

Motivering betreffende de wijziging van de indelingssystematiek voor de afleverstatus van paracetamol in het UAD kanaal, vastgesteld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen op 1 september 2011

1. Inleiding

De aanleiding om de grootte van de verpakking paracetamol in het UAD-afleverkanaal te maximaliseren vormen signalen die het College heeft gekregen vanuit andere landen (UK, Australië, VS, Zweden) en de resultaten van het Nivel onderzoek. Het rapport van het Nivel 'De balans tussen verkrijgbaarheid en veiligheid: Evaluatie van de indeling van zelfzorggeneesmiddelen en de rol van de drogist en apotheek bij de verstrekking' is op 5 november 2010 aan de Tweede Kamer aangeboden en bevat een grondige analyse van het effect van de nieuwe indeling van de zelfzorggeneesmiddelen naar aanleiding van de wijzigingen in de geneesmiddelenwet ten aanzien van de afleverstatus. De evaluatie besteedt eveneens aandacht aan de eventuele gevolgen hiervan voor de veiligheid en aan de rol van de apotheker en de drogist in de informatievoorziening en medicatiebewaking.

In het Nivel rapport wordt onder meer melding gemaakt van het toenemende gebruik van pijnstillers in het algemeen en van paracetamol in het bijzonder. Naar aanleiding hiervan heeft de Minister van VWS het College de vraag voorgelegd of de nu gehanteerde norm betreffende de verpakkingsgrootte van paracetamol adequaat is uit oogpunt van veilig gebruik.

Het College 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 College heeft om (potentiële) gezondheidsrisico's van een geneesmiddel te minimaliseren. Daarnaast streeft het College ernaar een duidelijke bijdrage aan medicatieveiligheid te leveren door middel van adequate patiënteninformatie en geneesmiddelenbewaking. Dit betekent onder meer dat het College tevens maatregelen kan nemen ten aanzien van de afleverstatus van geneesmiddelen wanneer zich nieuwe veiligheidsinformatie aandient.

De toekenning van de afleverstatus van een zelfzorggeneesmiddel is gebaseerd op een wetenschappelijke beoordeling en afweging door het College. Met de inwerkingtreding van de Geneesmiddelenwet per 1 juli 2007 heeft het College de mogelijkheid om niet-receptplichtige geneesmiddelen (ook wel 'zelfzorggeneesmiddelen' genoemd) in te delen in een van de drie categorieën, de UA-categorie (Uitsluitend Apotheek), de eerder genoemde UAD-categorie, of de AV-categorie (Algemene Verkoop). 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 (een dergelijke aanpak heeft per definitie ook een arbitrair karakter op een bepaald moment in de tijd), heeft het College een transparante en eenduidige indelingssystematiek ontwikkeld.

2. Wetenschappelijke onderbouwing

Het College heeft in 2007 gekeken naar de mogelijkheid om paracetamol de AV status te verlenen en een besluit genomen hieromtrent. Als gevolg hiervan zijn paracetamol tabletten van 500 mg verkrijgbaar in de algemene verkoop in verpakkingen van maximaal 20 tabletten. Voor kleine verpakkingen van maximaal 20 stuks geldt dat deze limiet is gesteld vanuit het oogpunt van kortdurend gebruik. Deze indeling is in lijn met de criteria vastgelegd voor de indeling van een geneesmiddel in de AV categorie volgens artikel 4.2 Rgw. Destijds is bij het vaststellen van deze limiet uitsluitend gekeken naar de verpakkingsgrootte van paracetamol verkrijgbaar in de algemene verkoop en is voor de UAD status (nog) geen limiet gesteld.

