

Motivering betreffende de indelingssystematiek afleverstatus ontstekingsremmers (NSAIDs) en acetylsalicylzuur, vastgesteld door het CBG op 2 juli 2009

1. Inleiding

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) heeft zich gebogen over de vraag of de afleverstatus UAD (Uitsluitend Apotheek en Drogist) voor de niet-receptplichtige ontstekingsremmers (de zogenaamde NSAIDs) en acetylsalicylzuur gehandhaafd dient te blijven. Met de inwerkingtreding van de Geneesmiddelenwet per 1 juli 2007 is een nieuwe onderverdeling naar afleverstatus van geneesmiddelen geïntroduceerd. Conform deze wet kunnen niet-receptplichtige geneesmiddelen (ook wel 'zelfzorggeneesmiddelen' genoemd) worden ingedeeld in drie categorieën, de UA-categorie (Uitsluitend Apotheek), de eerder genoemde UAD-categorie, of de AV-categorie (Algemene Verkoop). In afwachting van een definitief vast te stellen indeling zijn de niet-receptplichtige NSAIDs en acetylsalicylzuur bij het in werking treden van de wet voorlopig ingedeeld in de UAD-categorie. Geneesmiddelen die de patiënt uitsluitend met een recept kan verkrijgen bevinden zich in de UR-categorie.

Het CBG beoordeelt en bewaakt de klinische baten-risicobalans van geneesmiddelen bij toelating tot de markt en gedurende de levenscyclus. Het vaststellen van de afleverstatus van geneesmiddelen maakt onderdeel uit van de wettelijke verplichtingen die het CBG heeft om (potentiële) gezondheidsrisico's van een geneesmiddel te minimaliseren. Daarnaast streeft het CBG ernaar een duidelijke bijdrage aan medicatieveiligheid te leveren door middel van adequate patiënteninformatie en geneesmiddelenbewaking.

Een belangrijke bijkomende aanleiding tot de beoordeling van de afleverstatus van de NSAIDs en acetylsalicylzuur vormde de toegenomen zorg over de (mogelijke) gezondheidsrisico's van deze groep geneesmiddelen, onder meer verwoord in het zogenaamde HARM-Wrestling rapport. Dit rapport, afkomstig van de Nederlandse Expertgroep Medicatieveiligheid en op 26 maart 2008 aan de Tweede Kamer aangeboden, bevat een grondige analyse van een groot aantal geneesmiddelgerelateerde gezondheidsrisico's met voorstellen tot concrete interventies die de medicatieveiligheid op korte termijn kunnen verbeteren.

De beoordeling zoals verwoord in het onderhavige rapport heeft geresulteerd in een indelingssystematiek die is gebaseerd op de meest recente wetenschappelijke en klinische gegevens over de gezondheidsrisico's van NSAIDs en acetylsalicylzuur. De indelingssystematiek heeft uitsluitend betrekking op de orale presentatievormen en is vastgesteld op het niveau van de werkzame stoffen. In deze beoordeling worden de vaste combinaties van acetylsalicylzuur met andere werkzame stoffen zijn voorsnog buiten beschouwing gelaten. Deze zijn momenteel nog onderwerp van beoordeling.

2. Wetenschappelijke onderbouwing

Over de gezondheidsrisico's van NSAIDs en acetylsalicylzuur wordt zeer veelvuldig gepubliceerd in de wetenschappelijke literatuur. Tevens staat deze groep geneesmiddelen boven aan frequentieoverzichten van bijwerkingen zoals die door organisaties zoals het Nederlands Bijwerkingen Centrum *Lareb* worden verzameld en geanalyseerd. Daarnaast zijn fabrikanten van deze middelen verplicht om periodiek aan het CBG (en het Europese netwerk van registratieautoriteiten, gecoördineerd vanuit de EMEA in Londen) overzichten aan te leveren met waargenomen en gemelde bijwerkingen (de zogenaamde PSURs, Periodic Safety Update Reports). Het CBG heeft van al deze gegevensbronnen gebruik gemaakt voor de wetenschappelijke onderbouwing van deze beoordeling. Hierbij dient te worden opgemerkt dat wetenschappelijke informatie specifiek gerelateerd aan het gebruik van NSAIDs en acetylsalicylzuur in de zelfzorg zeer beperkt is.

Voor de verwoording in dit rapport van de wetenschappelijke onderbouwing op basis van de vele duizenden publicaties waarin de veiligheidsaspecten van NSAIDs en acetylsalicylzuur worden belicht, heeft het CBG gekozen voor vijf sleutelpublicaties omdat deze naar oordeel van het CBG een goede

weerspiegeling vormen van de actuele stand van de informatie over (ernstige) bijwerkingen van NSAIDs en acetylsalicylzuur en interacties van deze middelen met andere geneesmiddelen. Voorts zijn relevante aanbevelingen in de afweging meegenomen uit het eerder genoemde 'HARM-Wrestling' rapport, de meldingen van bijwerkingen die door *Lareb* zijn geregistreerd en de aanpassingen van de productinformatie en bijsluiter in de afgelopen jaren naar aanleiding van de PSURs.

