

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 loratadinebevattende geneesmiddelen (hierna aan te duiden in enkelvoud: het Besluit):

Tabel 1

RVG 24710	Loratadine CF 10 mg, tabletten
RVG 25632	Hooikoortstabletten Loratadine 10 mg Katwijk, tabletten
RVG 28514=25632	Allerfre, tabletten 10 mg
RVG 28871=24710	Loratadine bij Neusallergie 10 mg, tabletten
RVG 28872=24710	Loratadine 10 mg tabletten, tabletten
RVG 28873=24710	Loratadine bij Neusallergie 10 mg, tabletten
RVG 30119	Trekpleister Hooikoortstabletten Loratadine, tabletten 10 mg
RVG 30120	Kruidvat Hooikoortstabletten Loratadine, tabletten 10 mg
RVG 33303	Loratadine Sandoz orodispergeerbare tablet 10, orodispergeerbare tabletten 0 mg
RVG 33304	Loratadine Sandoz orodispergeerbare tablet 10 mg, orodispergeerbare tabletten
RVG 33598	Loratadine 10 mg HTP Huismerk, tabletten
RVG 33601	Loratadine 10 mg HTP Huismerk, tabletten
RVG 33602	Loratadine 10 mg HTP Huismerk, tabletten
RVG 34132	Hooikoortstabletten Loratadine Leidapharm, tabletten 10 mg
RVG 34133	Loratadine 10 mg, tabletten
RVG 34134	Loratadine 10 mg, tabletten

### 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 loratadinebevattende 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
24710	29-10-2007	13-11-2007
25632	27-9-2007	13-11-2007
28871=24710	24-10-2007	5-5-2008
28872=24710	24-10-2007	5-5-2008
30119	27-9-2007	13-11-2007
30120	27-9-2007	13-11-2007
34132	1-11-2007	21-12-2007

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 loratadinebevattende producten:

Tabel 3

RVG-nummer	Datum besluit
28514=25632	27-9-2007
28873=24710	24-10-2007

33303	25-1-2008
33304	25-1-2008
33598	21-11-2007
33601	21-11-2007
33602	21-11-2007
34133	1-11-2007
34134	1-11-2007

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;
- Bond van generieke geneesmiddelen Nederland (Bogin) te Den Haag;
- Centraal Bureau Levensmiddelenhandel te Leidschendam;
- De Koninklijke Nederlandse Drogisten Bond te Woerden;
- De heer J.C. Kortekaas te Leidschendam;
- Nprofarm B.V. te Huizen;
- MAE Holding B.V. te Lisse;
- Reckitt Benckiser Healthcare B.V. te Hoofddorp.

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 loratadinebevattende producten genomen in de periode van 27 september 2007 tot en met 25 januari 2008. 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, behalve ten aanzien van de besluiten waar de producten met RVG-nummers 28871=24710 en 28872=24710 in de AV-categorie zijn ingedeeld. CBD en FaCo hebben ten aanzien van de eerstgenoemde 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 overige 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 deze 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. 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 ruim een jaar later, op 9 maart 2009 (aanvullend) bezwaar te maken tegen de in tabel 3 genoemde 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.

Concluderend acht het College CBD en FaCo ontvankelijk in hun bezwaren tegen de in tabel 2 genoemde besluiten, met uitzondering van het besluit ten aanzien van de producten met RVG-nummers 28871=24710 en 28872=24710. Het College acht CBD en FaCo daarnaast niet-ontvankelijk in de bezwaren gericht tegen de in tabel 3 genoemde besluiten, vanwege overschrijding van de wettelijke termijn voor het maken van bezwaar.

### *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 een toetsing aan de klinische baten-risico balans en de veronderstelde bekendheid van loratadine 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 gebleken is 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 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 zijn 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.
9. Het Besluit (de motivering daaronder begrepen) is inconsistent en onverenigbaar met het oordeel van andere (panels van) deskundigen over de risico's van loratadine. Deze inconsistentie maakt dat op het College terzake een verzwaarde motiveringsplicht rust. De motivering van het Besluit is daarmee niet draagkrachtig.
10. De motivering van het bestreden Besluit is innerlijk tegenstrijdig aangezien het College zelf expliciet aangeeft dat de AV-status voor een substantiële groep gebruikers niet geschikt is omdat het risico voor hen niet verwaarloosbaar zou zijn.
11. Een AV-indeling waarbij gedifferentieerd wordt naar groepen gebruikers (leeftijdsgroepen, gewichtsklassen) is ongerijmd en strijdig met art. 58 Geneesmiddelenwet (Gmw) en art. 4.2 Regeling geneesmiddelenwet (Rgw).
12. De bijsluiter en buitenverpakking van loratadinebevattende geneesmiddelen zijn niet aangepast aan AV-verkoop, hoewel het Collge dat wel suggereert. Omdat bijsluiter en buitenverpakking niet zijn aangepast aan de door het College (in verband met de gebruikersrisico's) vastgestelde formele beperkingen voor de AV-verkoop wordt niet voldaan aan criterium e art. 4.2 Rgw.

