

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

Tabel 1

RVG 52988	Cyclizine HCl CF 50 mg, tabletten
RVG 17681=52988	Kruidvat Reistabletten, tabletten 50 mg
RVG 20654=52988	Tabletten tegen reisziekte, misselijkheid en braken Cyclizine HCl 50 mg, tabletten
RVG 25165=52988	Trekpleister Cyclizine HCl Reistabletten, tabletten 50 mg
RVG 26861=52988	Tabletten tegen reisziekte, misselijkheid en braken Cyclizine HCl 50 mg, tabletten
RVG 28463=52988	Tabletten tegen reisziekte, misselijkheid en braken Cyclizine HCl 50 mg, tabletten
RVG 28976=52988	Tabletten tegen reisziekte, misselijkheid en braken Cyclizine HCl 50 mg, tabletten
RVG 28977=52988	Tabletten tegen reisziekte, misselijkheid en braken Cyclizine HCl 50 mg HTP Huismerk, tabletten

### Procedure

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

Tabel 2

RVG-nummer	Datum besluit	Datum pro forma bezwaar
17681=52988	1-10-2007	12-11-2007
25165=52988	1-10-2007	23-10-2007

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

Tabel 3

RVG-nummer	Datum besluit
52988	27-1-2009
20654=52988	29-1-2009
26861=52988	2-2-2009
28463=52988	29-1-2009
28976=52988	28-1-2009
28977=52988	28-1-2009

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

- Apotex Nederland B.V. te Leiden;
- Bond van generieke geneesmiddelen Nederland (Bogin) te Den Haag;
- Centraal Bureau Levensmiddelenhandel te Leidschendam;

- Koninklijke Nederlandse Drogisten Bond te Woerden;
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) te Den Haag;
- MAE Holding B.V. te Lisse;
- Nprofarm B.V. te Huizen.

De hoorzitting heeft plaatsgevonden op 15 april 2009 te Den Haag. Tijdens deze hoorzitting zijn ook derdenbelanghebbenden 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 2 juli 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 2 juli 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 cyclizinebevattende producten genomen in de periode van 1 oktober 2007 tot en met 2 februari 2009. Deze indelingsbesluiten zijn door toezending bekendgemaakt aan de betrokken registratiehouders. Derdebelanghebbenden zijn van de besluiten op de hoogte gesteld door middel van publicatie van de besluiten op de website van het College.

Het College is van oordeel dat CBD en FaCo tijdig (pro forma) bezwaar hebben gemaakt tegen de in tabel 2 genoemde besluiten. CBD en FaCo hebben ten aanzien van deze besluiten binnen zes weken na de publicatie 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. Met betrekking tot deze bezwaren concludeert het College dat evenmin sprake is van overschrijding van de in art. 6:7 Algemene wet bestuursrecht (Awb) genoemde termijn van zes weken. CBD en FaCo hebben binnen deze termijn bezwaar gemaakt tegen de in tabel 3 genoemde besluiten.

### *Belanghebbendheid*

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

## **Bezwaren**

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

1. Het Besluit bevat geen motivering.
2. Het Besluit is niet zorgvuldig voorbereid (art. 3:2 Awb).
3. De (achteraf aangeleverde) motivering van het bestreden Besluit is niet draagkrachtig.
4. Bij de totstandkoming van het Besluit is het criterium 'verwaarloosbaar risico' niet daadwerkelijk toegepast.
5. Het Besluit is tot stand gekomen op basis van toetsing aan de klinische baten-risico balans en de bekendheid van het actieve bestanddeel en is daarmee in strijd met de wet.
6. De door het College meegewogen uitgangspunten zijn feitelijk onjuist en/of niet dan wel onvoldoende onderbouwd. Dit levert een motiveringsgebrek op.
7. Niet is gebleken welke invulling het College aan het criterium 'verwaarloosbaar risico' heeft gegeven noch op welke wijze het College dit criterium concreet heeft gehanteerd. Dit leidt tot een motiveringsgebrek, schending van het verbod op willekeur en het rechtszekerheidsbeginsel.
8. Uit het Besluit (de motivering daaronder begrepen) blijkt niet dat het College onderzoek heeft gedaan naar, dan wel kennis heeft genomen van de opvattingen over het risico van cyclizine van andere Nederlandse wetenschappelijke instellingen op het vlak van de volksgezondheid in Nederland, van andere nationale (panels van)

deskundigen en van de meest vooraanstaande nationale deskundigen over de risico's van cyclizine en op het vlak van de invloed van geneesmiddelen op het reactievermogen. Dat had het College echter wel moeten doen. De voorbereiding van het Besluit is daarom niet zorgvuldig.

