

Voorschrijven op stofnaam

Operationele regels voor het voorschrijven op stofnaam in de medische praktijk en in het elektronisch medisch dossier

Versies :

Date	Auteur	Version	Notes
10-03-2010	Werkgroep	Versie 1.00	FAGG website
09-12-2011	Werkgroep	Versie 2.00	Secties 5.1, 6.1 en 8
16-05-2014	FAGG	Versie 3.00	Sectie 6.1.2.
18-03-2015	BCFI	Versie 4.00	VOS-groepen
13-08-2015	BCFI-FAGG	Versie 5.00	Influenza vaccins
29-01-2016	BCFI-FAGG	Versie 6.00	Verdovende middelen en gelijkgestelden

Voorwoord

Het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) werd in 2007 gevraagd het proces te begeleiden om de wetgeving over “voorschrijven op stofnaam” operationeel te maken voor de dagelijkse medische praktijk en voor het elektronisch voorschrijven.

Dit proces nam een aanvang met een groep experts, aangesteld door de FOD Volksgezondheid in het kader van het Be-Prescript-II project. De opdracht van deze werkgroep was de algemene principes uit te schrijven in multidisciplinair verband.

Op basis van het eindverslag van het Be-prescript project, heeft een werkgroep samengesteld uit experts van het BCFI en van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (fagg), nadien aangevuld met 4 leden van de Commissie voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik de eerste versie van de nota opgesteld, die voor commentaar voorgelegd werd aan experts van de Verzekeringsorganismen en van het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV).

De nota werd door de Commissie voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik goedgekeurd en wordt periodiek herzien. Elke nieuwe versie van de nota wordt in de tabel op de eerste pagina vermeld en de aangegeven datum in de eerste kolom komt overeen met de datum van goedkeuring door de Commissie voor geneesmiddelen.

Deze nota richt zich tot gezondheidswerkers en meer bepaald tot artsen en tandartsen die door de wetgeving de mogelijkheid hebben om op stofnaam voor te schrijven en tot apothekers die een belangrijke rol spelen als raadgevers met betrekking tot het rationeel gebruik van geneesmiddelen. Het doel van deze nota is de gezondheidswerker te helpen in de dagelijkse praktijk en bij het gebruik van de VOS-groepen.

Inhoud

Voorwoord	2
Inhoud	3
1. Inleiding.....	4
2. Definitie van een "VOS-groep", een VOS-voorschrift en principes voor de opbouw van deze "VOS-groepen"	5
3. Toelichting bij de majeure kenmerken van een "VOS-groep"	6
3.1 Actief bestanddeel	6
3.2 Sterkte	6
3.3 Toedieningsweg, soms gecombineerd met andere specifieke kenmerken	6
4. Bijkomende specificaties	7
5. Geneesmiddelengroepen waarvoor het voorschrijven op stofnaam afgeraden wordt (NO VOS)	8
5.1 Biologische geneesmiddelen (biosimilars inbegrepen)	8
5.2 Andere geneesmiddelengroepen met problemen met het voorschrijven op stofnaam.....	9
6. Specifiek geval van de verdovende middelen en gelijkgestelden (VOS+)	10
7. Geneesmiddelengroepen waarbij de initiële keuze best wordt behouden (NO SWITCH)	12
7.1 Geneesmiddelen met nauwe therapeutische-toxische marge en/of met kritische dosis... ..	12
7.2 Andere geneesmiddelen in de categorie "NO SWITCH"	14
8. Zouten, esters of complexen van eenzelfde actief bestanddeel.....	16
8.1 Amlodipine	16
8.2 Metoprolol	16
8.3 Diclofenac	16
8.4 Piroxicam	16
8.5 Perindopril.....	16
9. Verschil in hulpstoffen binnen een VOS groep	18
10. Referenties	19

1. Inleiding

In België is het sinds 2001 voor geneesheren en tandartsen wettelijk mogelijk om geneesmiddelen voor te schrijven op stofnaam.¹ De praktische modaliteiten van deze wetgeving werden van kracht in 2005.²

Geneesheren kunnen hierdoor abstractie maken van de vele verschillende merknamen en verpakkingsgroottes van originele geneesmiddelen en generieken die eenzelfde actief bestanddeel bevatten. Dit is ook van belang in het kader van het onderwijs en de navorming in de farmacologie.

Het biedt ook de ruimte aan de apotheker om een grotere rol te gaan spelen in het bewerkstelligen van rationeel en prijsbewust gebruik van geneesmiddelen, en in de keuze van de meest aangewezen verpakkingsvorm voor de patiënt.

