

Besluit van het College ter beoordeling van geneesmiddelen van 28 januari 2010 op het bezwaarschrift van de Stichting Centraal Bureau Drogisterij- en parfumeriebedrijven te Maarssen en de Vereniging FaCo Formuledeelnemers te Diemen tegen de besluiten van het College ter beoordeling van geneesmiddelen tot toekenning van de AV-afleverstatus aan de volgende acetylcysteïnebevattende geneesmiddelen (hierna aan te duiden in enkelvoud: het Besluit):

Tabel 1

RVG 12151	Fluimucil 600, bruistabletten 600 mg
RVG 16493	Acetylcysteïne Triangle Pharma 200 mg bruis, bruistabletten
RVG 17414	Acetylcysteïne CF 600 mg, bruistabletten
RVG 18214	Acetylcysteïne bruis 200 mg Katwijk, bruistabletten
RVG 18215	Acetylcysteïne bruis 600 mg Katwijk, bruistabletten
RVG 20515	Acetylcysteïne Sandoz Bruis 600 mg, bruistabletten
RVG 20870	Fluimucil, drank 20 mg/ml
RVG 22790=18214	Kruidvat Hoesttabletten Bruis Acetylcysteïne 200 mg, bruistabletten
RVG 22791=18215	Kruidvat Hoesttabletten Bruis Acetylcysteïne 600 mg Extra Sterk, bruistabletten
RVG 23631=20515	Acetylcysteïne 600 mg bruistabletten Samenwerkende Apothekers
RVG 24211=17414	Acetylcysteïne-vastzittende hoest 600 mg, bruistabletten
RVG 24482=12151	Acetylcysteïne Zambón 600, bruistabletten 600 mg
RVG 25067=20870	Fluimucil 20 mg/ml Drank Junior, drank
RVG 25336=12151	Fluimucil 600 Bruis, bruistabletten 600 mg
RVG 25408	Fluimucil, zuigtabletten 200 mg
RVG 26415=17414	Bruistabletten bij vastzittende hoest Acetylcysteïne 600 mg, bruistabletten
RVG 28242=25408	Fluimucil 200 Pastille, zuigtabletten 200 mg
RVG 28428=17414	Hoestbruistabletten acetylcysteïne 600 mg, bruistabletten
RVG 29360	Fluimucil 40 mg/ml drank Forte, drank
RVG 100259	Bruistabletten Acetylcysteïne 600 mg HTP Huismerk, bruistabletten

Procedure

De Stichting Centraal Bureau Drogisterij- en parfumeriebedrijven te Maarssen en de Vereniging FaCo Formuledeelnemers te Diemen (hierna: CBD en FaCo) hebben pro forma bezwaar gemaakt tegen de navolgende besluiten van het College ter beoordeling van geneesmiddelen (hierna: het College), waarbij het College de genoemde acetylcysteïnebevattende producten (RVG-nummers) definitief heeft ingedeeld in de AV-categorie (hierna ook aan te duiden in enkelvoud: het Besluit).

Tabel 2

RVG-nummer	Datum besluit	Datum pro forma bezwaar
16493	2-10-2007	13-11-2007
17414	1-10-2007	12-11-2007
20870	25-4-2008	5-6-2008
24482=12151	25-4-2008	5-6-2008
25067=20870	25-4-2008	5-6-2008
25336=12151	25-4-2008	5-6-2008
25408	28-4-2008	5-6-2008
26415=17414	29-5-2008	15-7-2008
28242=25408	28-4-2008	5-6-2008
28428=17414	17-6-2008	15-7-2008

De gronden van het bezwaar zijn door CBD en FaCo aangevuld bij brief met bijlagen van 9 maart 2009. In dit aanvullend bezwaarschrift hebben CBD en FaCo tevens bezwaar gemaakt tegen de verlening door het College van de AV-afleverstatus aan de volgende acetylcysteïnebevattende producten:

Tabel 3

RVG-nummer	Datum besluit
12151	25-4-2008
18214	31-10-2007
18215	31-10-2007
20515	27-2-2008
22790=18214	1-11-2007
22791=18215	1-11-2007
23631=20515	9-1-2009
24211=17414	31-10-2007
29360	25-4-2008
100259	31-10-2007

In het kader van de bezwaarprocedure zijn CBD en FaCo uitgenodigd om mondeling te worden gehoord. Ter gelegenheid van de bezwaarprocedure hebben de volgende belanghebbenden schriftelijk zienswijzen ingediend:

- Apotex Nederland B.V. te Leiden;
- Boehringer Ingelheim B.V. te Alkmaar;
- Bond van generieke geneesmiddelen Nederland (Bogin) te Den Haag;
- Centraal Bureau Levensmiddelenhandel te Leidschendam;
- Koninklijke Nederlandse Drogisten Bond te Woerden;
- Neprofarm B.V. te Huizen;
- Zambon Nederland B.V. te Amersfoort.

De hoorzitting heeft plaatsgevonden op 14 april 2009 te Den Haag. Tijdens deze hoorzitting zijn ook derdebelanghebbenden gehoord, voor zover zij hadden aangegeven daarop prijs te stellen. Van de hoorzitting is een woordelijk verslag gemaakt. Dit verslag is, tezamen met de pleitnotities van de gemachtigde van CBD en FaCo, aan deze beslissing op bezwaar gehecht.

Tijdens de Collegevergadering van 27 augustus 2009 heeft het College een besluit op de bezwaren van CBD en FaCo genomen. Nadien is de motivering van dit besluit aangepast. Daarom trekt het College het besluit van 27 augustus 2009 hierbij in en neemt het onderhavige besluit daarvoor in de plaats.

Ontvankelijkheid

Termijn

Zoals uit het overzicht hierboven blijkt, zijn alle AV-besluiten ten aanzien van de acetylcysteïnebevattende producten genomen in de periode van 27 september 2007 tot en met 9 januari 2009. Deze indelingsbesluiten zijn door toezending bekendgemaakt aan de betrokken registratiehouders. Derdebelanghebbenden zijn van de besluiten op de hoogte gesteld door middel van publicatie van de besluiten op de website van het College.

Het College is van oordeel dat CBD en FaCo tijdig (pro forma) bezwaar hebben gemaakt tegen de in tabel 2 genoemde besluiten. CBD en FaCo hebben ten aanzien van deze besluiten telkens binnen ongeveer zes weken na de datum van het desbetreffende besluit gereageerd. In de regel vindt elke woensdag een actualisering plaats van de zogenaamde Geneesmiddeleninformatiebank op de website van het College, waarop de gewijzigde handelsvergunningen worden gepubliceerd. Als publicatietijdstip van de besluiten kan daarom de eerste woensdag na de datum van het desbetreffende besluit worden aangehouden. Op basis hiervan meent het College dat CBD en FaCo tijdig bezwaar hebben gemaakt tegen de in tabel 2 genoemde besluiten. Voor zover de wettelijke termijn van zes weken wel zou zijn overschreden, acht het College deze overschrijding verschoonbaar in de zin van art. 6:11 Algemene wet bestuursrecht (Awb). De termijnoverschrijdingen zijn in dat geval slechts marginaal en kunnen hun oorzaak vinden in een te laat bekend worden met het besluit als gevolg van het feit dat CBD en FaCo slechts op indirecte wijze via de website van het College van het betreffende besluit kennis hebben kunnen nemen. De termijnoverschrijding kan CBD en FaCo daarom niet worden verweten.

In het aanvullend bezwaarschrift van 9 maart 2009 hebben CBD en FaCo voor het eerst bezwaar gemaakt tegen de in tabel 3 genoemde besluiten. Ten aanzien van de hiernavolgende producten concludeert het College dat wél sprake is van overschrijding van de in art. 6:7 Awb genoemde termijn voor het maken van bezwaar en dat die overschrijding niet verschoonbaar is in de zin van art. 6:11

Awb: 12151;
18214;
18215;
20515;
22790=18214;
22791=18215;
24211=17414;
29360;
100259.

CBD en FaCo hielden zich goed op de hoogte van de besluiten omtrent de AV-afleverstatus, zoals die door het College werden genomen en gepubliceerd op de website van het College. Dit blijkt uit het feit dat CBD en FaCo tegen de in tabel 2 genoemde besluiten in de meeste gevallen binnen de wettelijke termijn bezwaar hebben gemaakt c.q. dit met slechts marginale overschrijding van de termijn hebben gedaan. Door pas enkele maanden tot ruim een jaar later, op 9 maart 2009 (aanvullend) bezwaar te maken tegen de laatstgenoemde besluiten, terwijl zij redelijkerwijs eerder van het bestaan van deze besluiten hebben kunnen weten en dus ook eerder bezwaar hadden kunnen maken tegen deze besluiten, hebben CBD en FaCo de bezwaartermijn overschreden in een zodanige mate dat de termijnoverschrijding niet meer als verschoonbaar kan worden aangemerkt. Ten aanzien van de overige in tabel 3 genoemde besluiten, concludeert het College dat CBD en FaCo tijdig bezwaar hebben gemaakt. Hiervoor geldt dezelfde redeneerwijze als ten aanzien van de in tabel 2 genoemde besluiten, waartegen naar het oordeel van het College eveneens tijdig bezwaar is gemaakt.

Het College acht CBD en FaCo ontvankelijk in hun bezwaren tegen de in tabel 2 genoemde besluiten. Het College acht CBD en FaCo niet-ontvankelijk in hun bezwaren tegen de in tabel 3 genoemde besluiten, met uitzondering van het besluit ten aanzien van het product met RVG-nummer 23631=20515.

Belanghebbendheid

Het College is van oordeel dat CBD en FaCo kunnen worden aangemerkt als belanghebbenden als bedoeld in art. 1:2 lid 1, in samenhang met lid 3, van de Awb bij de onderhavige besluiten.

Bezwaren

CBD en FaCo hebben – samengevat – de volgende gronden van bezwaar aangevoerd:

1. Het Besluit bevat geen motivering.
2. Het Besluit is niet zorgvuldig voorbereid (art. 3:2 Awb).
3. De (achteraf aangeleverde) motivering van het bestreden Besluit is niet draagkrachtig.
4. Bij de totstandkoming van het Besluit is het criterium 'verwaarloosbaar risico' niet daadwerkelijk toegepast.
5. Het Besluit is tot stand gekomen op basis van toetsing aan de klinische baten-risico balans en de wenselijkheid van een brede verkrijgbaarheid van acetylcysteïne en is daarmee in strijd met de wet.
6. De door het College meegewogen uitgangspunten zijn feitelijk onjuist en/of niet dan wel onvoldoende onderbouwd. Dit levert een motiveringsgebrek op.
7. Niet is gebleken welke invulling het College aan het criterium 'verwaarloosbaar risico' heeft gegeven noch op welke wijze het College dit criterium concreet heeft gehanteerd. Dit leidt tot een motiveringsgebrek, schending van het verbod op willekeur en het rechtszekerheidsbeginsel.
8. Het risico op (onbedoeld) verkeerd gebruik maakt tussenkomst, in de vorm van voorlichting, door drogist en apotheker noodzakelijk en wenselijk en de AV-status niet geschikt voor acetylcysteïne bevattende geneesmiddelen. Het Besluit is aldus in strijd met de wet en de motivering is niet althans onvoldoende draagkrachtig.

9. De door het CBG zelf vastgestelde samenvattingen van de productkenmerken (SmPC's) vermelden waarschuwingen en bijwerkingen die zodanige risico's impliceren dat de AV-status voor acetylcysteïne bevattende middelen ongeschikt geacht moeten worden. Het Besluit is in strijd met de door het CBG zelf vastgestelde SmPC's. Het Besluit ontbeert aldus een draagkrachtige motivering, is in strijd met het willekeurverbod van art. 4:2 Awb en is ook overigens in strijd met de wet.
10. De buitenverpakking van de geneesmiddelen met acetylcysteïne die in AV zijn ingedeeld waarschuwt niet voor alle risicovolle situaties. De motivering op dit punt is derhalve onjuist en niet draagkrachtig. Het Besluit voldoet niet aan criterium e van art. 4.2 Regeling Geneesmiddelenwet (Rgw).
11. Het College heeft ten onrechte niet kennis genomen van en/of onderzoek gedaan naar en/of in zijn overwegingen betrokken, laat staan overtuigend weerlegd, de specifieke, wezenlijke feiten en argumenten die tegen indeling in AV pleiten, ofschoon dergelijke feiten en argumenten – deels op eigen verzoek – schriftelijk onder de aandacht van het College zijn gebracht. Aldus heeft het College niet voldaan aan zijn onderzoeks- en responsieplicht. De voorbereiding van het Besluit is derhalve niet zorgvuldig geschied en er is sprake van ernstige motiveringsgebreken.