In de Collegevergadering van 28 januari 2010 heeft het College naar aanleiding van een bezwaar een nieuw besluit genomen over de afleverstatus Algemene Verkoop (AV) van paracetamol. In de beslissing op bezwaar is opnieuw de baten-risicobalans van paracetamol beoordeeld en is door het College gereageerd op de bezwaren die belanghebbenden hadden aangetekend tegen het eerdere

besluit van het College. Op grond van de aldaar beschreven overwegingen en gelet op de criteria zoals omschreven in art. 4.2 Rgw, in onderlinge samenhang bezien, was het College na die heroverweging van oordeel dat aan de in het bestreden Besluit genoemde paracetamolbevattende producten terecht de AV-afleverstatus is toegekend. Het Besluit voldoet blijkens het voorgaande immers aan de indelingsvoorwaarden zoals verwoord in art. 4.2 Rgw. Het College is dit oordeel nog steeds toegedaan. Er zijn op dit moment geen wetenschappelijke data of signalen die een verlaging van de grens van maximaal 20 tabletten 500mg in de algemene verkoop rechtvaardigen, die zouden leiden tot een verdere risicominimalisatie. Derhalve staat de afleverstatus 'AV' momenteel niet ter discussie.

Nivel rapport

Met betrekking tot veiligheid zijn door het Nivel twee bronnen geraadpleegd: Het Letsel Informatie Systeem (LIS) van Consument en Veiligheid en het Nationaal Vergiftigingen Informatiecentrum (NVIC) van het RIVM. De bevindingen van het Nivel-rapport zijn hieronder weergegeven.

Letsel Informatie Systeem (LIS)

Het Letsel Informatie Systeem (LIS) registreert middels een representatieve steekproef uit Nederlandse ziekenhuizen, slachtoffers die na een ongeval, geweld of zelfmutilatie zijn behandeld op een Spoedeisende Hulp (SEH) afdeling. Het LIS bevat gegevens over oorzaken van opnames op de SEH, waaronder die voor verkeerd gebruik van (zelfzorg)geneesmiddelen¹. De gegevens uit de steekproef worden geëxtrapoleerd naar landelijke cijfers.

De LIS-gegevens laten een stijging van het aantal registraties van vergiftigingen door pijnstillers zien van 600-900 in de periode 1999-2001 tot 1200-1400 in de periode 2005-2008. Een nadere analyse van de meldingen binnen het LIS laat zien dat over de jaren 60% van de meldingen van vergiftigingen door geneesmiddelen betrekking heeft op paracetamol en 20% op ibuprofen. Het aandeel van de meldingen dat betrekking heeft op paracetamol lijkt over de jaren constant, terwijl het aandeel ibuprofen tot 2005 licht gestegen lijkt. Nadere analyse van de registraties van vergiftigingen door paracetamol en ibuprofen, suggereert dat door de jaren heen minstens 60-70% van de intoxicaties zogenaamde auto-intoxicaties of suïcides betreft. Daarbij worden ibuprofen en paracetamol zowel alleen gebruikt als in combinatie met alcohol en receptgeneesmiddelen zoals antidepressiva en/of slaap- en kalmeermiddelen.

Nationaal Vergiftigingen Informatiecentrum (NVIC)

Het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM is 24 uur per dag, 7 dagen per week bereikbaar om aan artsen en andere professionele hulpverleners informatie te verstrekken over (mogelijke) acute vergiftigingen. Dit gebeurt telefonisch en sinds april 2007 ook via de website www.vergiftigingen.info. Zowel de telefonische informatieverzoeken als de via de website ingevoerde vergiftigingsgevallen worden centraal geregistreerd. Er bestaat in Nederland geen meldingsplicht voor acute intoxicaties, waardoor niet alle vergiftigingen die zich in Nederland voordoen bij het NVIC worden geregistreerd. Echter, het grote aantal informatieverzoeken per jaar maakt het toch mogelijk trends te signaleren in het aantal blootstellingen.

Het aantal meldingen van blootstellingen aan paracetamol bij het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) is in de periode tussen 2001 en 2009 gestegen van 1296 tot 2631 (+103%), terwijl het totaal aantal meldingen steeg van 31269 naar 46061 (+47%). Het aantal meldingen op ibuprofen steeg in dezelfde periode eveneens sterk van 646 tot 1368 (+112%).

De stijging van het aantal meldingen op paracetamol en ibuprofen is onderdeel van een algemene toename van het aantal meldingen van blootstellingen aan het NVIC. Dit hangt deels samen met de introductie van www.vergiftigingen.info in april 2007.