## 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 zonnodig 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 openbaar gemaakt 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 loratadinebevattende geneesmiddelen luidde als volgt:

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

- Met loratadinebevattende geneesmiddelen 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.
- Loratadine is een bekend niet sederend anti-histaminicum geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van allergische rhinitis en chronische idiopathische urticaria.
- De AV-status wordt uitsluitend geschikt geacht voor volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar en kinderen tussen de 2 en 12 jaar met een lichaamsgewicht boven de 30 kilogram, aangezien voor jongere of lichtere kinderen tussenkomst van minstens een apotheker of apotheker gewenst wordt geacht.
- De AV-status wordt uitsluitend toegestaan voor de tablet.
- Het aantal eenheden per verpakking is beperkt tot 10 tabletten met de sterkte 2 mg/tablet en derhalve uitsluitend bedoeld voor kortdurend gebruik en de verpakking en de bijsluiter zijn voldoende aangepast ten behoeve van de zelfzorg.
- De huidige productinformatie voldoende informatie bevat 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 loratadinebevattende tabletten bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar en kinderen tussen de 2 en 12 jaar met een lichaamsgewicht boven de 30 kilogram. 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 loratadine 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 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-geneesmiddelen 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 loratadine 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

Loratadine heeft als indicaties: symptomatische behandeling van allergische rhinitis en chronische idiopathische urticaria (chronische netelroos).

Allergische rhinitis is een frequent voorkomende aandoening. De huidige indeling wordt gemaakt naar *intermitterende klachten* zoals bij seizoensgebonden aanwezigheid van het allergeen of *continue klachten* bij aanwezigheid van allerge(e)nen over het jaar heen. Symptomen zijn: neusverstopping, loopneus, niezen en jeuk. De symptomen kunnen als zeer ernstig ervaren worden waardoor zelfs beperking in dagelijkse activiteiten als werk en schoolgang mogelijk is. Ook kunnen de klachten 's nachts aanwezig zijn, met als gevolg verstoorde nachtrust. De aandoening komt zowel bij kinderen als bij volwassenen voor. Reguliere behandeling van allergische rhinitis is een antihistaminicum of een inhalatiesteroïde.

Voor allergische urticaria is een antihistaminicum 1e lijns behandeling aangewezen.

Loratadine is een antihistaminicum met een selectieve perifere H1-receptor activiteit en behoort tot de 2<sup>e</sup> generatie anti-histaminica: loratadine heeft geen klinisch significante sedatieve of anticholinerge eigenschappen bij het merendeel van de populatie, indien gebruikt in de aanbevolen dosering.

Na orale toediening wordt loratadine snel geresorbeerd en ondergaat het een belangrijk firstpass-metabolisme, hoofdzakelijk door CYP3A4 en CYP2D6. De belangrijkste metaboliet – desloratadine – is farmacologisch actief en verantwoordelijk voor een groot deel van de klinische effecten. Loratadine en desloratadine bereiken maximale plasmaconcentraties (Tmax) tussen respectievelijk 1-1,5 uur en 1,5-3,7 uur na toediening.

Volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder dienen eenmaal per dag 10 mg (1 tablet) in te nemen. Men hoeft geen rekening te houden met de maaltijden voor het tijdstip van inname van de tabletten.

De dosering voor kinderen van 2 tot 12 jaar is:

- Lichaamsgewicht > 30 kg:  
10 mg eenmaal per dag (1 tablet eenmaal per dag)
- Lichaamsgewicht ≤ 30 kg:  
5 mg eenmaal per dag (halve tablet eenmaal per dag).

De werkzaamheid en veiligheid van Loratadine 10 mg werden niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 2 jaar.

#### 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 Claritine sinds 1989 als niet-receptplichtig geregistreerd is. Loratadine is al 20 jaar beschikbaar in het zelfzorgkanaal. Er is dus zeer ruime ervaring met de verkrijgbaarheid van loratadine 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 patiëntenbijsluiter 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 bijsluiter en deze informatie is dus beschikbaar voor de gebruiker. Eventuele risico's en hoe de schade ten gevolge van deze risico's is te voorkomen en te beperken staan hierin 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*

Loratadine wordt gebruikt bij symptomatische behandeling van allergische rhinitis en chronische idiopathische urticaria (chronische netelroos).