De vijf sleutelpublicaties zijn de volgende:

- Bjarnason I.: Ibuprofen and gastrointestinal safety: a dose-duration-dependent phenomenon. *J R Soc Med* 2007;100 Suppl 48:11-4.
- Fries JF, Bruce B.: Rates of serious gastrointestinal events from low dose use of acetylsalicylic acid, acetaminophen, and ibuprofen in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003 Oct; 30(10): 2226-33.
- García Rodríguez LA, Tacconelli S, Patrignani P.: Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2008 Nov 11; 52(20):1628-36.
- Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM; HARM Study Group: Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med* 2008 Sep 22; 168 (17):1890-6.
- Franceschi M, Scarcelli C, Niro V, Seripa D, Paziienza AM, Pepe G, Colusso AM, Pacilli L, Pilotto A. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. *Drug Saf* 2008; 31:545-56.

Uit de vele gepubliceerde onderzoeken waarbij is gekeken naar de gezondheidsrisico's van NSAIDs en acetylsalicylzuur, samengevat en verwoord in de vijf sleutelpublicaties hierboven genoemd, blijkt dat terwijl vele patiënten dagelijks baat hebben bij deze middelen, het gebruik regelmatig aanleiding kan geven tot bijwerkingen, soms van ernstige aard. De studies tonen bovendien aan dat het gebruik van NSAIDs en acetylsalicylzuur gepaard gaat met gezondheidsrisico's die in een groot aantal gevallen vermijdbaar zijn. Deze middelen hebben echter weinig gezondheidsrisico's wanneer de gebruiksinformatie in de bijsluiter in acht wordt genomen.

De meest relevante gezondheidsrisico's samenhangend met het gebruik van NSAIDs en acetylsalicylzuur, zowel in kwantitatieve zin als in ernst, kunnen worden verdeeld in drie groepen: gastrointestinale (maag-darm) complicaties, cardiovasculaire bijwerkingen en aan het gebruik gerelateerde ziekenhuisopnamen (om verschillende redenen). Aan de hand de sleutelpublicaties volgt nu een aantal bevindingen op hoofdlijnen die een rol hebben gespeeld in deze beoordeling.

Gastrointestinale complicaties

Zolang er NSAIDs en acetylsalicylzuur worden gebruikt is er zorg voor bijwerkingen op de maag en de darm. Bij patiënten die deze middelen langdurig (moeten) gebruiken is het gelijktijdige gebruik van maagbeschermende geneesmiddelen aangewezen. Ernstige gastrointestinale bijwerkingen (maagzweer, bloedingen) ten gevolge van gebruik van deze middelen komen betrekkelijk weinig voor (ongeveer 1 per 100 patiëntjaren) en treden vooral op bij inname van hoge doseringen en bij langdurig gebruik (langer dan 10-14 dagen).

Bjarnason geeft een overzicht van een groot aantal studies waarin de gastrointestinale effecten van veel gebruikte analgetica, waaronder NSAIDs en acetylsalicylzuur, zijn geëvalueerd. Hierbij wordt een aantal risicofactoren voor een toegenomen kans op gastrointestinale complicaties gerapporteerd: voorgeschiedenis van een maagzweer, besmetting met *Helicobacter pylori*, herhaald en/of veelvuldig gebruik, gevorderde leeftijd, gelijktijdig gebruik van anticoagulantia (bloedverduunners) of corticosteroiden en co-morbiditeit, zoals een cardiovasculaire aandoening. In een meta-analyse van 8 placebo-gecontroleerde studies bij patiënten met hoofdpijn, menstratieklachten en reumatische pijn die gedurende 1-10 dagen werden behandeld met 800-1200 mg ibuprofen/dag bleek dat de frequentie van gastrointestinale bijwerkingen bij gebruik van ibuprofen vergelijkbaar was met placebo. Dit werd bevestigd in een prospectieve studie naar de gastrointestinale verdraagbaarheid van 1200 mg ibuprofen versus placebo gedurende 10 dagen (N=1257), waarbij geen verschil in verdraagbaarheid werd gezien tussen ibuprofen en placebo. Gebruik van 1200 mg ibuprofen/dag gedurende maximaal 10 dagen, of van 1600 mg/dag gedurende 3 dagen, of van 2400 mg gedurende

1 dag veroorzaakten weinig tot geen schade aan de maag-darmwand. Vergelijking van de verdraagbaarheid wat betreft gastrointestinale complicaties van ibuprofen (1200 mg/dag) met paracetamol (3 g/dag) of acetylsalicylzuur (3 g/dag) gedurende 1-7 dagen toonde aan dat ibuprofen en paracetamol beter werden verdragen dan acetylsalicylzuur. Over het geheel genomen bleken bij relatief lage doseringen ibuprofen en paracetamol wat betreft deze bijwerkingen een vergelijkbaar risicoprofiel te hebben. In vergelijking met andere NSAIDs vertoonde ibuprofen het laagste risico op gastrointestinale complicaties, hoewel bij hogere doseringen (hoger dan 1200 mg/dag), de risico's vergelijkbaar werden met andere NSAIDs, zoals naproxen.

Ook prospectief onderzoek, zoals door Fries et al uitgevoerd, naar het optreden van (ernstige) gastrointestinale complicaties bij patiënten met artrose (n=3124) of reumatoïde artritis (n=5692) behandeld met ibuprofen, paracetamol of acetylsalicylzuur, toont aan dat een lage dosering ibuprofen zich in gunstige zin onderscheidt van de andere middelen. Ook wanneer onderscheid werd gemaakt in dagdosering (ibuprofen ≤100 mg, 101-1100 mg, 1101-2200 mg en >2200 mg, paracetamol en acetylsalicylzuur ≤162 mg, 163-1300 mg, 1301-2600 mg en >2600 mg/dag) bleek wederom dat in lage doseringen ibuprofen en paracetamol een vergelijkbaar risico gaven, duidelijk lager dan acetylsalicylzuur. Naproxen, zeker in hogere doseringen, onderscheidde zich consequent in ongunstige zin wat betreft gastrointestinale complicaties. Dit onderzoek, alsmede de in de publicatie gerefereerde literatuur, laat duidelijk zien hoe belangrijk risicofactoren zoals leeftijd, co-morbiditeit, co-medicatie (bloedverdunners, corticosteroiden) in het optreden, en het voorkomen, van gastrointestinale complicaties zijn.