Aanvullend bezwaar CBD en FaCo

Tijdens de hoorzitting hebben CBD en FaCo als aanvullend bezwaar geformuleerd dat aan het bestreden besluit geen rechtsgeldige aanvraag ten grondslag heeft gelegen omdat sprake is geweest van een collectieve AV-aanvraag zonder bijbehorende machtigingen, althans omdat in de individuele aanvragen naar die collectieve aanvraag is verwezen.

Juridisch en beleidskader

Op 1 juli 2007 is de Geneesmiddelenwet (Gmw) in werking getreden, alsmede de Regeling Geneesmiddelenwet (Rgw). In de Geneesmiddelenwet is voor niet-receptplichtige geneesmiddelen, ook wel zelfzorggeneesmiddelen genoemd, een nieuwe indeling opgenomen op basis van de afleverstatus. Deze geneesmiddelen zijn ingedeeld in drie categorieën: uitsluitend apotheek (UA), uitsluitend apotheek en drogist (UAD) en algemeen verkrijgbaar (AV). Deze indeling van geneesmiddelen is geregeld in de artikelen 56 tot en met 60 van de Geneesmiddelenwet. De Rgw, met name Hoofdstuk 4, is een uitwerking van art. 58 lid 5 Gmw.

Aan de hand van de criteria die in de Rgw zijn opgenomen deelt het College de geneesmiddelen in. In art. 4.1 en 4.2 van de Rgw zijn de criteria vastgelegd voor de UA-categorie respectievelijk de AV-categorie. Geneesmiddelen worden in de UAD-categorie ingedeeld indien zij niet voor indeling als UA-geneesmiddel of als AV-geneesmiddel in aanmerking komen (art. 58 lid 3 Gmw).

Op grond van art. 4.2 Rgw besluit het College tot indeling van een geneesmiddel als AV-geneesmiddel indien voldaan is aan de volgende vijf, cumulatief geldende voorwaarden:

- 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.

Parallel aan het proces omtrent de vaststelling van de ministeriële regeling heeft het College een conceptlijst van werkzame bestanddelen opgesteld die als geneesmiddel in aanmerking kunnen komen voor de AV-afleverstatus. Het College heeft deze lijst samen met een conceptbesluit over de indeling van zelfzorggeneesmiddelen op 28 maart 2007 bekendgemaakt. Het College heeft daarbij belanghebbende organisaties uitgenodigd over dit besluit en de lijst een zienswijze in te dienen. Een groot aantal organisaties, waaronder CBD heeft een zienswijze ingediend. Daarna heeft op 18 april 2007 een openbare hoorzitting plaatsgehad, waarbij elke belanghebbende organisatie zijn zienswijze kon toelichten en kon reageren op de zienswijzen van andere organisaties. Hierbij zijn voor- en tegenargumenten van een AV-status uitgebreid uitgewisseld met belangenorganisaties,

registratiehouders en experts en deze hebben meegewogen bij de beoordeling. Het College heeft verder met de hoorzitting beoogd een breed draagvlak voor zijn besluitvorming te creëren en in het kader van een soort openbare voorbereidingsprocedure een afgewogen besluit te nemen. Vervolgens heeft het College op 6 juni 2007 het *Besluit indeling zelfzorggeneesmiddelen* genomen en de AV-lijst vastgesteld en deze beide documenten naar de minister gezonden. Het genoemde *Besluit indeling zelfzorggeneesmiddelen* en de AV-lijst zouden pas met ingang van 1 juli 2007, het moment van inwerkingtreding van de Gmw, van kracht worden.

Op 21 juni 2007 heeft de Tweede Kamer de motie Van der Veen c.s. aangenomen. Deze motie heeft ervoor gezorgd dat het aanvankelijke criterium in art. 4.2 Rgw 'geen onevenredig risico op schade' is vervangen door het criterium '... het risico op schade verwaarloosbaar is'. Als gevolg van het aannemen van deze motie zijn de Rgw en de toelichting daarop aangepast.

In de aanpassing van de Rgw en de toelichting daarbij ter uitvoering van de motie Van der Veen c.s. heeft het College aanleiding gezien de AV-lijst opnieuw te beoordelen. Daarbij heeft het College getoetst of de in de lijst opgenomen werkzame bestanddelen van geneesmiddelen en de voorwaarden waaronder algemene verkoop van die geneesmiddelen is toegelaten, voldoen aan de gewijzigde AV-indelingscriteria van de ministeriële regeling, met name derhalve het criterium van het verwaarloosbaar risico. Die toets leidde niet tot wijzigingen in de AV-lijst (hierop komt het College in onderstaande motivering uitgebreid terug). Het College heeft de AV-lijst vervolgens op 1 juli 2007 definitief vastgesteld (met volgnummer 1).

Het College heeft op 6 september 2007 de AV-lijst opnieuw vastgesteld (met volgnummer 2). Ten opzichte van de lijst van 1 juli 2007 is alleen een wijziging ten aanzien van de stof paracetamol opgenomen.

Het College heeft vervolgens, op basis van deze AV-lijst per afzonderlijk geneesmiddel (product) de afleverstatus toegekend, waartoe ook de producten behoren, waarop het Besluit betrekking heeft.

Voor geneesmiddelen waarvan de werkzame stof niet op de AV-lijst voorkomt, kan de vergunninghouder de AV-afleverstatus aanvragen, maar dient dan argumentatie te overleggen waaruit moet blijken dat het geneesmiddel aan de in de Regeling geformuleerde criteria voldoet. De lijst zal zonodig voortdurend worden aangepast aan de hand van besluiten op aanvragen voor een AV-status dan wel besluiten op bezwaar ten aanzien van een AV-status en worden openbaargemaakt op de website van het College.

Motivering in primo

De motivering van het College in het kader van de primaire besluitvorming voor het verlenen van de AV-status aan acetylcysteïnebevattende geneesmiddelen luidde als volgt:

"Het CBG heeft zich gebogen over de vraag in welke categorie **acetylcysteïne**bevattende geneesmiddelen gelet op de hierboven beschreven grondslag ingedeeld zou moeten worden. Daarbij hebben de volgende argumenten een rol gespeeld:

- Met acetylcysteïnebevattende orale mucolytica is gedurende langer dan 5 jaar ervaring opgedaan als geneesmiddel verkrijgbaar zonder recept.
- Er zijn geen aanwijzingen voor abnormaal gebruik.
- Er is een verwaarloosbaar interactierisico.
- Acetylcysteïne is een bekend actief bestanddeel in mucolytica in de vorm van verscheidene orale toedieningsvormen zoals hoestdranken of tabletten. Deze middelen kunnen worden toegepast bij aandoeningen van de luchtwegen, waarbij een verlaging van de viscositeit van het bronchus-secreet gewenst is om het ophoesten te vergemakkelijken, zoals bij astma, bronchitis, emfyseem, mucoviscidose en bronchiëctasieën.
- De verpakking en de bijsluiter zijn voldoende aangepast ten behoeve van de zelfzorg. De huidige productinformatie bevat voldoende informatie voor een verantwoord gebruik als zelfzorggeneesmiddel.

Alle argumenten in overweging genomen, acht het CBG de status van Algemene Verkoop vanuit het perspectief van de volksgezondheid aanvaardbaar voor Acetylcysteïnebevattende orale

mucolitica bij volwassenen en kinderen. Gelet op de werkzame stof, de dosering en de verpakkingsgrootte, zijn de mogelijke gezondheidsrisico's dusdanig verwaarloosbaar dat verdere risico-minimalisering niet noodzakelijk wordt geacht."

Heroverweging en motivering van de afleverstatus

A. Algemeen en wijze van toetsing

Ratio van de bezwaarprocedure is dat, op basis van de door een belanghebbende aangevoerde bezwaargronden, een heroverweging plaatsvindt van het besluit waartegen het bezwaar is gericht. Kern van het bezwaar tegen het bestreden besluit met betrekking tot de werkzame stof acetylcysteïne is, dat niet zou zijn voldaan aan de vijf criteria waaraan niet-receptplichtige geneesmiddelen op grond van art. 4.2 Rgw moeten voldoen om in aanmerking te komen voor de AV-afleverstatus, althans dat niet voldoende is gemotiveerd waarom de in het bestreden besluit genoemde geneesmiddelen aan deze criteria voldoen. In dit verband stellen CBD en FaCo met name dat niet is voldaan aan het tweede criterium (onder b) dat bij het gebruik van het geneesmiddel het risico op schade verwaarloosbaar moet zijn. Het College komt tot de volgende heroverweging en motivering.

Op grond van art. 58 lid 2 Gmw besluit het College tot indeling van een geneesmiddel in de AV-categorie indien dit naar zijn oordeel uit een oogpunt van veilig gebruik verantwoord is, gelet op de werkzame stof, de dosering en de verpakkingsgrootte. Art. 4.2 Rgw noemt vervolgens 5 criteria waaraan niet-receptplichtige geneesmiddelen moeten voldoen om in aanmerking te komen voor de AV-afleverstatus. Het tweede criterium (onder b) luidt dat bij het gebruik van het geneesmiddel het risico op schade verwaarloosbaar moet zijn. Het College merkt over de wijze waarop het dit criterium toepast het volgende op.

Met de totstandkoming van de Geneesmiddelenwet, die op 1 juli 2007 in werking is getreden, heeft de wetgever een ruimere verkrijgbaarheid van niet-receptplichtige geneesmiddelen (zelfzorggeneesmiddelen) mogelijk willen maken. Op grond van de Wet op de geneesmiddelenvoorziening, die gold tot de inwerkingtreding van de Geneesmiddelenwet, konden zelfzorggeneesmiddelen slechts worden verstrekt door apothekers en drogisten. Niet-drogisten konden alleen zelfzorggeneesmiddelen verkopen indien er geen drogist in de nabijheid was en zij daarvoor een vergunning hadden. Onder de nieuwe wetgeving is besloten voor niet-receptplichtige geneesmiddelen drie aflevermodaliteiten in te voeren: uitsluitend apotheek (UA), uitsluitend apotheek en drogist (UAD) en algemene verkoop (AV). Doelstelling van de AV-categorie was het beschikbaar maken van een aantal geneesmiddelen zonder tussenkomst van apotheker of drogist. De wetgever heeft uitdrukkelijk een AV-categorie voor de niet-receptplichtige geneesmiddelen gewild.

De drie aflevermodaliteiten zijn in de regelgeving duidelijk van elkaar afgebakend. De afbakening verloopt aldus, dat allereerst moet worden nagegaan of een niet-receptplichtig geneesmiddel de UA-status behoort te krijgen. Een geneesmiddel moet als UA-geneesmiddel worden ingedeeld indien voldaan is aan één van de drie criteria die zijn genoemd in art. 4.1 Rgw. Is gelet op die criteria indeling van een geneesmiddel als UA-geneesmiddel niet aan de orde, dan moet op grond van de criteria genoemd in art. 4.2 Rgw worden vastgesteld of het geneesmiddel als AV-geneesmiddel moet worden ingedeeld. Is dat evenmin het geval, dan vindt indeling in de UAD-categorie plaats. Alle geneesmiddelen die niet voor indeling als UA-geneesmiddel of AV-geneesmiddel in aanmerking komen, vallen dus automatisch in de UAD-categorie.