Het is niet duidelijk welke principes kunnen gehanteerd worden om op een coherente manier eenduidige verzamelingen (groepen) te bepalen van originele geneesmiddelen en generieken die door één enkel voorschrift op stofnaam kunnen op te roepen zijn. Daarom was er tot nog toe weinig werk gemaakt van deze nieuwe manier van voorschrijven in de medische software. Daarenboven bestond er tot nu toe geen officiële referentie waarop men zich kon beroepen om op stofnaam voor te schrijven en af te leveren.

Om daaraan te verhelpen zijn een aantal initiatieven genomen. Vooreerst heeft het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie in 2007 op vraag van de FOD Volksgezondheid (Be-Prescript-II project) een werkgroep van experts uit de gezondheidszorg bijeengeroepen om de wetgeving te bestuderen, de problemen te inventariseren en technische oplossingen voor te stellen. Dit heeft geleid tot een eindrapport dat op 31 augustus 2007 werd neergelegd.

De aanbevelingen van deze expertengroep werden in 2008 verder besproken door een werkgroep "Voorstellen voor de praktische toepassing van het voorschrijven op stofnaam" in de schoot van het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg), in eerste instantie door experts van het fagg en van het bcfi, in tweede instantie aangevuld met leden van de Commissie voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik. De nota werd voorgelegd aan experts van de Verzekeringsorganismen en aan het RIZIV. Ook de redactie van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) bekeek deze tekst nauwkeurig.

De actieve samenwerking tussen fagg en bcfi heeft dus geleid tot het uitwerken van de eerste versie van de nota in 2009. De nota wordt vanaf 2011 periodiek herzien door het fagg en het bcfi, om, wanneer nodig, de voorgestelde classificatieprincipes en aanbevelingen te wijzigen rekening houdend met de commercialisering van nieuwe geneesmiddelen of naargelang de evolutie van de kennis ter zake.

Op basis van deze nota was een praktisch werkproces ingevoerd om eenduidige "VOS-groepen", met bijbehorende specificaties, op te stellen en op te nemen in de medische en farmaceutische software en uiteindelijk in de authentieke bron van geneesmiddelen.

2. Definitie van een “VOS-groep”, een VOS-voorschrift en principes voor de opbouw van deze “VOS-groepen”

Een “VOS-groep” is een verzameling van op de markt beschikbare verpakkingsvormen van geneesmiddelen met eenzelfde actief bestanddeel (of combinatie van actieve bestanddelen), eenzelfde sterkte, eenzelfde toedieningsweg en waarbij men, indien klinisch relevant, rekening houdt met de farmaceutische vorm en mogelijk bijkomende specificaties. Deze verzameling kan door één formulering van een voorschrift op stofnaam worden opgeroepen, bv. ibuprofen 200 mg oraal, ibuprofen 200 mg / 5 ml oraal.

Een VOS-voorschrift is een voorschrift waarbij een voorschrijfbare “VOS-groep” wordt geïdentificeerd en voorgeschreven, al dan niet met vermelding van beperkingen in de vorm van bijkomende specificaties. Hierdoor weet de apotheker ondubbelzinnig uit welke lijst van bij de groep horende geneesmiddelen, hij/zij een keuze kan maken.

Voorgestelde principes:

1. Een “VOS-groep” wordt bepaald door de combinatie van 3 majeure kenmerken:
 - a) Het actief bestanddeel (of combinaties van actieve bestanddelen)
 - b) De sterkte
 - c) De toedieningsweg, de farmaceutische vorm (soms gegroepeerd) en soms bijkomende specificaties als gewijzigde vrijstelling, zonder bewaarmiddel, indicatie, ...
2. Elke “VOS-groep” zal geïdentificeerd worden door een uniek identificatienummer.
3. Binnen sommige “VOS-groepen” kunnen bijzondere specificaties van belang zijn (bijvoorbeeld: deelbaar, oplosbaar, -) die de voorschrijver vrij naar keuze en voorkeur kan aanduiden.
4. Voor sommige geneesmiddelengroepen wordt aangeraden de initiële keuze van een farmaceutische specialiteit voor het verdere verloop van de behandeling te bestendigen en omschakelingen te vermijden (aangeduid met “NO_SWITCH”). Wanneer toch een “switch” gebeurt, moet die omzichtig en in overleg met de voorschrijver worden uitgevoerd.
5. Voor sommige geneesmiddelengroepen wordt voorgesteld ze niet op te nemen in het systeem van voorschrift op stofnaam (hier aangeduid met “NO VOS” en met “NO VOS” in de lijst met geneesmiddelen ingedeeld per VOS-groep).

3. Toelichting bij de majeure kenmerken van een "VOS-groep"

3.1 Actief bestanddeel

Als eerste majeur kenmerk wordt de identiteit van het **actief bestanddeel (of de actieve bestanddelen)** gehanteerd. Voor het actief bestanddeel gebruikt men in principe de benaming van de "International Non Proprietary Name" - INN – (of Dénomination Commune Internationale – DCI). Voor VOS-groepen met meer dan drie actieve bestanddelen wordt de naamgeving van de eerste originele specialiteit gebruikt, voorafgegaan door "groep". Bv. "groep befact forte oraal".

