend, namelijk in die gevallen waarin verschillende verpakkingsgroottes aanleiding geven tot verschillende indeling. Een voorbeeld is de 500 mg paracetamol tablet, die voor de AV-afleverstatus in aanmerking komt bij maximaal 20 tabletten per verpakking. Voor een hoger aantal tabletten per verpakking wordt de UAD-afleverstatus toegekend. De verschillende verpakkingsgroottes (met gelijke sterkte) vallen onder dezelfde handelsvergunning (hetzelfde RVG-nummer). De tekst van de bijsluiter zal uiteraard wel identiek zijn.

Verder geldt de regel dat voor een geneesmiddel met een NR en UR-indicatie in de productinformatie (SmPC en bijsluiter) de meest strenge afleverstatus (UR) wordt toegekend.

5.1.2 Gebruikers-/Patiëntfactoren

Gebruikers- of patiëntfactoren hangen samen met risico's die door het gebruik van een geneesmiddel (het gedrag van de gebruiker/patiënt) worden veroorzaakt of beïnvloed.

Mogelijke risico's bij gebruik door de patiënt (gebruikers of patiëntfactoren) zijn:

- oneigenlijk gebruik
- verslaving/gewenning
- ontstaan van resistentie tegen het middel
- interacties
- relatief ernstige bijwerkingen

Indien relevant worden bij geneesmiddelen met een AV- of UAD-status op de verpakking en in de bijsluiter mogelijke risicovolle situaties aangegeven waarbij aan gebruikers wordt aangeraden eerst advies te vragen aan een arts of apotheker. Mogelijk risicovolle situaties kunnen ontstaan bij:

- ernstige orgaanfunctiestoornissen (nier/lever)
- co-morbiditeit (bijvoorbeeld diabetes, hart- en vaatziekten, depressieve stoornissen)
- co-medicatie (bijvoorbeeld cumarines of andere middelen met een nauw therapeutisch venster, zoals digoxine)
- het maskeren van condities die een andere behandeling behoeven, bijvoorbeeld het gebruik van pijnstillers, terwijl antibiotica of chirurgisch ingrijpen is vereist
- specifieke patiëntgroepen:
 - kinderen tot bepaalde leeftijd
 - zwangerschap(wens)
 - lactatie (borstvoeding)
 - ouderen boven een bepaalde leeftijd
- een verhoogde kans op optreden van bepaalde (ernstige) bijwerkingen als gevolg van afwijkende genetische eigenschappen van de patiënt (bijvoorbeeld deficiëntie van bepaalde eiwitten of enzymen)
- een langdurige behandeling, terwijl AV en UAD voor kortdurende behandeling zijn bedoeld

De verpakking en bijsluiter van middelen in de categorie UAD en vooral in de categorie AV moeten voor zover van belang waarschuwingen bevatten voor dergelijke risicovolle situaties, waaronder die voor specifieke gebruikersgroepen, om een goed en veilig gebruik van het geneesmiddel te bevorderen. Dit wordt door het College ook meegewogen bij het bepalen van de afleverstatus.

5.2 Risicoprofiel

Bij het vaststellen van het risicoprofiel en of een geneesmiddel aan de gestelde afleverstatus criteria voldoet, wordt bij de beoordeling de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) als uitgangsdokument gebruikt omdat dit een samenvatting is van alle gegevens die in het registratiedossier zijn opgenomen en in de SmPC de laatste stand van de wetenschap wordt weergegeven. Naast de SmPC worden andere specifieke bronnen die het CBG ter beschikking staan geraadpleegd zoals bijvoorbeeld recente publicaties, de Lareb databank en de EudraVigilance (Europese databank).

In de SmPC bevatten met name de rubrieken 4.1 t/m 4.9 de belangrijkste informatie voor een goed gebruik: 4.1 indicaties; 4.2 dosering en wijze van gebruik; 4.3 contra-indicaties; 4.4 waarschuwingen en voorzorgen (voor specifieke patiëntengroepen); 4.5 interacties; 4.6 zwangerschap en borstvoeding; 4.7 invloed op de rijvaardigheid; 4.8 bijwerkingen; 4.9 overdosering. De informatie in de patiëntenbijsluiter is rechtstreeks afgeleid van de SmPC en bevat alle voor de patiënt noodzakelijke informatie voor een goed en verantwoord gebruik. Iedere geneesmiddelverpakking bevat een bijsluiter en deze informatie is dus beschikbaar voor de gebruiker. Eventuele risico's en hoe de schade ten gevolge van deze risico's is te voorkomen en te beperken staan hierin beschreven.