Mensen worden overal in de samenleving en in vele uiteenlopende situaties geconfronteerd met risico's. Bijvoorbeeld gaat deelname aan het verkeer gepaard met risico's, evenals het omgaan met bestrijdingsmiddelen, cosmetica, voedingsmiddelen, schoonmaakmiddelen of andere producten waarbij gevaar voor de gezondheid kan ontstaan. Ook voor de indeling van niet-receptplichtige geneesmiddelen in de UA-, UAD- of AV-categorie geldt als vertrekpunt dat er altijd een risico verbonden is en blijft aan het gebruik van geneesmiddelen: een veiligheidsgarantie in de zin dat er geen risico, hoe klein die ook is, is niet te geven. De stof moet immers het gewenste effect hebben, en inherent aan een effectieve dosis van een geneesmiddel is de kans op ongewenste (farmacologische en/of toxicologische) bijwerkingen, vooral in (zeer) gevoelige personen. Dit risico wordt (sterk) beperkt door het geneesmiddel te gebruiken volgens voorschrift: normaal gebruik, op basis van de informatie in de (patiënten)bijsluiter waarin ook waarschuwingen zijn opgenomen voor de gebruiker, zoals situaties waarin het geneesmiddel niet gebruikt dient te worden, omdat dit een verhoogd risico met zich mee zou brengen. Ook staat op bijsluiters altijd te lezen dat men zich tot de arts moet wenden als de klachten ondanks het gebruik van het desbetreffende zelfzorggeneesmiddel niet overgaan. Aan de omstandigheid dat een risico nooit geheel te elimineren is maar dat het erom gaat dat het voldoende wordt beheerst is uiting gegeven in de volgende passage in paragraaf 6 van de toelichting bij de Regeling geneesmiddelenwet:

“Niet altijd wordt voldoende gerealiseerd dat geneesmiddelen op zichzelf beschouwd nooit geheel veilig (kunnen) zijn. Vrijwel alle geneesmiddelen hebben bijwerkingen. Bovendien kunnen geneesmiddelen bij verkeerd gebruik schadelijk zijn. Daarom dienen geneesmiddelen altijd conform het gebruiksvoorschrift te worden gebruikt. Het uitgangspunt bij alle zelfzorggeneesmiddelen is dat zij bij een normaal gebruik, conform het voorschrift, niet onveilig zijn.” [curs. CBG]

De toelichting bij de Regeling geneesmiddelenwet gaat vervolgens nader in op de wijze waarop het College moet beslissen tot indeling in een bepaalde categorie. Met betrekking tot de AV-categorie is allereerst de volgende passage van belang:

“Het belangrijkste onderscheid tussen UAD en AV is dat wanneer een zelfzorggeneesmiddel aan alle AV-criteria voldoet de noodzaak van advies door een drogist of apotheker ontbreekt. Bij UAD-geneesmiddelen dient altijd advies door een drogist of apotheker gegeven te (kunnen) worden.

Ook bij zelfzorggeneesmiddelen staat veiligheid altijd voorop. Uitsluitend wanneer tegelijkertijd wordt voldaan aan alle vijf de criteria genoemd in artikel 4.2, komt een geneesmiddel in aanmerking voor indeling in de AV-categorie. De vijf criteria worden door het College niet afzonderlijk, maar in onderlinge samenhang en tegen de achtergrond van het gebruik van en de ervaringen met het middel gezien. Daarbij zal het College ook de vraag betrekken in hoeverre het middel breed wordt gebruikt en/of een bredere verkrijgbaarheid wenselijk is; bij zeldzame aandoeningen is dat bijvoorbeeld niet het geval. [curs. CBG]

Een onderscheid in categorie komt neer op een onderscheid in het mogelijke risico van het geneesmiddel. Bij het bepalen van de afleverstatus wordt dan ook gebruikt gemaakt van een trechtermodel.

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. *In het laatste geval, een relatief zeer laag risico, wordt het risico bij gebruik van het geneesmiddel verwaarloosbaar geacht. Dit komt tot uitdrukking in criterium b van artikel 4.2. Ook voor dit criterium geldt dat het wordt gezien in samenhang met de andere criteria, en tegen de achtergrond van het gebruik van het middel. 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.” [curs. CBG]*

Hieruit volgt:

- Er moet zijn voldaan aan alle vijf criteria van art. 4.2 Rgw;
- de vijf criteria moeten niet afzonderlijk, maar in onderlinge samenhang en tegen de achtergrond van het gebruik en de ervaringen met het middel worden gezien;
- gekeken moet worden naar de mate van beschikbaarheid van het middel;
- een risico wordt verwaarloosbaar geacht wanneer sprake is van een relatief zeer laag potentieel risico;
- de vraag of sprake is van een verwaarloosbaar risico wordt gezien:
 - in samenhang met de andere criteria;
 - tegen de achtergrond van het gebruik van het middel;
 - rekening houdend met de hele maatschappelijke context van de ervaring met en de kennis over het middel;
 - rekening houdend met de effecten van de schaal waarop en de intensiteit waarmee het middel wordt gebruikt;
- een middel met een stof die op zich niet ongevaarlijk is kan acceptabel zijn voor de AV-categorie wanneer het maatschappelijk gebruik dusdanig is dat het praktisch risico op schade verwaarloosbaar is.

Verderop in de toelichting staat te lezen:

“De afleverstatus hangt samen met het veiligheidsrisico van het geneesmiddel. Dat veiligheidsrisico wordt niet alleen bepaald door de werkzame stof, maar ook de omstandigheden waaronder dat geneesmiddel wordt aangeboden - bijvoorbeeld de dosering, verpakkingsgrootte en additionele informatie - en aan wie het wordt aangeboden, bijvoorbeeld aan kinderen.”

Hieruit volgt:

- Het risico wordt niet alleen bepaald door de werkzame stof, maar ook door factoren als de dosering, verpakkingsgrootte, additionele informatie en aan wie het wordt aangeboden.

En voorts:

“Geneesmiddelen hebben, blijkens het advies van het CBG, naast hun werking altijd kans op bijwerkingen of ongewenste effecten; dit geldt in mindere mate ook voor zelfzorggeneesmiddelen. Daarmee moet rekening worden gehouden bij de beoordeling van de wijze waarop geneesmiddelen beschikbaar worden gesteld.

Bij geneesmiddelen dient een onderscheid gemaakt te worden tussen het middel en het gebruik. Het CBG registreert een geneesmiddel indien dit middel een positieve balans heeft in werking en schadelijkheid en relatief veilig kan worden gebruikt. Door ondersteuning van zorgvuldig gebruik, op basis van goede informatie, wordt ernaar gestreefd mogelijke risico's voor patiënten te vermijden.

Daarnaast geldt volgens het CBG 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 criteria en informatie bij de aanschaf van het geneesmiddel een inschatting kan maken. Dit kan worden gerealiseerd door middel van extra informatie op de verpakking en in de bijsluiter, die in de verpakking aanwezig is. Het CBG onderkent dat verpakkingsgrootte en doseersterkte een aanknopingspunt kunnen bieden om het potentiële risico van oneigenlijk gebruik van zelfzorggeneesmiddelen nog verder te beperken wanneer deze geneesmiddelen ook buiten de apotheek en drogisterij verkrijgbaar zijn. De mogelijkheid van oneigenlijk gebruik wordt dan immers fysiek beperkt. Een beperking van de dosering en verpakkingsgrootte draagt weliswaar bij aan een beperking van het oneigenlijk gebruik, maar biedt hiervoor volgens het CBG geen garantie (iemand kan bijvoorbeeld meerdere verpakkingen tegelijk of kort na elkaar kopen) en kan daarom niet in de plaats komen van informatie in de bijsluiter en op de verpakking, maar hooguit als aanvulling daarop dienen.”

Hieruit volgt:

- De patiënt heeft een eigen verantwoordelijkheid bij het omgaan met zelfzorggeneesmiddelen, die niet anders is dan het omgaan met risico's van andere activiteiten of producten, zoals bestrijdingsmiddelen, cosmetica, schoonmaakmiddelen of voedingssupplementen;
- die eigen verantwoordelijkheid houdt mede in dat de gebruiker het middel daadwerkelijk gebruikt volgens de instructies in de bijsluiter;
- die verantwoordelijkheid houdt tevens in dat een gebruiker zich vanwege bijvoorbeeld individuele additionele risico's besluit te wenden tot de arts of apotheker;
- een beperking van dosering en verpakkingsgrootte kan bijdragen aan een beperking van het oneigenlijk gebruik, maar biedt hiervoor geen garantie en kan daarom hoogstens als aanvulling dienen op de informatie in de bijsluiter en op de verpakking.

Tot slot staat nog te lezen:

“Bij het bepalen van de afleverstatus moet rekening worden gehouden met 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 [...]].”

Hieruit volgt:

- Middelen in de categorie AV mogen een relatief lage doseersterkte en kleiner aantal eenheden per verpakking hebben;
- verpakkingen en bijsluiters in de categorie AV moeten voor zover van belang voldoende waarschuwingen bevatten voor bepaalde risicovolle situaties om een goed en veilig gebruik van het geneesmiddel te bevorderen;
- uit overwegingen van kosten en efficiency mogen geen onnodige eisen worden gesteld aan de verpakkingsgrootte.

Met betrekking tot de aan de buitenverpakking te stellen eisen, wijst het College er nog op dat het ook ten aanzien van AV-middelen gebonden is aan de verpakkingseisen die voortvloeien uit Richtlijn 2001/83, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/27, en de Geneesmiddelenwet. Art. 4.2 Rgw beoogt immers ten aanzien van de verplichting tot het vermelden van waarschuwingen op de buitenverpakking van het geneesmiddel geen zwaardere verplichting op te leggen aan de fabrikant dan de Richtlijn en de Geneesmiddelenwet vereisen. Op grond van art. 69 lid 1 Geneesmiddelenwet, waarin de art. 54 en 55 van de Richtlijn zijn geïmplementeerd, dient, voor zover hier relevant, op de verpakking een speciale waarschuwing te worden opgenomen indien dat voor het gebruik van het geneesmiddel kennelijk noodzakelijk is (sub g). Bovendien dient op de verpakking een vermelding te staan dat vóór het gebruik de bijsluiter moet worden geraadpleegd (sub p). Voorts moet een gebruiksaanwijzing worden opgenomen indien het gaat om een UA-, UAD- of een AV-geneesmiddel (sub q). Onder gebruiksaanwijzing moet minimaal worden verstaan: indicaties en contra-indicaties. De dosering mag, maar hoeft niet te worden toegevoegd. Zoals aangegeven in de toelichting op de Rgw, dienen bij geneesmiddelen in de categorie UAD en AV, indien een middel schadelijk kan zijn of niet bestemd is voor een bepaalde patiëntengroep of een bepaalde leeftijdsgroep, in ieder geval op verpakking en bijsluiter duidelijk de waarschuwingen voor gebruik te worden vermeld (bijvoorbeeld bij zwangerschap of kinderen tot een bepaalde leeftijd). Dit loopt synchroon met de eisen van de Geneesmiddelenwet.

In verband met de opmerking in de toelichting dat de verpakking en de bijsluiter in de categorie UAD en vooral in de categorie AV voor zover van belang waarschuwingen dienen te bevatten voor bepaalde risicovolle situaties, merkt het College op dat het sinds de inwerkingtreding van de Rgw het beleid voert dat de informatie op verpakking en bijsluiter niet mag verschillen tussen een UAD product en een AV product met dezelfde werkzame stof. Indien het College van mening is dat er speciale waarschuwingen moeten worden opgenomen in verpakking en bijsluiter in geval een product de AV-status krijgt, dan dienen die waarschuwingen ook te worden vermeld op alle soortgelijke producten die in de UAD-categorie vallen. De reden daarvoor is dat de drogist geen verplichting heeft om informatie te geven, deze dient immers alleen informatie te geven als een patiënt daarom vraagt. Dat betekent dat een patiënt ook zonder verdere mondelinge informatie tot aankoop kan overgaan bij een UAD-product. Daarom zullen in een voorkomend geval zowel bij AV- als UAD-middelen waarschuwingen moeten worden opgenomen.

De toelichting bij de Rgw brengt gelet op het voorgaande tot uitdrukking dat het antwoord op de vraag of bij een bepaald geneesmiddel sprake is van een verwaarloosbaar risico niet kan worden gevonden in (inter)nationaal erkende of vastgestelde afkappunten of rekenmodellen waaruit een "verwaarloosbaarheid" kan worden afgeleid, maar de resultante is 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. Bijvoorbeeld kan relevant zijn of bij normaal gebruik volgens de bijsluiter en gebleken gevoeligheden de effecten van voorbijgaande aard zijn respectievelijk sprake is van spontane genezing, dan wel de bijwerkingen zouden kunnen leiden tot onomkeerbare effecten en ziekenhuisopnames. In dat verband is tevens relevant dat het College voor alle zelfzorggeneesmiddelen een gebruiksbepijking van maximaal 14 dagen hanteert. Het College zal derhalve voor elke stof de potentiële risico's moeten 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 in de zin van art. 4.2 Rgw onder b geacht.