De naamgeving is in principe beperkt tot de benaming van de stam van de molecule (dus met weglating van het zout of ester), behalve wanneer het gebruik of de werking verschilt in functie van het gebruikte zout of ester.

3.2 Sterkte

Het tweede majeur kenmerk is de **sterkte van het actief bestanddeel**. Voor de sterkte wordt in principe uitgegaan van de sterkte zoals opgegeven in de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel. Wat betreft de sterkte van de actieve entiteit bij geneesmiddelen die een zout of een ester bevatten, wordt in sommige gevallen rekening gehouden met het gewicht van het zout of het ester bij het weergeven van de sterkte.

Er wordt eveneens gestreefd naar standaardisatie bij het uitdrukken van de sterkte per eenheid in functie van de farmaceutische vorm.

3.3 Toedieningsweg, soms gecombineerd met andere specifieke kenmerken

Een derde majeur kenmerk is de **toedieningsweg, soms gecombineerd met andere specifieke kenmerken**.

Dit kenmerk is nodig om te vermijden dat geneesmiddelen met verschillende klinische toepassingen in eenzelfde groep zouden worden ondergebracht. Het voornaamste aspect van dit kenmerk is de toedieningsweg. Bijkomend wordt de farmaceutische vorm in rekening gebracht waarbij sommige vormen in één groep worden samengenomen (bv. capsule en tablet). In uitzonderlijke gevallen worden nog bijkomende specifieke kenmerken in rekening gebracht zoals bijvoorbeeld de indicatie (bv. voor bupropion), afwezigheid van bewaarstoffen (vb. bij oogdruppels), verlengde werking.

Voor orale geneesmiddelen met verlengde werking zal het aangegeven worden als dit een vorm is die slechts één maal per dag moet worden toegediend.

4. Bijkomende specificaties

Bij elk origineel geneesmiddel of generiek zal op een gestandaardiseerde manier bepaald worden of één of meerdere bijkomende specificaties van toepassing zijn. Per groep wordt aangeduid welke bijkomende specificaties voor deze groep relevant zijn en kunnen vermeld worden door de voorschrijver. Het is immers zo dat er geen obligate specificaties meer zijn door de nieuwe benadering.

- Deelbaar
- Oplosbaar (met name bruis- en dispergeerbare formulaties inbegrepen)
- Maagsapresistent
- Toegediend met hulpmiddelen

Deze specificaties zullen op termijn per geneesmiddel beschikbaar zijn in de referentiedatabank geneesmiddelen. Hierdoor zal het mogelijk zijn op niveau van de "VOS-groepen" telkens aan te geven of er met betrekking tot deze aspecten binnen deze groep relevante keuzes moeten worden gemaakt indien de voorschrijver dat zou wensen.

5. Geneesmiddelengroepen waarvoor het voorschrijven op stofnaam afgeraden wordt (NO VOS)

Voorschrijven op stofnaam is niet geschikt voor alle geneesmiddelengroepen. Daarom werd een categorie "NO VOS" in het leven geroepen. Hoewel het mogelijk is deze geneesmiddelen in groepen in te delen, geven deze groepen problemen bij het voorschrijven op stofnaam.

5.1 Biologische geneesmiddelen (biosimilars inbegrepen)

5.1.1 Inleiding

Voor biologische geneesmiddelen in het algemeen (zie verder voor definitie) wordt voorschrijven op stofnaam in ons land afgeraden door het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten.

Een uitzondering hierop zijn de influenza vaccins waarvoor het voorschrijven op stofnaam aangemoedigd wordt door het RIZIV. In plaats van hierbij de regel te hanteren dat het actief bestanddeel, de sterkte en de toedieningsweg op het voorschrift moeten worden vermeld om de "VOS-groep" aan te duiden, volstaat het in dit geval enkel "injecteerbaar influenzavaccin" of "geïnactiveerd influenzavaccin" te vermelden op het voorschrift. Dus zal deze VOS-groep zowel injecteerbare (maar geïnactiveerde) trivalente als tetravalente influenzavaccins bevatten. Er wordt geoordeeld dat er voor al deze vaccins bijna steeds geen klinisch relevant onderscheid kan worden gemaakt. Wat het nasaal levend influenzavaccin betreft: dit valt wel in een aparte VOS-groep.

5.1.2 Definitie van een biologisch geneesmiddel (Koninklijk Besluit van 14 december 2006)

Een "biologisch geneesmiddel" is een geneesmiddel waarvan het actief bestanddeel geproduceerd of geëxtraheerd wordt uit een biologische bron en waarvan de typering en de bepaling van de kwaliteit alleen kan plaatsvinden aan de hand van een combinatie van fysisch-chemisch-biologische proeven, gecombineerd met de kennis van het productieprocedé en de beheersing ervan, zoals gedefinieerd in bijlage I van het Koninklijk Besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik.