Er is een groep patiënten die het product niet mag gebruiken. Het betreft patiënten met een overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Deze contra-indicatie is vermeld in rubriek 4.3 van de SmPC en mag bij patiënten als bekend verondersteld worden. Deze patiënten zullen zich terdege bewust zijn van de risico's. 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*

Indien het product ook lactose als hulpstof bevat is een waarschuwing opgenomen ten aanzien van patiënten met enkele zeldzame erfelijke aandoeningen; zij dienen loratadinebevattende producten niet te gebruiken. Patiënten die lactose niet kunnen verdragen, zullen hiervan goed op de hoogte zijn. Patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie dienen hun dosering aan te passen. De mate van leverinsufficiëntie is door een patiënt niet goed te bepalen. Derhalve wordt in de bijsluiter vermeld dat patiënten met verminderde werking van de lever eerst een arts moeten raadplegen alvorens zij loratadine gaan gebruiken. Er kan vanuit worden gegaan dat patiënten met leverfalen door hun arts gewaarschuwd zijn voor het gebruik van medicatie, en daardoor extra alert zijn in het gebruik van geneesmiddelen en bij het lezen van de bijsluiter.

De voorzorgen worden adequaat in de bijsluiter omschreven. Een waarschuwing in de bijsluiter is naar mening van het College een voldoende maatregel om het risico te beperken.

#### *Kinderen*

Het bijwerkingenprofiel bij kinderen is over het algemeen mild van aard. De meest frequente bijwerkingen uit klinische onderzoeken voor kinderen van 2 tot 12 jaar bestaan uit hoofdpijn (2.7%), zenuwachtigheid (2.3%) en vermoeidheid (1%). In een klinische studie met 271 kinderen (6-12 jaar) werd gevonden dat de incidentie van bijwerkingen vergelijkbaar was tussen placebo en loratadine.<sup>1</sup> Bij volwassenen en jong volwassenen werden slaperigheid (1,2 %), hoofdpijn (0,6 %), verhoogde eetlust (0,5 %) en slapeloosheid (0,1 %) gemeld. Het bijwerkingenprofiel is goed beschreven in de SmPC. Daarnaast heeft het College alle bronnen die haar tot beschikking staan geraadpleegd. Hierin, en in de meest recent ingediende Periodic Safety Update Reports (PSURs) werden geen nieuwe aanwijzingen gevonden voor een toegenomen risico bij kinderen. Concluderend kan gesteld worden dat loratadine bij gebruik bij kinderen een mild bijwerkingenprofiel heeft.

Voorts merkt het College met betrekking tot loratadinebevattende producten die zijn bestemd voor kinderen tussen de 2-12 jaar met een lichaamsgewicht van < 30 kg, het volgende op. In de AV-lijst van 6 september 2007 is vermeld dat loratadine onder de volgende voorwaarden bestemd kan worden voor de algemene verkoop:

“Uitsluitend tabletten. Uitsluitend voor volwassenen en kinderen > 12 jaar en kinderen tussen 2-12 jaar met een lichaamsgewicht > 30 kg; maximaal 10 tabletten; maximaal 10mg/tablet”.

Het College heeft ten aanzien hiervan in het Besluit overwogen dat de AV-status uitsluitend geschikt wordt geacht voor volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar en kinderen tussen de 2 en 12 jaar met

---

<sup>1</sup> Ten Eick AP, Blumer JL, Reed MD, Safety of Antihistamines in Children. *Drug Saf* 2001; 24(2): 119-147.

een lichaamsgewicht boven de 30 kilogram, aangezien voor jongere of lichtere kinderen tussenkomst van minstens een drogist of apotheker gewenst wordt geacht.

Het College is echter in het kader van de herbeoordeling van de afleverstatus tot het oordeel gekomen dat er geen reden bestaat om kinderen tussen de 2 en 12 jaar met een lichaamsgewicht van minder dan 30 kg van de AV-status uit te sluiten. Er zijn namelijk tabletten van 10 mg met een functionele breukstreep (tablet kan gedeeld worden in twee gelijke helften), dat wil zeggen dat de tablet mag worden gebroken en per keer kan de hele tablet (10 mg) of de halve tablet (5 mg) worden toegediend. Voor kinderen tussen de 2 en 12 jaar met een lichaamsgewicht van minder dan 30 kg, is de hele tablet (10 mg) niet geschikt, maar zij kunnen wel worden behandeld met 5 mg loratadine, dat wil zeggen een halve tablet. Deze dosering is in de SmPC's van registratiehouders die tabletten met een functionele breukstreep in de handel hebben gebracht, opgenomen. Het College heeft geen aanwijzingen gevonden dat bij het gebruik van loratadinebevattende producten in deze dosering van 5 mg het risico anders ligt dan bij de dosering van 10 mg voor volwassenen en kinderen tussen 2-12 jaar met een lichaamsgewicht van > 30 kg. Het risicoprofiel bij volwassenen en kinderen verschilt immers niet wezenlijk van elkaar (zie hierboven). Loratadinebevattende producten kunnen dus vanaf 2 jaar volgens voorschrift worden gebruikt. Het College verwijst in dit verband ook naar het gestelde onder art. 4.2 sub e Rgw hierna.