Onder verwijzing naar het voorgaande acht het College van belang dat voor iedere werkzame stof, en zo nodig ieder product dat eenzelfde werkzame stof bevat, per geval een individuele afweging kan plaatsvinden met betrekking tot de mate van verwaarloosbaarheid van het risico, zodat ten volle rekening kan worden gehouden met de specifieke omstandigheden van het individuele geval. Gezien de toelichting bij de Rgw heeft de wetgever dit ook uitdrukkelijk gewild. Elke afweging is dus individueel, hetgeen ook leidt tot individuele uitkomsten. Dit is geoorloofd zolang die uitkomsten begrijpelijk en niet willekeurig zijn.

B. Concrete toetsing aan de criteria van art. 4.2 Rgw

In het licht van voorgaande uiteenzetting beoordeelt het College of ten aanzien van de producten met als werkzame stof acetylcysteïne waartegen het bezwaar zich richt is voldaan aan de criteria van art. 4.2 Rgw voor toekenning van de AV-status, waaronder het criterium dat er sprake moet zijn van een verwaarloosbaar risico (onder b).

Werking en dosering

Acetylcysteïne wordt gebruikt bij aandoeningen van de luchtwegen waarbij een verlaging van de viscositeit van het bronchussecreet wordt vereist om het ophoesten te vergemakkelijken, zoals bij astma, bronchitis, emfyseem, mucoviscoïdose en bronchiëctasieën.

Acetylcysteïne is een mucolyticum. Het kan de viscositeit van het bronchiale slijm verminderen. Dit wordt verklaard door depolymerisatie van slijmeiwitten, waarbij de in het slijm aanwezige disulfidebruggen tussen de eiwitmacromoleculen worden verbroken.

Daarnaast is acetylcysteïne een derivaat van het aminozuur cysteïne dat in het lichaam als substraat dient voor de synthese van glutathion. Acetylcysteïne kan zo een toestand van glutathiondepletie normaliseren en kan, via glutathion, conjugereren met verschillende toxische verbindingen, waardoor ze minder toxisch worden.

Na orale absorptie verdeelt het zich over het gehele lichaam. De hoogste weefselconcentraties worden bereikt in lever, nieren en longen. Acetylcysteïne wordt voor het grootste deel in de lever gedeacetyleerd tot cysteïne, dat verder verwerkt wordt in de aminozuurstofwisseling. Acetylcysteïne vormt ook reversibele disulfidebindingen met vrije sulfhydrylgroepen in bijvoorbeeld eiwitten. Hoge doses worden tenslotte voor het grootste gedeelte in anorganisch sulfaat omgezet en renaal uitgescheiden.

De dosering en wijze van toediening is:

- Tabletten:
Volwassenen: 600 mg per dag
Kinderen 7 jaar en ouder: 3 x 200 mg
Kinderen 2-7 jaar: 2 x 200 mg

- Drank 20 mg/ml:
Zuigelingen tot 2 jaar: 2 x 100 mg
Kinderen tot 7 jaar: 2 x 200 mg
Kinderen vanaf 7 jaar en volwassenen: 3 x 200 mg

Art. 4.2 sub a Rgw

Met betrekking tot het criterium onder a dat met de werkzame stof van het geneesmiddel in de Gemeenschap of in de Verenigde Staten van Amerika ten minste vijf jaren ervaring moet zijn opgedaan als werkzame stof van een geneesmiddel dat zonder recept verkrijgbaar is, geldt dat het innovatorproduct Fluimucil sinds 1977 als niet-receptplichtig is geregistreerd. Acetylcysteïne is al 33 jaar beschikbaar in het zelfzorgkanaal. Er is dus zeer ruime ervaring met de verkrijgbaarheid van acetylcysteïne zonder recept en daarmee is voldaan aan criterium a.

Art. 4.2 sub b Rgw

In het verlengde van het eerder genoemde onder 'A. Algemeen en wijze van toetsing', komt het College bij de beoordeling of het risico verwaarloosbaar is tot de volgende overweging. Bij de beoordeling wordt de SmPC (de samenvatting van de productkenmerken) als uitgangsdokument gebruikt omdat dit een samenvatting is van alle gegevens die in het registratiedossier zijn opgenomen en daarin meestal de laatste stand van de wetenschap wordt weergegeven. Naast de SmPC worden alle andere specifieke bronnen die het College ter beschikking staan geraadpleegd zoals bijvoorbeeld recente publicaties, de LAREB databank, EudraVigilance (Europese databank) etc.

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 patiëntenbijsluiters is rechtstreeks afgeleid van de SmPC en bevat derhalve alle voor de patiënt noodzakelijke informatie voor een goed en verantwoord gebruik. Iedere geneesmiddelverpakking bevat een bijsluiters 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 duidelijk beschreven.

Hieronder zal het College specifiek de belangrijkste risico's bespreken en afwegen en daarbij aangeven of die als verwaarloosbaar kunnen worden beschouwd.

Indicaties en contra-indicaties

Acetylcysteïne wordt gebruikt om bronchus-secreet makkelijker op te hoesten. Er zijn twee groepen patiënten die het product niet mogen gebruiken, die ook staan vermeld in rubriek 4.3 van de SmPC onder contra-indicaties:

- Patiënten met bekende overgevoeligheid voor acetylcysteïne.
- Kinderen en zwangere vrouwen met fenyketonurie, indien het middel de hulpstof aspartaam bevat.

Deze contra-indicaties mogen bij patiënten als bekend verondersteld worden. Deze patiënten zullen zich terdege bewust zijn van de risico's. De fenyketonurie speelt niet zozeer een rol bij gebruik van aspartaam-bevattende acetylcysteïne specifiek, maar bij gebruik van allerlei voedingsmiddelen door deze groep patiënten. Overgevoeligheid kan zich in principe voordoen bij iedere stof. Het College is dan ook van mening dat er met betrekking tot de contra-indicaties sprake is van een relatief zeer laag risico.

Waarschuwingen en voorzorgen

Voor eventuele risicogroepen zoals patiënten met nier- of leverfalen is er geen verhoogd risico en is doseringsaanpassing niet noodzakelijk. Daarnaast wordt geadviseerd dat personen met een gedempte hoestreflex, bijvoorbeeld ouderen en verzwakte patiënten, de dosering 's morgens innemen, omdat hoesten overdag in een rechtopgaande houding gemakkelijker is en er 's nachts bij slaap bij een lagere reflex de mogelijkheid bestaat dat het lossere sputum minder goed wordt opgehoest met mogelijke problemen dat teveel sputum achterblijft in de luchtwegen. Deze voorzorg wordt adequaat in de bijsluiters beschreven.

Voorts kan acetylcysteïne een ongunstige werking op het maagslijmvlies hebben met name bij patiënten met een ulcus pepticum of een ulcus pepticum in de anamnese. Patiënten die hieraan lijden of hebben geleden weten dit goed en een waarschuwing in de bijsluiters hiervoor is dan ook een voldoende maatregel om het risico te beperken.

Kinderen

Er worden geen waarschuwingen ten aanzien van het gebruik door kinderen vermeld in de SmPC. Het College heeft alle bronnen die het ter beschikking staan geraadpleegd of dit (nog) terecht is.

De veiligheid van acetylcysteïne bij kinderen wordt ondersteund in een recente Cochrane review. In deze review zijn studies meegenomen waarbij acetylcysteïne is bestudeerd voor de behandeling van hogere en lagere luchtweginfecties bij pediatrie patiënten zonder chronische broncho-pulmonale ziekte. Twintig studies zijn meegenomen waarbij de veiligheid van acetylcysteïne is bestudeerd. In deze twintig studies zijn 1080 patiënten meegenomen waarvan er 831 zijn behandeld met acetylcysteïne. Negen studies waren gerandomiseerde studies waarbij in acht gevallen oraal acetylcysteïne was toegediend en in één studie was acetylcysteïne intramusculair toegediend. Uit de klinische studies werd geconcludeerd dat acetylcysteïne een mild bijwerkingenprofiel heeft. Er traden bij twee patiënten (2%) gastrointestinale klachten op, wat in één geval leidde tot het stoppen met de studie.¹ Acetylcysteïne heeft bij gebruik bij kinderen derhalve een mild bijwerkingenprofiel.

Zwangerschap of het geven van borstvoeding

Acetylcysteïne kan zonder gevaar bij zwangerschap of het geven van borstvoeding gebruikt worden indien het overeenkomstig het voorschrift wordt gebruikt. In een artikel² werden weliswaar 4 gevallen beschreven van nadelige effecten op de ongeboren vrucht maar deze meldingen zijn niet relevant

¹ Duijvestijn YC, Mourdi N, Smucny J, Pons G, Chalumeau M, Acetylcysteïne and carbocysteïne for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease, Cochrane Database Syst Rev. 2009; 21;(1):CD003124.

² Roes EM, Raijmakers MT, De Boo TM, Zusterzeel PL, Merkus HM, Peters HM, Steegers EA, Oral N-acetylcysteïne administration does not stabilise the process of established severe preeclampsia, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2006; 127: 61-67.

omdat andere, concomitante medicatie werd gebruikt en de acetylcysteïne-dosering 1800 mg iedere 8 uur was in plaats van de aanbevolen dosering van 600 mg per dag bij de toepassing van acetylcysteïne in het zelfzorgkanaal.

Registratiehouders dienen met periodes van 3-5 jaar Periodic Safety Update Reports (PSURs) in waarin zij alle nieuwe informatie op het gebied van risico's en veiligheid van het geneesmiddel moeten melden voorzien van commentaar. Het College beoordeelt deze gegevens. Zo nodig kan dit aanleiding geven tot aanpassing van de SmPC en bijsluiter. In de meest recent ingediende PSUR komt naar voren dat in zeer zeldzame gevallen Stevens-Johnson syndroom en Lyell's syndroom zijn gemeld, waarbij in de meeste gevallen minstens één ander verdacht geneesmiddel betrokken was. Tot op heden is geen causaal verband vastgesteld. Op dit moment wordt overwogen hiervoor toch een waarschuwing in de SmPC op te nemen, echter indien op een later moment toch causaliteit wordt vastgesteld geldt dat voor deze onvoorspelbare doch ernstige immunologische/allergische bijwerkingen, mits zeldzaam in voorkomen moet worden gesteld dat het (overigens zeer geringe) risico op het optreden daarvan niet te vermijden is. Pas bij het optreden van een dergelijke bijwerking (en pas dan kan dat!) 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 kan dan ook op geen enkele wijze risicominimalisatie plaatsvinden door een andere vorm van kanalisatie. Op grond van het feit dat deze bijwerking in principe bij alle geneesmiddelen kan optreden, ze niet "gereguleerd" kan worden en de onvoorspelbaarheid en zeldzaamheid ervan, wordt deze bij de inschatting van het risico in relatie tot de kanalisatiestatus beschouwd als een relatief zeer laag risico. Verder zijn er geen andere extra risico's voor specifieke groepen anders dan die reeds in de SmPC en bijsluiter zijn opgenomen, naar voren gekomen.

Interacties

Ten aanzien van interacties geldt dat er geen klinische interacties bekend zijn, hetgeen ook vermeld wordt in de SmPC. Ook de Martindale³ en het Farmacotherapeutisch Kompas (FTK)⁴ vermelden dat er geen interacties zijn. In de databank van LAREB worden ook geen interacties vermeld.⁵ Vanwege de farmaceutische eigenschappen dient acetylcysteïne niet gemengd te worden met antibiotica vóór de toediening in verband met mogelijke inactivatie in vitro van het antibioticum (vooral van β -lactam-antibiotica). De reden dat deze waarschuwing in de SmPC is opgenomen, is om te vermijden dat acetylcysteïne en een antibioticum in één oplossing (bijvoorbeeld een glas water) worden gebracht. Het na elkaar innemen van acetylcysteïne en antibioticum vormt geen probleem. Deze informatie is goed beschikbaar via de SmPC en bijsluiter en vormt geen extra risico.

Bijwerkingen

Behalve het gewenste effect kan acetylcysteïne bijwerkingen geven, deze treden zelden (0,01 tot 0,1%)⁶ op. De volgende bijwerkingen komen het meest voor:

- maagklachten (zoals misselijkheid en braken) komen voor, zij het zelden bij de aanbevolen doseringen. Bij patiënten met een ulcus pepticum of een ulcus pepticum in de anamnese kan acetylcysteïne een ongunstige werking hebben op het maagslijmvlies.
- overgevoelighedsreacties.

Deze worden ook zo in de SmPC van acetylcysteïnebevattende producten vermeld.

