

Besluit van het College ter beoordeling van geneesmiddelen van 28 januari 2010 op het bezwaarschrift van de Stichting Centraal Bureau Drogisterij- en parfumeriebedrijven te Maarsse 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 paracetamolbevattende geneesmiddelen (hierna aan te duiden in enkelvoud als: het Besluit):

Tabel 1

RVG 100638	Paracetamol/coffeine 500/50 mg Sameko, Tablet
RVG 100776	Paracetamol/coffeine 500/50 mg Sameko
RVG 100777	Paracetamol/coffeine 500/50 mg Sameko
RVG 28686=53182	Paracetamol/Coffeine 500/50 mg HTP Huiskmerk, capsules
RVG 28687=55013	Paracetamol/Coffeine 500/50 mg HTP Huiskmerk, tabletten
RVG 28772=55048	ROTER Paracof, tabletten
RVG 53182	Paracetamol/coffeine CF 500/50 mg, capsules
RVG 55013	Paracetamol/coffeine CF 500/50 mg, tabletten
RVG 13948	Witte Kruis, poeder in sachets
RVG 27950=53182	Paracetamol/coffeine 500/50 mg, capsules
RVG 28391=55013	Paracetamol/Coffeine 500/50 mg, tabletten
RVG 6294	Citrosan, poeder in sachet
RVG 101176	Etos Paracetamol/Vitamine C 500/50 mg drank, poeder voor drank
RVG 28658=24204	Paracetamol zetpil 500 mg HTP Huiskmerk, zepillen
RVG 28659+24205	Paracetamol zetpil 1000 mg HTP Huiskmerk, zepillen
RVG 28688=53055	Paracetamol 500 mg HTP Huiskmerk, tabletten
RVG 28689=53054	Kinderparacetamol 100 mg met vruchtensmaak HTP Huiskmerk, tabletten
RVG 28771=522239	ROTER Paracetamol, tabletten 500 mg
RVG 28825	ROTER Paracetamol smelttablet 500 mg bessen, orodispergeerbare tabletten
RVG 29758	Paracetamol zetpil CF 60 mg, zepillen
RVG 29772	Paracetamol/vitamine C 500/50 mg drank bij verkoudheid, poeder voor drank
RVG 32144	Kinderparacetamol zetpil 60 mg, zepillen
RVG 53054	Kinderparacetamol CF 100 mg, tabletten
RVG 53055	Paracetamol CF 500 mg, tabletten
RVG 52525	Paracetamol ratiopharm 500 mg, tabletten
RVG 12941	Sinaspril paracetamol 120, kauwtabletten 120 mg
RVG 14198	Paracetamol 500 mg 'Therapeuticon', tabletten
RVG 20649=53054	Kinderparacetamol 100 mg met vruchtensmaak, tabletten
RVG 20652=53055	Paracetamol 500 mg, tabletten
RVG 20653=55013	Paracetamol/Coffeine 500/50 mg, tabletten
RVG 21473=19091	Kruidvat Paracetamol 240 mg, zepillen
RVG 22875	Paracetamol Zetpil CF 120 mg, zepillen
RVG 22876	Paracetamol Zetpil CF 240 mg, zepillen
RVG 22877	Paracetamol Zetpil CF 500 mg, zepillen
RVG 22878	Paracetamol Zetpil CF 1000 mg, zepillen
RVG 23569	Paracetamol Caplet 500 mg, tabletten
RVG 24202	Kinderparacetamol zetpil 120 mg, zepillen
RVG 24203	Kinderparacetamol zetpil 240 mg, zepillen
RVG 24204	Paracetamol zetpil 500 mg, zepillen
RVG 24205	Paracetamol zetpil 1000 mg, zepillen
RVG 25163=19091	Trekpleister Paracetamol 240 mg, zepillen
RVG 26103=19090	Trekpleister Paracetamol 120 mg, zepillen
RVG 26114=19090	Kruidvat Paracetamol 120 mg, zepillen
RVG 26116=19092	Kruidvat Paracetamol 500 mg, zepillen
RVG 28656=24202	Kinderparacetamol zetpil 120 mg HTP Huiskmerk, zepillen
RVG 28657=24203	Kinderparacetamol zetpil 240 mg HTP Huiskmerk, zepillen
RVG 28652=24202	Kinderparacetamol zetpil 120 mg, zepillen
RVG 28648=24202	Kinderparacetamol zetpil 120 mg, zepillen
RVG 28807=24202	Kinderparacetamol zetpil 120 mg, zepillen
RVG 28653=24203	Kinderparacetamol zetpil 240 mg, zepillen
RVG 28649=24203	Kinderparacetamol zetpil 240 mg, zepillen
RVG 28808=24203	Kinderparacetamol zetpil 240 mg, zepillen
RVG 28664=53055	Paracetamol 500 mg, tabletten
RVG 28891=53055	Paracetamol 500 mg, tabletten
RVG 28655=24205	Paracetamol zetpil 1000 mg, zepillen
RVG 28651=24205	Paracetamol zetpil 1000 mg, zepillen
RVG 28810=24205	Paracetamol zetpil 1000 mg, zepillen
RVG 28654=24204	Paracetamol zetpil 500 mg, zepillen
RVG 28809=24204	Paracetamol zetpil 500 mg, zepillen
RVG 21914=57800	Paracetamol 1000 mg, zepillen
RVG 14976=55048	Paracetamol comp. Sandoz, tabletten 500 MG/50 MG
RVG 103681	Kinderparacetamol 100 mg HTP Huisapotheek, tabletten
RVG 103682	Paracetamol 500 mg HTP Huisapotheek, tabletten
RVG 06448	Finalal, tabletten
RVG 19090	Paracetamol ratiopharm 120 mg, zepillen
RVG 19091	Paracetamol ratiopharm 240 mg, zepillen