De meldingen voor paracetamol en ibuprofen zijn echter sterker gestegen dan het totaal aantal meldingen. Hierbij valt op dat het aantal meldingen voor paracetamol na 2007 sterker steeg dan het totaal aantal meldingen. Het aantal meldingen op ibuprofen steeg juist sterker

¹ bron:www.veiligheid.nl

tussen 2001 en 2006, terwijl deze meldingen de afgelopen jaren stabiliseerden. De stabilisatie van het aantal meldingen op ibuprofen correspondeert met de stabilisatie van de omzet van ibuprofen tussen 2006 en 2009. Cijfers over de ibuprofen omzet over de jaren 2003 en 2004, suggereren niet dat de omzet in verpakkingen van ibuprofen in die jaren sterk steeg. Wel is het mogelijk dat de verpakkingsgrootte in die jaren is toegenomen en mogelijk speelt ook de afschaffing van de toonbankverplichting hier een rol.

Relatie tussen verkoop en veiligheid

In zowel het LIS als bij het NVIC hebben binnen de groep zelfzorggeneesmiddelen verreweg de meeste meldingen betrekking op pijnstillers en op paracetamol in het bijzonder. De data suggereren een relatie tussen de sterke stijging van de verkoop van paracetamol in supermarkten en de gelijktijdige versterkte stijging van het aantal meldingen van blootstellingen aan paracetamol. De stijging van het aantal meldingen van paracetamol en ibuprofen vindt al langere tijd plaats en baart zorgen. Er is relatief weinig bekend over de afloop van deze blootstellingen. In het verleden bleek bijvoorbeeld uit onderzoek wel dat bij 16% van de paracetamol bepalingen in ziekenhuizen dusdanig hoge paracetamolspiegels werden aangetroffen dat leverschade mogelijk was. Het aantal gevallen waarbij daadwerkelijk leverschade optreedt, is echter onbekend. Ook is het onbekend in hoeverre paracetamol aangeschaft in supermarkten of juist grote verpakkingen paracetamol uit drogisterijen en apotheken bijdragen aan de toename van vergiftigingen. Tevens speelt mogelijk de perceptie over de veiligheid van paracetamol en ibuprofen een rol. De brede beschikbaarheid van deze middelen kan eraan bijdragen dat de bevolking deze middelen als volkomen veilig percipieert. Het is derhalve duidelijk dat er nog veel vragen zijn.

Het Nivel-rapport maakt melding van een stijging van het aantal verkochte verpakkingen paracetamol in de supermarkt (algemene verkoop) gedurende de afgelopen jaren en een toename van het aantal meldingen van vergiftigingen ten gevolge van het gebruik van paracetamol in dezelfde periode. Omdat in die periode het aantal meldingen van vergiftigingen door paracetamol is toegenomen, wordt de suggestie gewekt dat de toename van het aantal vergiftigingen het gevolg zou zijn van de grote stijging van paracetamol in de algemene verkoop. De stijging van het aantal meldingen van paracetamol-vergiftigingen zette zich echter reeds in gedurende de periode voordat paracetamol via de algemene verkoop beschikbaar kwam in supermarkten (dus vóór 2007 voordat de nieuwe geneesmiddelenwet in werking trad). Bovendien nam de gemiddelde verpakkingsgrootte in het AV kanaal af. Het is dan ook twijfelachtig of opheffing van de AV-status van paracetamol of verder beperken van de maximale verpakkingsgrootte voor paracetamol in de AV categorie onjuist gebruik van paracetamol kan verminderen of elimineren. In het Nivel-rapport wordt gewezen op de toename van de verkoop van grootverpakkingen in drogisterijen en apotheken (bij de drogist zijn verpakkingen van 100 stuks of zelfs groter verkrijgbaar), terwijl het aantal verkochte verpakkingen paracetamol in drogisterijen en apotheken tussen 2005 en 2010 stabiel bleef. Daarbij wordt op de mogelijkheid gewezen² dat paracetamol uit drogisterijen een belangrijker rol bij vergiftigingen en suïcides zou spelen dan AV-verkoop.

Hoewel er op basis van deze gegevens geen direct verband kan worden aangetoond tussen de verkrijgbare verpakkingsgrootte en de toename van de intoxicaties met paracetamol, is toch een evaluatie van de gehanteerde norm betreffende de verpakkingsgrootten van paracetamol aangewezen uit oogpunt van veilig gebruik.