Cardiovasculaire complicaties

Dat NSAIDs ook cardiovasculaire bijwerkingen kunnen geven is reeds lang bekend, maar is nadrukkelijk duidelijk geworden rondom de discussies over de gezondheidsrisico's van middelen als Vioxx® (rofecoxib) een aantal jaren geleden. Dit middel werd van de markt genomen vanwege een verhoogd risico van het optreden van onder andere hartinfarcten, zeker bij hogere doseringen >25mg en langdurig gebruik. Vervolgonderzoek naar aanleiding van de Vioxx® casus gericht op het cardiovasculaire profiel van ook andere NSAIDs heeft duidelijk gemaakt dat dosering en duur van gebruik de belangrijkste factoren zijn die cardiovasculaire gezondheidsrisico's van deze middelen beïnvloeden.

Naast deze belangrijke risicofactoren rondom het gebruik, speelt de vraag of er tussen de afzonderlijke NSAIDs verschillen zijn wat betreft cardiovasculair risicoprofiel. Retrospectief farmaco-epidemiologisch onderzoek door García Rodriguez et al naar de samenhang tussen frequentie, dosering en duur van een behandeling met verschillende NSAIDs laat een gedifferentieerd beeld zien wat betreft de kans op het optreden van een hartinfarct. Het betrof een cohortonderzoek van 716.395 personen, tussen 50 en 85 jaar, die gemiddeld 4,1 jaar zijn gevolgd. De kans op een hartinfarct nam toe bij gebruik van NSAIDs en steeg met de dosis en de duur van de behandeling. Het relatieve risico (RR) van een hartinfarct bleek verschillend te zijn voor de diverse NSAIDs (Tabel 1).

Tabel 1. Overzicht van het relatieve risico (RR) van een hartinfarct bij gebruik NSAIDs

	RR	Lage dosis ≤ dosis grens	Hoge dosis > dosis grens	Dosis grens
Naproxen	1,04	0,9	1,12	750 mg
Ibuprofen	1,06	1,00	1,56	1200 mg
Meloxicam	1,30	1,40	1,21	7,5 mg
Celecoxib	1,33	1,35	1,05	200 mg
Indometacine	1,47	1,58	1,36	75 mg
Diclofenac	1,67	1,51	1,80	100 mg

Het relatieve risico (RR) van een hartinfarct was klein voor naproxen en ibuprofen. In geval de dosering de geadviseerde maximale dagdosis (dosisgrens in Tabel 1) niet overschreed, was de kans op een hartinfarct ten gevolge van het gebruik van dat geneesmiddel verwaarloosbaar (RR ≤ 1). Het relatieve risico van een hartinfarct was voor diclofenac aanzienlijk groter (RR = 1,67), zelfs in het

geval de geadviseerde maximale dosis van 100 mg/dag niet werd overschreden (RR = 1,51). Tevens bleek bij diclofenac dat het relatieve risico van een hartinfarct groter was indien een slow-release preparaat was gebruikt (RR = 1,85) dan wanneer een reguliere presentatievorm was ingenomen (RR = 1,59). Deze resultaten kwamen overeen met bevindingen van eerder onderzoek.

Het relatieve risico van een hartinfarct was niet alleen afhankelijk van de dosering en de duur van de behandeling, maar werd ook beïnvloed door andere factoren. Zo bleken bijvoorbeeld ibuprofen en naproxen het trombocytenuitremmend effect van acetylsalicylzuur (cardiovasculair beschouwd een gunstig en in de therapie bedoeld effect) nadelig te beïnvloeden.

Het onderzoek van García Rodríguez et al toont tevens aan, in lijn met vele andere publicaties, dat de kans op het optreden van een hartinfarct na gebruik van lage doses ibuprofen (≤ 1200 mg per dag) of naproxen (≤ 750 mg per dag) klein is ten opzichte van de meeste andere NSAIDs. In geval de geadviseerde maximale dagdosering niet wordt overschreden, is de kans op een hartinfarct ten gevolge van het gebruik van deze geneesmiddelen verwaarloosbaar. De kans op het optreden van een hartinfarct na gebruik van diclofenac is echter beduidend groter dan bij naproxen of ibuprofen, zelfs in het geval dat de geadviseerde maximale dagdosis niet wordt overschreden. In dit opzicht onderscheidt diclofenac zich consequent ongunstiger ten opzichte van de andere NSAIDs en acetylsalicylzuur.