RVG 19092	Paracetamol ratiopharm 500 mg, zetabletten
RVG 19255	Paracetamol 120 mg KF kauwtablet, kauwtabletten
RVG 20277=19090	Paracetamol 120 A, zetabletten 120 mg
RVG 20278=19091	Paracetamol 240 A, zetabletten 240 mg
RVG 20278=19092	Paracetamol 500 A, zetabletten 500 mg
RVG 20309=52525	Paracetamol 500 A, zetabletten 500 mg
RVG 20899=53054	Paracetamol Sandoz tablet 100, tabletten 100 mg
RVG 21730=52239	C1000 Paracetamol 500 mg, tabletten
RVG 21748=52239	Paracetamol 500 mg, tabletten
RVG 21762=55048	Paracetamol/Coffeine 500/50 mg, tabletten
RVG 21911=57797	Paracetamol 120 mg, zetabletten
RVG 21912=57798	Paracetamol 240 mg, zetabletten
RVG 21913=57799	Paracetamol 500 mg, zetabletten
RVG 21926=52239	Paracetamol Sandoz tablet 500, tabletten 500 mg
RVG 21952=19255	Kinderparacetamol 120 mg, kauwtabletten
RVG 22064=57797	Paracetamol Sandoz zetpil 120, zetabletten 120 mg
RVG 22065=57798	Paracetamol Sandoz zetpil 240, zetabletten 240 mg
RVG 22066=57799	Paracetamol Sandoz zetpil 500, zetabletten 500 mg
RVG 22067=57800	Paracetamol Sandoz zetpil 1000, zetabletten 1000 mg
RVG 22665=52239	Kruidvat Paracetamol 500 mg, tabletten
RVG 22706=55048	Kruidvat Paracetamol met coffeine 500 mg/50 mg, tabletten
RVG 23320	Finimal C, bruistabletten
RVG 23680=19255	Trekpleister Kinderparacetamol 120 mg, kauwtabletten
RVG 23846=19255	Kruidvat Kinderparacetamol 120 mg, kauwtabletten
RVG 24254=52239	Trekpleister Paracetamol 500 mg, tabletten
RVG 24255=55048	Trekpleister Paracetamol met coffeine 500 mg/50 mg, tabletten
RVG 26104=19092	Trekpleister Paracetamol 500 mg, zetabletten
RVG 26241=53054	Kinderparacetamol 100 mg met vruchtensmaak, tabletten
RVG 26242=53055	Paracetamol 500 mg, tabletten
RVG 26275=55013	Paracetamol/Coffeine 500/50 mg, tabletten
RVG 27087=23569	Etos Paracetamol 500 mg, tabletten
RVG 27203=53180	Paracetamol/Coffeine 500/50 mg, capsules
RVG 27416=22875	Paracetamol Actavis 120 mg zetpil, zetabletten
RVG 27417=22876	Paracetamol Actavis 240 mg, zetpil, zetabletten
RVG 27418=22877	Paracetamol Actavis 500 mg, zetpil, zetabletten
RVG 27419=22878	Paracetamol Actavis 1000 mg, zetpil, zetabletten
RVG 28053=52239	Paracetamol Mylan 500 mg, tabletten
RVG 28392=53182	Paracetamol/Coffeine 500/50 mg, capsules
RVG 28413=55048	C1000 Paracetamol coffeine 500/50 mg, tabletten
RVG 28414=52239	Paracetamol 500 mg Journeyline, tabletten
RVG 28650=24204	Paracetamol zetpil 500 mg, zetabletten
RVG 28663=53054	Kinderparacetamol 100 mg met vruchtensmaak, tabletten
RVG 28811=55013	Paracetamol/Coffeine 500/50 mg, tabletten
RVG 28812=53182	Paracetamol/Coffeine 500/50 mg, capsules
RVG 28826=57797	C1000 Paracetamol 120 mg, zetabletten
RVG 28827=57798	C1000 Paracetamol 240 mg, zetabletten
RVG 28828=57799	Paracetamol 500 mg, zetabletten

## 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 paracetamolbevattende producten (RVG-nummers) definitief heeft ingedeeld in de AV-categorie (hierna ook aan te duiden in enkelvoud als: het Besluit):

Tabel 2

RVG-nummer	Datum besluit	Datum pro forma bezwaar
6294	22-1-2008	26-2-2008
12941	22-1-2008	26-2-2008
13948	22-1-2008	26-2-2008
20649=53054	17-1-2008	26-2-2008
20652=53055	17-1-2008	26-2-2008
20653=55013	17-1-2008	26-2-2008
21473=19091	14-1-2008	26-2-2008
21914=57800	13-11-2007	23-10-2008
22875	15-1-2008	26-2-2008

22876	15-1-2008	26-2-2008
22877	21-1-2008	26-2-2008
22878	21-1-2008	26-2-2008
23569	17-1-2008	26-2-2008
24202	17-1-2008	26-2-2008
24203	17-1-2008	26-2-2008
24204	15-1-2008	26-2-2008
24205	15-1-2008	26-2-2008
25163=19091	14-1-2008	26-2-2008
26103=19090	14-1-2008	26-2-2008
26114=19090	14-1-2008	26-2-2008
26116=19092	14-1-2008	26-2-2008
27950=53182	17-1-2008	26-2-2008
28391=55013	6-5-2008	5-6-2008
28648=24202	28-4-2008	5-6-2008
28649=24203	28-4-2008	5-6-2008
28651=24205	29-4-2008	5-6-2008
28652=24202	29-4-2008	5-6-2008
28653=24203	29-4-2008	5-6-2008
28654=24204	29-4-2008	5-6-2008
28655=24205	29-4-2008	5-6-2008
28656=24202	17-1-2008	26-2-2008
28657=24203	17-1-2008	26-2-2008
28658=24204	15-1-2008	26-2-2008
28659=24205	15-1-2008	26-2-2008
28664=53055	29-4-2008	5-6-2008
28686=53182	17-1-2008	26-2-2008
28687=55013	17-1-2008	26-2-2008
28688=53055	17-1-2008	26-2-2008
28689=53054	17-1-2008	26-2-2008
28771=52239	22-1-2008	26-2-2008
28772=55048	22-1-2008	26-2-2008
28807=24202	25-4-2008	5-6-2008
28808=24203	25-4-2008	5-6-2008
28809=24204	25-4-2008	5-6-2008
28810=24205	25-4-2008	5-6-2008
28825	22-1-2008	26-2-2008

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 paracetamolbevattende producten:

Tabel 3

<b>RVG-nummer</b>	<b>Datum besluit</b>
14976=55048	16-2-2009
103681	19-1-2009
103682	19-1-2009
100638	6-2-2008
100776	6-2-2008
100777	6-2-2008
06448	1-11-2007
19090	14-1-2009
19091	14-1-2009
19092	14-1-2009
19255	15-11-2007
20277=19090	14-1-2009
20278=19091	14-1-2009

20279=19092	14-1-2009
20309=52525	21-1-2008
20899=53054	15-1-2008
21730=52239	15-11-2007
21748=52239	15-11-2007
21762=55048	15-11-2007
21911=57797	15-11-2007
21912=57798	15-11-2007
21913=57799	15-11-2007
21926=52239	15-11-2007
21952=19255	15-11-2007
22064=57797	15-11-2007
22065=57798	15-11-2007
22066=57799	15-11-2007
22067=57800	13-11-2007
22665=52239	15-11-2007
22706=55048	15-11-2007
23320	1-11-2007
23680=19255	15-11-2007
23846=19255	15-11-2007
24254=52239	15-11-2007
24255=55048	15-11-2007
26104=19092	14-1-2008
26241=53054	15-1-2008
26242=53055	15-1-2008
26275=55013	15-1-2008
27087=23569	17-1-2008
27203=53180	15-1-2008
27416=22875	15-1-2008
27417=22876	15-1-2008
27418=22877	21-1-2008
27419=22878	30-1-2009
28053=52239	29-1-2009
28392=53182	29-1-2009
28413=55048	19-11-2007
28414=52239	19-11-2007
28650=24204	29-1-2009
28663=53054	29-1-2009
28811=55013	28-1-2009
28812=53182	27-1-2009
28826=57797	19-11-2007
28827=57798	19-11-2007
28828=57799	19-11-2007

Ten aanzien van de volgende producten (tabel 4) is wel pro forma bezwaar gemaakt, echter hiertegen is geen aanvullend bezwaar geformuleerd, zodat het bezwaar tegen deze producten geacht kan worden te zijn vervallen:

Tabel 4

<b>RVG-nummer</b>	<b>Datum besluit</b>
14198	22-1-2008
29758	15-1-2008
29772	17-1-2008
32144	17-1-2008
52525	21-1-2008
53054	15-1-2008
53055	15-1-2008
53182	15-1-2008

55013	15-1-2008
101176	21-2-2008
28891=53055	10-4-2008
21914	13-11-2007

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 van de gelegenheid gebruik gemaakt om schriftelijk zienswijzen in te dienen:

- Apotex Nederland B.V. te Leiden;
- Bayer Health Care B.V. te Mijdrecht;
- Bond van generieke geneesmiddelen Nederland (Bogin) te Den Haag;
- Centraal Bureau Levensmiddelenhandel te Leidschendam;
- Imgroma B.V. te Maastricht;
- De Koninklijke Nederlandse Drogisten Bond te Woerden;
- Neprofarm B.V. te Huizen;
- Vemedia B.V. te Diemen.