Eén van de aanbevelingen van het Nivel-rapport is de suggestie van een langlopend onderzoek naar de omvang, oorzaken en gevolgen van verkeerd gebruik van zelfzorggeneesmiddelen, met name van paracetamol. Het aantal intoxicaties met paracetamol stijgt al sinds 2001, maar het is niet duidelijk wat de invloed van de verkrijgbaarheid hierop precies is. Daarnaast is de omvang en aard van de gezondheidseffecten in Nederland niet bekend. Dergelijk onderzoek moet daarom zowel omvang van het probleem, invloed van de verkrijgbaarheid (verkoopkanaal, grootte verpakkingen en doseringen) en gezondheidseffecten (ook op de langere termijn) in kaart brengen.

² Nivel rapport op pagina 73

Paracetamolintoxicaties in het NVIC jaaroverzicht 2010³

Het Nivel rapport betrof gegevens van het NVIC over meldingen van paracetamol-intoxicaties tot en met 2009. In augustus 2011 is het jaaroverzicht vergiftigingen van het NVIC over 2010 gepubliceerd. Hierin wordt ten opzichte van 2009 voor het eerst in jaren een daling in het aantal meldingen van paracetamol-intoxicaties opgemerkt (totaal meldingen 2010: 2360 ten opzichte van 2631 in 2009). Dit lijkt het uitblijven van een effect van de bredere verkrijgbaarheid van paracetamol op het aantal vergiftigingen te bevestigen volgens het NVIC. Het NVIC merkt verder op dat 'het jaarlijkse aantal meldingen over paracetamol nog erg hoog is en zou het wenselijk zijn het aantal paracetamol-vergiftigingen te reduceren'. Het NVIC noemt hiertoe als optie om de verpakkingsgrootte van paracetamol te verkleinen.

Ontwikkelingen in de Verenigde Staten, Australië en Zweden

Recent is bekend geworden dat ook in het buitenland veiligheidsissues zijn gesignaleerd betreffende vergiftigingen met paracetamol. Naar aanleiding van een aantal kritische krantenberichten in Zweden wordt een onderzoek opgezet door de Zweedse registratie autoriteit, waarin de effecten onderzocht worden van het toelaten van paracetamol op de OTC markt in 2010. Op basis van een toename van het aantal gevallen van paracetamol gerelateerde levertoxiciteit na overdosering in post marketing rapporten wordt in de Verenigde Staten de sterkte per tablet van receptplichtige paracetamol beperkt tot 325 mg. Tevens dienen specifieke waarschuwingen vermeld te worden op de verpakking. Beide maatregelen zijn eerder van kracht geworden voor niet-receptplichtige paracetamol in de VS. Voorts leidde onderzoek in Australië⁴ tot de conclusie dat een minder ruime beschikbaarheid niet tot afname van het aantal zelfvergiftigingen met paracetamol heeft geleid.

Onderzoek in het Verenigd Koninkrijk

Een onderzoek door Hawton et al.⁵ naar intentionele vergiftiging met paracetamol in het Verenigd Koninkrijk over de periode van september 1993 tot september 2002 vond plaats in zes lever-units in Engeland en Schotland en vijf algemene ziekenhuizen in Engeland. De resultaten lieten een afname in het aantal suïcides ten gevolge van paracetamol, een daling van het aantal gevallen van levertoxiciteit en een vermindering van het aantal niet-fatale paracetamolvergiftigingen zien nadat door nieuwe wetgeving in het Verenigd Koninkrijk op 16 september 1998, een beperking opgelegd was aan de grootte van de paracetamol verpakkingen voor de vrije verkoop. De conclusie van Hawton et al wordt echter niet gedeeld door Bateman et al.⁶, die over de periode van 1995-2004 in Schotland geen invloed kon waarnemen van de maximalisering van de paracetamolverpakking op de mortaliteit en gevallen van overdosering in relatie met het gebruik van paracetamol. Toch is de conclusie gerechtvaardigd dat er aanwijzingen zijn dat de beperking van de grootte van de paracetamolverpakking een bijdrage levert in de afname van het aantal gevallen van overdosering. In hoeverre andere, nog onbekende factoren ook een rol spelen bij het veroorzaken van vergiftigingen is niet duidelijk. Daarop kan dan ook niet geanticipeerd worden.