Ten aanzien van de meest voorkomende bijwerking maagdarmklachten wordt de informatie in de SmPC bevestigd door de verschillende bronnen (LAREB⁷, EudraVigilance⁸, Cochrane review⁹). In een gepubliceerde review naar het effect van acetylcysteïne bij patiënten met chronische bronchitis is naar de gerapporteerde bijwerkingen gekeken. Zes gerandomiseerde studies met in totaal 1336 patiënten rapporteerden gastro-intestinale bijwerkingen. In de acetylcysteïne behandelde groep traden

³ Sweetman SC (ed), Martindale: The Complete Drug Reference 36 [online], London: Pharmaceutical Press, <http://www.medicinescomplete.com/>.

⁴ Farmacotherapeutisch Kompas [online] Available from URL: <http://www.fk.cvz.nl/>.

⁵ Lareb, Nationale Bijwerkingen database.

⁶ A Guideline on Summary of Product Characteristics, dated October 2005. Available from URL: <http://www.emea.europa.eu/>.

⁷ Lareb Nationale Bijwerkingen database.

⁸ EudraVigilance database.

⁹ Duijvestijn YC, Mourdi N, Smucny J, Pons G, Chalumeau M, Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease, Cochrane Database Syst Rev. 2009; 21;(1):CD003124.

bij 68 van de 665 (10,2%) behandelde patiënten maag-darmklachten op, tegenover 73 van een totaal van 671 (10,9%) van de patiënten behandeld met placebo. Het berekende relatief risico was 0,96 met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 0,70-1,30.¹⁰

In de LAREB-databank werden 72 meldingen gevonden waarbij diarree (13 meldingen) en buikpijn (22 meldingen) naar voren kwamen als meest voorkomende bijwerkingen.

Voorts is er een aanwijzing dat gastro-intestinale bijwerkingen bij kinderen vaker optreden (2%). Het bovenstaande leidt niet tot nieuwe conclusies/inzichten ten aanzien van het risicoprofiel met betrekking tot maag-darmklachten.

Op basis van de farmacologische eigenschappen kan verwacht worden dat door acetylcysteïne de mucuslaag van de maag dunner wordt. In de literatuur worden daar ook wel gegevens over gevonden. De vraag is of het mogelijk dunner worden van de mucuslaag van de maag een verhoogde gevoeligheid voor zuur tot gevolg zou kunnen hebben. Hierover spreken de publicaties elkaar echter tegen. Ondanks verlies aan dikte zou de mucuslaag wel zijn barrière functie voor maagzuur behouden.¹¹ Zelfs zou acetylcysteïne bescherming kunnen bieden tegen andere toxische stoffen (ethanol).¹² Ook heeft acetylcysteïne een positieve invloed op de ontstekingsbeperking zoals bij gastritis door H₂S-vorming.¹³ De opgenomen informatie in de SmPC tekst en bijsluiters ten aanzien van patiënten met een ulcus pepticum of een ulcus pepticum in de anamnese wordt als afdoende beschouwd.

Voorts is gekeken of er naast het hierboven beschreven bijwerkingenprofiel nog andere bijwerkingen beschreven zijn die niet worden vermeld in de SmPC. In het Farmacotherapeutisch Kompas worden de volgende bijwerkingen vermeld: "Maag-darmklachten (misselijkheid en braken), vasodilatatie en 'flush' bij hoge doses. Overgevoeligheidsreacties zoals gegeneraliseerde erythemateuze 'rash', jeuk, misselijkheid, duizeligheid, bronchospasme en tachycardie na i.v. [intraveneuze] toediening zijn gemeld."¹⁴ Ten aanzien van vasodilatatie en flush (bijwerkingen die niet vermeld worden in de SmPC) blijkt dat deze optreden bij hoge doseringen, veel hoger dan in het AV kanaal is aanbevolen. De andere bijwerkingen waaronder ook ernstige zoals bronchospasme en tachycardie zijn gemeld na i.v. toediening en dus vooralsnog ook niet relevant voor de orale toediening zoals wordt gebruikt in het AV kanaal.

Uit de eerder genoemde search in de LAREB database¹⁵ komen 154 gevallen naar voren waarbij acetylcysteïne als suspected drug (mogelijk verantwoordelijk voor de opgetreden bijwerking) is geclassificeerd. Naast de bijwerkingen die reeds in de SmPC worden vermeld, komen de volgende milde bijwerkingen naar voren: diarree, hoofdpijn, kortademigheid en neusbloedingen/bloed tijdens het snuiten. In zeven van deze 154 meldingen was ook sprake van een bijwerking die is geclassificeerd als 'ernstig'.¹⁶ De bijwerkingen die niet vermeld worden in de huidige SmPC en de ernstige bijwerkingen die uit deze search naar voren zijn gekomen werden verder beoordeeld. Voor de ernstige bijwerkingen werd geconstateerd dat deze patiënten ofwel zeer hoge doseringen kregen, ofwel er veel concomitante medicatie werd gebruikt die ook werd aangemerkt als mogelijke veroorzaker van de bijwerking. In deze situaties is het dan ook niet mogelijk een causaal verband vast te stellen. Bovendien ging het in alle gevallen om enkelvoudige meldingen en derhalve kan worden geconcludeerd dat dit niet duidt op nieuwe veiligheidsproblemen.

Samenvattend heeft het College ten aanzien van de bijwerkingen (ernst en frequentie) in relatie tot het bepalen van het (verwaarloosbaar) risico bij acetylcysteïne de volgende afweging gemaakt.

¹⁰ Stey C, Steurer J, Bachmann S, Medici TC, Tramèr MR, The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systemic review, Eur Resp J 2000; 16: 253-262.

¹¹ Allen A, Flemstrom G, Garner A and Kivilaakso E, Gastrointestinal mucosal protection, Physiological Reviews, Vol 73, 823-857.

¹² N-acetyl-cysteine and prostaglandin. Comparable protection against experimental ethanol injury in the stomach independent of mucus thickness, JM Henagan, GS Smith, KL Schmidt, and TA Miller Ann Surg, 1986 Dec 204(6): 698-704.

¹³ Zanardo, RCO, e.a., Hydrogen sulfide is an endogenous modulator of leucocyte-mediated inflammation, the FASEB journal 2006; 20:2118-2120.

¹⁴ Farmacotherapeutisch Kompas [online] Available from URL: <http://www.fk.cvz.nl/>.

¹⁵ Lareb Nationale Bijwerkingen database.

¹⁶ Een bijwerking wordt als 'ernstig' geclassificeerd wanneer deze resulteert in overlijden of levensbedreigend is, of resulteert in ziekenhuisopname of verlenging van reeds gehospitaliseerde patiënten, of resulteert in een permanente of significante handicap of onbekwaamheid, of een congenitale afwijking of geboortefwijking veroorzaakt. Zie Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use.

Het College is van mening dat het bijwerkingenprofiel van acetylcysteïne mild is. Bijwerkingen treden zelden op en beperken zich voornamelijk tot maagdarmklachten en overgevoeligheid. De meeste bijwerkingen verdwijnen spontaan als met het middel wordt gestopt en kunnen als “ongemak” worden beschouwd. Bij de melding van ernstige bijwerkingen blijkt dat er naast acetylcysteïne nog vele andere geneesmiddelen werden gebruikt waardoor de geobserveerde bijwerking niet causaal kon worden toegeschreven aan acetylcysteïne. In andere gevallen werd een veel hogere dosering gebruikt dan in het AV kanaal wordt aanbevolen. Voorts bleek het om enkelvoudige meldingen te gaan. Concluderend kan worden gesteld dat op grond van het bijwerkingenprofiel acetylcysteïne een relatief zeer laag risico kent bij gebruik volgens de voorschriften.

Rijvaardigheid

Tenslotte is gekeken naar een eventuele invloed op de rijvaardigheid. De SmPC geeft aan dat een effect op de rijvaardigheid niet waarschijnlijk is. Daarnaast zijn andere bronnen geraadpleegd. Het ICADTS (International Council on Alcohol, Drugs and Traffic Safety), die stoffen classificeert op basis van gegevens uit Frankrijk, België en Spanje,¹⁷ maakt geen melding over acetylcysteïne. Ook het BIVV (Belgisch Instituut voor VerkeersVeiligheid)¹⁸ en de KNMP/WINap (wetenschappelijk instituut Nederlandse apothekers) vermelden niets over acetylcysteïne. Kiesbeter.nl (onafhankelijke informatie over zorg en gezondheid en een product van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) ontwikkeld in samenwerking met vele andere organisaties in de zorg) meldt tenslotte eveneens geen beperkingen ten aanzien van autorijden.

Op basis van het voorgaande concludeert het College dat er in zijn algemeenheid geen invloed op rijvaardigheid is.

Eindconclusie ten aanzien van art. 4.2 sub b Rgw

Met betrekking tot de vraag of sprake is van een verwaarloosbaar risico in de zin van art. 4.2 onder b Rgw constateert het College het volgende. Geneesmiddelen met acetylcysteïne zijn al meer dan 30 jaar beschikbaar in het zelfzorgkanaal zonder problemen. Bij normaal gebruik is er geen vergroot risico voor specifieke groepen. Er zijn waarschuwingen opgenomen voor patiënten met een ulcus pepticum in de anamnese en een gedempte hoestreflex. Acetylcysteïne geeft geen interacties. Acetylcysteïne geeft zelden bijwerkingen te zien. Die bijwerkingen zijn mild van aard. Voorts kan acetylcysteïne in de aanbevolen dosering, op grond van de beschikbare gegevens, zonder gevaar voor de vrucht, overeenkomstig het voorschrift, worden gebruikt in de zwangerschap en tijdens de lactatie. Er is geen effect van acetylcysteïne op de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te gebruiken. Er zijn geen (risicovolle) situaties of bijwerkingen waarvoor extra en expliciet (persoonlijk) gewaarschuwd dient te worden anders dan de vermelding in de bijsluiter.

De conclusie is dan ook dat de risico's verbonden aan het gebruik van acetylcysteïne door de genomen maatregelen en de voor de patiënt beschikbare informatie op verpakking en bijsluiter dermate zijn beperkt dat er slechts een relatief zeer laag risico overblijft. Daarmee is voldaan aan criterium b van Art 4.2.

Art. 4.2 sub c Rgw

Met betrekking tot het criterium onder c dat er geen aanwijzingen mogen zijn voor abnormaal gebruik geldt het volgende. In de meest recent ingediende PSUR's voor acetylcysteïne worden geen meldingen gedaan van gevallen van misbruik. Voorts zijn in diverse nationale en internationale bronnen - de wetenschappelijke database Pubmed, de LAREB databank¹⁹, de Martindale²⁰ en het Trimbos Instituut – geen meldingen gedaan van misbruik bij acetylcysteïne, anders dan een enkel geval waarbij acetylcysteïne in verband werd gebracht met een zelfmoordpoging (als anti-dotum).

Uit bovengenoemde kan geconcludeerd worden dat er geen aanwijzingen zijn voor abnormaal gebruik van acetylcysteïne in Nederland.

Art. 4.2 sub d Rgw

Met betrekking tot het criterium onder d dat het aantal eenheden per verpakking gering moet zijn, is het College van mening dat gezien het zeer lage risicoprofiel van acetylcysteïne, bij verlening van de

¹⁷ ICADTS; Categorizing system for medicinal drugs affecting driving performance (List version, June 26th, 2006).

¹⁸ Belgisch instituut voor de verkeersveiligheid. Invloed van geneesmiddelen op de rijvaardigheid. April 1999.

¹⁹ Lareb, Nationale Bijwerkingen .

²⁰ Sweetman SC (ed), Martindale: The Complete Drug Reference 36 [online], London: Pharmaceutical Press, <http://www.medicinescomplete.com>.

AV-afleverstatus de bestaande verpakkingsgrootte en doseersterkte niet aangepast dienen te worden. Er zijn dan ook geen nadere voorwaarden opgenomen in de AV-lijst ten aanzien van acetylcysteïne.

Art. 4.2 sub e Rgw

Met betrekking tot het criterium onder e dat de verpakking en de bijsluiter moeten waarschuwen voor mogelijk risicovolle situaties merkt het College het volgende op. De bijsluiters vermelden alle contra-indicaties waarbij acetylcysteïne niet gebruikt mag worden. Verder wordt (onder meer) patiënten die een maagzweer (ulcus pepticum) hebben gehad en patiënten met een gedempte hoestreflex aangeraden voorzichtig te zijn met acetylcysteïne. De mogelijke bijwerkingen (zoals maagdarmlachten) die kunnen optreden staan adequaat vermeld. Daarmee bevatten de bijsluiters voldoende informatie voor een veilig en verantwoord gebruik als zelfzorgmiddel.