9. Het Besluit is inconsistent en onverenigbaar met het oordeel van gerenommeerde Nederlandse wetenschappelijke instellingen op het vlak van de volksgezondheid van Nederland en van andere nationale (panels van) deskundigen over de risico's van cyclizine én inhoudelijk onjuist wat betreft die risico's. De motivering van het Besluit is daarmee niet draagkrachtig. Zulks klemt temeer daar het College zelf niet over specifieke deskundigheid op dit gebied beschikt.
10. Het Besluit (de motivering daaronder begrepen) is onverenigbaar met het oordeel van de meest vooraanstaande nationale deskundigen op het vlak van de invloed van cyclizinebevattende geneesmiddelen op het reactievermogen en op dit punt overigens ook inhoudelijk onjuist. De motivering van het Besluit is daarmee niet draagkrachtig. Zulks klemt te meer omdat daar het College zelf niet over specifieke deskundigheid op dit gebied beschikt.
11. Besluit en motivering zijn onverenigbaar met de door het College vastgestelde samenvattingen van de productkenmerken (SmPC's) en de bijsluiters van de desbetreffende producten. Het Besluit ontbeert aldus een draagkrachtige motivering, is in strijd met het willekeurverbod en ook overigens in strijd met de wet.
12. In het Besluit (de motivering daaronder begrepen) wordt ten onrechte geen aandacht besteed aan het versterkte sederende effect bij gecombineerd gebruik van cyclizine met alcohol. Het Besluit ontbeert aldus een draagkrachtige motivering en is ook overigens in strijd met de wet. Inhoudelijk is de benadering van het CBG in deze niet-consistent, wat resulteert in een ernstig motiveringsgebrek en strijd met het willekeurverbod.
13. In het Besluit (de motivering daaronder begrepen) wordt ten onrechte ook geen aandacht besteed aan het versterkte sederende effect bij gecombineerd gebruik van cyclizine met andere geneesmiddelen met eveneens een sederende werking; aangezien dit bij 41% van de gebruikers voorkomt, kan dit risico onmogelijk als verwaarloosbaar worden betiteld; ook daarom is er sprake van strijd met criterium b van art. 4.2 Regeling Geneesmiddelenwet (Rgw) én van een motiveringsgebrek.
14. Cyclizine is teratogeen gebleken in dierproeven. Het mag niet worden gebruikt tijdens zwangerschap tenzij op uitdrukkelijk advies van de arts. Cyclizine voldoet derhalve niet aan criterium b van art. 4.2 Rgw en evenmin aan criterium e omdat de (buiten)verpakking niet hiervoor waarschuwt.
15. Inname van 10 tabletten cyclizine kan reeds gevaarlijk zijn. Dit levert strijdigheid op van het Besluit met criterium e mede in relatie met criterium b van art. 4.2 Rgw.
16. Er is bewijs dat cyclizine soms wordt misbruikt. Ook dit levert strijdigheid op van het Besluit met criterium e (verpakkingsgrootte) mede in relatie met criterium b van art. 4.2 Rgw en ook met criterium c als zodanig.

## 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 apotheker 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 Regeling zijn de criteria vastgelegd voor de UA-categorie respectievelijk de AV-categorie. Geneesmiddelen worden in de UAD-categorie ingedeeld indien zij niet voor indeling als UA-geneesmiddel of als AV-geneesmiddel in aanmerking komen (art. 58 lid 3 Gmw).

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

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

Parallel aan het proces omtrent de vaststelling van de ministeriële regeling heeft het College een conceptlijst van werkzame bestanddelen opgesteld die als geneesmiddel in aanmerking kunnen komen voor de AV-afleverstatus. Het College heeft deze lijst samen met een conceptbesluit over de indeling van zelfzorggeneesmiddelen op 28 maart 2007 bekendgemaakt. Het College heeft daarbij belanghebbende organisaties uitgenodigd over dit besluit en de lijst een zienswijze in te dienen. Een groot aantal organisaties, waaronder CBD heeft een zienswijze ingediend. Daarna heeft op 18 april 2007 een openbare hoorzitting plaatsgehad, waarbij elke belanghebbende organisatie zijn zienswijze kon toelichten en kon reageren op de zienswijzen van andere organisaties. Hierbij zijn voor- en tegenargumenten van een AV-status uitgebreid uitgewisseld met belangenorganisaties, registratiehouders en experts en deze hebben meegewogen bij de beoordeling. Het College heeft verder met de hoorzitting beoogd een breed draagvlak voor zijn besluitvorming te creëren en in het kader van een soort openbare voorbereidingsprocedure een afgewogen besluit te nemen. Vervolgens heeft het College op 6 juni 2007 het *Besluit indeling zelfzorggeneesmiddelen* genomen en de AV-lijst vastgesteld en deze beide documenten naar de minister gezonden. Het genoemde *Besluit indeling zelfzorggeneesmiddelen* en de AV-lijst zouden pas met ingang van 1 juli 2007, het moment van inwerkingtreding van de Gmw, van kracht worden.

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

In de aanpassing van de Rgw en de toelichting daarbij ter uitvoering van de motie Van der Veen c.s. heeft het College aanleiding gezien de AV-lijst opnieuw te beoordelen. Daarbij heeft het College getoetst of de in de lijst opgenomen werkzame bestanddelen van geneesmiddelen en de voorwaarden waaronder algemene verkoop van die geneesmiddelen is toegelaten, voldoen aan de gewijzigde AV-indelingscriteria van de ministeriële regeling, met name derhalve het criterium van het

verwaarloosbaar risico. Die toets leidde niet tot wijzigingen in de AV-lijst (hierop komt het College in onderstaande motivering uitgebreid terug). Het College heeft de AV-lijst vervolgens op 1 juli 2007 definitief vastgesteld (met volgnummer 1).