De hoorzitting heeft plaatsgevonden op 16 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 paracetamolbevattende producten genomen in de periode van 1 november 2007 tot en met 3 juni 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, behalve ten aanzien van het besluit waar het product met RVG-nummer 21914=57800 in de AV-categorie is ingedeeld. CBD en FaCo hebben ten aanzien van de eerst genoemde besluiten telkens binnen ongeveer zes weken na de datum van het desbetreffende besluit gereageerd.

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 sprake is van overschrijding van de in art. 6:7 Algemene wet bestuursrecht (Awb) genoemde termijn voor het maken van bezwaar en dat die overschrijding niet verschoonbaar is in de zin van art. 6:11 Awb. Dit geldt met uitzondering van de volgende producten (RVG-nummers), ten aanzien waarvan wel tijdig bezwaar is gemaakt:

14976=55048;  
103681;  
103682;  
19090;  
19091;  
19092;  
20277=19090;  
20278=19091;  
20278=19092;  
27419=22878;  
28053=52239;  
28392=53182;

28650=24204;  
28663=53054;  
28811=55013;  
28812=53182.

Met betrekking tot de niet-ontvankelijkheid van CBD en FaCo ten aanzien van het besluit genoemd in tabel 2 waar het product met RVG-nummer 21914=57800 in de AV-categorie is ingedeeld en de hierboven genoemde besluiten uit tabel 3 geldt het volgende. 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 doorgaans binnen de wettelijke termijn bezwaar hebben gemaakt. Door bijna één jaar later tegen het genoemde besluit uit tabel 2 en pas enkele maanden tot 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.

Ten aanzien van de overige, hierboven genoemde, besluiten uit tabel 3, concludeert het College dat CBD en FaCo tijdig bezwaar hebben gemaakt. Met betrekking tot deze besluiten geldt het volgende. 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 3 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 Awb. De termijnoverschrijdingen zijn steeds marginaal en kunnen in dat geval 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.

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 het product met RVG-nummer 21914=57800. Het College acht CBD en FaCo daarnaast niet-ontvankelijk in de bezwaren gericht tegen de besluiten uit tabel 3, vanwege overschrijding van de wettelijke termijn voor het maken van bezwaar. Voor wat betreft de hierna genoemde besluiten uit tabel 3 acht het College de bezwaren van CBD en FaCo gericht tegen deze besluiten ontvankelijk:

14976=55048;  
103681;  
103682;  
19090;  
19091;  
19092;  
20277=19090;  
20278=19091;  
20278=19092;  
27419=22878;  
28053=52239;  
28392=53182;  
28650=24204;  
28663=53054;  
28811=55013;  
28812=53182.

#### *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).
- 3a. De (achteraf aangeleverde) motivering van het bestreden Besluit is niet draagkrachtig.
- 3b. De motivering is niet verenigbaar met de door het College vastgestelde samenvattingen van de productkenmerken (SmPC) voor paracetamol bevattende geneesmiddelen, in elk geval niet wat betreft het gebruik tijdens zwangerschap en de veronderstelde milde aard van de bijwerkingen. 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.
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 wenselijkheid van een brede verkrijgbaarheid van paracetamol 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.
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. Uit het Besluit (de motivering inbegrepen) blijkt niet dat het College onderzoek heeft gedaan naar dan wel kennis heeft genomen van de opvattingen over het risico van paracetamol van andere (panels van) deskundigen op volksgezondheidsgebied of het oordeel van gespecialiseerde deskundigen voor wat betreft de specifieke risico's van paracetamol. De voorbereiding van het Besluit is derhalve niet zorgvuldig en in strijd met art. 3:2 Awb.
9. Het Besluit (de motivering daaronder begrepen) is inconsistent en onverenigbaar met het oordeel van alle andere (breed samengestelde panels van) deskundigen over de risico's van paracetamol en inhoudelijk onjuist wat betreft die risico's. De motivering van het Besluit is daarmee niet draagkrachtig. Zulks klemt te meer daar het College zelf niet over eigen deskundigheid op een aantal van deze specifieke deskundigheidsgebieden beschikt.
10. Het Besluit (de motivering daaronder begrepen) wijkt af van en is onverenigbaar met het oordeel van een panel van de meest vooraanstaande deskundigen ten aanzien van enkele van de specifieke risico's van paracetamol. Hieruit volgt dat het Besluit wat de beoordeling van de diverse risico's betreft inhoudelijk onjuist is en dat de motivering van het Besluit niet draagkrachtig is. Het vorenstaande klemt te meer daar niet gesteld of gebleken is dat het College bij het nemen van het Besluit zelf heeft beschikt over relevante specialistische deskundigheid.
11. Het risico op schade bij gebruik van paracetamol is blijkens het deskundigenrapport allesbehalve verwaarloosbaar. Het Besluit is derhalve in strijd met criterium b van art. 4 lid 2 Regeling Geneesmiddelenwet (Rgw) en de motivering is niet draagkrachtig.
12. Er zijn blijkens het deskundigenrapport aanwijzingen voor abnormaal gebruik. Het Besluit is derhalve in strijd met criterium c van art. 4.2 Rgw.
13. Het Besluit voldoet blijkens het deskundigenrapport niet aan criterium d ‘relatief geringe eenheden verpakkingen’.
14. De buitenverpakking van paracetamol bevattende geneesmiddelen die in AV zijn ingedeeld waarschuwt niet voor mogelijke risicovolle situaties die eerder in dit bezwaarschrift aan de orde zijn gekomen. De motivering is op dit punt misleidend en onjuist en het Besluit voldoet ook niet aan criterium e van 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 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 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 paracetamolbevattende geneesmiddelen luidde als volgt:

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

- Met paracetamol is gedurende langer dan 5 jaar ervaring opgedaan als geneesmiddel verkrijgbaar zonder recept.
- Er zijn geen aanwijzingen voor abnormaal gebruik.
- Er is een verwaarloosbaar risico.
- Paracetamol mag worden gebruikt tijdens de zwangerschap.
- Bijwerkingen komen weinig voor en zijn mild van karakter.
- Indicatiestelling (koorts en pijn) is duidelijk omschreven, goed afgebakend en goed herkenbaar voor de gebruiker.
- De inhoud van de verpakkingen is als volgt beperkt:  
voor *kinderen* in zetpillen en tabletten maximaal 10 stuks en in drank/suspensie in een equivalent volume; voor *volwassenen* maximaal 20 tabletten en maximaal 500 mg per tablet of maximaal 10 zetpillen met maximaal 1000 mg per zetpil. Dit vanwege het beoogde kortdurende gebruik.
- De verpakkingen en de bijsluiters zijn voldoende aangepast ten behoeve van de zelfzorg. De AV-status van paracetamolbevattende geneesmiddelen wordt geschikt geacht voor gebruik bij volwassenen en kinderen. 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 paracetamolbevattende geneesmiddelen 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 paracetamol 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, voedingsmiddelen 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 gebruiksbeperking 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 paracetamol 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

De goedgekeurde indicatie van paracetamol luidt: "Koorts en pijn bij griep, verkoudheid en na vaccinatie. Hoofdpijn, kiespijn, zenuwpijn, spit, spierpijn en menstratiepijn".