Informatie uit PSUR-beoordeling

De ontwikkeling die in het Nivel rapport werd geconstateerd, dat een toename van het gebruik van paracetamol gepaard ging met een stijging van het aantal overdoseringen, is ook in PSUR-beoordelingen naar voren gekomen. Dit bevestigt de bevindingen van het Nivel-rapport. Op basis van de beoordeling van de laatste PSUR van paracetamol ('innovatorproduct' Panadol met data lock point 31 mei 2009) werd namelijk bij beoordeling door het CBG het volgende opgemerkt: *"Taking into account all cases with fatal outcome, there is an increase of cases with fatal outcome compared to the previous PSUR. This increase was influenced by the high number of cases reported in the literature by the Annual report of the American association of poison centres. The pattern of cases with fatal outcome due to overdose was also observed in previous PSURs of Panadol."*

³ Acute vergiftigingen bij mens en dier, jaaroverzicht 2010, Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum, RIVM Rapport 660100005/2011

⁴ Stephen R Kisely *et al.* – The effect of recalling paracetamol on hospital admissions for poisoning in Western Australia, *Med J Aust* 2003; 178: 72-74

⁵ Keith Hawton *et al.* - UK legislation on analgesic packs: before and after study of long term effect on poisonings, *BMJ* (November 6, 2004) 329: 1076-1080.

⁶ D.N. Bateman *et al.* – Legislation restricting paracetamol sales and patterns of self-harm and death from paracetamol-containing preparations in Scotland, *Br J Clin Pharmacol* (2006) 62(5): 573-581

Conclusie

Het College ondersteunt de aanbevelingen van het Nivel-rapport. Bovendien acht het College het noodzakelijk om op grond van risicominimalisatie, ondersteund door recent geconstateerde veiligheidsissues in het buitenland, vanuit PSURs en de bevindingen van Hawton et al. nu al maatregelen te nemen. Daarom heeft het College in de 729e Collegevergadering van 24 februari 2011 besloten de om de verpakkingsgrootte van paracetamol-bevattende geneesmiddelen te beperken in het UAD kanaal als instrument voor risicobeheersing. Grote zelfzorgverpakkingen worden door het College onwenselijk geacht en het doel van deze maatregel is langdurig gebruik te ontmoedigen en te onderstrepen dat zelfzorggeneesmiddelen, zoals paracetamol, bedoeld zijn voor kortdurend gebruik.

3. Indelingssystematiek afleverstatus op hoofdlijnen

Het College heeft in de 729e Collegevergadering van 24 februari 2011 besloten om de verpakkingsgrootte van paracetamolbevattende geneesmiddelen in het UAD kanaal te beperken als instrument voor risicominimalisatie. De eerder genomen besluiten en uitgangspunten betreffende risicominimalisatie bij de recente indeling van de NSAIDs in de zelfzorg zijn hierbij als uitgangspunt genomen. Bij het vaststellen van de indelingssystematiek afleverstatus ontstekingsremmers (NSAIDs) en acetylsalicylzuur is een drietal conclusies van de wetenschappelijke verantwoording voor het College richtinggevend geweest:

- 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 College 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 College 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. Voor middelen die voor de UAD-status in aanmerking komen, acht het College, 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.

4. Consequenties voor paracetamol

Geneesmiddelen hebben naast hun werking altijd kans op bijwerkingen of ongewenste effecten; dit geldt 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 College 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.

Bij hogere dosering en langdurig (chronisch) gebruik van paracetamol is er meer kans op schade voor de patiënt, bijvoorbeeld in de vorm van leverfunctieschade. Bij inname van 20 tabletten van 500 mg wordt in het algemeen weinig gezondheidsschade verwacht. Bij inname van hogere doseringen is er kans op ernstige leverschade volgens het NVIC (méér dan 21 tabletten) en is ziekenhuisopname

aangewezen. Informatie betreffende de letale dosis varieert sterk. In het Informatorium Medicamentorum wordt een letale dosis van 20 tot 25 gram genoemd. Bij volwassenen kan hepatotoxiciteit optreden na innemen van een dosis vanaf 7,5 g. Matig ernstige leverschade treedt op bij een dosis groter dan 140 mg/kg lichaamsgewicht (10,5 g bij een persoon van 75 kg). Ernstige leverschade treedt op bij een dosis groter dan 200 mg/kg lichaamsgewicht (15 g bij een persoon van 75 kg).