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

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

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

### **Motivering in primo**

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

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

- Met cyclizinebevattende geneesmiddelen is gedurende langer dan 5 jaar ervaring opgedaan als geneesmiddel verkrijgbaar zonder recept.
- Er zijn geen aanwijzingen voor abnormaal gebruik.
- Cyclizine is een bekend anti-histaminicum met een matig sterk tot sterk antihistaminerge, een zwakke anticholinerge en een sterk anti-emetische werking. Cyclizine tabletten zijn geïndiceerd voor de profylaxe en behandeling van reisziekte en de profylaxe en behandeling van misselijkheid en braken ten gevolge van diverse oorzaken.
- De AV-status wordt alleen geschikt geacht voor de toepassing als profylaxe en behandeling van reisziekte.
- De AV-status wordt niet geschikt geacht voor de toepassing als profylaxe en behandeling van misselijkheid en braken ten gevolge van diverse oorzaken omdat voor deze indicatie tussenkomst van drogist of apotheker noodzakelijk wordt geacht.
- Het aantal eenheden per verpakking is beperkt tot 10 tabletten met de sterkte 50 mg/tablet en derhalve uitsluitend bedoeld voor kortdurend gebruik. Cyclizine tabletten zijn uitsluitend voor gebruik door volwassenen, adolescenten en kinderen boven 12 jaar. Voor kinderen van 6 tot 12 jaar kan de tablet gehalveerd worden.
- De verpakking en de bijsluiter zijn voldoende aangepast ten behoeve van de zelfzorg. De huidige productinformatie bevat voldoende informatie voor een verantwoord gebruik als zelfzorggeneesmiddel.

Alle argumenten in overweging genomen, acht het CBG de status van Algemene Verkoop vanuit het perspectief van de volksgezondheid aanvaardbaar voor cyclizinebevattende geneesmiddelen bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 6 tot 12 jaar. 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 cyclizine 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 het 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.”

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 art. 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. 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 art. 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.”

Hieruit volgt:

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

Verderop in de toelichting staat te lezen:

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

Hieruit volgt:

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

En voorts:

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

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

Daarnaast geldt volgens het CBG de eigen verantwoordelijkheid van een patiënt/consument. Het omgaan met risico's van zelfzorggeneesmiddelen is voor gebruikers niet anders dan het omgaan met risico's van andere activiteiten of producten, zoals bestrijdingsmiddelen of voedingssupplementen. Elke gebruiker is er dan ook uiteindelijk zelf verantwoordelijk voor dat hij het middel daadwerkelijk gebruikt volgens de instructies in de bijsluiter.

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

Hieruit volgt:

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

Tot slot staat nog te lezen:

“Bij het bepalen van de afleverstatus moet rekening worden gehouden met geneesmiddelfactoren. Het aantal eenheden per verpakking en de doseersterkte zullen medebepalend zijn voor de beslissing in welke categorie het desbetreffende middel zal vallen. Middelen in de categorie UA kunnen een relatief hogere doseersterkte en groter aantal eenheden per verpakking hebben, terwijl middelen in categorie AV een relatief lagere

doseersterkte en kleiner aantal eenheden per verpakking mogen hebben. Bij het bepalen van de afleverstatus wordt tevens rekening gehouden met gebruikersfactoren. De verpakking en bijsluiter van middelen in de categorie UAD en vooral in de categorie AV zullen voor zover van belang waarschuwingen dienen te bevatten voor bepaalde risicovolle situaties, waaronder specifieke gebruikersgroepen, om een goed en veilig gebruik van het geneesmiddel te bevorderen.”

(...)

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

Hieruit volgt:

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

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

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

De toelichting bij de Rgw brengt gelet op het voorgaande tot uitdrukking dat het antwoord op de vraag of bij een bepaald geneesmiddel sprake is van een verwaarloosbaar risico niet kan worden gevonden in (inter)nationaal erkende of vastgestelde afkappunten of rekenmodellen waaruit een “verwaarloosbaarheid” kan worden afgeleid, maar de resultante is van een brede afweging, waarbij tal van factoren moeten worden betrokken, die in hun onderlinge samenhang moeten worden gezien. Deze variëren van de samenhang met de andere criteria en de ervaring met en de kennis over het middel, tot de omstandigheden waaronder en aan wie het geneesmiddel wordt aangeboden. Van belang daarbij is de balans tussen voordelen (per indicatie) en nadelen (ongewenste bijwerkingen) en of risico’s kunnen worden geminimaliseerd en zo ja op welke wijze. Bijvoorbeeld kan relevant zijn of bij normaal gebruik volgens de bijsluiter en gebleken gevoeligheden de effecten van voorbijgaande aard zijn respectievelijk sprake is van spontane genezing, dan wel de bijwerkingen zouden kunnen leiden tot onomkeerbare effecten en ziekenhuisopnames. In dat verband is tevens relevant dat het College voor alle zelfzorggeneesmiddelen een gebruiksbepijking van maximaal 14 dagen hanteert. Het College zal derhalve voor elke stof de potentiële risico’s moeten afwegen om te bepalen of het risico verwaarloosbaar is. Op grond van alle relevante aspecten wordt een risicoprofiel van het geneesmiddel en zijn toegestane indicaties vastgesteld. Bij een relatief zeer laag potentieel risico wordt het risico verwaarloosbaar in de zin van art. 4.2 Rgw onder b geacht.

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

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

In het licht van voorgaande uiteenzetting beoordeelt het College of ten aanzien van de producten met als werkzame stof cyclizine 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

Cyclizine wordt gebruikt ter voorkoming en behandeling van reisziekte.

Cyclizine is een piperazine derivaat met een histamine H1 receptor blokkerende werking, het behoort tot de antihistaminica van de 1<sup>e</sup> generatie. Cyclizine heeft zwak sederende, zwak anticholinerge en sterke anti-emetische eigenschappen. De werking treedt in na 20 - 30 minuten en houdt 4 - 6 uur aan.