NSAID-gerelateerde ziekenhuisopnamen

Publicaties zoals die van Leendertse et al (HARM-studie) laten zien dat het gebruik van NSAIDs in bepaalde situaties kan leiden tot ernstige bijwerkingen, die van verschillende aard kunnen zijn, en dat deze een noodzakelijke ziekenhuisopname tot gevolg kunnen hebben. Uit het onderzoek bleek onder meer dat van de bijna 13.000 onderzochte niet-geplande opnames gedurende 40 dagen in één van de 21 deelnemende Nederlandse ziekenhuizen er 714 (5,6%) het gevolg waren van het gebruik van geneesmiddelen. In 332 gevallen (2,6%) was sprake van een mogelijk te voorkomen situatie, omdat het betreffende geneesmiddel niet in overeenstemming met de productinformatie was gebruikt. In 17 gevallen was sprake van gebruik van NSAIDs. In 14 van deze gevallen ging het om een gastrointestinale bloeding, in enkele gevallen (5) was sprake van ademhalingsklachten. Het onderzoek, dat naar het oordeel van het CBG het topje van de ijsberg laat zien, toont aan dat in bijzondere situaties het gebruik van NSAIDs aanleiding kan geven tot ernstige bijwerkingen die ziekenhuisopname noodzakelijk maken, zelfs in situaties waarbij het geneesmiddel overeenkomstig het voorschrift is gebruikt.

In een vergelijkbaar onderzoek door Franceschi et al naar de reden van ziekenhuisopname bij 1756 geriatrische patiënten gedurende een periode van 14 maanden, bleek in 102 (5,8%) gevallen ziekenhuisopname het gevolg te zijn van een bijwerking van een geneesmiddel. In 24 van deze gevallen waren NSAIDs gebruikt, waarbij in de helft van de gevallen sprake was van gebruik van diclofenac. Ook dit onderzoek liet zien dat in 78 van de 102 gevallen de bijwerking vermijdbaar of mogelijk vermijdbaar was. In 17 gevallen was het geneesmiddel verkeerd voorgeschreven (contra-indicatie of onjuiste indicatie), in 29 gevallen was geen maagbeschermend middel samen met de NSAIDs voorgeschreven, en in 32 gevallen was er onvoldoende toezicht gehouden op de medicatie.

Het beeld dat voortkomt uit de vele publicaties over ziekenhuisopnames gerelateerd aan NSAIDs en acetylsalicylzuur, waarvan er hier twee zijn genoemd, laat zien dat deze opnames vooral voorkomen bij oudere, kwetsbare patiënten met complexe en chronische co-morbiditeit en polyfarmacie. Risicominimalisatie ten aanzien van zelfzorg met NSAIDs en acetylsalicylzuur zal zich met name moeten richten op het vermijden van situaties waarin deze middelen de spreekwoordelijke druppel zijn die ziekenhuisopname tot gevolg hebben.

3. Indelingssystematiek afleverstatus ontstekingsremmers (NSAIDs) en acetylsalicylzuur op hoofdlijnen

NSAIDs en acetylsalicylzuur zijn geneesmiddelen die veelvuldig door patiënten worden gebruikt en waarvan de klinische baten-risicobalans, ook in de zelfzorg, naar het oordeel van het CBG positief blijft. De risico's die met het gebruik samenhangen kunnen, zoals hiervoor is verwoord, echter niet worden verwaarloosd. Onder bepaalde omstandigheden en bij bepaalde patiënten kan de balans negatief uitvallen. Daarnaast zijn de gezondheidsrisico's zoals in hoofdstuk 2 verwoord niet voor alle middelen gelijk. Deze vaststelling legt de verantwoordelijkheid bij het CBG om daar waar (wettelijk) mogelijk tot een eenduidige en praktisch werkbare aanpak van risicominimalisatie te komen. Tegelijkertijd houdt zelfzorg in dat sprake is van een zekere eigen verantwoordelijkheid van de patiënt, zeker daar waar het gaat om het zich houden aan de aanwijzingen en adviezen in de productinformatie en de bijsluiter. Dat is de plek waar de meest actuele wetenschappelijke informatie over mogelijke gezondheidsrisico's is samengevat ten behoeve van het maken van verantwoorde keuzes door de patiënt. Het CBG heeft tevens in deze beoordeling van de meest passende afleverstatus voor de verschillende zelfzorgproducten met NSAIDs en acetylsalicylzuur meegenomen dat er een belangrijke rol is weggelegd voor de apotheker en/of de apotheker om de patiënt bij de keuze en het gebruik adequaat bij te staan en te begeleiden ten einde mogelijke gezondheidsrisico's zoveel mogelijk te vermijden. Alle onderzoeken die bij deze beoordeling zijn geraadpleegd, laten eenduidig zien dat bij gebruik conform de productinformatie de gezondheidsrisico's van NSAIDs en acetylsalicylzuur gering zijn.

Inhoudelijke uitgangspunten indelingssystematiek afleverstatus op hoofdlijnen

Uit de in hoofdstuk 2 verwoorde wetenschappelijk verantwoording volgt een drietal conclusies, die voor het CBG richtinggevend zijn geweest voor het vaststellen van de onderhavige systematiek:

- Beperking van de dosering van NSAIDs en acetylsalicylzuur, zowel per keer als per dag, vormt een belangrijke sleutel tot het vermijden van (mogelijke) gezondheidsrisico's. Uiteraard zijn hier beperkingen aan, aangezien een bepaalde dosering ook effectief moet zijn (pijnvermindering, koortsbestrijding, etc). Het CBG stelt met zorg vast dat er de laatste jaren een trend is, ook in de promotie van zelfzorgmiddelen met NSAIDs, steeds hoger te doseren. Omdat de aanbevolen maximale dagdosering hiermee sneller wordt bereikt, acht het CBG deze trend een gevaar voor de volksgezondheid.
- Zelfzorg met NSAIDs en acetylsalicylzuur moet van beperkte duur zijn. Hierbij speelt het risico van directe gezondheidsschade (hoe langer het gebruik, hoe groter de risico's), maar ook het indirecte risico van uitstelgedrag van het niet op tijd de juiste professionele hulp van een arts inroepen. Het CBG acht voor NSAIDs die voor de AV-status in aanmerking komen een verpakkingsgrootte geschikt die is bedoeld voor een periode van maximaal 2 dagen ('het weekend door'). Voor middelen die voor de UAD-status in aanmerking komen, acht het CBG, afhankelijk van het intrinsieke risicoprofiel van het middel, een periode van maximaal 4-8 dagen als aangewezen.
- Niet alle NSAIDs zijn gelijk wat betreft hun gezondheidsrisico's. Uiteraard spelen daar dosering, duur en patiëntenpopulatie een belangrijke bijkomende rol. Maar, ook wanneer daarmee rekening wordt gehouden, komt ibuprofen er duidelijk gunstig uit (bij 200 mg niet te onderscheiden van 500 mg paracetamol). De andere NSAIDs en acetylsalicylzuur hebben een relatief ongunstiger gastrointestinaal (naproxen, ketoprofen, acetylsalicylzuur) of cardiovasculair (diclofenac) risicoprofiel.

Regulatoire uitgangspunten indelingssystematiek afleverstatus op hoofdlijnen

In artikel 71 van de Europese Richtlijn 2001/83/EC zijn de criteria van de UR-afleverstatus vastgelegd en in artikel 57 van de Geneesmiddelenwet geïmplementeerd. Niet-receptplichtige geneesmiddelen zijn vrij verkrijgbaar en worden ook wel zelfzorggeneesmiddelen genoemd. Op grond van artikel 4.1 Regeling Geneesmiddelenwet besluit het CBG tot indeling van een geneesmiddel als UA-geneesmiddel indien:

- Hij bewaking van het gebruik van het geneesmiddel door een apothekhoudende noodzakelijk acht in verband met de kans op belangrijke interacties met andere geneesmiddelen of op belangrijke bijwerkingen,
- Voorlichting of begeleiding noodzakelijk is bij de terhandstelling, bestaande uit het geven van informatie over het geneesmiddel onderscheidenlijk het geven van advies over de juiste keuze en een goed en veilig gebruik van het geneesmiddel, of
- Toezicht op het gebruik van het geneesmiddel noodzakelijk is ter voorkoming van oneigenlijk gebruik.

Op grond van artikel 4.2 Regeling Geneesmiddelenwet besluit het CBG tot indeling van een geneesmiddel als AV-geneesmiddel indien:

- 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,
- Bij het gebruik van het geneesmiddel het risico van schade verwaarloosbaar is,
- Er geen aanwijzingen zijn voor abnormaal gebruik,
- Het aantal eenheden per verpakking relatief gering is, en
- De verpakking en de bijsluiter waarschuwen voor mogelijk risicovolle situaties.

Op grond van artikel 58 van de Geneesmiddelenwet besluit het CBG tot indeling van een geneesmiddel als UAD-geneesmiddel indien het niet voor indeling als UA-geneesmiddel of als AV-geneesmiddel in aanmerking komt.

Het belangrijkste onderscheid tussen UA en UAD is de vereiste tussenkomst van de apotheker bij de terhandstelling van UA-geneesmiddelen. De reden daarvan is dat bij UA-geneesmiddelen een vorm van zorgverlening noodzakelijk is die de drogist niet kan en ook niet behoeft te bieden. Dit betreft met name de medicatiebewaking (interacties, oneigenlijk gebruik) en daarmee verband houdende voorlichting en toezicht. Het belangrijkste onderscheid tussen UAD en AV is dat wanneer een zelfzorg-geneesmiddel aan alle AV-criteria voldoet de noodzaak van advies door een drogist of apotheker ontbreekt. De eigenschappen van het product weergegeven in de productinformatie en bijsluiter moeten ook zodanig zijn dat een verantwoorde zelfzorg mogelijk is. Aan zelfzorggeneesmiddelen wordt de afleverstatus UAD toegekend als ze niet zijn ingedeeld als UA- of als AV-geneesmiddel. Bij UAD-geneesmiddelen dient altijd advies door een drogist of apotheker te (kunnen) worden gegeven.

4. Consequenties voor afzonderlijke NSAIDs en acetylsalicylzuur

De NSAIDs die momenteel (mede) de UAD-afleverstatus hebben zijn ibuprofen, diclofenackalium, naproxennatrium en ketoprofen. In lijn met de beoordeling zoals verwoord in hoofdstuk 2 is het CBG van oordeel dat voor geen van de momenteel verkrijgbare zelfzorgproducten met een NSAID of acetylsalicylzuur een beperking tot de UR-status noodzakelijk is. Naast de eigenschappen van de werkzame stoffen speelt ook de sterkte en de verpakkingsgrootte van het geneesmiddel een rol bij de indeling naar afleverstatus (AV, UAD of UA). Uitgangspunt hierbij is, zoals eerder verwoord, dat de risico's van het gebruik van de NSAIDs en acetylsalicylzuur toenemen naarmate de dosering hoger en de duur van de behandeling langer is. Niet voor niets stimuleren de productinformatie en de bijsluiter, die de basis vormen voor het juist gebruik van het geneesmiddel, kortdurend gebruik van de laagst mogelijke effectieve dosis. Een kleinere verpakking beoogt een afremmend effect hebben op langdurig gebruik. Het CBG is van mening dat de verkrijgbaarheid van hogere doses en grotere verpakkingen derhalve dient te worden beperkt. Immers, in voorkomende situaties dient adequate

begeleiding en advies over het betreffende middel beschikbaar te zijn, afhankelijk van de afleverstatus bij drogist en/of apotheker.