Leverfunctieschade en acute intoxicatie zijn het gevolg van abnormaal gebruik en in strijd met de gebruiksvoorschriften. In deze gevallen geldt ook de eigen verantwoordelijkheid van de patiënt. Van deze mag worden verwacht dat hij de bijsluiters leest en zich houdt aan de gebruiksvoorschriften. Het omgaan met risico's van zelfzorggeneesmiddelen is voor gebruikers niet anders dan het omgaan met risico's van andere producten, zoals bestrijdingsmiddelen, schoonmaakmiddelen, cosmetica of voedingssupplementen. De beslissing van een patiënt om dit niet te doen, kan niet worden vermeden. Het uitgangspunt bij alle zelfzorggeneesmiddelen is dat zij bij normaal gebruik, conform het voorschrift, niet onveilig zijn. Daarnaast zijn zelfzorggeneesmiddelen, zoals paracetamol, per definitie bedoeld voor kortdurend gebruik. Grote zelfzorgverpakkingen worden derhalve door het College onwenselijk geacht en langdurig gebruik dient ontmoedigd te worden. Daarom is het vanuit het oogpunt van risicominimalisatie nodig om de grotere verpakkingen van bijvoorbeeld 100 stuks of zelfs groter van paracetamol uit het UAD-afleverkanaal te weren. De noodzaak voor het beperken van de verpakkingsgrootte in het UAD kanaal werd tijdens een consultatiebijeenkomst op 29 juni 2011 in het algemeen onderschreven.

Rekening houdend met de in hoofdstuk 3 verwoorde overwegingen, kan worden vastgesteld dat bij kortdurend gebruik van paracetamol 500 mg in overeenstemming met de SmPC en de bijsluitertekst, het intrinsiek risicoprofiel vergelijkbaar is met dat van ibuprofen 200 mg⁷, zoals gesteld in de "Motivering betreffende de indelingssystematiek afleverstatus ontstekingsremmers (NSAIDs) en acetylsalicylzuur, vastgesteld door het College op 2 juli 2009". Naar analogie van de indeling van ibuprofen 200 mg wordt de verkoop van paracetamol in het UAD kanaal op dezelfde wijze beperkt. Voor ibuprofen 200 mg vormt de verpakking van 48 stuks de bovengrens voor het UAD-verkoopkanaal. Dit komt overeen met het gebruik van de geadviseerde maximale dosis gedurende 8 dagen. Uitgaande van een vergelijkbaar intrinsiek risicoprofiel voor paracetamol 500 mg, is het hanteren van dezelfde indelingssystematiek voor het vaststellen van de maximale verpakkingsgrootte in het UAD-afleverkanaal als bij ibuprofen aangewezen. Bij een geadviseerde maximale dosis voor volwassenen en adolescenten van 3000 mg per 24 uur betekent dit een maximum van 6 tabletten met 500 mg paracetamol per 24 uur gedurende 8 dagen, ofwel maximaal 48 tabletten per verpakking.

Verpakkingen van paracetamol bevatten echter van oudsher veelal 10 tabletten per strip en per verpakking meerdere strips van 10 tabletten. Dit in tegenstelling tot ibuprofen waarbij de verpakkingen van oudsher uit veelvoud van strips van 8 tabletten bestaan.

Vanuit praktische overwegingen en na de argumenten uit het veld gehoord te hebben tijdens de consultatiebijeenkomst van 29 juni 2011 heeft het College besloten de bovengrens van de verpakking paracetamol 500 mg voor de UAD-afleverstatus op 50 stuks te stellen, temeer omdat er geen verschil in risico zal kunnen worden aangetoond tussen een verpakking van 48 stuks en 50 stuks.