De gebruikelijke dosering bij reisziekte is:

Volwassenen en kinderen boven 12 jaar: 50 mg (1 tablet), 1 - 2 uur voor vertrek, zonodig driemaal per dag.

Kinderen 6 - 12 jaar: 25 mg (½ tablet), 1 - 2 uur voor vertrek, zonodig driemaal per dag.

#### Art. 4.2 sub a Rgw

Met betrekking tot het criterium onder a dat met de werkzame stof van het geneesmiddel in de Gemeenschap of in de Verenigde Staten van Amerika ten minste vijf jaren ervaring moet zijn opgedaan als werkzame stof van een geneesmiddel dat zonder recept verkrijgbaar is, geldt dat Cyclizine CF 50 mg in Nederland sinds 1996 als niet-receptplichtig is geregistreerd. Cyclizine is al 13 jaar beschikbaar in het zelfzorgkanaal. Er is dus zeer ruime ervaring met de verkrijgbaarheid van cyclizine zonder recept en daarmee is voldaan aan criterium a.

#### Art. 4.2 sub b Rgw

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

In de SmPC bevatten met name de rubrieken 4.1 t/m 4.9 de belangrijkste informatie voor een goed gebruik: 4.1 indicaties; 4.2 dosering en wijze van gebruik; 4.3 contra-indicaties; 4.4 waarschuwingen en voorzorgen (voor specifieke patiëntengroepen); 4.5 interacties; 4.6 zwangerschap en borstvoeding; 4.7 invloed op de rijvaardigheid; 4.8 bijwerkingen; 4.9 overdosering.

De informatie in de patiëntenbijsluiter is rechtstreeks afgeleid van de SmPC en bevat derhalve alle voor de patiënt noodzakelijke informatie voor een goed en verantwoord gebruik. Iedere geneesmiddelverpakking bevat een bijsluiter en deze informatie is dus beschikbaar voor de gebruiker. Eventuele risico's en hoe de schade ten gevolge van deze risico's is te voorkomen en te beperken staan hierin duidelijk beschreven.

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

#### *Indicaties en contra-indicaties*

Cyclizinehydrochloride wordt gebruikt als profylaxe en behandeling van reisziekte. Er zijn twee groepen patiënten die het product niet mogen gebruiken, die ook staan vermeld in rubriek 4.3 van de SmPC onder contra-indicaties:

- Patiënten met bekende overgevoeligheid voor cyclizine.
- Patiënten met glaucoom, berustend op een nauwe voorste oogkamerhoek.

Deze contra-indicaties mogen bij patiënten als bekend verondersteld worden. Deze patiënten zullen zich terdege bewust zijn van de risico's. Overgevoeligheid kan zich in principe voordoen bij iedere stof. Het College is dan ook van mening dat met betrekking tot de contra-indicaties er sprake is van een relatief zeer laag risico.

### *Waarschuwingen en voorzorgen*

Voor eventuele risicogroepen zoals patiënten met nier- en/of leverfalen is er geen verhoogd risico en is doseringsaanpassing niet noodzakelijk. Daarnaast wordt voorzichtigheid geadviseerd voor personen met prostaathypertrofie, pylorusstenose, epilepsie ( focale cerebrale corticale laesies), cardiovasculaire aandoeningen en hypertensie en ernstige decompensatio cordis. Tenslotte wordt gewaarschuwd dat cyclizine door pupilverwijding de oogdruk kan verhogen en een aanval van acuut glaucoom kan veroorzaken; wat betreft het optreden van acuut glaucoom kan worden opgemerkt dat deze bijwerking zeldzaam en onvoorspelbaar is.

Patiënten met prostaathypertrofie, pylorusstenose, epilepsie, cardiovasculaire aandoeningen, hypertensie en ernstige decompensatio cordis zullen gezien de aard van de ziekten onder medische behandeling zijn en goed op de hoogte zijn van hun aandoening. Een patiënt zal bij het lezen van de bijsluiter deze situatie herkennen. Een waarschuwing in de bijsluiter is naar mening van het College derhalve een voldoende maatregel om het risico te beperken.

Indien het product ook lactose als hulpstof bevat is een waarschuwing opgenomen ten aanzien van patiënten met enkele zeldzame erfelijke aandoeningen; zij dienen cyclizine-bevattende producten niet te gebruiken. Patiënten die lactose niet kunnen verdragen, zullen hiervan goed op de hoogte zijn.

### *Kinderen*

Er zijn geen extra waarschuwingen ten aanzien van het gebruik door kinderen vermeld in de SmPC. Het College heeft alle bronnen die het ter beschikking staan geraadpleegd of dit (nog) terecht is. Bij gebruik volgens voorschrift van cyclizine door kinderen zijn in de Periodic Safety Update Reports (PSURs) geen aanwijzingen gevonden voor een risico bij het gebruik door kinderen. In de recente wetenschappelijke literatuur kwamen ook geen aanwijzingen naar voren over specifiek risico's bij kinderen.