Worden beschouwd als biologische geneesmiddelen:

- Immunologische geneesmiddelen
- Uit menselijk bloed of menselijk plasma bereide geneesmiddelen
- Geneesmiddelen die vallen onder het toepassingsgebied van punt 1 van de bijlage 1 van de Verordening (EEG) nr. 726/2004: geneesmiddelen die zijn ontwikkeld met behulp van één van de volgende biotechnologische procédés:
 - *Recombinant-DNA-technologie*
 - *Beheerste expressie van genen die coderen voor biologisch actieve eiwitten in prokaryoten en eukaryoten, met inbegrip van omgevormde cellen van dieren*
 - *Op hybridomen en monoklonale antilichamen gebaseerde methoden*
- Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, als gedefinieerd in deel IV van bijlage I van het Koninklijk Besluit van 14 december 2006⁴:

Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie zijn gebaseerd op fabricageprocedures die gericht zijn op diverse door middel van genoverdracht geproduceerde biomoleculen en/of biologisch geavanceerde therapeutische gemodificeerde cellen als actieve substanties of delen van actieve substanties. Men onderscheidt hierin geneesmiddelen voor genterapie en geneesmiddelen voor somatische celtherapie.

5.1.3 Lijst van biologische geneesmiddelen op de Belgische markt

Een lijst van de gecommmercialiseerde biologische geneesmiddelen werd opgemaakt door medewerkers van het fagg en het bcfi en gevalideerd door de analytische evaluatoren van het fagg. Deze lijst wordt regelmatig bijgewerkt en wordt op de website van het fagg gepubliceerd:

<http://www.fagg-afmps.be>

- [Home](#)
- [MENSELIJK gebruik](#)
- [Geneesmiddelen](#)
- [Geneesmiddelen](#)
- [Procedures voor het in de handel brengen](#)
- Registratieprocedures voor eerste vergunning voor het in de handel brengen
- Verdere informatie betreffende [biosimilars](#)
- [Lijst](#).

5.2 Andere geneesmiddelengroepen met problemen met het voorschrijven op stofnaam

5.2.1 Geneesmiddelen met meer dan 3 actieve bestanddelen

Om praktische redenen worden deze geneesmiddelen buiten deze aanpak gehouden. Hun aanbod is beperkt en het betreft meestal geneesmiddelen die niet vergoed worden en ook zonder voorschrift kunnen worden verkregen.

5.2.2 Multifasische anticonceptiepillen

Voor deze geneesmiddelen wordt het voorschrift op stofnaam niet aangeraden om praktische redenen, gezien de complexiteit van de verpakking.

5.2.3 Actieve verbanden

Aangezien dit geen geneesmiddelen strictu sensu zijn, komen deze niet in aanmerking voor het VOS-voorschrijven.

6. Specifiek geval van de verdovende middelen en gelijkgestelden¹ (VOS+)

Verdovende middelen en gelijkgestelden krijgen het label "VOS+" om extra aandacht te vestigen op de specifieke problemen die zich kunnen voordoen bij het voorschrijven op stofnaam van deze geneesmiddelen.

Een geldig VOS-voorschrift beperkt de voorschrijver tot een therapieduur van maximum 3 maanden (92 eenheden). In het KB van 21 december 2001, art. 94 wordt bepaald dat de apotheker, met uitzondering van o.a. verdovende middelen en gelijkgestelden, een specialiteit mag afleveren die behoort tot de als volgt samengestelde hergroepering van verpakkingen:

- 28-30 gebruikseenheden;
- 31-60 gebruikseenheden;
- 61-79 gebruikseenheden;
- 80-90 gebruikseenheden;
- 91-120 gebruikseenheden.

In deze context wordt het VOS-voorschrift van verdovende middelen en gelijkgestelden moeilijk gemaakt. Hoewel het VOS-voorschrift strikt genomen niet verboden wordt door het fagg (*een voorschrift op stofnaam is mogelijk indien het voldoet aan zowel de wetgeving betreffende verdovende middelen en gelijkgestelden² als de wetgeving betreffende het VOS-voorschrift³*), is de VOS-doelstelling, namelijk om een minder duur geneesmiddel voor te schrijven zonder rekening te moeten houden met verpakkingsgrootten, moeilijker haalbaar.