#### *Zwangerschap of het geven van borstvoeding*

Hoewel er geen aanwijzingen zijn voor problemen door gebruik tijdens de zwangerschap, en loratadine niet teratogeen is in dierproeven, wordt toch uit voorzorg het gebruik van loratadine tijdens de zwangerschap vanwege het ontbreken van voldoende data ontraden. Loratadine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Om te voorkomen dat de baby wordt blootgesteld aan een geneesmiddel dat hij niet nodig heeft wordt het gebruik van loratadine uit voorzorg afgeraden bij vrouwen die borstvoeding geven. Dit wordt als volgt in de bijsluiter weergegeven: "Als u zwanger bent, wordt het u afgeraden loratadine in te nemen. Als u borstvoeding geeft, wordt het u afgeraden loratadine in te nemen: loratadine wordt in de moedermelk uitgescheiden." Deze in de bijsluiter opgenomen waarschuwing geeft naar mening van het College voldoende bescherming tegen verkeerd gebruik in de zelfzorg situatie. Gezien het voorgaande is het College dan ook van mening dat er met betrekking tot zwangerschap en lactatie sprake is van een relatief zeer laag risico.

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 niet naar voren dat er extra risico's zijn voor specifieke groepen anders dan reeds in de SmPC en bijsluiter zijn opgenomen. Dit betekent dat in de achterliggende periode geen nieuwe risico's (ten aanzien van specifieke patiëntengroepen) zijn gesignaleerd bij gebruik van dit middel in de zelfzorg.

#### *Interacties*

In de SmPC van loratadine worden momenteel geen interacties met andere geneesmiddelen gemeld. In de LAREB databank wordt melding gemaakt van twee mogelijke interacties namelijk tussen loratadine en itraconazol alsook tussen loratadine en methylfenidaat. De interactie met itraconazol kan mogelijk worden verklaard door een interactie op het niveau van het metabolisme van beide stoffen, namelijk door remming van CYP3A4. Hierdoor zal loratadine minder snel worden omgezet in de werkzame metaboliet desloratadine (verantwoordelijk voor het grootste deel van het therapeutisch effect). De interactie zal mogelijk van invloed zijn op de effectiviteit. Er zijn geen aanwijzingen dat het verminderd omzetten van loratadine een effect heeft op het veiligheidsprofiel. Bij de interactie tussen loratadine met methylfenidaat betreft het een invloed op de bloedspiegels van methylfenidaat, een mogelijke verklaring is nog niet bekend.

Gezien de brede therapeutische index en de door het College geraadpleegde bronnen ziet het College geen reden om rubriek 4.5 nader aan te passen.

#### *Bijwerkingen*

Behalve het gewenste effect kan loratadine ook bijwerkingen geven. Bij kinderen van 2 tot en met 12 jaar komen de volgende bijwerkingen het meest frequent voor: hoofdpijn (2,7 %), zenuwachtigheid (2,3 %) en vermoeidheid (1 %). Bij volwassenen en adolescenten werden er bij de aanbevolen dosis van 10 mg per dag waargenomen: slaperigheid (1,2 %), hoofdpijn (0,6 %), verhoogde eetlust (0,5 %) en slapeloosheid (0,1 %). Andere bijwerkingen, die zeer zelden (0,01 tot 0,1%) werden gemeld zijn anafylaxie, duizeligheid, tachycardie, palpitations, nausea, droge mond, gastritis, abnormale

leverfunctie, rash, alopecia en vermoeidheid. Ten aanzien van onvoorspelbare maar soms ernstige meestal immunologische/allergische bijwerkingen, te weten anafylaxie, 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. Voorts werden als bijwerkingen waargenomen dyspepsie, pharyngitis, neusbloedingen en in incidentele gevallen supraventriculaire tachyarrhythmia, verlenging van het QT-interval en arrhythmie zoals Torsade de pointes. Het College is van mening dat vanwege de zeldzaamheid en onvoorspelbaarheid van deze potentieel ernstige bijwerkingen daarvoor hetzelfde geldt als voor de hiervoor genoemde zeldzame en onvoorspelbare meestal immunologische/allergische bijwerkingen en om dezelfde reden worden deze beschouwd als een relatief zeer laag risico.