Paracetamol heeft zowel een analgetisch als een antipyretisch effect. Het heeft echter geen anti-inflammatoir effect. Het werkingsmechanisme van paracetamol is tot nu toe niet volledig opgehelderd. Het effect lijkt te berusten op remming van het enzym prostaglandinesynthetase, maar juist het ontbreken van een onstekingsremmend effect kan hierdoor niet worden verklaard.

Na orale toediening wordt paracetamol snel en bijna volledig geabsorbeerd. De maximale concentratie wordt na 30 minuten tot 2 uur bereikt. Dit is van belang voor een snelle pijnstilling.

Paracetamol wordt bij volwassenen in de lever geconjugeerd met glucuronzuur (ca. 60%), sulfaat (ca. 35%) en cysteïne (ca. 3%). Bij neonaten en kinderen tot 12 jaar is sulfaatconjugatie de overwegende eliminatieroute en vindt glucuronidering in mindere mate plaats dan bij volwassenen het geval is. De totale eliminatie bij kinderen is als gevolg van een verhoogde sulfatering echter globaal vergelijkbaar met die van volwassenen. Paracetamol wordt uitgescheiden met de urine.

De aanbevolen dosering voor volwassenen, adolescenten en kinderen varieert met de leeftijd en het lichaamsgewicht. Voor volwassenen bedraagt de maximale dagdosis 3000-4000 mg.

#### Art. 4.2 onder 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 paracetamol al langer dan vijf jaar als over the counter (OTC) middel op de Nederlandse markt verkrijgbaar is. Paracetamol is als geregistreerd geneesmiddel al bijna 40 jaar beschikbaar in het zelfzorgkanaal. Er is dus zeer ruime ervaring met niet-receptplichtig paracetamol 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.

Allereerst merkt het College met betrekking tot het normaal gebruik van paracetamolbevattende producten het volgende op. Gebruik overeenkomstig het gebruiksvoorschrift houdt in het geval van paracetamol in:

- De geadviseerde dosis wordt gebruikt en deze wordt niet overschreden.
- Het toedieningsinterval (minimaal 4 uur) wordt in acht genomen.
- Bij inname wordt voldoende water gedronken.
- De geadviseerde therapieduur van 14 dagen wordt niet overschreden zonder dat er eerst overleg met een arts is geweest.
- De patiënt is niet overgevoelig voor paracetamol.
- Als de patiënt lijdt aan chronisch alcoholisme wordt de maximale dosis van 2 gram paracetamol per dag niet overschreden.
- Als de patiënt lijdt aan nierinsufficiëntie of leverinsufficiëntie dient de patiënt vóór inname te overleggen met een arts.
- Als de patiënt tevens andere geneesmiddelen gebruikt of kortgeleden heeft gebruikt, dient de patiënt voor inname te overleggen met een arts of apotheker.

#### *Indicaties en contra-indicaties*

Er is één groep patiënten die het product niet mag gebruiken en die ook vermeld staat in rubriek 4.3 van de SmPC onder contra-indicaties. Het gaat om patiënten met een overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.. Deze contra-indicatie mag bij patiënten als bekend verondersteld worden: patiënten zullen zich bewust zijn van de risico's bij deze contra-indicatie. Het College is dan ook van mening dat met betrekking tot de contra-indicaties er sprake is van een relatief zeer laag risico.

#### *Waarschuwingen en voorzorgen*

Paracetamol dient bij patiënten met het Gilbert-syndroom (een erfelijke vorm van verhoogde gevoeligheid voor geelzucht) en bij pasgeborenen met voorzichtigheid te worden toegediend: het kan in sommige gevallen (voorbijgaand) geelzucht veroorzaken. Daarnaast bestaat er bij overdosering van paracetamol een verhoogd risico op levertoxiciteit bij ouderen en kleine kinderen, bij patiënten met leveraandoeningen, bij chronisch alcoholisme, bij chronische ondervoeding, en bij patiënten die enzyminducerende middelen gebruiken. Zeer hoge overdosering kan in dergelijke gevallen fataal zijn. Alhoewel er door CBD en FaCo is gesuggereerd dat dosisaanpassing noodzakelijk zou zijn bij patiënten op hoge leeftijd in verband met een veronderstelde, afgenomen metabolisatiesnelheid van paracetamol is hiervoor geen bewijs te vinden. Deze informatie staat dan ook terecht niet vermeld in de SmPC en de bijsluitertekst. Er wordt weliswaar aangeraden voorzichtigheid te betrachten in geval van patiënten met een verminderde leverfunctie en/of nierfunctie, maar gebruik bij deze groep van patiënten is niet gecontraïndiceerd.

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

In de Lareb-database werden door het College geen meldingen aangetroffen van gevallen van nadelige effecten op de ongeboren vrucht bij het gebruik van paracetamol tijdens de zwangerschap. In de meest recente Periodic Safety Update Report (PSUR) van het innovator-product Panadol werd een beperkt aantal congenitale afwijkingen gemeld, maar daarbij was sprake van gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen en waren bovendien de meeste gevallen niet medisch geverifieerd. In het licht van het enorme gebruik van het middel (patient exposure) is het aantal meldingen van nadelige effecten op de ongeboren vrucht, zeker ook gezien hun onzekere causaliteit, te verwaarlozen. Verdere epidemiologische gegevens betreffende het gebruik van orale therapeutische doses paracetamol tonen aan dat er geen ongewenste effecten op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/pasgeborene optreden; paracetamol kan dus in therapeutische doseringen tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Ten aanzien van het gebruik van paracetamol bij borstvoeding merkt het College op dat paracetamol in kleine hoeveelheden wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn bij het College geen bronnen bekend die ongewenste effecten hebben gemeld bij kinderen die borstvoeding kregen. Paracetamol kan kortdurend in normale therapeutische doseringen worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven. Er zijn geen publicaties bekend over de gevolgen van langdurig gebruik tijdens de borstvoeding.

Deze informatie is op een adequate wijze beschikbaar voor de gebruiker via de productinformatie en biedt voldoende bescherming tegen verkeerd gebruik in de zelfzorg situatie. Het College is 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 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, waaronder kinderen, 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. Een aanpassing van de SmPC werd dan ook niet nodig geacht.