Ibuprofen

Zoals eerder verwoord blijkt dat ibuprofen een relatief veilige pijnstillert is. Tevens blijkt dat de stof een gunstiger risicoprofiel heeft dan de andere NSAIDs die momenteel de UAD-status hebben. Bijwerkingen en interacties komen voor en zijn welomschreven maar vormen nauwelijks een risico zolang ibuprofen wordt gebruikt zoals wordt omschreven in de productinformatie en bijsluiter. Bij kortdurend gebruik van doseringen van ibuprofen die de dagelijkse hoeveelheid van 1200 mg niet overschrijden, is medicatiebewaking door een apotheker niet nodig. Het gebruik van ibuprofen 200 mg en 400 mg bij pijn en koorts is niet complex en is bovendien duidelijk omschreven in de productinformatie en de bijsluiter. Om langdurig gebruik en inname van hoge doses af te remmen is het daarom noodzakelijk dat verpakkingen met grote hoeveelheden ibuprofen (200 mg met meer dan 48 stuks en 400 mg met meer dan 24 stuks) uitsluitend onder toezicht en begeleiding van een apotheker (UA-status) worden afgeleverd. Ibuprofen 200 mg verpakkingen met maximaal 48 stuks en ibuprofen 400 mg verpakkingen met maximaal 24 stuks kunnen op basis van de grootte van de aanbevolen maximale dagdosering van 1200 mg en de behandelduur van maximaal 8 dagen de huidige UAD-status behouden. De keuze van 8 dagen is weliswaar arbitrair, maar in het geval dat verschijnselen van pijn en koorts langer aanhouden is het raadzaam medisch advies in te winnen. Om dit signaal af te geven acht het CBG een periode van 8 dagen aangewezen.

Voor ibuprofen 200 mg verpakkingen met maximaal 12 stuks is naar oordeel van het CBG de AV-afleverstatus aanvaardbaar. Deze hoeveelheid is juist voldoende voor een acute behandeling voor een kortdurende periode (bijvoorbeeld een weekend). In de beoordeling van de wetenschappelijke informatie zijn geen aanwijzingen te vinden dat het gebruik van een dussdanig klein aantal dosereenheden ibuprofen 200 mg bij gebruik overeenkomstig de productinformatie en bijsluiter risico's voor de gezondheid oplevert. In dit geval kan dan ook worden gesproken van een verwaarloosbaar risico. Vanuit het oogpunt van risicominimalisatie acht het CBG uitsluitend de doseringssterkte van 200 mg geschikt voor de AV-status, omdat het met die doseringssterkte minder snel mogelijk is de geadviseerde maximale dagdosering te bereiken en eventueel te overschrijden.

Het CBG acht de AV-status niet aanvaardbaar voor ibuprofen 100 mg voor kinderen en ibuprofen 100 mg/5 ml drank voor kinderen. Hoewel van deze geneesmiddelen verpakkingen beschikbaar zijn die op grond van de systematiek in aanmerking zouden kunnen komen voor de AV-status, is het CBG van mening dat vanuit het voorzorgprincipe bij deze specifieke producten een uitzondering gerechtvaardigd is. Het CBG is van mening dat in voorkomende situaties adequate begeleiding en advies van drogist en/of apotheker over het betreffende geneesmiddel beschikbaar dient te zijn.

Diclofenac

Het CBG acht diclofenac, mits toegepast in de lagere doseringen, geschikt voor gebruik in de zelfzorg. De aanbevolen maximale dagelijkse dosering voor deze toepassing bedraagt 75 mg diclofenackalium, hetgeen betekent dat alle maatregelen er op gericht moeten zijn om deze dosering niet te overschrijden, zeker gelet op het ongunstigere cardiovasculaire risicoprofiel van dit middel. Op grond hiervan wordt aan diclofenackalium 12,5 mg de UAD-status toegekend, met de beperking, dat dit uitsluitend geldt voor verpakkingen met maximaal 24 stuks. Deze hoeveelheid komt overeen met een therapieduur van 4 dagen bij inname van de geadviseerde maximale dagdosering van 75 mg (= 6 tabletten). Het CBG maakt voor deze sterkte onderscheid met ibuprofen 200 en 400 mg waarvoor een periode van maximaal 8 dagen geschikt wordt bevonden vanwege het ongunstiger cardiovasculaire risicoprofiel van diclofenac. Eventueel beschikbare verpakkingen met meer dan 24 stuks krijgen de UA-status. Betrokkenheid van een apotheekhoudende wordt in laatstgenoemde situatie door het CBG noodzakelijk geacht.

Bij het doseringsadvies van diclofenac 25 mg wordt de aanbevolen maximale dagdosering van 75 mg in principe sneller bereikt dan in het geval van diclofenackalium 12,5 mg omdat er geen doseringsstapjes van 12,5 mg mogelijk zijn. Het CBG ziet in het snel bereiken van de maximale dagdosering een gezondheidsrisico. Derhalve wordt ook aan diclofenackalium 25 mg de UA-status toegekend.

Betrokkenheid van een apothekhoudende wordt in laatstgenoemde situatie door het CBG noodzakelijk geacht.