Ten aanzien van de meest voorkomende bijwerkingen wordt de informatie in de SmPC bevestigd door de verschillende bronnen (LAREB, FTK, PSUR's, Martindale<sup>2</sup>, EudraVigilance). Daarnaast staat in het FTK dat loratadine in de dosering van 10 mg geen klinisch relevant sedatief effect heeft.<sup>3</sup> In de LAREB database<sup>4</sup> werden 129 meldingen gevonden waarbij loratadine als suspected drug (mogelijk verantwoordelijk voor de opgetreden bijwerking) is geclassificeerd. De meest gemelde bijwerkingen bestonden uit de reeds bekende (in sectie 4.8. van de SmPC opgenomen) bijwerkingen: hoofdpijn, misselijkheid, en rash. Er zijn zeven meldingen die zijn geclassificeerd als 'ernstig' (volgens de geldende internationale definitie) waarbij loratadine als suspected drug is aangemerkt. Deze bijwerkingen met classificatie ernstig en die tevens niet vermeld worden in de huidige SmPC werden verder beoordeeld. Bij een drietal meldingen betrof het enkelvoudige meldingen waarbij er naast loratadine nog andere geneesmiddelen werden gebruikt waardoor de geobserveerde bijwerking niet causaal kon worden toegeschreven aan loratadine. De ernstige bijwerkingen die vaker dan één keer gemeld zijn, bestaan uit een interactie tussen itraconazol en loratadine en interactie tussen methylfenidaat en loratadine. Zoals gesteld wordt onder het kopje 'Interacties' hiervoor beschouwt het College gezien de brede therapeutische index en de gegevens uit overige bronnen de risico's hiervan als verwaarloosbaar.

Samenvattend heeft het College ten aanzien van de bijwerkingen (ernst en frequentie) in relatie tot het bepalen van het risico bij loratadine de volgende afweging gemaakt. Het College is van mening dat het bijwerkingenprofiel van loratadine mild is. Bijwerkingen beperken zich voornamelijk tot slaperigheid, hoofdpijn, verhoogde eetlust, zenuwachtigheid en slapeloosheid. Bij de melding van ernstige bijwerkingen bleek het om enkelvoudige meldingen te gaan waarbij er naast loratadine nog andere geneesmiddelen werden gebruikt waardoor de geobserveerde bijwerking niet causaal kon worden toegeschreven aan loratadine. Met betrekking tot de mogelijke interactie tussen loratadine en itraconazol en loratadine en methylfenidaat beschouwt het College gezien de brede therapeutische index en de gegevens uit overige bronnen de risico's hiervan als verwaarloosbaar. Concluderend kan worden gesteld dat op grond van het bijwerkingenprofiel loratadine een relatief zeer laag risico kent bij gebruik volgens de voorschriften.

#### *Rijvaardigheid*

Tenslotte is een eventuele invloed op de rijvaardigheid beoordeeld. Tijdens klinische onderzoeken naar de rijvaardigheid werd geen stoornis waargenomen bij patiënten die loratadine kregen toegediend. Het ICADTS (International Council on Alcohol, Drugs and Traffic Safety), die stoffen classificeert op basis van gegevens uit België, Frankrijk en Spanje, vermeldt loratadine in klasse 1 (juni 2006)<sup>5</sup>; klasse I betekent "presumed to be safe or unlikely to produce an effect". Het Belgisch Instituut voor VerkeersVeiligheid (BIVV) vermeldt loratadine in klasse 1.<sup>6</sup> BIVV classificeert geneesmiddelen in Klasse I indien een negatieve invloed op de rijvaardigheid onwaarschijnlijk is. Ook

<sup>2</sup> Sweetman SC (ed), *Martindale: The Complete Drug Reference* 36. [online] London: Pharmaceutical Press <http://www.medicinescomplete.com/>.

<sup>3</sup> Farmacotherapeutisch Kompas [online], available from URL: <http://www.fk.cvz.nl/>.

<sup>4</sup> Lareb Nationale Bijwerkingen database.

<sup>5</sup> ICADTS; Categorizing system for medicinal drugs affecting driving performance (List version, June 26th, 2006).