### *Interacties*

Er zijn slechts enkele interacties bekend. De volgende interacties zijn relevant :

- Bij chronisch alcoholmisbruik en gebruik van stoffen die leverenzymen induceren, zoals barbituraten, kan een overdosering met paracetamol ernstiger verlopen door verhoogde en versnelde vorming van de toxische paracetamol metaboliet. Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen bij gelijktijdige inname met enzyminducerende middelen (zie rubriek 4.9).
- Paracetamol kan de halfwaardetijd van chlooramfenicol aanzienlijk doen toenemen. Het College merkt ten aanzien van deze interactie op dat de SmPC's weliswaar deze waarschuwing nog vermelden, maar dat de relevantie daarvan is komen te vervallen. De reden daarvoor is dat er in Nederland niet systemisch, toegediende chlooramfenicol bevattende geneesmiddelen zijn geregistreerd.
- Er zijn enkele gevallen gerapporteerd over een mogelijke interactie tussen paracetamol en coumarinederivaten.
- Bij gelijktijdig, chronisch gebruik van paracetamol en zidovudine komt neutropenie vaker voor, vermoedelijk door een verminderd metabolisme van zidovudine. Daarom dient paracetamol samen met zidovudine alleen op medisch advies te worden toegediend.

Andere meldingen van interacties die naar voren zijn gekomen uit de Lareb-database zijn een enkele melding van leverschade bij kinderen na combinatie met topiramaat en valproïnezuur, waarbij de rol van paracetamol ondergeschikt was. Daarnaast is tweemaal een mogelijke interactie met acenocoumarol gemeld, waarbij de INR steeg (verlengde bloedingstijd). Deze laatste interactie is aanleiding om hiervoor te waarschuwen in de SmPC hetgeen reeds is aangepast in de meest recente SmPC's.

Het College is van mening dat met de waarschuwingen het risico voldoende wordt beperkt.

### *Bijwerkingen*

In geval van paracetamol zijn bij normaal gebruik de volgende (zeer) zeldzame bijwerkingen bekend:

- Allergische reacties, voornamelijk exantheem, urticaria en koorts. Frequentiegegevens uit studies zijn hiervan echter niet bekend. Waar in SmPC's frequenties vermeld staan, is dat 'zeer zelden' of in geïsoleerde gevallen (dat wil zeggen in 1 op de 10.000 gevallen of minder). Deze bijwerkingen zijn niet ernstig.
- Trombocytopenische purpura en hemolytische anemie. Deze bijwerkingen komen zelden voor (< 1:1000), maar kunnen wel ernstig zijn.

Indien er sprake is van onjuist (meestal chronisch) gebruik worden de volgende bijwerkingen genoemd:

- Zelden (< 1:1000): agranulocytose (na langdurig gebruik).
- Een enkele maal interstitiële nefritis na zeer langdurig gebruik van hoge doses.
- Hoeveelheden van 6 gram paracetamol ineens kunnen leverbeschadiging geven; nog grotere hoeveelheden veroorzaken irreversibele levernecrose.
- Leverbeschadiging na chronisch gebruik van 3-4 gram paracetamol per dag is gerapporteerd.

Deze bijwerkingen bij onjuist gebruik kunnen alle als ernstig worden gekwalificeerd. Onder 'ernstige bijwerking' wordt volgens internationale afspraken elk ongewenst medisch voorval verstaan dat de dood tot gevolg heeft, levensbedreigend is, ziekenhuisopname of verlenging van opname noodzakelijk maakt, tot blijvende of ernstige invaliditeit of arbeidsongeschiktheid leidt, ofwel een aangeboren afwijking of een geboortefwijking betreft.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use.

De informatie in de SmPC wordt bevestigd door verschillende andere bronnen (LAREB, Farmacotherapeutisch Kompas, EudraVigilance, PSUR's, Martindale<sup>2</sup>).

Er zijn geen bijwerkingen beschreven die 'zeer vaak', 'vaak' of 'soms' voorkomen bij normaal gebruik van paracetamol. Er is alleen sprake van bijwerkingen die 'zelden', 'zeer zelden' of 'incidenteel' voorkomen of waarvan de frequentie onbekend is. In dit laatste geval is een zeer lage frequentie aannemelijk. Het Farmacotherapeutisch Kompas (FTK) merkt ten aanzien van de bijwerkingen van paracetamol voorts op dat in therapeutische dosering weinig bijwerkingen optreden. In de Lareb-database zijn in totaal 192 meldingen met betrekking tot bijwerkingen bij normaal gebruik van paracetamol in Nederland bekend. Over de periode 2004 tot en met 2008 zijn 65 meldingen gedaan bij Lareb met betrekking tot het middel paracetamol (combinatieproducten met paracetamol zijn niet meegerekend). In 14 gevallen betroffen dat meldingen bij kinderen of adolescenten. Van deze 65 meldingen waren er 29 ernstig van aard. Van deze 29 ernstige meldingen ging het in 4 gevallen om ernstige gegeneraliseerde overgevoeligheidsreacties zoals anafylaxie en in 4 andere gevallen om ernstige huidreacties. Verder betrof het meldingen van bekende bijwerkingen die reeds staan vermeld in de SmPC's of betrof het meldingen waarbij sprake was van gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen zodat er geen causaal verband kon worden gelegd met het gebruik van paracetamol.

Ten aanzien van de bovengenoemde onvoorspelbare maar soms ernstige meestal 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.

Concluderend kan worden gesteld dat op grond van het bijwerkingenprofiel paracetamol een relatief zeer laag risico kent bij gebruik volgens de voorschriften.

#### *Rijvaardigheid*

Er zijn geen aanwijzingen dat paracetamol-bevattende producten invloed hebben op de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te gebruiken.

Het ICADTS (International Council on Alcohol, Drugs and Traffic Safety), die stoffen classificeert op basis van gegevens uit België, Frankrijk en Spanje,<sup>3</sup> maakt geen melding over paracetamol. Ook het BIVV (Belgisch Instituut voor VerkeersVeiligheid)<sup>4</sup> en de KNMP/WINap (wetenschappelijk instituut Nederlandse apothekers) vermelden niets over paracetamol. 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.

Combinatiepreparaten van paracetamol met codeïne zijn door het ICADTS vermeld en ingedeeld in categorie I omdat codeïne een sederend en versuffend effect heeft. Alle geneesmiddelen die de combinatie van paracetamol en codeïne bevatten hebben echter de UR-status en komen niet in aanmerking als niet-receptplichtig product. Op basis van het voorgaande concludeert het College dat er geen invloed op de 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 paracetamol zijn al meer dan 40 jaar beschikbaar in het zelfzorgkanaal zonder problemen. Bij normaal gebruik is er geen vergroot risico voor specifieke patiëntengroepen. De SmPC vermeldt dat er in het geval van paracetamoloverdosering een verhoogd risico op levertoxiciteit bestaat bij ouderen, kleine kinderen, patiënten met leveraandoeningen, bij chronisch alcoholisme, bij chronische ondervoeding, en bij patiënten die enzyminducerende middelen gebruiken. Er wordt aangeraden voorzichtigheid te betrachten in geval van patiënten met een verminderde leverfunctie en/of nierfunctie. Paracetamol kan

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

<sup>3</sup> ICADTS; Categorizing system for medicinal drugs affecting driving performance (List version, June 26th, 2006).