### *Zwangerschap of het geven van borstvoeding*

Zoals voor veel geneesmiddelen is niet vastgesteld dat cyclizine tijdens de zwangerschap veilig gebruikt kan worden. Hoewel er geen aanwijzingen zijn voor problemen door gebruik tijdens de zwangerschap is cyclizine in dierproeven teratogeen gebleken. Daarom wordt toch uit voorzorg het gebruik van cyclizine tijdens zwangerschap vanwege het ontbreken van voldoende gegevens ontraden. Het is niet bekend of cyclizine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Om te voorkomen dat de baby wordt blootgesteld aan een geneesmiddel dat hij niet nodig heeft wordt in de SmPC en bijsluiter uit voorzorg vermeld dat cyclizine niet mag worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding tenzij op advies van een arts. Deze voorzorg om cyclizine alleen te gebruiken op advies van een arts is ook van toepassing op zwangerschap. In de bijsluiter staat specifiek "Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt". De in de bijsluiter opgenomen waarschuwingen geven naar de mening van het College voldoende bescherming tegen verkeerd gebruik in de zelfzorg situatie. Gezien het voorgaande is het College dan ook van mening dat er met betrekking tot zwangerschap en lactatie sprake is van een relatief zeer laag risico.

Registratiehouders dienen met periodes van 3-5 jaar PSURs in waarin zij alle nieuwe informatie op het gebied van risico's en veiligheid van het geneesmiddel moeten melden voorzien van commentaar. Het College beoordeelt deze gegevens. Zo nodig kan dit aanleiding geven tot aanpassing van de SmPC en bijsluiter. In de meest recent ingediende PSUR komt niet naar voren dat er extra risico's zijn voor specifieke groepen anders dan reeds in de SmPC en bijsluiter zijn opgenomen. Dit betekent dat in de achterliggende periode geen nieuwe risico's (ten aanzien van specifieke patiëntengroepen) zijn gesignaleerd bij gebruik van dit middel in de zelfzorg.

### *Interacties*

De volgende interacties zijn bekend en worden vermeld in de SmPC:

- Gelijktijdig gebruik van alcohol en andere centraal depressieve stoffen kan het centraal depressieve effect van cyclizine versterken.  
Reisziekte komt voornamelijk voor bij kinderen tot 10 jaar. Het is echter niet uit te sluiten dat ook volwassenen (mogelijk bestuurders van auto's) reisziekte hebben en daarvoor cyclizine gebruiken en eventueel gelijktijdig alcohol gebruiken. Zoals uit de waarschuwing in de SmPC blijkt, kan het centraal dempende effect door alcohol worden versterkt met mogelijk een verdere negatieve

beïnvloeding van de rijvaardigheid, al zijn hiervoor echter geen experimentele bewijzen<sup>1</sup>. Zie echter het gestelde onder het kopje 'Rijvaardigheid' hierna.

- MAO-remmers kunnen de parasymphaticolytische werking (dat wil zeggen de anticholinerge werking) van cyclizine verlengen en versterken.  
Dit zou kunnen leiden tot een toename van de anticholinerge bijwerkingen van cyclizine zoals droge mond, neus en keel, accommodatiestoornissen en urineretentie.
- De anticholinerge werking van parasymphaticolytica (zie boven) kan worden versterkt door cyclizine.
- Cyclizine kan de verschijnselen van ototoxiciteit (zoals bijvoorbeeld tinnitus), die kunnen optreden als bijwerking van middelen als cisplatine, salicylaten, vancomycine en paramomycine maskeren.

Met uitzondering van de eerste twee opsommingstekens gaat het bij de hierboven genoemde gevallen van potentiële interactie om geneesmiddelen die worden toegepast bij patiënten met aandoeningen die onder medische controle staan en waarbij specifiek aandacht is voor de bijwerkingen van die specifieke geneesmiddelen.

### *Bijwerkingen*

Behalve het gewenste effect kan cyclizine bijwerkingen geven. De volgende bijwerkingen komen het meest voor: depressie van het centraal zenuwstelsel met als gevolg sedatie, slaperigheid, duizeligheid en slecht coördinatievermogen; stimulatie van het centraal zenuwstelsel, zich uitend in slapeeloesheid, geïrriteerdheid, tremoren, nachtmerries en hallucinaties; anticholinerge bijwerkingen zoals droge mond, neus en keel, accommodatiestoornissen, urineretentie of dysurie; daarnaast zijn soms (gedefinieerd als  $\geq 1/1.000$  to  $\leq 1/100^2$ ) maagdarmsstoornissen en cholestatische icterus; en zelden (gedefinieerd als  $\geq 1/10.000$  en  $< 1/1000^2$ ) huidirritaties, gegeneraliseerde chorea, allergische hepatitis en bloedbeeldafwijkingen (waaronder agranulocytosis, hemolytische anaemie en aplastische anemie), obstipatie, tachycardie en anorexie gemeld.

Een aantal van deze bijwerkingen is te beschouwen als ernstig (agranulocytosis, aplastische anaemie, hemolytische anaemie, hallucinaties, hepatitis). Een bijwerking wordt geclassificeerd als ernstig wanneer deze resulteert in overlijden of levensbedreigend is, of resulteert in ziekenhuisopname of verlenging van reeds gehospitaliseerde patiënten, of resulteert in een permanente of significante handicap of onbekwaamheid, of een congenitale afwijking of geboortefwijking veroorzaakt<sup>3</sup>. Ten aanzien van 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.

De informatie in de SmPC wordt bevestigd door verschillende bronnen (LAREB<sup>4</sup>, Farmacotherapeutisch Kompas<sup>5</sup>, EudraVigilance database, PSUR's, Martindale). Daarnaast zijn in de LAREB databank 4 meldingen gevonden (2 ernstige bijwerkingen en 2 niet ernstige bijwerkingen). Deze meldingen beschrijven reeds bekende bijwerkingen opgenomen in de SmPC van cyclizine of representeren enkelvoudige case reports. Er kan derhalve worden geconcludeerd dat dit niet duidt op nieuwe veiligheidsproblemen en dat aanpassing van de productinformatie niet nodig is.