De verpakkingen van acetylcysteïnebevattende producten bevatten de voor de zelfzorgcategorie nodige informatie. Indicaties en contra-indicaties zijn in patiëntvriendelijke bewoordingen op de buitenverpakking opgenomen. Tevens wordt op de verpakking altijd vermeld dat voor gebruik de bijsluiter dient te worden geraadpleegd. Het College is van mening dat op deze wijze risicovolle situaties afdoende op de buitenverpakking worden vermeld en ziet geen aanleiding voor het opnemen van additionele waarschuwingen.

Conclusie concrete toetsing aan criteria art. 4.2 Rgw

Op grond van bovenstaande overwegingen en gelet op de criteria zoals omschreven in art. 4.2 Rgw, in onderlinge samenhang gezien, is het College na heroverweging van oordeel dat aan de in het bestreden Besluit genoemde acetylcysteïnebevattende producten terecht de AV-afleverstatus is toegekend. Het Besluit voldoet blijkens het voorgaande immers aan de indelingsvoorwaarden zoals verwoord in art. 4.2 Rgw.

C. Met betrekking tot de naar voren gebrachte bezwaren

Tegen de achtergrond van het voorgaande overweegt het College met betrekking tot de door CBD en FaCo aangevoerde inhoudelijke bezwaargronden als volgt.

Bezwaargrond 3, 4 en 9

Naar aanleiding van het bezwaar dat het Besluit niet draagkrachtig is gemotiveerd (bezwaargrond 3) en van het bezwaar dat bij de totstandkoming van het besluit het criterium verwaarloosbaar risico niet daadwerkelijk is toegepast (bezwaargrond 4) merkt het College op dat, voor zover er inderdaad sprake zou zijn geweest van een gebrek, dit gebrek in de onderhavige beslissing op bezwaar is hersteld. Het College verwijst naar zijn overwegingen onder het kopje 'B. Concrete toetsing aan de criteria van art. 4.2 Rgw'. Uit deze overwegingen blijkt dat alle mogelijke risico's zijn geïnventariseerd, beoordeeld en gewogen. Daarbij is gebruikgemaakt van alle bronnen die bij het College ter beschikking staan (zie ook hieronder naar aanleiding van bezwaargrond 11). De risico's zijn zodanig klein dat naar het oordeel van het College inderdaad sprake is van een verwaarloosbaar risico, dit geldt derhalve ook voor zover het de door CBD en FaCo in bezwaargrond 9 genoemde risico's betreft. Het College heeft geen aanknopingspunten gevonden om te veronderstellen dat het risico niet verwaarloosbaar zou zijn. In dat verband merkt het College nog eens op dat het antwoord op de vraag of bij een bepaald geneesmiddel sprake is van een verwaarloosbaar risico niet kan worden gevonden in (inter)nationaal erkende of vastgestelde afkappunten of rekenmodellen, maar de resultante is van een brede afweging, waarbij tal van factoren moeten worden betrokken, die in hun onderlinge samenhang moeten worden bezien. Gelet op het beschreven risicoprofiel is het College van oordeel dat verdere risicominimalisering niet noodzakelijk is. Het College is van mening dat de informatie in de bijsluiter en verpakking duidelijk is over de wijze van gebruik en de eventuele risico's die verbonden zijn aan het gebruik van acetylcysteïne (en hoe die te beperken) en dat derhalve extra en expliciete (persoonlijke) informatie dan wel waarschuwingen voor dit product niet noodzakelijk zijn. (hierop wordt in het kader van bezwaargrond 8 nog teruggekomen).

Bezwaargrond 5

Naar aanleiding van het bezwaar dat het Besluit tot stand is gekomen op basis van toetsing aan de klinische baten-risicobalans, de wenselijkheid van een brede verkrijgbaarheid van acetylcysteïne en de veronderstelling dat gebruikers voldoende zouden afweten van algemeen bekende zelfzorggeneesmiddelen (bezwaargrond 5) merkt het College het volgende op.

De afweging van de klinische werkzaamheid tegen de risico's bij gebruik, ofwel de klinische baten-risico balans, vindt plaats bij de voorbereiding van een besluit om wel of niet een handelsvergunning te verlenen. Bij besluiten omtrent de indeling van geneesmiddelen gaat het om de minimalisatie van de risico's bij gebruik van het geneesmiddel. Ook in dat verband speelt de klinische baten-risicobalans een rol, maar wel in het kader van een bredere context en zonder dat de baten-risicobalans zelf opnieuw onderwerp van beoordeling is. De afweging tot een bepaalde indeling vindt plaats op grond van beschikbare, zowel reeds bekende als eventuele nieuwe wetenschappelijke gegevens betreffende de klinische baten-risicobalans gegeven de inschatting van mogelijke risico's bij één van de aflevermogelijkheden. Bij deze afweging worden factoren betrokken als indicaties voor gebruik, bijwerkingenprofiel, dosering, interactierisico, toedieningsvorm, doelgroepen voor het middel (met hun eigen specifieke risicoprofiel) contra-indicaties en risico's in de zwangerschap. Deze afweging vindt plaats in het kader van de toetsing aan de wettelijke criteria. Gaat het om het al dan niet toekennen van de AV-afleverstatus, dan vormt dus art. 4.2 Rgw het toetsingskader. Uit de toelichting bij de Rgw volgt dat in dat verband ook de effecten van de schaal waarop en de intensiteit waarmee het middel wordt gebruikt, een rol mogen spelen. Eveneens mag worden uitgegaan van de eigen verantwoordelijkheid van de patiënt, die mede inhoudt dat de gebruiker het middel daadwerkelijk gebruikt volgens de instructies in de bijsluiter en in staat is om zelf te bepalen of het nodig is om zich vanwege bijvoorbeeld individuele additionele risico's te wenden tot de arts of apotheker. In casu is het risicoprofiel van acetylcysteïne zodanig overzichtelijk en inzichtelijk en de bijsluiter bijgevolg zodanig duidelijk dat tegen een toekenning van de AV-status ook uit dien hoofde geen enkel bezwaar bestaat.

Bezwaargrond 11

Naar aanleiding van het bezwaar dat het College ten onrechte geen kennis heeft genomen van en/of onderzoek heeft gedaan naar feiten en argumenten die tegen indeling in AV pleiten (bezwaargrond 11) merkt het College het volgende op.

Het College gebruikt ten behoeve van de besluitvorming omtrent de indeling van een geneesmiddel alle bronnen die hem ter beschikking staan. Voor een beoordeling van een mogelijk risico ook van acetylcysteïne is een zoekactie uitgevoerd middels een aantal medische zoekmachines (o.a. Pubmed), dit om een overzicht te krijgen van alle relevante additionele informatie betreffende de stof naast de reeds bekende informatie die is vastgelegd in de SmPC. Om een overzicht te krijgen van het bijwerkingenprofiel zijn naast de SmPC standaardwerken gebruikt, zijn verschillende databases met bijwerkingen geconsulteerd (o.a. Lareb, EudraVigilance) en zijn de door de verschillende firma's overgelegde dossiers (met inbegrip van de PSUR's) bestudeerd. De literatuur die gevonden is met de zoekmachines is *peer reviewed* en wordt in zijn algemeenheid als betrouwbaar en robuust beschouwd.

Met betrekking tot het beroep van CBD en FaCo op het Witboek van de Expert Meeting Indeling Zelfzorggeneesmiddelen (januari 2006), waarin onder meer wordt gesteld dat zelfzorggeneesmiddelen met acetylcysteïne duidelijk niet AV zouden moeten worden maar UAD moeten blijven, merkt het College het volgende op. De Expert Meeting Indeling Zelfzorggeneesmiddelen heeft op grond van eigen criteria aangegeven of een product al dan niet algemeen verkrijgbaar zou moeten zijn. De groep keek in dit verband naar:

- Is er ook maar één gezondheidswaarschuwing in het geding?;
- Werkt het middel al dan niet systemisch?;
- Zijn er bijwerkingen?;
- Zijn er interacties?;
- Is er risico bij zwangerschap?;
- Is er risico op maskeren van ernstigere kwalen?;
- Is er sprake van rebound-effect?;
- Is er sprake van doctors delay?;
- Is er kans op misbruik?; en
- Is voorlichting over goed gebruik noodzakelijk?

Het Witboek vermeldt dat de Expert Meeting Indeling Zelfzorggeneesmiddelen van mening was dat indien maar één van de criteria geldt, het product niet vrij verkrijgbaar zou moeten zijn. Alleen over de eventuele systemische werkzaamheid was de groep verdeeld en deze werd niet al te strikt toegepast.

Het College is van oordeel dat deze criteria niet door art. 4.2 Rgw zijn ingegeven. De AV-status wordt bepaald aan de hand van de wettelijke criteria, die zijn neergelegd in art. 4.2 Rgw. Daarbij worden de wettelijke criteria niet afzonderlijk, maar in onderlinge samenhang en tegen de achtergrond van het gebruik van en de ervaringen met het middel gezien. Alle informatie (dus zowel de SmPC als externe bronnen) wordt hierbij betrokken en leidt tot één eindconclusie met een besluit over de indeling.

Ten aanzien van acetylcysteïne geeft de Expert Meeting Indeling Zelfzorggeneesmiddelen aan dat er systemische bijwerkingen zijn (maagpijn) en dat deze stof bij te lang gebruik een doctors delay kan geven, waarbij uitstel van de diagnose van longkanker zelfs een mogelijkheid is. De Expert Meeting concludeert dat acetylcysteïnebevattende producten de UAD-afleverstatus zouden moeten behouden.

Het College deelt het standpunt van de Expert Meeting niet. In de eerste plaats stelt het College zich niet op het standpunt dat er geen systemische bijwerkingen zouden mogen bestaan. Dit criterium berust immers niet op art. 4.2 Rgw. In het kader van art. 4.2 Rgw heeft het College de bijwerkingen van acetylcysteïne beoordeeld en overwogen of die aanleiding geven aan acetylcysteïnebevattende producten niet de AV-afleverstatus toe te kennen (zie verder onder het kopje 'B. Concrete toetsing aan de criteria van art. 4.2 Rgw' hiervoor). In de tweede plaats geeft de Expert Meeting aan dat er een risico op een doctors delay zou kunnen ontstaan door een te lang gebruik van acetylcysteïnebevattende producten. Een doctors delay heeft betrekking op de tijd vanaf het moment dat een patiënt met een symptoom bij een dokter komt tot aan de diagnosestelling. Deze omschrijving geeft reeds aan dat zowel de UAD- als de AV-verstrekking van geneesmiddelen geen invloed heeft op doctors delay. Dit standpunt van de Expert Meeting is dan ook niet houdbaar.

Niet uitgesloten kan worden dat de desbetreffende opmerking van de Expert Meeting betrekking heeft op een patients delay, welk begrip kan worden omschreven als de tijd vanaf het moment dat een patiënt een symptoom ontdekt tot aan een doktersbezoek. Ook in dat geval deelt het College het standpunt van de Expert Meeting niet. Door middel van de bijsluiter wordt aandacht besteed aan de maximale gebruiksduur in de zelfzorg. Er wordt dan ook veel aandacht besteed aan de bijsluiter om

verkeerd gebruik te voorkomen. De bijsluiters worden dan ook gecontroleerd voordat zij worden goedgekeurd. Daarnaast staat in de bijsluiter vermeld dat indien een consument vragen heeft over het product, de apotheker of arts geraadpleegd dient te worden. Tevens staat in de bijsluiter "raadpleeg een arts, als uw verschijnselen verergeren of niet verbeteren na 14 dagen". Daarmee is bij correct gebruik de kans op patients delay niet groter dan bij UAD verkoop. Uitgegaan wordt van normaal gebruik wetende dat onjuist gebruik zoveel mogelijk voorkomen is met geëigende maatregelen maar nooit geheel uit te sluiten is. De meerwaarde van de drogist is hierbij van geringe waarde, omdat een drogist geen diagnose kan stellen en dit ook niet zou moeten willen om te voorkomen dat ten onrechte geruststelling kan optreden. De drogist zal in een dergelijk geval op grond van de informatie van de SmPC en de bijsluiter de consument moeten adviseren een arts te raadplegen.

Overigens dateert het Witboek van de Expert Meeting uit 2006, zodat de Expert Meeting in feite alleen al daarom niet de huidige wettelijke criteria heeft toegepast.

