PUBLIEK BEOORDELINGSRAPPORT

LAREB SIGNAAL

Salbutamol Sandoz aërosol 100 microgram/dosis (RVG 34424)

23 september 2016

Samenvatting

In het najaar van 2015 meldde het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (Lareb) bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) een opvallend aantal meldingen van verminderde werkzaamheid van het astmamiddel Salbutamol Sandoz aërosol 100 microgram/dosis RVG 34424 (verder in dit rapport te noemen Salbutamol Sandoz (RVG 34424)). Salbutamol Sandoz (RVG 34424) is een generiek van Ventolin. De verminderde werkzaamheid werd vooral gemeld bij patiënten, waaronder veel kinderen, die waren omgezet van een andere inhalator (puffer). De Lareb-meldingen betroffen de periode oktober 2014 tot en met juli 2016.

Op initiatief van het CBG is dit signaal zowel in Europa als in Nederland onderzocht. Op Europees niveau zijn deze meldingen in februari 2016 nader bekeken. Uit dit onderzoek bleek dat alleen in Nederland het aantal meldingen verhoogd was. In de andere 11 Europese landen waar Salbutamol Sandoz op de markt is, werd geen signaal van verminderde werkzaamheid gezien; ook niet in landen met een hoger of vergelijkbaar gebruik (Duitsland en Spanje) of met een vergelijkbaar marktaandeel (Duitsland). In tegenstelling tot de meeste andere Europese landen zijn vanaf oktober 2014 in Nederland in korte tijd veel patiënten omgezet naar Salbutamol Sandoz (RVG 34424). In 2010 gebeurde dat ook in Duitsland. Toen werd ook een signaal van verminderde werkzaamheid gezien. Dit signaal verdween na enige tijd.

In Nederland heeft het CBG de registratiegeschiedenis van Salbutamol Sandoz (RVG 34424) geanalyseerd. Ook zijn de productspecifieke eigenschappen van Salbutamol Sandoz (RVG 34424) bekeken, waaronder verschillen in hulpstoffen. Er is onderzocht of de meldingen gerelateerd konden worden aan een of meerdere batches en of het gebruik van de (verkeerde) voorzetkamer een rol zou kunnen spelen.

Uit deze verschillende onderzoeken heeft het CBG geen productspecifieke eigenschappen kunnen identificeren die een verschil in werkzaamheid kunnen verklaren. De kracht van de puf bij Salbutamol Sandoz (RVG 34424) wordt door sommige patiënten als minder sterk ervaren in vergelijking met het product dat men eerder gebruikte. Dit heeft echter geen invloed op de werkzaamheid.

De meldingen lijken eerder het gevolg te zijn van de omzetting van patiënten naar Salbutamol Sandoz (RVG 34424). Bij een omzetting naar een andere inhalator zijn er altijd patiënten die hierbij problemen ondervinden. Bij een grootschalige omzetting in korte tijd, zullen er in absolute aantallen meer patiënten zijn met problemen. Het aantal meldingen kan hierdoor boven de detectiegrens komen, en kan daardoor als een signaal worden opgemerkt, zoals nu bij Salbutamol Sandoz (RVG 34424).

Bij grootschalige omzetting naar een andere product is in het verleden vaker onrust ontstaan. In het specifieke geval van Salbutamol Sandoz (RVG 34424) leidt de verminderde kracht van de puf tot onzekerheid bij patiënten over de werkzaamheid. Astma is een aandoening die gepaard gaat met periodes met meer of minder klachten/exacerbaties. Er zijn geen aanwijzingen voor een meer dan verwacht aantal exacerbaties in Nederland sinds de introductie van Salbutamol Sandoz (RVG 34424). Dit ondanks het groot aantal gebruikers.

Alles afwegende komt het CBG tot de conclusie dat Salbutamol Sandoz (RVG 34424) op de markt mag blijven.

In dit rapport beschrijft het CBG het onderzoek naar de meldingen over verminderde werkzaamheid van Salbutamol Sandoz (RVG 34424) naar aanleiding van het Lareb-signaal van verminderde werkzaamheid.

Introductie

In het najaar van 2015 is CBG geïnformeerd door het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (Lareb) over een opvallend aantal meldingen van verminderde werkzaamheid van Salbutamol Sandoz aërosol 100 microgram/dosis (RVG 34424), kortweg Salbutamol Sandoz (RVG 34424).

Middelen met de werkzame stof salbutamol worden gebruikt als noodmedicatie (ook wel genoemd “rescue medicatie”) bij de behandeling van astma en COPD (chronische obstructieve longzieke). Salbutamol heeft een snel luchtwegverwijdend effect en wordt daarom gebruikt om benauwdheid snel te verlichten.