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

De meest voorkomende bijwerkingen betreffen depressie van het centraal zenuwstelsel met als gevolg sedatie, slaperigheid, duizeligheid en slecht coördinatievermogen met als gevolg een negatieve invloed op de rijvaardigheid. Alhoewel deze bijwerkingen op zichzelf niet worden

<sup>1</sup> Hughes DTD, Cramer F, Knight GJ. Use of a racing car simulator for medical research. The effects of marzine and alcohol on driving performance. Med Sci Law (1967) 7, 200-4.

<sup>2</sup> A Guideline on Summary of Product Characteristics, dated October 2005. Raadpleegbaar via URL: <http://www.emea.europa.eu/>.

<sup>3</sup> European Commission. Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Raadpleegbaar via URL: [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-9/pdf/vol9A\\_2007-04.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-9/pdf/vol9A_2007-04.pdf).

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

<sup>5</sup> Farmacotherapeutisch Kompas [online] Raadpleegbaar via URL: <http://www.fk.cvz.nl/>.

geclassificeerd als ernstige bijwerkingen kunnen de gevolgen wel ernstig zijn (zie hieronder onder het kopje 'Rijvaardigheid'). De overige niet ernstige bijwerkingen zijn mild van aard. Ten aanzien van een aantal potentieel ernstige bijwerkingen (agranulocytosis, aplastische anaemie, hemolytische anaemie, hallucinaties, hepatitis) is het College van mening dat vanwege hun onvoorspelbaarheid en zeldzaamheid sprake is van een relatief zeer laag risico bij gebruik volgens de voorschriften.

#### *Rijvaardigheid*

Tenslotte is gekeken naar een eventuele invloed op de rijvaardigheid. Cyclizine wordt niet vermeld in de bekende classificatie systemen ICADTS<sup>6</sup> (International Council on Alcohol, Drugs and Traffic Safety, die stoffen classificeert op basis van gegevens uit België, Frankrijk en Spanje, en BIVV<sup>7</sup> (Belgisch Instituut voor VerkeersVeiligheid). Op het Kiesbeter portaal (een product van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en ontwikkeld in samenwerking met vele andere organisaties in de zorg) staat echter vermeld dat vanwege bijwerkingen er geen auto bestuurd mag worden. De strekking van dit advies komt overeen met de tekst die is opgenomen in de SmPC te weten: "Het gebruik van het middel kan leiden tot sufheid en slaperigheid en daardoor tot een verminderd reactievermogen en concentratievermogen. Het besturen van motorvoertuigen en het bedienen van machines wordt ontraden."

Cyclizine behoort tot de eerste generatie antihistaminica, de klasse met de hoogste score voor vermindering van cognitieve en psychomotorische functies. Op basis van de farmacologische eigenschappen van cyclizine, is het College van mening dat het gebruik van cyclizine kan leiden tot een frequent voorkomen van depressie van het centrale zenuwstelsel met als gevolg sedatie, slaperigheid en versturende werking op cognitieve en psychomotorische functies. Aangezien het eerder een eigenschap van cyclizine betreft dan een individuele gevoeligheid van de gebruiker is het College van mening dat door deze neveneffecten de rijvaardigheid negatief wordt beïnvloed. Voor gebruik van cyclizine kan dus derhalve niet zondermeer uitgesloten worden dat gebruikers een auto gaan besturen terwijl zich bij hen wel de nadelige beïnvloeding van de rijvaardigheid voordoet. Daarbij worden de gevolgen van een eventueel verkeersongeval als ernstig beschouwd. Er kan derhalve niet gesproken worden van een verwaarloosbaar risico.

#### ***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 cyclizine zijn al meer dan 13 jaar beschikbaar in het zelfzorgkanaal zonder problemen. Bij normaal gebruik is er geen vergroot risico voor specifieke groepen. Er zijn waarschuwingen opgenomen voor patiënten met prostaathypertrofie, pylorusstenose, epilepsie, cardiovasculaire aandoeningen, hypertensie, en ernstige decompensatio cordis. Een aantal bijwerkingen zijn te beschouwen als potentieel ernstig namelijk agranulocytosis, aplastische anaemie, hemolytische anaemie, hallucinaties en hepatitis, echter deze bijwerkingen zijn onvoorspelbaar en zeldzaam en zijn via kanalisatie niet te reguleren. Met betrekking tot het gebruik van cyclizine in de zwangerschap bestaan geen aanwijzingen voor schadelijkheid; uit voorzorg wordt aangeraden het gebruik van cyclizine te vermijden. Ook gebruik van cyclizine tijdens de lactatie wordt afgeraden. De waarschuwing uit voorzorg met betrekking tot gebruik van cyclizine in de zwangerschap en tijdens de lactatie geeft voldoende bescherming tegen verkeerd gebruik in de zelfzorg situatie. Bij de gevallen van potentiële interactie kunnen bepaalde bijwerkingen van cyclizine versterkt worden; verder betreffen de gevallen van potentiële interactie geneesmiddelen die worden toegepast bij patiënten met aandoeningen die onder medische controle staan.