Aan de hand van een beslisschema worden de belangrijkste elementen ten aanzien van risico's beoordeeld. Hierbij wordt telkens bepaald of tussenkomst van een arts, dan wel medicatiebewaking nodig is en of er extra mondelinge toelichting nodig is voor een verantwoord gebruik. Hierbij wordt

dan gekeken naar goed en veilig gebruik, naar oneigenlijk gebruik (frequentie en ernst van de gevolgen). Bij contra-indicaties en waarschuwingen wordt bijvoorbeeld beoordeeld of deze te herkennen zijn en of er vanuit gegaan mag worden dat een gebruiker weet dat hij een bepaalde aandoening heeft waarbij het gebruik van het geneesmiddel gecontra-indiceerd is of waarvoor de waarschuwing geldt. Beoordeeld wordt welke interacties kunnen optreden in welke frequentie en met welke ernst en hoe deze eventueel te voorkomen zijn. Ook interacties die kunnen optreden met een UR-geneesmiddel worden daarbij betrokken. Ook wordt beoordeeld of er bijzondere gebruikersgroepen zijn en wat de mogelijke risico's zijn zoals bijv. kinderen en zwangere vrouwen.

Ook een mogelijke invloed op de rijvaardigheid wordt afgewogen en daarbij wordt onder andere gekeken wat de diverse classificatiesystemen aangeven over de effecten van de werkzame stof op het reactievermogen en de invloed op de rijvaardigheid.

Voorts wordt aandacht besteed aan het mogelijk optreden van bijwerkingen (waarbij zowel naar ernst als frequentie wordt gekeken).

Bij de afweging of een product de AV-status kan hebben speelt een belangrijke rol of de (zeldzame) bijwerking reversibel is. In zijn algemeenheid zal het optreden van bijwerkingen waarbij permanente ernstige schade optreedt bij normaal gebruik niet verenigbaar zijn met de AV-afleverstatus. Bij de bepaling van de afleverstatus moet ook de frequentie van de bijwerking worden betrokken. Een bijwerking die ernstig is maar zeer sporadisch voorkomt kan toch verenigbaar zijn met de AV-status. Bepalend hierbij is of de aard van de afleverstatus (UR/UA/UAD of AV) het optreden van de zeldzame bijwerking kan voorkomen. Zo is het optreden van zeer zeldzame onvoorspelbare maar soms ernstige, meestal immunologische/allergische bijwerkingen (bijvoorbeeld Stevens Johnson syndroom, bronchospasmen, etc.), niet te vermijden. Pas bij het optreden van een dergelijke bijwerking komt de patiënt bij de arts terecht. Deze bijwerkingen treden op los van op welke wijze de patiënt het middel heeft verkregen (UR/UA/UAD of AV). Hierbij draagt een andere vorm van afleverstatus niet bij aan risicominimalisatie ten aanzien van deze bijwerking die in principe bij alle geneesmiddelen kan optreden en lastig "gereguleerd" kan worden vanwege de onvoorspelbaarheid en zeldzaamheid ervan. Het is dus mogelijk dat een product waarbij een dergelijke bijwerking kan optreden toch de AV-status krijgt.

Bij de afweging of een product de AV-afleverstatus kan krijgen speelt de duur van de behandeling een belangrijke rol. AV-geneesmiddelen zijn doorgaans bedoeld voor kortdurend gebruik. Geneesmiddelen die chronisch moeten worden gebruikt of ter preventie langdurig gebruikt gaan worden komen niet snel in aanmerking voor een AV-afleverstatus. Het CBG is van oordeel dat chronisch gebruik lastig verenigbaar is met AV. Uitzondering hierop zijn bijvoorbeeld nicotine bevattende producten (geïndiceerd voor gebruik bij het stoppen met roken) en dinatriumcromoglicaat bevattende producten (geïndiceerd voor gebruik bij allergische rhinitis of allergische conjunctivitis). Ten aanzien van zelfzorgmedicatie en de duur van behandeling geldt in zijn algemeenheid dat als de klachten verergeren of langer dan 14 dagen blijven bestaan een arts geraadpleegd moet worden, ongeacht de afleverstatus AV, UAD of UA (zie ook §4.2.5).

5.3 Combinatieproducten

De afleverstatus van een combinatie is gelijk aan die van de component met de stringentste afleverstatus. Wel moet worden nagegaan of eventuele interactie van de componenten aanleiding geeft tot wijziging van de afleverstatus van de combinatie, bijvoorbeeld omdat de componenten elkaar versterken en de combinatie daardoor een hoger risico vertegenwoordigt.

5.4 Indelingssystematiek afleverstatus NSAID's

Het College hanteert voor de afleverstatus van NSAID's in de zelfzorg een indelingssystematiek als instrument voor risicominalisatie. Deze is te raadplegen op de website van het CBG. Bij de indeling zijn drie punten bepalend geweest: de werkzame stof, de dosering en de verpakkingsgrootte.