<sup>4</sup> Belgisch instituut voor de verkeersveiligheid. Invloed van geneesmiddelen op de rijvaardigheid. April 1999.

in normale therapeutische doseringen tijdens de zwangerschap en kortdurend door vrouwen die borstvoeding geven worden gebruikt. Er zijn geen bijwerkingen beschreven die 'zeer vaak', 'vaak' of 'soms' voorkomen bij normaal gebruik van paracetamol. Er zijn slechts enkele relevante interacties bekend en deze staan vermeld in de SmPC en de bijsluiters. Paracetamol kan derhalve met vrijwel alle middelen samen worden gebruikt. Voorts heeft paracetamol geen invloed 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 bijsluiters. De conclusie is dan ook dat de risico's verbonden aan het gebruik van paracetamol door de genomen maatregelen en de voor de patiënt beschikbare informatie op verpakking en bijsluiters 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 onder c Rgw

Met betrekking tot het criterium onder c dat er geen aanwijzingen mogen zijn voor abnormaal gebruik geldt het volgende.

Misbruik in het geval van paracetamol komt voor bij zelfmoord(pogingen) en de gevolgen daarvan zijn ernstig; ze kunnen een fatale afloop hebben. Misbruik in de zin van 'verslavingsproblematiek', of misbruik om in een soort roes te komen komt met paracetamol niet voor.

Uit gegevens van de PSUR betreffende Panadol (= innovatorproduct van paracetamol) over de periode van 1 januari 2003 tot 31 december 2007 blijkt dat er 529 gevallen zijn gemeld waarbij sprake was van een opzettelijke overdosering van dit middel en 432 gevallen waarbij sprake was van een accidentele overdosering. Alhoewel deze getallen absoluut gezien aan de hoge kant zijn, moeten deze wel worden gerelateerd aan het brede gebruik dat hieraan ten grondslag ligt. Bij aanneming van een gemiddelde consumptie van 30 tabletten per volwassene per jaar en 10 zetpillen per individu per jaar betreft de populatie die is blootgesteld aan Panadol 823 miljoen volwassenen en 100 miljoen kinderen. In dat licht bezien is dus zeker geen sprake van misbruik op grote schaal.

In de Lareb-database<sup>5</sup> werden in de periode 2004-2008 in Nederland 2 ernstige gevallen van intentionele overdosering bij volwassenen gedurende deze periode gemeld; in één van deze gevallen betrof het een jongvolwassen man die meerdere geneesmiddelen in overdosis had ingenomen waaronder 26 tabletten van paracetamol (= 13 gram). Er werden geen leverproblemen gemeld. De tweede melding betrof een volwassen vrouw die 60 tabletten paracetamol had ingenomen en waarbij wel abnormale leverfunctiewaarden werden gevonden.

Voorts wijst het College op 4 ernstige meldingen van accidentele overdosering.<sup>6</sup> Dit artikel beschrijft acute leverinsufficiëntie bij jonge kinderen door chronische accidentele overdosering van paracetamol. Wellicht ten overvloede wordt opgemerkt dat de SmPC's van paracetamolbevattende producten die specifiek voor kinderen bedoeld zijn, de toediening van paracetamol gedurende meer dan 2 dagen bij kinderen tot 4 jaar ontraden.

Verder worden in diverse nationale en internationale bronnen – de wetenschappelijke database Pubmed, de Martindale<sup>7</sup> en het Trimbos Instituut – geen meldingen van misbruik van paracetamol gedaan.

In Nederland zijn er slechts enkele gevallen van misbruik gemeld in de periode 2004-2008, echter, het aantal ernstige complicaties dat daaruit voortvloeide is bijzonder laag. Gezien het enorme gebruik van paracetamol in de Nederlandse samenleving (alleen al op recept heeft paracetamol ruim 300.000 gebruikers<sup>8</sup>, die het product waarschijnlijk chronisch gebruiken) acht het College het onjuist om in het algemeen te spreken van 'aanwijzingen van abnormaal gebruik'. De enkele gedane meldingen op het zeer grote totaal aantal gebruikers van paracetamol zijn hiervoor naar het oordeel van het College volstrekt onvoldoende. De gegevens uit de PSUR van Panadol ondersteunen deze conclusie.

<sup>5</sup> Lareb, Nationale Bijwerkingen database.

<sup>6</sup> P. Hamelers-Snijders, M. Hoogeveen, J.A. Smeitink, C. Kramers, J.M. Draaisma; Risk of acute hepatic insufficiency in children due to chronic accidental overdose of paracetamol (acetaminophen); Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2007; 151:897-900.

<sup>7</sup> Sweetman SC (ed), Martindale: The Complete Drug Reference 36 [online], London: Pharmaceutical Press, <http://www.medicinescomplete.com/>.

<sup>8</sup> GIP-databank.

#### Art. 4.2 onder d Rgw

Met betrekking tot het criterium onder d dat het aantal eenheden per verpakking relatief gering moet zijn, merkt het College het volgende op. De verpakkingsgrootte is in het geval van *volwassenen* beperkt tot maximaal 20 tabletten met de sterkte 500 mg/tablet (of maximaal 10 zetpillen à 1000 mg) en is derhalve uitsluitend bedoeld voor kortdurend gebruik. Bij *kinderen* wordt gemaximaliseerd op 10 stuks (zowel orale toedieningsvormen als zetpillen en bovendien in lagere sterktes). Deze nadere voorwaarden zijn reeds opgenomen in de AV-lijst.

#### Art. 4.2 onder 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 dat paracetamol niet gebruikt mag worden bij overgevoeligheid voor paracetamol of één van de bestanddelen/hulpstoffen. Bovendien wordt in de bijsluiter gewaarschuwd voor situaties waarin sprake is van lever- en nierfunctiestoornissen en wordt langdurig of veelvuldig gebruik ontraden. Verder worden aanwijzingen gegeven in geval van situaties van zwangerschap en borstvoeding. Tot slot worden de eventuele bijwerkingen genoemd. Daarmee bevatten de bijsluiters voldoende informatie voor een veilig en verantwoord gebruik als zelfzorgmiddel.

De verpakkingen van paracetamolbevattende 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 vóór 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 bezien, is het College na heroverweging van oordeel dat aan de in het bestreden Besluit genoemde paracetamolbevattende 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 3a, 3b en 4**

Naar aanleiding van het bezwaar dat het Besluit niet draagkrachtig is gemotiveerd (bezwaargrond 3a en 3b) 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 paracetamol (en hoe die te beperken) en dat derhalve extra en expliciete (persoonlijke) informatie dan wel waarschuwingen voor dit product niet noodzakelijk zijn. Mocht een patiënt aanvullende informatie van drogist of apotheker wensen, dan kan de patiënt zich, uitgaande van de eigen verantwoordelijkheid, alsnog tot hen wenden.

#### **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 paracetamol 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 paracetamol zodanig overzichtelijk en inzichtelijk en de bijsluiter bijgevolg zodanig duidelijk dat een toekenning van de AV-status ook uit dien hoofde geen enkel bezwaar bestaat.