Het kan niet zondermeer uitgesloten worden dat cyclizine gebruikers een auto gaan besturen terwijl zich bij hen wel de nadelige beïnvloeding van de rijvaardigheid voordoet. Daarbij worden de gevolgen van een eventueel verkeersongeval als ernstig beschouwd. Alhoewel er geen experimentele bewijzen voor zijn, kan er bovendien een extra risico zijn door de interactie met alcohol en/of andere centraal depressieve stoffen waardoor het centraal depressieve effect van cyclizine versterkt kan worden; het is niet uit te sluiten dat cyclizine-gebruikende autobestuurders toch alcohol gebruiken, met mogelijk een verdere negatieve beïnvloeding van de rijvaardigheid.

Concluderend kan er derhalve niet worden gesproken van een verwaarloosbaar risico. Daarmee is **niet** voldaan aan criterium b van Art 4.2.

---

<sup>6</sup> ICADTS; Categorizing system for medicinal drugs affecting driving performance (List version, June 26th, 2006).

<sup>7</sup> BIVV. Invloed van geneesmiddelen op de rijvaardigheid. April 1999.

#### Art. 4.2 sub c Rgw

Met betrekking tot het criterium onder c dat er geen aanwijzingen mogen zijn voor abnormaal gebruik geldt het volgende. Tijdens de hoorzitting op 15 april 2009 heeft dr Verster (externe expert van CBD/FaCo) aangegeven dat misbruik van cyclizine buiten Nederland is gesignaleerd. Een analyse van de door dr. Verster en prof. dr. Ramaekers geciteerde artikelen evenals andere beschikbare literatuur laat zien dat voor cyclizine misbruik een potentieel probleem is.

In een aantal wetenschappelijke artikelen (via Pubmed<sup>8</sup>) en in de Martindale<sup>9</sup> wordt melding van misbruik gedaan. Sinds 1968 is in een aantal publicaties misbruik van cyclizine beschreven.<sup>10, 11, 12, 13, 14, 15, 16</sup> Een search in de LAREB databank met de query: "misbruik, afhankelijkheid, en ontwenning" leverde echter geen meldingen op. Ook bij het Trimbos Instituut is geen informatie bekend of zijn gegevens gevonden die duiden op abnormaal gebruik. Een search in de EudraVigilance databank leverde een aantal recente meldingen van misbruik uit 2009 op. Alle gevallen traden in de U.K. op en betroffen vrouwen en mannen tussen de 16 en 50 jaar.<sup>17</sup> In de U.K. SmPC voor Valoid tabletten (50 mg cyclizine hydrochloride per tablet) is een waarschuwing opgenomen dat er meldingen van misbruik van cyclizine, hetzij oraal hetzij intraveneus, zijn vanwege euphorische en hallucinatoire effecten.<sup>18</sup>

Uit bovengenoemde kan geconcludeerd worden dat misbruik van cyclizine beschreven is en bekend is. Gewoonlijk treden geen ernstige complicaties op.<sup>18</sup> Er is niet geconstateerd dat in Nederland misbruik daadwerkelijk heeft plaatsgevonden; er zijn hierover geen artikelen gevonden. Een search in de Lareb database leverde geen meldingen op over misbruik, afhankelijkheid of ontwenningverschijnselen en ook bij het Trimbos Instituut is geen informatie bekend of zijn geen gegevens gevonden die duiden op abnormaal gebruik. Desondanks is het College van mening dat, gelet op de ervaringen uit het buitenland, er een potentieel risico is op misbruik van cyclizine in Nederland.

#### Art. 4.2 sub d Rgw

Met betrekking tot het criterium onder d dat het aantal eenheden per verpakking relatief gering moet zijn, geldt dat het aantal eenheden per verpakking van cyclizinebevattende producten is beperkt tot 10 tabletten met de sterkte 50 mg/tablet vanwege het beoogde kortdurende gebruik. De verpakkingsgrootte en de doseersterkte zijn derhalve voldoende beperkt, zodat er is voldaan aan art. 4.2 (d) Rgw.

#### Art. 4.2 sub e Rgw

Met betrekking tot het criterium onder e dat de verpakking en de bijsluiters moeten waarschuwen voor mogelijk risicovolle situaties merkt het College het volgende op. De bijsluiters vermelden alle contra-indicaties waarbij cyclizine niet gebruikt mag worden. Voorzichtigheid wordt geadviseerd voor personen met prostaathypertrofie, pylorusstenose, epilepsie (focale cerebrale corticale laesies), cardiovasculaire aandoeningen en hypertensie en ernstige decompensatio cordis. Er wordt gewaarschuwd dat cyclizine door pupilverwijding de oogdruk kan verhogen en een aanval van acuut glaucoom kan veroorzaken. Potentiële interacties die kunnen optreden staan adequaat vermeld. Waarschuwingen en voorzorgen omtrent zwangerschap en lactatie zijn opgenomen. Het besturen van motorvoertuigen wordt ontraden. De mogelijke bijwerkingen die kunnen optreden staan adequaat vermeld. Daarmee bevatten de bijsluiters voldoende informatie voor een veilig en verantwoord gebruik als zelfzorggeneesmiddel.

<sup>8</sup> Pubmed via URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/>.

<sup>9</sup> Sweetman SC (ed), Martindale: The Complete Drug Reference 36. [online] London: Pharmaceutical Press <<http://www.medicinescomplete.com/>>.

<sup>10</sup> Gott PH. Cyclizine toxicity—intentional drug abuse of a proprietary antihistamine. N Engl J Med 1968; 279: 596.