Met andere woorden, de voorschrijvende arts moet weten dat de regel omtrent de groepering van geneesmiddelenverpakkingen niet van toepassing is op verdovende middelen en gelijkgestelden en dat de apotheker verplicht is om het exacte aantal eenheden zoals aangegeven op het voorschrift, af te leveren. Bijgevolg zal de patiënt een specialiteit ontvangen die exact overeenkomt met het aantal eenheden vermeld op het voorschrift, wat niet noodzakelijkerwijs zal overeenkomen met het goedkoopste geneesmiddel. De voorschrijver verifieert in dit geval dus best of het exacte aantal eenheden van zijn voorschrift overeenkomt met een bestaande (combinatie van) reële verpakking(en) zodat de patiënt niet betaalt voor een deel van een verpakking die niet kan afgeleverd worden.

¹ Met de term 'gelijkgestelden' worden hier de psychotrope stoffen bedoeld waarvoor dezelfde regels gelden mbt tot het voorschrijven als de verdovende middelen: voluit schrijven van de dosering en het aantal eenheden. In de VOS-context betreft het dus specifiek de geneesmiddelen op basis van de stoffen opgenomen in hoofdstuk II (zoals bijv. methylfenidaat) van het Koninklijk besluit van 22 januari 1998 houdende regeling van sommige psychotrope stoffen en betreffende risicobeperking en therapeutisch advies, alsook op basis van buprenorfine en pentazocine, vermeld in hoofdstuk III én IV van hetzelfde besluit.

² Koninklijk besluit van 31 december 1930 houdende regeling van de slaapmiddelen en de verdovende middelen en betreffende risicobeperking en therapeutisch advies en het Koninklijk besluit van 22 januari 1998 houdende regeling van sommige psychotrope stoffen en betreffende risicobeperking en therapeutisch advies.

³ Koninklijk besluit van 21 december 2001 tot vaststelling van de procedures, termijnen en voorwaarden inzake de tegemoetkoming van de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen in de kosten van farmaceutische specialiteiten

Een andere overweging die uiterste voorzichtigheid suggereert, is gerelateerd aan de aard van verdovende middelen en gelijkgestelden, waarvoor er een risico van misbruik bestaat in het kader van oneigenlijk gebruik. Dit risico is nog groter als, in het kader van het VOS-voorschrift, het precieze aantal eenheden niet door de apotheker wordt afgeleverd.

7. Geneesmiddelengroepen waarbij de initiële keuze best wordt behouden (NO SWITCH).

Bij het switchen van het ene geneesmiddel naar het andere speelt de arts en ook de apotheker, als verstrekker van de farmaceutische zorg, een centrale rol in het informeren en opvolgen van de patiënt om de therapietrouw te bevorderen.

Correcte informatie en begeleiding door de arts en/of apotheker helpen de patiënt zich aan te passen aan de nieuwe situatie.

In het kader van het voorschrift op stofnaam en het bepalen van de groepen wordt evenwel voorgesteld om verschillende geneesmiddelengroepen te benoemen als "no switch" geneesmiddelen, dat wil zeggen dat omwisseling (switch) van de ene specialiteit naar de andere niet aanbevolen wordt tijdens de behandeling, ongeacht of het gaat om een switch tussen originele producten, van een generisch naar een origineel product, van een origineel naar een generisch product of tussen generische producten.

Deze aanpak wordt voorgesteld voor geneesmiddelen met nauwe therapeutische-toxische marge en voor enkele andere geneesmiddelengroepen (zie verder). Met andere woorden: voor deze geneesmiddelengroepen is het aangewezen, zodra een behandeling met een specialiteit wordt gestart, deze behandeling tijdens eenzelfde behandelingsepisode met dezelfde specialiteit voort te zetten.

Deze aanpak komt voort uit het voorzorgsprincipe, ook al werd er voor de meeste van deze geneesmiddelen geen enkel probleem gemeld.

Wanneer tijdens een behandeling toch een "switch" moet worden uitgevoerd voor geneesmiddelen uit deze groepen, moet deze switch omzichtig worden uitgevoerd en met instemming van de arts.

7.1 Geneesmiddelen met nauwe therapeutische-toxische marge en/of met kritische dosis

7.1.1 Definities

Het project "VOS-groepen" is o.a. gebaseerd op gegevens betreffende de geneesmiddelenbewaking van deze moleculen en op de definities en informatie afkomstig van de Europese, Canadese en Amerikaanse autoriteiten.

Binnen de Europese Unie bestaat er geen officiële definitie van geneesmiddel met nauwe therapeutische-toxische marge. Hierna volgt de informatie vermeld in de laatste Europese richtlijnen "Guideline on the Investigation of Bioequivalence", EMA, januari 2010, final:

In specific cases of products with a narrow therapeutic index, the acceptance interval for AUC may need to be tightened to 90-111%. Where C_{max} is of particular importance for safety, efficacy or drug level monitoring the 90.00-111.11 % acceptance interval should also be applied for this parameter. It is not possible to define a set of criteria to categorise drugs as narrow therapeutic index drugs (NTIDs) and it must be decided case by case if an active substance is an NTID based on clinical considerations.