Bezwaargrond 10

CBD en FaCo stellen in bezwaargrond 10 dat de buitenverpakking van acetylcysteïnebevattende producten niet voor alle risicovolle situaties waarschuwt en het Besluit derhalve niet aan art. 4.2 onder e Rgw voldoet. Deze stelling gaat niet op. Het College verwijst naar zijn overwegingen onder het kopje B. 'Concrete toetsing aan de criteria van art. 4.2 Rgw' waarin is aangegeven aan welke eisen de verpakkingen bestemd voor de AV-status moeten voldoen. Op de verpakking behoeft niet voor alle mogelijke risicovolle situaties te worden gewaarschuwd, maar alleen indien dat voor het gebruik van het geneesmiddel kennelijk noodzakelijk is. De waarschuwing dat bij patiënten met een ulcus pepticum in de anamnese terughoudendheid is geboden met orale toediening, is naar het oordeel van het College niet noodzakelijk om de volgende reden. Op basis van de farmacologische eigenschappen kan verwacht worden dat door acetylcysteïne de mucuslaag dunner wordt. De vraag is echter of dit dunner worden van de mucuslaag ook een verhoogde gevoeligheid voor zuur tot gevolg heeft. Hierover spreken publicaties elkaar echter tegen. In de praktijk worden echter geen problemen gezien, dit wordt ondersteund door de search die in de Lareb database is uitgevoerd (zie het gestelde onder Art. 4.2 sub b Rgw). Verder geldt dat patiënten er mee bekend zullen zijn indien de waarschuwing op hen betrekking heeft. Het College is dan ook van mening dat er geen sprake is van een toegenomen risico. Op grond hiervan wordt het specifiek vermelden van deze waarschuwing op de buitenverpakking niet noodzakelijk geacht en wordt de verwijzing naar de informatie in de bijsluiter voldoende geacht.

Voorts voeren CBD en FaCo aan dat de bijsluiter en verpakking van acetylcysteïnebevattende producten ten onrechte niet (dan wel onvoldoende duidelijk) waarschuwen voor het gelijktijdig innemen van acetylcysteïne en antibiotica. Ook dit bezwaar treft geen doel.

In de SmPC's en bijsluiters van acetylcysteïnebevattende producten is opgenomen dat "het mengen van antibiotica met acetylcysteïne vóór de toediening vermeden [dient] te worden in verband met mogelijke inactivatie in vitro van het antibioticum (vooral van β -lactamantibiotica). Het na elkaar innemen is wel toegestaan." De reden dat deze waarschuwing in de SmPC en bijsluiter is opgenomen, is om te vermijden dat acetylcysteïne en een antibioticum in één oplossing (bijvoorbeeld een glas water) worden gebracht. Niet volledig uit te sluiten valt namelijk dat een chemische reactie kan optreden waarbij het antibioticum wordt afgebroken. Bij het na elkaar innemen van acetylcysteïne en antibioticum bestaat de kans op een dergelijke reactie niet. CBD en FaCo leiden ten onrechte uit de m en bijsluiter af dat ook bij het gelijktijdig innemen van acetylcysteïne en antibiotica menging optreedt waarvoor gewaarschuwd zou moeten worden. Het College heeft voor een inhoudelijke beoordeling van deze stelling advies gevraagd aan het RIVM. Volgens het RIVM kan de kans dat bij gelijktijdig innemen van acetylcysteïne en antibiotica zodanige menging optreedt dat een chemische reactie kan optreden waarbij het antibioticum wordt afgebroken, klein worden geacht. Het RIVM baseert dit op:

- de gevonden bio-equivalentiestudies met amoxicilline, cephalexine, doxycycline, erythromycine, bacampicilline, cefadroxil, loracarbef en cefixim waar, na gelijktijdige inname met acetylcysteïne, geen invloed werd gezien;²¹

²¹ Ferrari V, Safety and drug interactions of oral acetylcysteine related to utilization data, *European Journal of Respiratory Diseases*, 1980, **61**(Suppl. 111): p. 151-157; Paulsen O et al., No effect of oral N-acetylcysteine in the bioavailability of erythromycin and bacampicillin, *European Respiratory Journal*, 1988, **1**(2): p. 171-175; Barkworth MF et al., Bioavailability of cefadroxil administered simultaneously with n-acetylcysteine, *ERMITTLUNG DER BIOVERFUGBARKEIT VON CEFADROXIL BEI GLEICHZEITIGER GABE VON N-ACETYL-CYSTEIN*, 1991, **41**(8): p. 839-843 ; Roller S et al., Pharmacokinetics of loracarbef and interaction with acetylcysteine, *European*

- het feit dat in de literatuur alleen voorbeelden zijn gevonden van verminderde in-vitro werking door acetylcysteïne van gentamycine en tobramycine en afbraak van netilmicine door acetylcysteïne, waarbij de antibiotica samen met acetylcysteïne geruime tijd in één oplossing aanwezig waren;²² en
- het feit dat de meeste orale antibiotica niet in opgeloste vorm, maar in gesuspenderde vorm worden ingenomen.

Het RIVM heeft verder aangegeven dat in de gevonden gepubliceerde bio-equivalentiestudies acetylcysteïne en de onderzochte antibiotica tegelijk oraal werden ingenomen zonder dat effecten op de bereikte antibioticaspiegels werden gezien. Er zijn echter maar een beperkt aantal antibiotica getest (wel uit verschillende chemische subgroepen) zodat niet voor alle mogelijke orale antibiotica een uitspraak kan worden gedaan dat gelijktijdige inname van acetylcysteïne nooit een probleem zal geven. Niettemin kan volgens het RIVM worden geconcludeerd dat het direct na elkaar innemen (dus zonder een tussentijd) van diverse antibiotica met acetylcysteïne wat betreft chemisch-farmaceutische of farmacokinetische interactie, geen risicovolle situatie is. De verpakking en bijsluiter hoeven voor deze situatie niet te waarschuwen.

Gelet op dit oordeel van het RIVM is met betrekking tot het gelijktijdig innemen van acetylcysteïnebevattende producten en antibiotica geen sprake van een mogelijk risicovolle situatie en hoeft daarover in de bijsluiter en op de verpakking geen waarschuwing te worden opgenomen.

Conclusie

Op grond van het bovenstaande is het College na heroverweging van oordeel dat het risico op schade bij het gebruik van de in het bestreden Besluit genoemde producten met de werkzame stof acetylcysteïne verwaarloosbaar is. Tevens concludeert het College op grond van bovenstaande overwegingen dat aan de in het bestreden Besluit genoemde producten terecht de AV-afleverstatus is toegekend. Gelet op het voorgaande is het College van oordeel dat het bezwaar voor wat betreft de bezwaargronden 3, 4, 5, 9, 10 en 11 in zoverre ongegrond is. Het bestreden Besluit kan in zoverre dan ook gehandhaafd blijven, zij het met een uitvoeriger, beter beschreven en draagkrachtige, hierboven uitgewerkte motivering.

Met betrekking tot de overige bezwaren

Met betrekking tot de motivering

Naast de inhoudelijke bezwaargronden voeren CBD en FaCo een aantal formele bezwaargronden aan, die er in de kern op neerkomen dat het bestreden besluit niet naar behoren zou zijn gemotiveerd en niet voldoende zorgvuldig zou zijn voorbereid. Met betrekking tot deze bezwaargronden, te weten nummers 1, 3, 6, 7, 9, 10 en 11 merkt het College het volgende op.

In de bezwaargronden die CBD en FaCo hebben aangevoerd tegen de toekenning van de AV-afleverstatus aan de in het bestreden besluit genoemde producten met als werkzame stof acetylcysteïne heeft het College aanleiding gevonden en ook de noodzaak gezien om de motivering van de beslissing tot indeling van deze producten in de AV-categorie beter, accurater en uitvoeriger te beschrijven zodat duidelijker wordt welke onderbouwing aan de beslissing ten grondslag heeft gelegen dan in het bestreden besluit is gebeurd. Hierin ligt besloten dat de motivering van de AV-afleverstatus in het bestreden besluit niet voldoende deugdelijk c.q. draagkrachtig is geweest. Het College ziet dan ook reden om de bezwaren gegrond te verklaren voor zover in de bezwaargronden 1, 3, 6, 7, 9, 10 en 11 wordt gesteld dat er geen sprake is van een deugdelijke c.q. draagkrachtige motivering en het Besluit in zoverre niet voldoende zorgvuldig is voorbereid.

Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 1992, **11**(9): p. 851-855; Gure-Klinke H, Hamacher J, Lode H, Pharmacokinetics and possible interactions of Cefixime with N-Acetylcysteine in healthy volunteers, PHARMAKOKINETIK UND MOGLICHE INTERAKTIONEN VON CEFIXIM MIT N-ACETYL-CYSTEIN BEI GESUNDEN VERSUCHSPERSONEN, 1996, **5**(1): p. 12-16.

²² Parry MF, Neu HC, Effect of N acetylcysteine on antibiotic activity and bacterial growth in vitro, Journal of Clinical Microbiology, 1977, **5**(1): p. 58-61; Rieutord A et al., Stability and compatibility of an aerosol mixture including N-acetylcysteine, netilmicin and betamethasone, International Journal of Pharmaceutics, 1999, **190**(1): p. 103-107

Met betrekking tot bezwaargrond 2

In bezwaargrond 2 stellen CBD en FaCo dat uit het bestreden besluit op geen enkele wijze blijkt dat het College de nodige kennis omtrent de relevante feiten en de af te wegen belangen bij het voorbereiden van het Besluit heeft vergaard. Deze stelling is onjuist.

Het College merkt allereerst op dat zowel over de criteria voor het bepalen van de afleverstatus van niet-receptplichtige geneesmiddelen als over de zogeheten AV-lijst belanghebbenden uitvoerig zijn geraadpleegd. In september 2006 heeft het College een advies opgesteld aan de Minister van VWS over de criteria voor het bepalen van niet-receptplichtige geneesmiddelen. Dit advies is opgesteld na raadpleging van belanghebbende organisaties, zoals organisaties van artsen, apothekers, industrie, consumenten, patiënten en drogisten. Het College heeft iedere belanghebbende met een startnotitie benaderd met het verzoek mee te denken over de categorieën afleverstatus en aanvaardbare criteria daarvoor op te stellen. Vervolgens heeft het CBG op 13 september 2006 een openbare consultatiebijeenkomst georganiseerd, waarbij de betrokken organisaties in de gelegenheid zijn gesteld hun standpunten toe te lichten en op elkaar te reageren. Naar aanleiding van het commentaar van partijen zijn de door het College voorgestelde concept-criteria verder aangescherpt en verfijnd. Het College heeft vervolgens het advies over de indelingscriteria van niet-receptplichtige geneesmiddelen aan de Minister aangeboden. Voor zover het College opmerkingen van belanghebbende organisaties niet heeft overgenomen, heeft het die opmerkingen van commentaar voorzien. De Minister heeft het advies van het College overgenomen en geïmplementeerd in een ontwerp-ministeriële regeling die in het kader van de op grond van art. 58 lid 5 Geneesmiddelenwet verplicht te volgen voorhangprocedure aan de Tweede Kamer is gezonden. Naar aanleiding van het debat in de Kamer en de motie Van der Veen c.s. zijn de Regeling Geneesmiddelenwet en de toelichting daarop aangepast.