#### **Bezwaargrond 8 tot en met 12**

Naar aanleiding van het bezwaar dat het College ten onrechte geen kennis heeft genomen van en/of onderzoek heeft gedaan naar de opvattingen over het risico van paracetamolbevattende geneesmiddelen van (panels van) deskundigen (bezwaargrond 8) 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 paracetamol is een zoekactie uitgevoerd bij een aantal medische zoekmachines (o.a. Pubmed), dit om een overzicht te krijgen van alle gemelde bijwerkingen sinds 1974, zijn standaardwerken gebruikt (o.a. Martindale), zijn verschillende databases met bijwerkingen geconsulteerd (o.a. Lareb, EudraVigilance), zijn de door de verschillende firma's overgelegde dossiers (met inbegrip van de PSUR's) bestudeerd, en is de SmPC gebruikt. De literatuur die gevonden is met de zoekmachines is *peer reviewed* en wordt in zijn algemeenheid als betrouwbaar en robuust beschouwd.

Ten aanzien van het Witboek van de Expert Meeting Indeling Zelfzorggeneesmiddelen, waarnaar CBD en FaCo in bezwaargrond 9 verwijzen, merkt het College het volgende op.

Het Witboek van de Expert Meeting Indeling Zelfzorggeneesmiddelen (januari 2006) stelt onder meer dat zelfzorggeneesmiddelen met paracetamol niet volledig AV zouden moeten worden maar UAD moeten blijven. 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?

De Expert Meeting Indeling Zelfzorggeneesmiddelen was van mening 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 berusten op art. 4.2 Rgw. 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 uitgangspunten van de werkgroep "Pijnstillers" kunnen daarnaast om de volgende redenen ter discussie worden gesteld. De werkgroep stelt vast dat er geen onderzoek bekend is van de (financiële) gevolgen van de introductie van de AV-status. Toch concludeert de werkgroep dat voor een aantal subgroepen van patiënten gebruik van paracetamol problemen oproept, die zullen toenemen bij vrije verkoop van zelfzorggeneesmiddelen. Sinds de uitgave van het "Witboek" in januari 2006 zijn bijna vier jaren verstreken en nog altijd is voor de conclusies van de werkgroep geen onderbouwing gepresenteerd. Voorts is de werkgroep van mening dat het enige voordeel van AV-status zou kunnen zijn, dat op plaatsen op het platteland waar zich geen drogisterijen en apotheken bevinden, zelfzorggeneesmiddelen gekocht kunnen worden. De werkgroep is echter van oordeel dat op voorhand aangenomen moet worden dat de situatie er door vrije verkoop slechter op wordt. Ook deze uitspraak van de werkgroep wordt niet door feiten ondersteund. De werkgroep is voorts van mening dat het percentage 'probleempatiënten' zal toenemen. Niet duidelijk is hoe de werkgroep tot dit standpunt gekomen is.

Naar het oordeel van het College mist de stelling van de Expert Meeting dat de vrije verkoop van paracetamol het beeld dat de consument van paracetamol heeft zal veranderen elke onderbouwing. Dit geldt ook voor de stelling dat met het introduceren van de AV-status de consument de toegang tot en het recht op informatie wordt ontzegd en voor de suggestie dat indeling in de vrije verkoop ertoe zou kunnen leiden dat drogisterijen in de toekomst niet langer bereid zijn om de opleiding van hun personeel te financieren. Deze laatste stelling is overigens naar de mening van het College opvallend, gelet op het feit dat CBD en FaCo naar eigen zeggen beide bij hun werkzaamheden het belang van de volksgezondheid voorop stellen en uit dien hoofde te allen tijde bereid zouden moeten zijn voldoende energie en geld te steken in de opleiding van hun personeel. Ook ontbreekt in het "Witboek" de noodzakelijke onderbouwing voor een groot aantal argumenten voor de stelling dat

paracetamol de UAD-status zou moeten krijgen. Aan deze stelling liggen naar de mening van het College slechts onbewezen aannames ten grondslag.

De werkgroep geeft verder een opsomming van situaties waarin zich problemen met paracetamol voordoen (zoals opzettelijk misbruik van paracetamol en chronisch gebruik als in het geval van geneesmiddelafhankelijke hoofdpijn). Het is twijfelachtig of afschaffing van de AV-status voor paracetamol deze vormen van onjuist gebruik van paracetamol kan verminderen of elimineren, gelet op het feit dat bij de drogist verpakkingen tot 100 stuks verkrijgbaar zijn.

Tenslotte merkt het College op dat in het "Witboek" slechts in algemene bewoordingen over paracetamol, NSAID's en acetylsalicylzuur wordt gesproken. Onvoldoende wordt stilgestaan bij de verschillen tussen de diverse geneesmiddelen in de groep van pijnstillers. Eveneens wordt geen aandacht geschonken aan de grootte van de beschikbare verpakkingen. Korthedshalve wordt door de werkgroep geconcludeerd dat de argumenten voor de afwijzing van de AV-status van paracetamol in versterkte mate zouden gelden voor de NSAIDs en acetylsalicylzuur.

Kortom, het "Witboek" bevat blijkens het voorgaande een groot aantal stellingen, standpunten en aannames, die niet of nauwelijks onderbouwd worden.

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.

Met betrekking tot de door CBD en FaCo in bezwaargrond 9 genoemde opvattingen van het Leidse SIR-Instituut ten aanzien van paracetamol, overweegt het College als volgt.

Het College is het met de auteurs van het SIR-Instituut eens, dat paracetamol nauwelijks acute bijwerkingen heeft, wanneer men zich houdt aan de aanbevolen dosering. Het is bekend dat bij een relatief kleine overdosering (eenmalig meer dan 12 tabletten of 6 gram paracetamol) meestal reversibele leverbeschadiging kan optreden. Deze opmerking wordt echter in één lijn gemaakt met de informatie dat er jaarlijks ongeveer 1500 meldingen van intoxicaties door paracetamol gedaan worden bij het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum. Deze formulering wekt de indruk dat het bij al deze gevallen ging om inname van uitsluitend een kleine overdosering paracetamol. Dit is zeker niet juist en bovendien is nagelaten mee te nemen of er niet tevens sprake was van bijkomende complicerende factoren zoals gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen of met alcohol. Helaas gaan de auteurs daar niet op in.

De auteurs merken op dat het aantal overdoseringen met middelen die zonder recept verkrijgbaar zijn, zoals pijnstillers, de laatste jaren is toegenomen en dat de Algemene Verkoop deze trend waarschijnlijk zal versterken. De mening van de auteurs, dat de vrije verkrijgbaarheid van paracetamol het aantal gevallen van overdosering zal vergroten, is echter niet onderbouwd.

De auteurs waarschuwen tegen onjuist gebruik van paracetamol. Deze waarschuwingen (zoals voor combinatie met alcohol, chronisch gebruik met risico op nieraandoeningen) staan reeds vermeld in de de SmPC en de bijsluiter.

De auteurs herhalen nogmaals, dat het aannemelijk is dat door de verruiming van de beschikbaarheid van paracetamol de consumptie ervan verder zal toenemen, echter deze stelling wordt wederom niet nader onderbouwd.

Zoals de auteurs van het "Witboek" ook al hebben opgemerkt, stellen ook de auteurs van het SIR-Instituut dat van het volledig vrijgeven van geneesmiddelen een ongewenst medicaliserend effect zal uitgaan. De auteurs stellen dat de geschiedenis leert dat het vergroten van de beschikbaarheid van geneesmiddelen altijd heeft geleid tot een toename van de consumptie, doch onderbouwen dit niet met feiten en aantallen.