De Canadese overheid hanteert het begrip "geneesmiddel met kritische dosis"

Onder "geneesmiddel met kritische dosis" wordt verstaan:

"geneesmiddelen waarbij relatief kleine verschillen in dosis of concentratie leiden tot therapeutisch falen en/of ernstige ongewenste effecten die blijvend, irreversibel of traag reversibel, of levensbedreigend zijn. Het resultaat kan zijn dat hospitalisatie nodig is of moet verlengd worden, dat er blijvende of belangrijke invaliditeit of onbekwaamheid is of dat de dood er op volgt. Deze categorie van geneesmiddelen omvat de geneesmiddelen met nauwe therapeutische marge en de zeer toxische geneesmiddelen." (Guidance for Industry: Bioequivalence Requirements: Critical Dose Drugs, Health Canada, 2006.)

De Amerikaanse overheid definieert een "geneesmiddel met een nauwe therapeutische marge" als:

"definition of narrow therapeutic range: there is less than a 2-fold difference in the minimum toxic concentrations and minimum effective concentrations in the blood and safe and effective use of the drug products require careful titration and patient monitoring." (FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Code of Federal Regulations 21 CFR 320.33 (c), December 2005).

Op de website van fagg wordt in België de volgende informatie gegeven:

"Voor sommige geneesmiddelen kunnen relatief kleine verschillen in dosis of concentratie aanleiding geven tot therapeutisch falen en/of ernstige ongewenste effecten. Deze geneesmiddelen worden geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte genoemd, wat betekent dat er slechts een klein verschil is tussen de toxische dosis en de therapeutische dosis. Voor de meeste van deze geneesmiddelen is een monitoring nodig, m.a.w. een opvolging met bloedproeven om de behandeling van de patiënt op te volgen en individueel aan te passen". (www.fagg-afmps.be).

Op basis van deze verschillende definities, op basis van bestaande lijsten (Health Canada, FDA, Danish Medicines Agency), van wetenschappelijke literatuur, referentie boeken en websites (Goodman & Gildman C. Dollery, Medline Plus, Micromedex®, ...), van TIAFT (The International Association of Forensic Toxicologists) maar ook op basis van de adviezen van experts, de noodzaak van een monitoring, de «Evidence Based Medicine», en finaal ook de farmacokinetische kenmerken van de actieve bestanddelen, werd de lijst van de moleculen met nauwe therapeutische-toxische marge en/of zeer toxische moleculen en gelijkgestelden die op de Belgische markt beschikbaar zijn hieronder opgesteld. Hierbij werd het voorzichtigheidsprincipe gehanteerd alsook de toepasbaarheid in de praktijk. De moleculen waarvoor verschillende geneesmiddelen bestaan binnen een VOS-groep, werden met een sterretje aangeduid.

7.1.2 Voorgestelde lijst van moleculen met nauwe therapeutische marge en/of zeer toxische moleculen³⁻⁷

Acenocoumarol	Digoxine	Metildigoxine
Aminoglycosiden***	Disopyramide	Mycophenolate*
Amiodaron*	Everolimus	Propafenon
Anti-epileptica**	Phenprocoumon	Sirolimus
Azathioprine*	Flecaïnide*	Sotalol*
Cibenzoline	Levothyroxine*	Tacrolimus*
Ciclosporine*	Lidocaïne	Theofylline
Clozapine*	Lithium*	Warfarine
Colchicine		

* moleculen waarvoor op de Belgische markt verschillende geneesmiddelen binnen een VOS-groep bestaan. De vermelding van de moleculen waarvoor verschillende geneesmiddelen binnen een VOS-groep bestaan op de Belgische markt moet regelmatig bijgewerkt worden.

** Alle anti-epileptica worden op de lijst vermeld, ofwel omdat ze gedefinieerd worden als moleculen met nauwe therapeutische marge ofwel omdat mogelijke problemen tijdens een switch van één bepaalde specialiteit naar een andere tijdens de behandeling gerapporteerd werden in de literatuur. Er bestaan verschillende geneesmiddelen op de Belgische markt voor de volgende anti-epileptica: carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, gabapentine, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, topiramaat en valproaat.

***Aminoglycosiden zijn krachtige antibiotica waarvan de bacteriedodende werking dosisafhankelijk is, en waarvan de nauwe therapeutisch-toxische marge algemeen bekend is. De risico's van nefrotoxiciteit en ototoxiciteit zijn verhoogd bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij ouderen. Aminoglycosiden worden best enkel in hospitaalmilieu gebruikt omwille van de noodzaak van monitoring en de potentiële toxiciteit.

7.2 Andere geneesmiddelen in de categorie "NO SWITCH"

Andere groepen geneesmiddelen moeten worden ingedeeld als "NO SWITCH" geneesmiddelen omdat "switching" (omschakeling van de ene specialiteit naar een andere) mogelijk nadelige gevolgen zou kunnen hebben.