Parallel aan het proces omtrent de vaststelling van de ministeriële regeling heeft het College, zoals ook aangegeven in zijn advies van september 2006, een concept-lijst van werkzame bestanddelen opgesteld die als geneesmiddel in aanmerking kunnen komen voor de AV-afleverstatus. Door een dergelijke lijst in een vroeg stadium van het debat over de afleverstatus van zelfzorggeneesmiddelen op te stellen, heeft het College een op dat moment gewenste concretisering gegeven van de wijze waarop het de indelingscriteria toepaste en tot welk resultaat dat leidde. In de lijst stonden werkzame bestanddelen die aan alle voorwaarden van art. 2 van de ontwerp-ministeriële regeling voldeden en die het College zonder meer toelaatbaar achtte als AV-geneesmiddel. Naar gelang het bestanddeel golden bepaalde voorwaarden en opmerkingen. Het College heeft ten behoeve van het opstellen van de AV-lijst ten aanzien van alle geneesmiddelen beoordeeld of ze veilig genoeg waren om algemeen verkrijgbaar te laten zijn. Het College heeft de AV-lijst samen met een concept-besluit over de indeling van zelfzorggeneesmiddelen op 28 maart 2007 bekendgemaakt en daarbij belanghebbende organisaties uitgenodigd over dit concept-besluit en de lijst een zienswijze in te dienen. Een groot aantal organisaties, waaronder CBD en FaCo, heeft een zienswijze ingediend. Daarna heeft op 18 april 2007 een openbare hoorzitting plaatsgevonden, waarbij elke belanghebbende organisatie haar zienswijze kon toelichten en kon reageren op de zienswijzen van andere organisaties. Het College heeft met de hoorzitting beoogd een breed draagvlak voor zijn besluitvorming te creëren en in het kader van een brede openbare voorbereiding een afgewogen besluit te nemen. Op 6 juni 2007 heeft het College vervolgens een besluit over de indeling van zelfzorggeneesmiddelen genomen en de AV-lijst vastgesteld. Bij de vaststelling van de lijst is rekening gehouden met de ingebrachte zienswijzen en het verhandelde op de hoorzitting. Het College heeft alle argumenten en belangen uitvoerig afgewogen. Op grond van de commentaren hebben in de AV-lijst de nodige verschuivingen plaatsgevonden. In enkele gevallen heeft het College nog nader onderzoek verricht naar aanleiding van opmerkingen van de betrokken partijen.

In de aanpassing van de ontwerp-Regeling Geneesmiddelenwet en de toelichting daarop ter uitvoering van de motie Van der Veen c.s. heeft het College vervolgens aanleiding gezien de AV-lijst opnieuw te beoordelen. Daarbij heeft het College getoetst of de in de lijst opgenomen werkzame bestanddelen van geneesmiddelen en de voorwaarden waaronder algemene verkoop van die geneesmiddelen is toegelaten, voldeden aan de gewijzigde AV-indelingscriteria van de ontwerp-ministeriële regeling, met name derhalve het criterium van het verwaarloosbaar risico. Die toets leidde niet tot wijzigingen van de AV-lijst. Het College heeft de AV-lijst vervolgens op 1 juli 2007 definitief vastgesteld.

De stelling van CBD en FaCo in dit verband dat het College zich zou hebben gebaseerd op het verkeerde centrale schadecriterium “geen onevenredig risico” treft geen doel. Het College heeft zich wel degelijk op adequate wijze rekenschap gegeven van de vervanging van dit aanvankelijke criterium door het criterium “verwaarloosbaar risico”. Het College heeft in het kader van de aanpassing van de ontwerp-Regeling Geneesmiddelenwet de AV-lijst opnieuw bezien op grond van de maatstaf “verwaarloosbaar risico”. Het College heeft daarbij de passages in aanmerking genomen die in de uiteindelijke toelichting zijn toegevoegd ten opzichte van het eerdere concept (zie daarvoor de cursieve gedeeltes in de eerder aangehaalde passages).

De indeling in de AV-categorie van de in het bestreden Besluit genoemde producten is gebaseerd op de AV-lijst. Uit de bespreking van de procedure die aan de vaststelling van de AV-lijst is voorafgegaan blijkt dat van een zorgvuldige voorbereiding van het bestreden Besluit wel degelijk sprake is geweest. In aanvulling hierop merkt het College op dat CBD en FaCo in het kader van de bezwaarprocedure die tot de onderhavige heroverweging heeft geleid uitvoerig de gelegenheid hebben gehad hun standpunten nog nader naar voren te brengen en toe te lichten. Het College heeft deze standpunten in de onderhavige besluitvorming meegenomen. Voor zover er derhalve in de besluitvorming met betrekking tot het bestreden besluit al sprake zou zijn geweest van een onzorgvuldige voorbereiding daarvan, geldt in ieder geval dat eventuele gebreken in het kader van de voorbereiding van de onderhavige beschikking op bezwaar volledig zijn hersteld.

Gelet op het voorgaande is het College van oordeel dat het bezwaar voor wat betreft bezwaargrond 2 ongegrond is.

Met betrekking tot bezwaargrond 8

In bezwaargrond 8 stellen CBD en FaCo dat het risico op (onbedoeld) verkeerd gebruik tussenkomst, in de vorm van voorlichting, door drogist en apotheker noodzakelijk en wenselijk maakt en de AV-status niet geschikt maakt voor acetylcysteïnebevattende geneesmiddelen.

Bij het College is bekend dat medicatie onjuist gebruikt kan worden. Zoals eerder opgemerkt, wordt daarom veel aandacht besteed aan de bijsluiter om verkeerd gebruik te voorkomen en wordt de bijsluiter gecontroleerd voordat zij wordt goedgekeurd. Daarnaast gaat het College bij het omgaan met risico's van zelfzorggeneesmiddelen uit van de eigen verantwoordelijkheid van de patiënt/consument. De informatie in de bijsluiter speelt daarbij een belangrijke rol bij de vermindering van de risico's. De bijsluiter van zelfzorggeneesmiddelen is daarom zorgvuldig aangepast aan de zelfzorg. In de bijsluiter is ook vermeld dat indien een consument vragen heeft over het product, de apotheker of arts geraadpleegd moeten worden. Uitgaande van de eigen verantwoordelijkheid zal een consument bij vragen of twijfel advies vragen en zal dan alleen tot gebruik besluiten nadat zijn vragen zijn beantwoord bij het daarvoor geschikte verkooppunt. Daarnaast is voorlichting door een drogist uit de aard van zijn functie facultatief.

Wanneer het risicoprofiel van een geneesmiddel dicteert dat uit oogpunt van medicatiebewaking of voorlichting, ook ongevraagd, persoonlijke advisering noodzakelijk is, is de UA-afleverstatus aangewezen. Bij zelfzorgmiddelen met de UA-afleverstatus is de apotheker verplicht medicatiebewaking toe te passen, toezicht uit te oefenen en de patiënt/consument voor te lichten omtrent de risico's van het geneesmiddel, ook als deze er niet om vraagt.

Acetylcysteïne heeft als werking om vastzittend slijm minder visceus te maken waardoor het ophoesten makkelijker gaat. Slijmvorming en daarmee hoest zijn slechts symptomen en geen ziektes, waardoor het effect van een hoestdrank alleen bestaat uit bestrijding van dit specifieke symptoom. Verwacht kan worden dat het merendeel van de consumenten bij het onderkennen van de juiste soort hoest tot de juiste keuze zal komen door het lezen van de verpakkingsteksten. Het zou kunnen zijn dat voor sommige consumenten het onderscheid droge hoest/prikkelhoest zonder slijm of productieve hoest met vastzittend slijm tot verwarring leidt. Het College beschouwt dit echter niet als extra risico want het gebruik van acetylcysteïne zal bij de ‘verkeerde hoest’ niet tot gezondheidsrisico's leiden omdat acetylcysteïne slechts na 1 á 2 dagen gebruik gestopt zal worden vanwege het uitblijven van effectiviteit. Een advies van de drogist zou eventuele verwarring kunnen voorkomen, maar noodzakelijk is dat niet. Het advies van de drogist heeft hierdoor slechts geringe meerwaarde.

Het College is derhalve van oordeel dat het bezwaar voor wat betreft bezwaargrond 8 ongegrond is.

Met betrekking tot het aanvullend bezwaar

Naar aanleiding van het aanvullend bezwaar merkt het College op dat er geen collectieve aanvragen in behandeling zijn genomen wanneer deze niet berusten op een rechtsgeldige machtiging van de houders van de desbetreffende individuele handelsvergunning. Dit laat onverlet dat het de houders van een individuele handelsvergunning uiteraard vrijstond om naar de inhoud van zulke collectieve aanvragen te verwijzen. Het buiten behandeling laten van een collectieve aanvraag maakt niet de verwijzing daarnaar in een aanvraag van een houder van een individuele handelsvergunning ongeldig en tast derhalve de rechtsgeldigheid van die individuele aanvraag niet aan.

Gelet op het voorgaande is het College van oordeel dat het bezwaar voor wat betreft de aanvullende bezwaargrond ongegrond is.

Met betrekking tot de terinzagelegging voorafgaande aan de hoorzitting

Tijdens de reeks van hoorzittingen die op 14, 15 en 16 april 2009 hebben plaatsgevonden, waaronder de hoorzitting naar aanleiding van het bezwaar tegen het onderhavige bestreden besluit, heeft de gemachtigde van CBD en FaCo nog bezwaar gemaakt tegen de wijze van terinzagelegging van de op de zaak betrekking hebbende stukken als bedoeld in art. 7:4 lid 2 Awb.

Het College stelt allereerst vast dat CBD en FaCo gedurende de periode voorafgaande aan de eerste dag van de hoorzitting niet van hun inzagerecht gebruik hebben gemaakt. Wel heeft voorafgaande aan de hoorzitting een individueel persoon inzage gepleegd. Naar tijdens de hoorzitting bleek, heeft deze persoon zijn inzagewerkzaamheden in opdracht van de gemachtigde van CBD en FaCo verricht. Hij had kritiek op de wijze van terinzagelegging. Deze kritiek behoeft echter geen bespreking, omdat betrokkene zich niet namens CBD en FaCo maar als individuele belangstellende had aangemeld en niet valt te beschouwen als belanghebbende in de zin van art. 7:4 lid 2 Awb.

Na aanvang van de hoorzittingen heeft de desbetreffende persoon wel alsnog namens CBD en FaCo de op de zaak betrekking hebbende stukken geraadpleegd. De gemachtigde van CBD en FaCo heeft in dat verband bezwaar gemaakt tegen het feit dat een deel van de stukken alleen langs elektronische weg viel te raadplegen, namelijk voor zover deze deel uitmaakten van het oorspronkelijke registratiedossier ten behoeve van het aanvragen van de handelsvergunning. Het College merkt naar aanleiding hiervan op dat in de onderhavige bezwaarprocedure niet de oorspronkelijke handelsvergunning maar alleen de wijziging in verband met de afleverstatus aan de orde is. Voor zover CBD en FaCo stukken betrekking hebbend op de afleverstatus wilden inzien en art. 7:4 lid 6 Awb hieraan niet in de weg stond, hebben medewerkers van het College desgewenst geassisteerd bij het zoeken en vinden van de desbetreffende stukken. Aan de gemachtigde van CBD en FaCo is aan het einde van de hoorzitting inzake aciclovir op 16 april 2009 gevraagd of CBD en FaCo zich door de gang van zaken uiteindelijk gedupeerd hebben gevoeld. De gemachtigde van CBD en FaCo heeft hierop ontkennend geantwoord. Gelet op dit alles is het College van oordeel dat met betrekking tot de terinzagelegging voldoende zorgvuldigheid is betracht en dat de gang van zaken rond de terinzagelegging geen aanleiding geeft om te concluderen dat de besluitvorming inzake de heroverweging een gebrek vertoont dat tot consequentie zou moeten hebben dat die besluitvorming niet kan worden afgerond.

Besluit

Het College trekt het besluit van 27 augustus 2009 op de bezwaren van CBD en FaCo in.

Het College verklaart CBD en FaCo ontvankelijk in hun bezwaren tegen de in tabel 2 genoemde besluiten en tegen het in tabel 3 genoemde besluit ten aanzien van productnummer RVG 23631=20515. Het College verklaart CBD en FaCo niet-ontvankelijk in hun bezwaren tegen de in tabel 3 genoemde besluiten, met uitzondering van het besluit ten aanzien van productnummer RVG 23631=20515.

Het College verklaart de bezwaren van CBD en FaCo tegen de in tabel 2 genoemde besluiten, alsmede tegen het in tabel 3 genoemde besluit ten aanzien van productnummer RVG 23631=20515, gegrond voor zover in de bezwaargronden 1, 3, 6, 7, 9, 10 en 11 wordt gesteld dat er geen sprake is van een deugdelijke c.q. draagkrachtige motivering en de besluiten in zoverre niet voldoende zorgvuldig zijn voorbereid, en voor het overige ongegrond.

Het College blijft van oordeel dat aan de acetylcysteïnebevattende producten de AV-status terecht is toegekend.

Het College ter beoordeling van geneesmiddelen,

Voorzitter

Secretaris

Prof. dr. H.G.M. Leufkens

Dr. R.T.W. Meijer

Rechtsmiddelen

Tegen dit besluit kan door belanghebbenden gedurende zes weken beroep worden ingesteld bij de sector bestuursrecht van de rechtbank binnen het rechtsgebied waarvan de woonplaats van de belanghebbende is gelegen.