Naproxen

Het CBG acht naproxen, mits toegepast in de lagere doseringen, geschikt voor gebruik in de zelfzorg. De aanbevolen maximale dagelijkse dosering voor deze toepassing bedraagt voor naproxennatrium 660 - 825 mg. Naproxennatrium is als niet-receptplichtig geneesmiddel beschikbaar in drie sterktes: 220 mg, 275 mg (dysmenorrhoea) of 550 mg per tablet. Voor de behandeling van primaire dysmenorroe is de aanbevolen maximale dosis naproxennatrium 825 mg (3 x 275 mg), maar deze behandeling is in principe van korte duur. Aan naproxennatrium 220 mg en 275 mg wordt de UAD-status toegekend, met de beperking, dat dit uitsluitend geldt voor verpakkingen met maximaal 12 stuks. Deze hoeveelheid komt overeen met een therapieduur van 4 dagen bij inname van de aanbevolen maximale dagdosering van 660 - 825 mg (= 3 tabletten). Het CBG maakt voor deze sterkte onderscheid met ibuprofen 200 en 400 mg waarvoor een periode van maximaal 8 dagen geschikt wordt bevonden vanwege het ongunstiger gastrointestinale risicoprofiel van naproxen. Eventueel beschikbare verpakkingen met meer dan 12 stuks krijgen de UA-status. Betrokkenheid van een apothekhoudende wordt in laatstgenoemde situatie door het CBG noodzakelijk geacht.

De doseringssterkte van 550 mg is alleen toepasbaar als een éénmaal daagse dosering (werkingsduur 8-12 uur). Gezien deze werkingsduur wordt de kans op het overschrijden van de aanbevolen maximale dagdosering bij deze sterkte in de praktijk reëel geacht. De aanbevolen maximale dagdosis van 660 - 825 mg, die wordt geadviseerd in het geval van niet-receptplichtig gebruik, wordt met een dagdosering van bijvoorbeeld 2 tabletten (1100 mg) dan direct overschreden. Dit is de reden, gelet op het gastrointestinale risicoprofiel, om aan naproxennatrium 550 mg de UA-status toe te kennen. Betrokkenheid van een apothekhoudende wordt in laatstgenoemde situatie door het CBG noodzakelijk geacht.

Ketoprofen

Ketoprofen is als niet-receptplichtig geneesmiddel beschikbaar in één sterkte, namelijk 25 mg per tablet, met een aanbevolen maximale dagelijkse dosering van 100 mg. Hoewel het middel wat betreft gastrointestinaal risicoprofiel bij hogere doseringen relatief ongunstig is, acht het CBG deze sterkte van 25 mg per tablet geschikt voor de UAD-status voor verpakkingen met maximaal 16 stuks. Deze dosering komt overeen met een therapieduur van 4 dagen bij inname van de aanbevolen maximale dagdosering van 100 mg (= 4 tabletten). Het CBG maakt voor deze sterkte onderscheid met ibuprofen 200 en 400 mg waarvoor een periode van maximaal 8 dagen geschikt wordt bevonden vanwege het ongunstiger gastrointestinale risicoprofiel van ketoprofen. Eventueel beschikbare verpakkingen met meer dan 16 stuks krijgen de UA-status. Betrokkenheid van een apothekhoudende wordt in laatstgenoemde situatie door het CBG noodzakelijk geacht.

Acetylsalicylzuur

Acetylsalicylzuur is beschikbaar in verschillende sterkten. De aanbevolen maximale dagelijkse dosering voor acetylsalicylzuur in de zelfzorg bedraagt 3000 - 4000 mg. Aan acetylsalicylzuur 500 mg wordt de UAD-status toegekend voor verpakkingen met maximaal 24 stuks. Deze hoeveelheid komt overeen met een therapieduur van 4 dagen bij inname van de aanbevolen maximale dagdosering van 3000 mg (= 6 tabletten). Het CBG maakt voor deze sterkte onderscheid met ibuprofen 200 en 400 mg waarvoor een periode van maximaal 8 dagen geschikt wordt bevonden vanwege het ongunstiger gastrointestinale risicoprofiel van acetylsalicylzuur. Eventueel beschikbare verpakkingen met meer dan 24 stuks krijgen de UA-status. Betrokkenheid van een apothekhoudende wordt in laatstgenoemde situatie door het CBG noodzakelijk geacht.

Deze indeling is tevens van toepassing op carbasalaatcalcium en lysine-acetylsalicylaat in aangepaste sterkte. Dit betekent, dat de UAD-status wordt toegekend aan carbasalaatcalcium 600 mg in verpakkingen van maximaal 24 stuks en voor carbasalaatcalcium 300 mg in verpakkingen van maximaal 48 stuks. Voor carbasalaatcalcium 100 mg geldt dat de UAD-status behouden blijft voor verpakkingen van maximaal 40 stuks, omdat het hier uitsluitend gaat om toepassing bij kinderen. Eventuele grotere verpakkingen carbasalaatcalcium krijgen de UA-status. Betrokkenheid van een

apothekhoudende wordt in laatstgenoemde situatie door het CBG noodzakelijk geacht. Aan lysine-acetylsalicylzuur 900 mg wordt eveneens de UAD-status toegekend voor verpakkingen van maximaal 24 stuks. Voor lysine-acetylsalicylzuur 180 mg geldt dat de UAD-status behouden blijft voor verpakkingen van maximaal 16 stuks, omdat het hier uitsluitend gaat om toepassing bij kinderen. Eventuele grotere verpakkingen lysine-acetylsalicylzuur krijgen de UA-status. Ook daar geldt dat betrokkenheid van een apothekhoudende in laatstgenoemde situatie door het CBG noodzakelijk wordt geacht.

Concluderend leidt deze beoordeling tot de in Tabel 2 samengevatte systematiek.