<sup>11</sup> Ruben SM, McLean PC, Melville J. Cyclizine abuse among a group of opiate dependents receiving methadone. Br J Addiction 1989; 84: 929-934.

<sup>12</sup> Council of the Pharmaceutical Society of Great Britain. Sales of preparations containing cyclizine. Pharm J 1985; 235: 797.

<sup>13</sup> Hughes AM, Coote J. Cyclizine dependence. Pharm J 1986; 236: 130.

<sup>14</sup> Backer R, McFeeley P: Fatality resulting from cyclizine overdose. J Anal Toxicol 1989; 13: 1989.

<sup>15</sup> Bailey F, Davies A. The misuse/abuse of antihistamine antiemetic medication (cyclizine) by cancer patients. Palliative Medicine 2008; 22: 1-3.

<sup>16</sup> Bassett KE, Schunk JE, Crouch BI. Cyclizine abuse by teenagers in Utah. Am J Emerg Med 1996; 14:472-474.

<sup>17</sup> EudraVigilance Data Warehouse.

<sup>18</sup> U.K. SPC for Valoid tablets. Raadpleegbaar via URL: <http://emc.medicines.org.uk/>.

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

#### **Conclusie concrete toetsing aan criteria art. 4.2 Rgw**

Uit de toetsing aan de criteria opgenomen in art. 4.2 Rgw blijkt het volgende:

- Met cyclizine is in Nederland langer dan vijf jaar ervaring opgedaan als niet-receptplichtig geneesmiddel. Er is derhalve voldaan aan art. 4.2 (a) Rgw.
- Met betrekking tot art. 4.2 (b) Rgw concludeert het College dat de risico's dusdanig groot zijn dat niet gesproken kan worden van een verwaarloosbaar risico.
- Met betrekking tot art. 4.2 (c) Rgw concludeert het College dat er sprake is van een potentieel risico van misbruik en er dus aanwijzingen zijn voor abnormaal gebruik.
- De verpakkingsgrootte en de doseersterkte zijn voldoende beperkt. Er is derhalve voldaan aan art. 4.2 (d) Rgw.
- Risicovolle situaties worden afdoende in de bijsluiter en op de buitenverpakking vermeld. Er is derhalve voldaan aan art. 4.2 (e) Rgw.

Nu er naar het oordeel van het College niet is voldaan aan de criteria neergelegd in art. 4.2 sub b en 4.2. sub c Rgw, kunnen cyclizinebevattende geneesmiddelen niet in de categorie AV worden ingedeeld.

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 het bezwaar van CBD en FaCo tegen het Besluit voor wat betreft de toekenning van de AV-afleverstatus aan de in het Besluit genoemde producten gegrond is. Gelet hierop bestaat voor een bespreking van de afzonderlijke bezwaargronden verder geen aanleiding.

#### **UA- of UAD -indeling**

Nu het College heeft besloten het bezwaar van CBD en FaCo tegen het Besluit voor wat betreft de toekenning van de AV-afleverstatus aan de in het Besluit genoemde producten gegrond te verklaren, dient het College na te gaan of de UAD-categorie of de UA-categorie aangewezen is. Een geneesmiddel moet als UA-geneesmiddel worden ingediend indien is voldaan aan één van de drie criteria die zijn genoemd in art. 4.1 Rgw.

Voor de besproken risicofactoren geldt in dit verband:

- De besproken interacties en bijwerkingen zullen slechts milde effecten opleveren (ook al gezien het kortdurende gebruik) en daarom acht het College bewaking door een apotheek niet noodzakelijk.
- De invloed van cyclizine op het besturen van een auto en het bedienen van machines is van dien aard dat de verpakking en de bijsluiter, in combinatie met een eventuele toelichting van de drogist voor de consument voldoende bescherming bieden. De bijsluiter waarschuwt voor de mogelijke invloed bij consumenten die de bijwerkingen sufheid, slaperigheid en duizeligheid ervaren voor deelname aan het verkeer. Sufheid, slaperigheid en duizeligheid zijn symptomen die door de consumenten zelf waargenomen zullen worden waardoor de tussenkomst van de apotheker om hiervoor obligaats te waarschuwen niet noodzakelijk is.
- Op dit moment wordt het potentieel risico van misbruik in Nederland als zeer gering beschouwd. Bovendien is het risico op ernstige complicaties ten gevolge van misbruik gering. Het College is daarom van oordeel dat de toekenning van de UA-afleverstatus op grond van art. 4.1 onder c van de Rgw niet noodzakelijk is.

Op grond van het voorgaande is het College van oordeel dat de toekenning van de UA-afleverstatus op grond van art. 4.1 Rgw niet noodzakelijk is. Alle argumenten in overweging genomen, acht het College ten aanzien van cyclizinebevattende geneesmiddelen dan ook de status van UAD vanuit het perspectief van de volksgezondheid aangewezen.

## **Besluit**

Het College trekt het besluit van 2 juli 2009 op de bezwaren van CBD en FaCo in.

Het College acht CBD en FaCo ontvankelijk in hun bezwaren tegen de in tabel 2 en 3 genoemde besluiten.

Het College verklaart de bezwaren van CBD en FaCo tegen de in tabel 2 en 3 genoemde besluiten gegrond.

Het College zal de handelsvergunningen voor de producten die staan genoemd in de aanhef van deze beslissing op bezwaar wijzigen in zoverre dat aan deze producten de UAD-afleverstatus wordt 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.