De indelingssystematiek is vastgesteld op het niveau van de werkzame stoffen, en is gebaseerd op de meest recente wetenschappelijke inzichten. Het College heeft geconstateerd dat de dosering van de onderzochte ontstekingsremmers, zowel per keer als per dag, de belangrijkste factor is voor het terugdringen van de risico's van bijwerkingen en interacties met andere geneesmiddelen. Daarnaast beoogt het CBG met het limiteren van de verpakkingsgrootte de mogelijke gezondheidsrisico's te minimaliseren.

Als in de productinformatie (SmPC en bijsluiter) ook een UR-indicatie vermeld staat, dan zal voor desbetreffende NSAID de UR indicatie opgelegd worden (zie ook §5.1.1).

In 2009 heeft het CBG de indelingssystematiek voor NSAID's en aspirine vastgesteld. In de periode hierna zijn er nog diverse besluiten genomen die o.a. betrekking hadden op NSAID-bevattende combinatiepreparaten, nieuwe sterktes en nieuwe farmaceutische vormen.

5.5 Indelingssystematiek afleverstatus paracetamol

Het College hanteert voor de afleverstatus van paracetamol in de zelfzorg een indelingssystematiek naar sterkte en verpakkingsgrootte als instrument voor risicominalisatie. Deze indelingssystematiek is te raadplegen op de website van het CBG.

De eerder genomen besluiten en overwegingen betreffende risicominalisatie bij de indeling van de NSAIDs in de zelfzorg zijn hierbij als uitgangspunt genomen. Met deze indelingssystematiek wordt de verpakkingsgrootte van paracetamol onder AV en UAD beperkt. Aan de UA-afleverstatus van paracetamol is vooralsnog geen limiet verbonden.

Indien in de productinformatie (SmPC en bijsluiter) ook een UR-indicatie vermeld staat, dan zal voor desbetreffende paracetamol de UR-afleverstatus opgelegd worden (zie ook §5.1.1).

6 Procedurele aspecten

6.1 Afleverstatus bepaling bij nieuwe registratie aanvragen

Bij een nieuwe aanvraag voor een handelsvergunning neemt het College tevens een besluit over de afleverstatus. In eerste instantie wordt beoordeeld of het product alleen op recept verkrijgbaar zou moeten zijn. Indien het product niet op recept verkrijgbaar hoeft te zijn, beoordeelt het College of het geneesmiddel in aanmerking komt voor de UA- of UAD-afleverstatus. Als een of meerdere UA-criteria van toepassing zijn, dan zal de UA-afleverstatus worden toegekend. Deze beoordeling vindt plaats aan de hand van een onderbouwing (a.d.h.v. de UA-criteria) van de aanvrager.

Hierbij geldt het uitgangsprincipe dat twee vergelijkbare geneesmiddelen met hetzelfde risico-profiel (hetzelfde werkzame bestanddeel, dezelfde sterkte, dezelfde farmaceutische vorm en dezelfde indicatie) geen verschillende afleverstatus kunnen hebben (met uitzondering van AV; zie hieronder).

Als de aanvrager de AV-afleverstatus wenst, dan moet de aanvrager dit altijd expliciet aangeven. Hierbij zijn er twee situaties te onderscheiden: 1) de werkzame stof staat op de AV-lijst en er wordt voldaan aan de voorwaarden van de AV-lijst, 2) de werkzame stof staat niet op de AV-lijst of er wordt niet voldaan aan de voorwaarden van de AV-lijst. In het tweede geval moet de aanvrager een onderbouwing a.d.h.v. de zes AV criteria aanleveren. Als na beoordeling de AV-status wordt toegekend, kan het College besluiten om de AV-lijst hierop aan te passen.

Voor registratie aanvragen via de centrale, wederzijdse erkenning of decentrale procedure wordt tijdens de Europese fase van de procedure beoordeeld of het geneesmiddel in aanmerking komt voor de UR-afleverstatus. Als de NR-afleverstatus wordt toegekend, dan zal tijdens de nationale (implementatie) fase worden beoordeeld of het geneesmiddel in aanmerking komt voor de UA- of UAD-afleverstatus (a.d.h.v. een onderbouwing van de aanvrager). Voor het bepalen van de UA- of UAD-afleverstatus is het namelijk van belang dat de bijsluiter vaststaat (bijvoorbeeld welke waarschuwingen, interacties en bijwerkingen staan er in de bijsluiter). Bij het insturen van de Nederlandse vertaling van de vastgestelde productinformatie moet de aanvrager aangeven (bij voorkeur in de aanbiedingsbrief) welke afleverstatus wordt gewenst. Hierbij moet een onderbouwing a.d.h.v. de UA dan wel AV criteria-meegestuurd worden.

Bij registratie aanvragen via de centrale procedure wordt de handelsvergunning afgegeven door de Europese Commissie. De Europese Commissie stelt de afleverstatus UR versus NR vast (aan de hand van het advies van de CHMP). Het is aan het College om voor niet-receptplichtige geneesmiddelen de subcategorie vast te stellen.