Ten aanzien van het oordeel van de auteurs van het SIR-Instituut kan geconcludeerd worden dat de feitelijke onderbouwing van stellingen en aannames ontbreekt. Mede in aanmerking genomen de herbeoordeling van de afleverstatus van paracetamolbevattende producten in het voorgaande, brengt deze publicatie dan ook geen wijziging in het oordeel van het College dat sprake is van een verwaarloosbaar risico.

Ten aanzien van bezwaargrond 10 tot en met 12 merkt het College het volgende op. Het College onderschrijft, zoals uit het voorgaande blijkt, de conclusie dat éénmalig of herhaaldelijk of chronisch

overmatig gebruik van paracetamol aanleiding kan geven tot toxische reacties. Bij gebruik overeenkomstig het voorschrift zijn dergelijke reacties echter niet bekend.

Onder randnummer 89 van het bezwaarschrift is gemeld dat in de literatuur kinderen beschreven zijn met leverinsufficiëntie die gedurende meerdere dagen ogenschijnlijk normale therapeutische doses paracetamol ingenomen hadden. Enige onderbouwing van deze stelling ontbreekt evenwel. In dit kader merkt het College overigens op dat het door CBD en FaCo geciteerde artikel van Hameleers en Sniijders gaat over 'risk of acute hepatic insufficiency in children due to chronic accidental overdose of paracetamol (acetaminophen)' en derhalve abnormaal gebruik van paracetamol betreft. Een beroep op dit artikel in dit verband kan dan ook geen doel treffen.

Onder randnummer 93 wordt aangegeven, dat overmatig geneesmiddelengebruik veruit de belangrijkste risicofactor blijkt te zijn voor het optreden van chronisch frequente hoofdpijn. Ook in dit geval is sprake van onjuist gebruik, zodat niet zonder meer kan worden vastgesteld dat bij het gebruik van paracetamol het risico op schade verwaarloosbaar is.

Het College is derhalve van oordeel dat de bezwaren voor wat betreft bezwaargronden 8 tot en met 12 ongegrond zijn.

#### Bezwaargrond 13

Ten aanzien van de stelling van CBD en FaCo in bezwaargrond 13 dat het aantal eenheden van 20 tabletten per verpakking in de AV te groot is merkt het College het volgende op. CBD en FaCo wijzen erop dat een eenmalige inname van 12 tabletten van 500 mg reeds tot leverbeschadiging kan leiden en dat al sprake is van een acute intoxicatie indien binnen 8 uur meer dan 8 tabletten van 500 mg worden genomen. Deze en vergelijkbare voorbeelden hebben betrekking op abnormaal gebruik, te weten gebruik niet overeenkomstig de gebruiksvoorschriften. Dergelijk abnormaal gebruik kan ook plaatsvinden nadat paracetamol door een drogist of apotheker ter hand is gesteld in verpakkingen die veel groter kunnen zijn dan de 20 stuks in geval van de AV-status. Om deze reden is deze bezwaargrond ongegrond.

#### Bezwaargrond 14

In bezwaargrond 14 stellen CBD en FaCo dat niet voldaan is aan criterium e van art. 4.2 Rgw, omdat de buitenverpakking van paracetamolbevattende producten niet waarschuwt voor mogelijke risicovolle situaties, meer in het bijzonder het feit dat langdurig gebruik wordt ontraden, dat er gewaarschuwd moet worden voor de noodzaak de dagdosering te verlagen bij chronisch alcoholisme en voor het feit dat het in eenmaal innemen van enkele keren de dagdosis de lever zeer ernstig kan aantasten. Ook moet de verpakking volgens CBD en FaCo waarschuwen voor gebruik tijdens zwangerschap en het geven van borstvoeding.

Deze stelling treft geen doel. In dat verband verwijst het College 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.

Ten aanzien van de vermeende noodzaak om over de door CBD en FaCo genoemde bijzondere waarschuwingen op de buitenverpakking waarschuwingen op te nemen merkt het College het volgende op. De waarschuwingen voor de schadelijkheid van een éénmalige hoge dosis van 6 gram of meer en ten aanzien van chronisch gebruik verwijzen naar abnormaal gebruik en behoeven daarom naar de mening van het College geen vermelding op de verpakking. Een specifiek doseringsadvies voor patiënten met chronisch alcoholisme evenmin, gelet op de bijzondere aard en de frequentie van deze aandoening. De verwijzing naar de bijsluiter luidende "Voor gebruik de bijsluiter lezen" is in dit verband belangrijk en naar de mening van het College afdoende. Het is de bedoeling dat de patiënt (en juist die van onderkende risicogroepen) goed op de hoogte blijft van de inhoud van de bijsluiter, aangezien deze kan zijn veranderd. Bovendien kunnen risico's in de bijsluiter veel beter en uitgebreider worden uitgelegd. Een waarschuwing voor gebruik tijdens de zwangerschap en de borstvoeding wordt door het College eveneens niet nodig geacht, wel wordt in de bijsluiter aangeraden ingeval van zwangerschap of tijdens het geven van borstvoeding eerst een arts te raadplegen zoals dat voor alle geneesmiddelen gebruikelijk is. Deze vermelding in de bijsluiter en de verwijzing daarnaar op de verpakking is naar de mening van het College afdoende. Daar komt bij dat patiënten ingeval van zwangerschap in de meeste gevallen al extra informatie krijgen van hun arts.

### *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 paracetamol 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 3a, 3b, 4, 5 en 8 tot en met 14 in zoverre ongegrond is. Het bestreden Besluit kan in zoverre dan ook gehandhaafd blijven, zij het met een uitvoeriger, beter beschreven en daadkrachtige, 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, 3a, 3b, 6, 7, 8, 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 paracetamol 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, 3a, 3b, 6, 7, 8, 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.

#### *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. CBD en FaCo hebben in het kader van de bezwaarprocedure deskundigenrapporten overgelegd. De desbetreffende deskundigen hebben tijdens de hoorzitting van 16 april 2009 eveneens uitvoerig de gelegenheid gehad hun opvattingen toe te lichten. De tijdens de hoorzitting aanwezige leden van het College hebben met de daar aanwezige deskundigen over de inhoud van hun opvattingen gesproken. Het College heeft dit alles 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 CBD en FaCo ontvankelijk in hun bezwaren tegen de in tabel 2 genoemde besluiten, behalve ten aanzien van het besluit waar het product met RVG-nummer 21914=57800 in de AV-categorie is ingedeeld. Ten aanzien van dat besluit verklaart het College CBD en FaCo niet-ontvankelijk in hun bezwaar. Het College verklaart CBD en FaCo voorts niet-ontvankelijk in hun bezwaren tegen de in tabel 3 genoemde besluiten, met uitzondering van de besluiten ten aanzien van de volgende producten (RVG-nummers):

14976=55048  
103681  
103682  
19090  
19091  
19092  
20277=19090  
20278=19091  
20278=19092  
27419=22878  
28053=52239  
28392=53182  
28650=24204  
28663=53054  
28811=55013  
28812=53182.

Het College verklaart de bezwaren van CBD en FaCo tegen de in tabel 2 en 3 genoemde besluiten, ten aanzien waarvan CBD en FaCo in hun bezwaren ontvankelijk zijn, gegrond voor zover in de bezwaargronden 1, 3a, 3b, 6, 7, 8, 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 paracetamolbevattende 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.