Voor paracetamol-bevattende producten met een kleinere hoeveelheid paracetamol per doseringseenheid, bijvoorbeeld de kinderdoseringen, wordt tevens een maximale verpakkingsgrootte voor de UAD-afleverstatus vastgesteld. Deze is aangepast in overeenstemming met de maximale dagelijkse dosering voor de jongste leeftijdscategorie (60 mg/kg lichaamsgewicht, verdeeld over 4-6 doses)⁸ gedurende 8 dagen.

Bovenstaande is tevens van toepassing op paracetamol-bevattende vloeibare vormen welke beschikbaar zijn in een sterkte van 120 mg per 5 ml en toegepast kunnen worden bij kinderen vanaf 3 maanden. Op basis van de systematiek zou de maximale grens voor de verpakkingsgrootte in het UAD kanaal op 80 ml vastgesteld moeten worden. Aan verpakkingen groter dan 80 ml zou de UA status toegekend moeten worden. Aangezien de geregistreerde producten alleen in verpakkingen van

⁷ Collegebesluit 2 juli 2009

⁸ Voorbeeld: Dosering voor een kind van 3 maanden (4 kg) 240 mg per 24 uur verdeeld over 4 giften van 60 mg. In geval van paracetamol 100 mg of 120 mg tabletten zijn dit 4 halve tabletten per 24 uur.

100 ml beschikbaar zijn, zou dit betekenen dat paracetamol-bevattende vloeibare vormen van 120 mg per 5 ml niet beschikbaar zijn in het UAD-kanaal. Vanuit praktische overwegingen heeft het College besloten om de bovengrens van de verpakkingen met 120 mg per 5 ml op 100 ml te stellen, temeer omdat er geen verschil in risico zal kunnen worden aangetoond tussen verpakkingen van 100 ml ten opzichte van verpakkingen van 80 ml. Dit is in lijn met de discussie gevoerd voor ibuprofen-bevattende suspensies tijdens de 721^e collegevergadering op 28 oktober 2010.

Tenslotte heeft het College de indelingssystematiek voor orale toedieningsvormen tevens toegepast op de rectale toedieningsvormen van paracetamol en daarmee maximale hoeveelheid zetpillen paracetamol in het UAD kanaal in lijn gebracht met de tabletten.

Bij langdurig gebruik is toezicht van een apotheker noodzakelijk in verband met de mogelijkheid tot medicatiebewaking en uitgebreidere voorlichting. Voor sommige ziektebeelden is het wenselijk dat patiënten afdoende toegang hebben tot pijnstilling (artrose, chronische pijn). Deze patiënten zijn gebaat om voor een langere periode medicatie in huis te kunnen halen. Grotere verpakkingen dienen dan ook beschikbaar te blijven maar dan via de apotheek, zodat de beperktere toegankelijkheid en openingstijden van een apotheek in vergelijking met die van een drogisterij hierbij geen probleem hoeven te vormen. Aan de UA-afleverstatus van paracetamol wordt derhalve vooralsnog geen limiet verbonden.

Concluderend leidt deze beoordeling tot de navolgende indeling voor de afleverstatus voor niet-receptplichtige paracetamol:

Tabletten en sachets:

Producten bevattende	Leeftijd	Max dos/24hr	Verpakkingsgrootte (in doseereenheden)	
			UAD	UA
Paracetamol 60 mg ⁹	> 3 mnd	Max 4 eenheden	Maximaal 32	Meer dan 32 eenheden
Paracetamol 100 mg	> 3 mnd	Max 2 eenheden (4 halve tabletten)	Maximaal 16	Meer dan 16 eenheden
Paracetamol 120 mg	> 3 mnd	Max 2 eenheden (4 halve tabletten)	Maximaal 16	Meer dan 16 eenheden
Paracetamol 250 mg ¹⁰	> 4 jaar	Max 4 eenheden	Maximaal 32	Meer dan 32 eenheden
Paracetamol 325 mg ¹¹	Adolescenten en volwassenen	Max 10 eenheden	Maximaal 80	Meer dan 80 eenheden
Paracetamol 500 mg	Adolescenten en volwassenen	Max 6 eenheden	Maximaal 50	Meer dan 50 eenheden
Paracetamol 1000 mg	≥16 jaar	Max 3 eenheden	N.v.t	Voor alle verpakkingsgrootten ¹²

Zetpillen

Producten bevattende	Leeftijd	Max dos/24hr	Verpakkingsgrootte (in doseereenheden)	
			UAD	UA
Paracetamol 60 mg	> 3 mnd	Max 2 eenheden	Maximaal 16	Meer dan 16 eenheden
Paracetamol 120 mg	> 3 mnd	Max 2 eenheden	Maximaal 16	Meer dan 16 eenheden

⁹ Sinaspril paracetamol 60 (RVG 07129), uitsluitend verkrijgbaar in verpakking met 20 tabletten.