7.2.1 Oncologische geneesmiddelen

Het gaat om zeer toxische geneesmiddelen bij dewelke de werkgroep van oordeel is dat switching van het ene geneesmiddel naar het andere, tijdens de behandeling, niet aan te bevelen is.

7.2.2 Transdermale systemen

De verscheidene transdermale systemen op basis van eenzelfde actief bestanddeel kunnen verschillen qua pleistergrootte maar ook qua toedieningsduur (24 u en 72 u).

7.2.3 Producten voor lokaal gebruik

Deze geneesmiddelen voor lokaal gebruik worden niet beschouwd als onderling verwisselbaar aangezien hun doeltreffendheid bewezen is, maar niet hun therapeutische equivalentie ten opzichte van de andere geneesmiddelen die andere excipiëntia kunnen bevatten die een belangrijke rol spelen bij de resorptie.

7.2.4 Orale anticonceptiva

Patiënten gebruiken het best steeds dezelfde pil en hetzelfde type maandverpakking (blistert).

7.2.5 Inhalatiepreparaten voor pulmonaal gebruik

Alle geneesmiddelen voor inhalatie (verneveling, droge poeders, aerosols, enz.) worden beter niet onderling omgewisseld, eens geïnitieerd. De motivatie hiervoor is te vinden bij de Amerikaanse overheid:

There may be significant differences in the dose of drug and particle size delivered by different products of this type. Therefore, the Agency (FDA) does not consider different metered aerosol dosage forms containing the same active ingredient in equal strengths to be therapeutically equivalent unless the drug products meet an appropriate bioequivalence standard (FDA approved drug products with therapeutic equivalence evaluations, 34th edition, 2014).

Er zijn bovendien belangrijke verschillen tussen de afleveringshulpmiddelen, wat de hantering ervan delicaat kan maken.

7.2.6 Diagnostica en geneesmiddelen gebruikt bij anesthesie

Deze geneesmiddelen worden vooral in het ziekenhuismilieu gebruikt.

7.2.7 Mesalazine en sulfasalazine

Ook voor deze geneesmiddelen wordt voorgesteld ze in te delen als "NO SWITCH" op basis van literatuurgegevens en aanbevelingen van het Amerikaanse FDA:

Because the release characteristics of different formulations of mesalazine vary, they should not be regarded as interchangeable.

(Forbes A, Chadwick C. Mesalazine preparations. Lancet 1997; 350: 1329). This applies even to those formulations where the dosage is apparently similar (Benbow AG, Gould I. Mesalazine preparations. Lancet 1998; 351: 68).

Mesalazine is a drug product that FDA, at this time, considers not to be therapeutically equivalent to other pharmaceutically equivalent products. Mesalazine is a topical product evaluated as having acceptable clinical performance, but that is not bioequivalent to other pharmaceutically equivalent products or that lacks sufficient evidence of bioequivalence.

(FDA approved drug products with therapeutic equivalence evaluations, 34th edition, 2014).

Sulfasalazine 500 mg (oraal) bestaat in België in twee geneesmiddelen: Salazopyrine® standaard tabletten en Salazopyrine® EC maagsapresistente tabletten. Deze beide geneesmiddelen komen uit dezelfde VOS-groep maar hebben verschillende indicaties, wat de "No switch" vermelding rechtvaardigt.

8. Zouten, esters of complexen van eenzelfde actief bestanddeel

Hierboven werd aangegeven dat voor het samenstellen van groepen op basis van het actief bestanddeel in principe geen rekening wordt gehouden met het zout, het ester of het complex. Voor een aantal actieve bestanddelen wordt hieronder een korte toelichting gegeven.

8.1 Amlodipine

Deze stof is beschikbaar in de vorm van verschillende zouten: amlodipinebesilaat, -maleaat, en -mesilaat. De referentiespecialiteit bevat amlodipine**besilaat**.

Het besluit om deze zouten niet in rekening te nemen bij de vorming van de groep berust op een aantal analyses uitgevoerd in het kader van de Europese registratieprocedures van generische geneesmiddelen voor amlodipine.

Aangezien het de base is die na toediening van een amlodipinezout wordt geabsorbeerd, beïnvloedt het zouttype de mate en de snelheid van de absorptie niet; de verschillende amlodipinezouten vertonen vergelijkbare farmacokinetische eigenschappen (snelheid en geabsorbeerde hoeveelheid).

Er werd geen significant verschil gevonden tussen de vergunde geneesmiddelen op basis van amlodipinebesilaat en die op basis van amlodipinemesilaat of amlodipinemaleaat, op het vlak van tolerantie en toxiciteit.