6.2 Wijziging afleverstatus

6.2.1 Op initiatief van de vergunninghouder

Voor een nationale wijziging van de afleverstatus is geen variatieprocedure gedefinieerd in de classificatie guideline. Het College heeft vastgesteld dat een wijziging van UR naar NR (of vice-versa), of van UA naar UAD (of vice-versa) via een type II variatie aangevraagd moet worden. Als categorie kan C.I.z worden gebruikt. Als onderdeel van de type II variatie moet een wetenschappelijke

onderbouwing aangeleverd worden op basis van UR en/of UA-criteria zoals beschreven in artikel 57, lid 1 van de Geneesmiddelenwet en artikel 4.1 Regeling Geneesmiddelenwet.

Het College heeft vastgesteld dat een wijziging van de afleverstatus naar AV verloopt middels een type II of een type IB-variatie.

Als het werkzame bestanddeel op de AV-lijst vermeld staat en aan de voorwaarden van de AV-lijst wordt voldaan, dan kan de wijziging via een type IB-variatie C.I.z worden aangevraagd. Er is in dit geval sprake van een administratieve procedure zonder inhoudelijke beoordeling.

Als het werkzame bestanddeel niet op de AV-lijst vermeld staat, of als niet aan de voorwaarden van de AV-lijst wordt voldaan, dan moet de wijziging via een type II variatie C.I.z aangevraagd worden. In dit geval moet een wetenschappelijke onderbouwing aangeleverd worden op basis van de AV-criteria zoals beschreven in artikel 4.2 Regeling Geneesmiddelenwet.

6.2.2 Op initiatief van het College

Op basis van nieuwe informatie

In artikel 59, lid 1 van de Geneesmiddelenwet staat het volgende vermeld:

“Het College neemt, met inachtneming van de criteria, bedoeld in de artikelen 57 en 58, opnieuw een besluit met betrekking tot de indeling van een geneesmiddel indien aan het College uit nieuwe gegevens die te zijner kennis zijn gebracht, is gebleken dat de indeling moet worden gewijzigd.”

De gegevens, waarop het College het opnieuw indelen baseert, moeten dus nieuw zijn, dat wil zeggen dat deze gegevens pas bekend zijn geworden na het eerdere besluit tot indeling. Als de afleverstatus op initiatief van het College wordt aangepast is er meestal sprake van aanscherping van de afleverstatus. De handelsvergunninghouder zal worden geïnformeerd over het voorgenomen besluit om de afleverstatus van desbetreffend geneesmiddel te wijzigen en in de gelegenheid worden gesteld om haar zienswijze bekend te maken. De zienswijze van de handelsvergunninghouder zal worden meegenomen in de definitieve besluitvorming.

Op basis gewijzigde afleverstatus vergelijkbaar middel

Nadat de afleverstatus van een geneesmiddel is gewijzigd op verzoek van de handelsvergunninghouder zal het College een wijziging van de afleverstatus van vergelijkbare geneesmiddelen initiëren. Hierbij geldt namelijk het uitgangsprincipe dat twee geneesmiddelen met hetzelfde werkzaam bestanddeel, dezelfde sterkte, dezelfde farmaceutische vorm en dezelfde indicatie geen verschillende afleverstatus kunnen hebben. Uitzondering hierop is de AV-afleverstatus. De AV-afleverstatus wordt uitsluitend toegekend nadat een vergunninghouder hiertoe een verzoek heeft ingediend.

Het College zal de handelsvergunninghouder(s) informeren over het voorgenomen besluit om de afleverstatus van desbetreffend geneesmiddel te wijzigen. De handelsvergunninghouder wordt in de gelegenheid gesteld om haar zienswijze bekend te maken. De zienswijze van de handelsvergunninghouder zal worden meegenomen in de definitieve besluitvorming.

6.2.3 Aanpassingstermijn na wijziging afleverstatus

De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) geeft fabrikanten, groothandels, apotheken en drogisten maximaal twaalf maanden de tijd om - bij een wijziging van de afleverstatus van (zelfzorg)geneesmiddelen - de praktijk in overeenstemming te brengen met de gewijzigde status.

De uitverkooptermijn (transitieperiode) is nodig omdat:

- fabrikanten de verpakkingen van de door hen bereide geneesmiddelen niet onmiddellijk kunnen aanpassen
- er bij groot- en kleinhandel nog verpakkingen met de 'oude' afleverstatus kunnen liggen.

De uitverkooptermijn is een algemeen uitgangspunt waarvan in bijzondere gevallen kan worden afgeweken. Bijvoorbeeld wanneer uit het oogpunt van de volksgezondheid de wijziging van de afleverstatus direct van kracht moet worden.