Tabel 2. Indelingssystematiek niet-receptplichtige NSAIDs en acetylsalicylzuur op basis van werkzame stof, dosering en verpakkingsgrootte (in dagen gebruik bij de aanbevolen maximale dosering)

AV	UAD	UA
Maximaal 2 dagen Ibuprofen 200 mg	Maximaal 8 dagen Ibuprofen 200 mg	Meer dan 8 dagen Ibuprofen 200 mg
	Maximaal 8 dagen Ibuprofen 400 mg	Meer dan 8 dagen Ibuprofen 400 mg
	Maximaal 4 dagen Acetylsalicylzuur 500 mg Ketoprofen 25 mg Naproxennatrium 220-275 mg Diclofenackalium 12,5 mg	Meer dan 4 dagen Acetylsalicylzuur 500 mg Ketoprofen 25 mg Naproxennatrium 220-275 mg Diclofenackalium 12,5 mg
		Ongeacht aantal dagen Naproxennatrium 550 mg Diclofenackalium 25 mg

5. Slotbeschouwing

Het toekennen van de afleverstatus van een geneesmiddel voor zelfzorg is gebaseerd op een wetenschappelijke beoordeling en afweging door het CBG. In hoofdstuk 3 is verwoord hoe het CBG daarbij te werk is gegaan. De verschillende varianten van afleverstatus (AV, UAD of UA) vormen een spectrum van risicominimalisatie, op hoofdlijnen verwoord in artikelen 4.1. en 4.2 van de Regeling Geneesmiddelenwet en artikel 58 van de Geneesmiddelenwet. Hoewel de afkappunten in dit spectrum niet altijd even scherp liggen, heeft het CBG in deze motivering getracht een transparante en eenduidige indelingssystematiek te ontwikkelen die ook houvast biedt voor (nieuwe) aanbieders van (nieuwe) zelfzorgproducten, drogist, apotheker en de vrije verkoop sector. Het bevorderen van een veilige manier van zelfzorg is een belangrijke taak van de geneesmiddelenketen. Het CBG vervult aan de voorkant van die keten (toelating, productinformatie, afleverstatus) en tijdens de levenscyclus (geneesmiddelenbewaking) een aantal wettelijke taken.

Bij het toekennen van de afleverstatus van NSAIDs en acetylsalicylzuur voor de zelfzorg heeft het CBG voortdurend de wetenschappelijke bevindingen (ga voor de laagst mogelijke dosering, de kortst mogelijke gebruiksduur, en niet alle NSAIDs zijn hetzelfde wat betreft bijwerkingenprofiel) geplaatst in het licht van de volgende vraag: gelet op al deze punten, wat is dan de beste plek op het spectrum van risicominimalisatie (AV, UAD of UA) waarbij de patiënt effectief en met beperkte gezondheidsrisico's zelfzorg met dit geneesmiddel kan toepassen? Een dergelijke aanpak heeft per definitie ook een arbitrair karakter op een bepaald moment in de tijd. Zo komt het CBG op basis van deze beoordeling terug op een eerder standpunt om geen NSAIDs voor de AV-status in aanmerking te laten komen en wordt het advies van het 'HARM-Wrestling' rapport om aan alle niet-receptplichtige NSAIDs en acetylsalicylzuur de UA-status toe te kennen, niet overgenomen. Wanneer zich weer

nieuwe veiligheidsinformatie over deze producten aandient zal het CBG deze opnieuw leggen langs de meetlat van de klinische baten-risicobalans en zondig maatregelen nemen. Het patiëntenbelang is het enige dat daarbij telt.

In een aantal gevallen is deze systematiek niet toereikend gebleken om geheel eenduidig door te voeren voor de specifieke toepassing van NSAIDs en acetylsalicylzuur bij kinderen. In dergelijke gevallen is voor het CBG risicominimalisatie vanuit het voorzorgsprincipe het uitgangspunt voor het vaststellen van de afleverstatus. Een overzicht van de consequenties van de huidige indelingssystematiek voor NSAIDs en acetylsalicylzuur is weergegeven in de bijlage.

Tot slot, zelfzorg vormt een belangrijke aanvulling op de professionele zorg in de wijze waarop patiënten met ziekte, ongemak en klachten kunnen omgaan. Het CBG is van oordeel dat volgens de huidige stand van de wetenschappelijke informatie met betrekking tot de klinische baten-risicobalans van NSAIDs en acetylsalicylzuur, deze middelen onder bepaalde voorwaarden hierin een plaats hebben. Deze indelingssystematiek beoogt daaraan een bijdrage te leveren.

Indelingsoverzicht NSAID's

Indeling vastgesteld per 02-07-2009		Verpakkingsgrootte (in doseereenheden)		
		AV	UAD	UA
Afleverstatus van NSAID's en acetylsalicylzuur				
UA-middelen	diclofenackalium 25 mg			ongeacht aantal eenheden
	naproxennatrium 550 mg			ongeacht aantal eenheden
UAD-middelen	diclofenackalium 12,5 mg		maximaal 24	meer dan 24 eenheden
	acetylsalicylzuur 500 mg		maximaal 24	meer dan 24 eenheden
	naproxennatrium 275 mg		maximaal 12	meer dan 12 eenheden
	naproxennatrium 220 mg		maximaal 12	meer dan 12 eenheden
	ketoprofen 25 mg		maximaal 16	meer dan 16 eenheden
	ibuprofen 400 mg		maximaal 24	meer dan 24 eenheden
AV-middelen	ibuprofen 200 mg	maximaal 12	maximaal 48	meer dan 48 eenheden