8.2. Metoprolol

Ook hier heeft de werkgroep geoordeeld dat geneesmiddelen op basis van metoprolol met dezelfde sterkte en dezelfde farmaceutische vorm, maar die een verschillend zout bevatten (succinaat en tartraat), onderling verwisselbaar zijn.

Alle metoprololzouten (succinaat, tartraat en fumaraat) zijn goed oplosbaar in water, ongeacht de pH. Vóór absorptie wordt het metoprololzout vrijgegeven en opgelost. Enkel metoprolol base is aanwezig in de systemische circulatie (Conclusions of generic applications for metoprolol).

8.3. Diclofenac

Beide zoutvormen (kalium en natrium) worden in dezelfde groep ondergebracht aangezien er geen klinisch significant verschil tussen de twee zouten is.

8.4. Piroxicam

De werkgroep is van oordeel dat er geen erkend klinisch verschil is tussen het bèta-cyclodextrine-complex van piroxicam en piroxicam.

8.5. Perindopril

De geneesmiddelen op basis van perindopril 4 mg en 5 mg werden in dezelfde groep geplaatst aangezien de hoeveelheid actieve entiteit dezelfde is. Het verschil in sterkte is te wijten aan het uitdrukken ervan in termen van het zout.

9. Verschil in hulpstoffen binnen een VOS groep

In het kader van het voorschrijven op stofnaam, zoals voor ieder nieuw voorschrift, moet aandacht besteed worden aan het bestaan van hulpstoffen met erkende werking. De desbetreffende informatie op de fagg website wordt hieronder vermeld.

Sommige geneesmiddelen bevatten één of meerdere hulpstoffen met een zogenaamde “erkende werking”. Onder hulpstof met erkende werking wordt verstaan elke hulpstof die bij een bepaalde groep patiënten een aantal voorzorgsmaatregelen noodzakelijk kan maken. Deze effecten zijn soms afhankelijk van de toedieningsweg of van blootstelling aan een dosis boven een bepaalde drempelwaarde.

Om het hoogste veiligheidsniveau te waarborgen, kan het dus aangewezen zijn ook rekening te houden met de hulpstoffen met een erkende werking, met name wanneer de arts wil overstappen op een andere specialiteit die de(het)zelfde werkza(a)m(e) bestandde(e)l(en) bevat.

De hulpstoffen met een erkende werking zijn de stoffen die opgenomen zijn in de richtlijn van de Europese Commissie « Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use », herzien in juli 2003.

Dit document kan op het volgende adres worden geraadpleegd:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf

Dit probleem treedt echter niet alleen op bij de omschakeling van één bepaalde specialiteit naar een andere of bij het voorschrijven op stofnaam in het algemeen, maar treft ieder nieuw voorschrift. Voor patiënten bij wie een allergie aan een bepaalde hulpstof gekend is, is het raadzaam hier aandacht aan te besteden bij de keuze van de specialiteit.

Ter informatie worden de bijsluiters en de samenvattingen van de kenmerken van het product (SKP) van alle geneesmiddelen voor menselijk gebruik die in België een vergunning voor het in de handel brengen verkregen hebben en in de handel gebracht werden aan de gezondheidswerkers en patiënten ter beschikking gesteld via de website van het fagg. De kwalitatieve samenstelling van de specialiteit (met inbegrip van de hulpstoffen) wordt hierin vermeld.

10. Referenties

1. Koninklijk besluit van 21 december 2001 tot vaststelling van de procedures, termijnen en voorwaarden inzake de tegemoetkoming van de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen in de kosten van farmaceutische specialiteiten.
2. Koninklijk besluit van 10 augustus 2005 houdende vaststelling van de modaliteiten inzake het voorschrift voor menselijk gebruik.
3. Koninklijk besluit van 14 décembre 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik.
4. Koninklijk besluit van 31 december 1930 houdende regeling van de slaapmiddelen en de verdovende middelen en betreffende risicobeperking en therapeutisch advies.
5. Koninklijk besluit van 22 januari 1998 houdende regeling van sommige psychotrope stoffen en betreffende risicobeperking en therapeutisch advies.
6. Guidance for Industry, Bioequivalence Requirements: Critical Dose Drugs, Drug and Health Products, Health Canada, June 2006.
7. Canadian authorities. Report C of the Expert Advisory Committee on BA and BE, 1992.
8. FDA, CDER, Guidance for Industry IR solid Oral dosage forms, scale-up and post-approval changes, November 1995.
9. FDA Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations, 34th Edition, 2014.
10. EMA, "Guideline on the Investigation of Bioequivalence", January 2010.
11. European Commission, Notice to applicants, Volume 3B, guidelines, Medicinal products for human use, Safety, environment and information. Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. July 2003.
12. NICE, National Institute for Health and Care Excellence, UK. NICE clinical guideline 137. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Last modified December 2013.