¹⁰ Roter paracetamol Junior smelttablet (RVG 28824), uitsluitend verkrijgbaar in verpakking met 18 en 20 tabletten

¹¹ Tylenol 325 (RVG 10031), uitsluitend verkrijgbaar in verpakking met 10 en 20 tabletten.

¹² Indeling UA/UR is afhankelijk van de indicatie van paracetamol 1000 mg

Paracetamol 240 mg	> 1 jaar	Max 2 eenheden	Maximaal 16	Meer dan 16 eenheden
Paracetamol 500 mg	> 6 jaar	Max 2 eenheden	Maximaal 16	Meer dan 16 eenheden
Paracetamol 1000 mg	≥16 jaar	Max 2 eenheden	Maximaal 16	Meer dan 16 eenheden

Drank/suspensie

			Verpakkingsgrootte (in doseereenheden)	
Product bevattende	Leeftijd	Max dos/24hr	UAD	UA
Paracetamol 120 mg/ 5 ml	> 3 mnd	Max 4 eenheden à 2,5 ml	Max. 100 ml	Meer dan 100 ml

5. Slotbeschouwing

Naar aanleiding van de vraag van de Minister van VWS of de nu gehanteerde norm betreffende de verpakkingsgrootte van paracetamol adequaat is uit oogpunt van veilig gebruik en de nieuwe veiligheidsinformatie (Nivel rapport) over paracetamol, heeft het College zich opnieuw gebogen over de veiligheidsrisico's van paracetamol als zelfzorggeneesmiddel.

In de Collegevergadering van 28 januari 2010 heeft het College voor paracetamol naar aanleiding van een bezwaar een nieuw besluit genomen over de afleverstatus Algemene Verkoop (AV) van paracetamol. In de beslissing op bezwaar is opnieuw de baten-risicobalans van paracetamol beoordeeld. Er zijn op dit moment echter geen wetenschappelijke data of signalen die een verlaging van de AV-grens van paracetamol 500 mg van maximaal 20 tabletten in de algemene verkoop rechtvaardigen en zouden leiden tot een verdere risicominimalisatie.

Het Nivel-rapport maakt melding van een toename van het aantal meldingen van vergiftigingen ten gevolge van het gebruik van paracetamol, maar op basis van de gegevens kan geen direct verband kan worden aangetoond tussen de verkrijgbare verpakkingsgroottes en de toename in vergiftigingen. Daarnaast zijn er recent veiligheidsissues geconstateerd betreffende paracetamol in het buitenland (o.a. Verenigde Staten, Engeland en Zweden). Op grond van risicominimalisatie, ondersteund door door de in deze motivering genoemde signalen, acht het College het nodig om de beschikbaarheid van paracetamol-bevattende middelen in het UAD kanaal te beperken door een limiet aan de verpakkingsgrootte te stellen.

De eerder genomen besluiten en overwegingen betreffende risicominimalisatie bij de recente indeling van de NSAIDs in de zelfzorg zijn hierbij als uitgangspunt genomen. Bij een geadviseerde maximale dosis van 3000 mg paracetamol per 24 uur betekent dit maximaal 48 doseereenheden voor 8 dagen. Uit praktische overwegingen evenwel is het vaststellen van de bovengrens van de verpakking paracetamol 500 mg voor de UAD-afleverstatus op 50 stuks acceptabel. Verpakkingen met meer dan 50 doseereenheden paracetamol 500 mg wordt de UA-afleverstatus toegekend. Aan de UA-afleverstatus van paracetamol wordt vooralsnog geen limiet verbonden.