<sup>6</sup> Belgisch instituut voor de verkeersveiligheid. Invloed van geneesmiddelen op de rijvaardigheid. April 1999.

de KNMP/WINap (wetenschappelijk instituut Nederlandse apothekers) vermelden loratadine in klasse I (geen of weinig negatieve invloed op de rijvaardigheid). Kiesbeter (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) adviseert in lijn met de SmPC om als sufheid, vermoeidheid, slaperigheid en duizeligheid optreden geen auto te rijden als de gebruiker last heeft van deze bijwerkingen. Het College concludeert op basis van het voorgaande het volgende: invloed op rijvaardigheid is niet gebleken. De SmPC waarschuwt op individueel niveau: een enkele individuele patiënt kan zeer zelden duizeligheid ondervinden, hetgeen hun rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen kan beïnvloeden. Het College is van mening dat een bredere waarschuwing dan thans al aanwezig niet aan de orde is op grond van de beschikbare gegevens.

#### ***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 gezien het voorgaande over het risicoprofiel het volgende.

Geneesmiddelen met loratadine zijn al 20 jaar beschikbaar in het zelfzorgkanaal zonder problemen. Bij normaal gebruik is er geen vergroot risico voor specifieke groepen. Er kan vanuit worden gegaan dat patiënten met leverfalen door hun arts zijn gewaarschuwd voor het gebruik van medicatie.

Patiënten met leverfalen zullen hierdoor extra alert zijn in het gebruik van geneesmiddelen en op de informatie in de bijsluiter. De in de LAREB databank opgenomen meldingen inzake interacties vormen geen reden om van een verhoogd risico uit te gaan. De bijwerkingen die zich bij het gebruik van loratadinebevattende producten kunnen voordoen, komen over het algemeen in een lage frequentie voor en zijn mild van aard. Het gebruik van loratadine wordt uit voorzorg niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die borstvoeding geven. Alleen zeer zelden kunnen individuele patiënten duizeligheid ondervinden bij het gebruik van loratadine, waarmee zij rekening dienen te houden indien zij auto willen gaan rijden. ICADTS, BIVV, KNMP/WINAp vermelden loratadine in Klasse I, dat wil zeggen dat een negatieve invloed op de rijvaardigheid onwaarschijnlijk wordt geacht. Het College concludeert dan ook dat er geen noemenswaardig effect van loratadine is op de rijvaardigheid en de bekwaamheid 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 loratadine 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 EudraVigilance database werden 8 meldingen van "Drug abuse" gevonden. In 7 van de 8 gevallen werd "drug abuse" gemeld in combinatie met "suicide attempt". Geen van de meldingen kwam uit Nederland. De meest recent ingediende PSURs voor loratadine doen geen melding van gevallen van misbruik. In diverse nationale en internationale bronnen - de wetenschappelijke database Pubmed, de LAREB databank, de Martindale en het Trimbos Instituut - zijn geen meldingen gedaan van misbruik bij loratadine.

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

#### Art. 4.2 sub d Rgw

Met betrekking tot het criterium onder d dat het aantal eenheden per verpakking relatief gering moet zijn, geldt dat het aantal eenheden per verpakking van loratadinebevattende producten is beperkt tot 10 tabletten met de sterkte 10 mg/tablet vanwege het beoogde kortdurende gebruik. In de Motivering in Primo is in dit verband abusievelijk een sterkte van 2 mg/tablet in plaats van 10 mg/tablet aangegeven, hetgeen berust op een typefout. De verpakkingsgrootte en de doseersterkte hoeven naar het oordeel van het College daarom ten behoeve van de toekenning van de AV-status niet meer opnieuw te worden aangepast.

#### 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 geldt het volgende. De bijsluiters vermelden dat loratadine niet gebruikt mag worden bij overgevoeligheid voor loratadine of één van de bestanddelen/hulpstoffen. Verder

worden (onder andere) patiënten met leverfalen gewaarschuwd extra voorzichtig met loratadine te zijn. Geadviseerd wordt de arts te raadplegen indien een van deze waarschuwingen van toepassing is of in het verleden is geweest. Ook patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven wordt geadviseerd een arts of apotheker om advies te vragen vóór gebruik van het geneesmiddel. Voor de individuele gevoelige patiënt staat een waarschuwing opgenomen inhoudende dat wordt aangeraden om in het (zeldzame) geval van optreden van duizeligheid na gebruik van loratadine, geen voertuigen te besturen en/of geen machines te besturen die oplettendheid vereisen. De eventuele bijwerkingen staan genoemd. Daarmee bevatten de bijsluiters voldoende informatie voor een veilig en verantwoord gebruik als zelfzorgmiddel.

De verpakkingen van loratadinebevattende 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.

Ten aanzien van de dosering op de verpakkingstekst overweegt het College nog het volgende. Met betrekking tot het criterium onder b is aangegeven dat het College van oordeel is dat ook voor de leeftijdsklasse 2-12 jaar met een lichaamsgewicht van minder dan 30 kg het risico verwaarloosbaar is. De overige criteria mede in aanmerking genomen, is het College van oordeel dat ook voor deze gebruikersgroep de algemene verkoop van loratadine mogelijk is. Dit besluit heeft echter wel consequenties voor de verpakkingsteksten van bepaalde loratadinebevattende producten. Er zijn van loratadinebevattende producten tabletten van 10 mg in de handel zonder een functionele breukstreep. Dergelijke tabletten kunnen niet goed gebroken worden in gelijkwaardige helften van 5 mg en mogen daarom ook niet gebroken worden; daardoor kan dan ook alleen 10 mg per keer worden toegediend. Het doseringsvoorschrift van 5 mg eenmaal per dag kan bij deze tabletten voor kinderen van 2-12 jaar met een lichaamsgewicht van minder dan 30 kg dus niet worden uitgevoerd.

Het College heeft daarom besloten dat de voorwaarden waaronder loratadine voor de algemene verkoop kan worden bestemd, als volgt moeten komen te luiden:

“Uitsluitend tabletten. Uitsluitend voor volwassenen en kinderen > 2 jaar; maximaal 10 tabletten; maximaal 10 mg/tablet. Indien het doseringsvoorschrift niet uitgevoerd kan worden, dient op de verpakking vermeld te worden: “De tablet is niet geschikt voor kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 30 kg.””

De AV-lijst wordt conform dit besluit aangepast en de registratiehouders die loratadinebevattende tabletten van 10 mg zonder functionele breukstreep in de handel hebben gebracht, worden aangeschreven met de eis hun verpakking aan te passen.

#### **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 bezien, is het College na heroverweging van oordeel dat aan de in het bestreden Besluit genoemde loratadinebevattende producten terecht de AV-afleverstatus is toegekend. Het Besluit voldoet blijkens het voorgaande immers aan de indelingsvoorwaarden zoals verwoord in art. 4.2 Rgw. Met betrekking tot het criterium onder e geldt dat de verpakkingsteksten van loratadinebevattende producten van 10 mg tabletten zonder een functionele breukstreep aanpassing behoeven op de wijze zoals in het voorgaande weergegeven.

### **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 en 4**

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 8). De risico's zijn zodanig klein dat naar het oordeel van het College inderdaad sprake is van een verwaarloosbaar risico. 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 gezien. 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 loratadine (en hoe die te beperken) en dat derhalve extra en expliciete (persoonlijke) informatie dan wel waarschuwingen voor dit product niet noodzakelijk zijn.

#### **Bezwaargrond 5**

Naar aanleiding van het bezwaar dat het Besluit is tot stand gekomen op basis van toetsing aan de klinische baten-risicobalans, de wenselijkheid van een brede verkrijgbaarheid van loratadine 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 loratadine zodanig overzichtelijk en inzichtelijk en de bijsluiter bijgevolg zodanig duidelijk dat tegen een toekening van de AV-status ook uit dien hoofde geen enkel bezwaar bestaat.

#### **Bezwaargrond 8 en 9**

Naar aanleiding van de bezwaren 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 8) en het Besluit inconsistent en onverenigbaar is met het oordeel van andere (panels van) deskundigen (bezwaargrond 9) 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

loratadine 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 (o.a. Martindale), 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 loratadine niet volledig 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.

De door de Expert Meeting Indeling Zelfzorggeneesmiddelen gehanteerde criteria zouden tot gevolg hebben dat aan alle niet-lokaal werkende producten niet de AV-status zou kunnen worden toegekend. Naar het oordeel van het College is dat niet de bedoeling geweest van de indeling van zelfzorggeneesmiddelen in de drie categorieën (UA, UAD en AV). Voorts dient bijvoorbeeld een bijwerking naar aard en frequentie te worden beoordeeld en te worden afgewogen tegen de frequentie waarin deze bijwerking bij de placebo voorkomt; hiermee wordt bij de criteria van de Expert Meeting geen rekening gehouden.

De Expert Meeting geeft ten aanzien van antihistaminica (azelastine, cetirizine en loratadine) aan dat ze "een systemisch effect [hebben], wel degelijk werkzaam [zijn] en ook bijwerkingen [hebben]. In farmacologische termen is er naast de primaire effecten tevens sprake van type-2-effecten. Een belangrijke bijwerking is dat deze antihistaminica effect hebben op het reactievermogen (centrale zenuwstelsel). Er zijn regelmatig meldingen van mensen die van deze middelen vermoeid raken of in slaap vallen (risico op verkeers-, arbeids- of huis-tuin-en-keukenongevallen). Daarom ligt het ook absoluut niet voor de hand om deze middelen bij benzinstations te koop aan te bieden. Ook zijn er interacties mogelijk met andere geneesmiddelen."

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 loratadine beoordeeld en overwogen of die aanleiding geven aan loratadinebevattende 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 heeft de Expert Meeting de antihistaminica als groep bekeken en niet verder gedifferentieerd. Zo is de Expert Meeting Indeling Zelfzorggeneesmiddelen

van mening dat alle antihistaminica niet geschikt zijn voor de algemene verkoop, omdat er tevens sprake is van type-2-effecten, waarbij de bijwerkingen effect op reactievermogen, vermoeidheid en in slaap vallen worden genoemd. Van loratadine is echter beschreven dat het geen significante H<sub>2</sub>-receptor-activiteit heeft. Loratadine inhibeert de noradrenaline-opname niet en heeft praktisch geen invloed op de cardiovasculaire functie of intrinsieke pacemakeractiviteit van het hart. Voorts zijn de door de Expert Meeting in zijn algemeenheid beschreven bijwerkingen als het effect op het reactievermogen, vermoeidheid en in slaap vallen bij loratadine slechts in zeer geringe mate hoger (ca. 1%) dan bij het placebo.

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 11 en 12

Naar aanleiding van de bezwaren van CBD en FaCo dat een AV-indeling waarbij wordt gedifferentieerd naar groepen gebruikers ongerijmd en strijdig is met art. 58 Gmw en art. 4.2 Rgw (bezwaargrond 11) en de bijsluiters en buitenverpakking van loratadinebevattende producten ten onrechte niet zijn aangepast aan de AV-verkoop (bezwaargrond 12), merkt het College het volgende op. Zoals hiervoor aangegeven, heeft het College besloten dat de algemene verkoop van loratadinebevattende tabletten ook mogelijk is voor kinderen tussen 2-12 jaar met een lichaamsgewicht van < 30 kg. Daarmee wordt geen differentiatie naar subgroep meer gemaakt. Het College vindt het risico van loratadinebevattende producten derhalve verwaarloosbaar voor een substantiële groep van gebruikers. Bezwaargrond 11 behoeft daarmee geen verdere bespreking. In dit verband merkt het College nog op dat het feit dat de AV-status van loratadinebevattende producten niet geschikt is voor kinderen jonger dan 2 jaar, niet maakt dat de AV-status niet aan loratadinebevattende producten zou kunnen worden toegekend. Bij kinderen jonger dan 2 jaar is de werkzaamheid en veiligheid van deze producten niet vastgesteld, zodat dit geneesmiddel, ongeacht de afleverstatus die daaraan wordt toegekend, bij jonge kinderen niet kan worden toegediend.

Voorts geldt dat de bijsluiters van producten waarin een dosering wordt aanbevolen voor kinderen met een lichaamsgewicht van 30 kg of minder van eenmaal daags 5 mg, geen aanpassing behoeven nu met deze dosering geen sprake is van een niet-verwaarloosbaar risico. Verder heeft het College uit eigen overweging besloten de verpakkingsteksten van loratadinebevattende producten aan te passen voor zover de 10 mg tabletten niet deelbaar zijn. Het College heeft deze heroverweging op andere grondslag dan de bezwaren gemaakt.

#### *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 loratadine 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, 8 en 9, 11 en 12 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, 8, 9 en 10 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 loratadine 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, 8, 9 en 10 wordt gesteld dat er geen sprake is van een deugdelijke c.q. draagkrachtige motivering en het Besluit in zoverre niet voldoende zorgvuldig is voorbereid.

#### *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 hebben CBD en FaCo 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 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 de Stichting Centraal Bureau Drogisterij- en parfumeriebedrijven en de Vereniging FaCo Formuledeelnemers ontvankelijk in hun bezwaren tegen de in tabel 2 genoemde besluiten, met uitzondering van de besluiten ten aanzien van de producten met RVG-nummers 28871=24710 en 28872=24710. Het College verklaart CBD en FaCo niet-ontvankelijk in hun bezwaren tegen de in tabel 2 genoemde besluiten ten aanzien van de producten met RVG-nummers 28871=24710 en 28872=24710 en de in tabel 3 genoemde besluiten.

Het College verklaart de bezwaren van CBD en FaCo tegen de in tabel 2 genoemde besluiten, met uitzondering van de besluiten ten aanzien van de producten met RVG-nummers 28871=24710 en 28872=24710, gegrond voor zover in de bezwaargronden 1, 3, 6, 7, 8, 9 en 10 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 loratadinebevattende 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.