Salbutamol Sandoz (RVG 34424) is in oktober 2014 in Nederland op de markt geïntroduceerd. In de periode oktober 2014 t/m juli 2016 heeft Lareb 63 meldingen ontvangen van verminderde effectiviteit van dit middel. In 40 gevallen (63%) betrof het kinderen onder de 18 jaar; 16 kinderen (25%) zijn voor hun klachten opgenomen in het ziekenhuis.

Gezien de ernst van dit signaal, twijfel over de werkzaamheid van noodmedicatie en het gegeven dat de meldingen met name kinderen betroffen, heeft het CBG een aantal acties ondernomen. Het doel van deze acties was de mogelijke oorzaken van het Lareb signaal de te achterhalen en zo nodig maatregelen te treffen. Het onderzoek werd zowel op nationaal niveau als ook in Europees verband uitgevoerd omdat het product ook in andere Europese landen gebruikt wordt.
Salbutamol Sandoz (RVG 34424) is in 2009 in Nederland geregistreerd via een Europese procedure (SE/H/0601/001/DC). De Zweedse beoordelingsautoriteit had destijds de leiding bij de beoordeling van het dossier. Daarom heeft nu ook de Zweedse beoordelingsautoriteit in samenwerking met het CBG deze meldingen op Europees niveau onderzocht. Het CBG heeft tevens naar de productspecifieke eigenschappen gekeken.

De volgende aspecten komen aan de orde:

1. Registratiegeschiedenis Salbutamol Sandoz (RVG 34424)
2. Analyse van de Lareb-meldingen
3. Productspecifieke eigenschappen
4. Inhalatietechniek en wisselen van inhalator

Achtergrondinformatie

Toelatingseisen bij generieke geneesmiddelen

Salbutamol Sandoz (RVG 34424) is een merkloze variant, ook wel generiek genoemd, van Ventolin. Ventolin was indertijd het eerste product op de markt met salbutamol als werkzame stof. Zo'n eerste product heet de innovator. Ventolin was jarenlang het enige product met salbutamol als werkzame stof op de markt. Na ongeveer 10 jaar vervalt de marktbescherming voor innovatoren en mogen andere fabrikanten het middel gaan namaken. Zo is in Nederland in 2009 Salbutamol Sandoz (RVG 34424) geregistreerd en in 2014 op de markt gekomen. Een generiek hoeft niet precies gelijk te zijn aan het innovator product. Er kunnen bijvoorbeeld andere hulpstoffen in zitten. De verschillen mogen echter niet leiden tot een verschil in werkzaamheid of veiligheid.

De werkzaamheid en veiligheid van de werkzame stof bij een generiek hoeven niet weer met een uitgebreid ontwikkelingsprogramma (daarmee wordt bedoeld dierstudies en studies naar werkzaamheid en veiligheid bij mensen) te worden aangetoond, omdat deze studies al voor het innovator product uitgevoerd zijn. Voor de toelating van een generiek op de markt moet worden aangetoond dat het vergelijkbaar is met het innovator product.

De vergelijkbaarheid (therapeutische equivalentie) van een generiek inhalatiegeneesmiddel kan op 3 manieren worden aangetoond:
(1) vergelijking van de verdeling van de deeltjes van het werkzaam bestanddeel over de verschillende delen van de longen na inhalatie, ten opzichte van het innovatorproduct door middel van een zogenaamde in vitro methode (bijvoorbeeld in een 'kunstlong'), of
(2) door de concentraties in bloed te vergelijken van de generiek en innovator na toediening aan proefpersonen (dus naar de blootstelling te kijken (= biobeschikbaarheid)), of
(3) door het klinisch effect in patiënten te bepalen (bijvoorbeeld longfunctieonderzoek bij patiënten).

Volgens de Europese richtlijnen wordt een generiek altijd vergeleken met een innovator. Verschillende generieken van dezelfde innovator worden niet onderling vergeleken.

1. *Registratiegeschiedenis Salbutamol Sandoz (RVG 34424)*

Salbutamol Sandoz (RVG 34424) is onderzocht op de 3 manieren zoals in het kader hiervoor beschreven:

1. in vitro onderzoek (onder andere in een kunstlong) uitgevoerd met en zonder voorzetkamer heeft laten zien dat vergelijkbare hoeveelheden werkzaam bestanddeel in de kunstlong terecht kwamen,
2. onderzoek naar de biobeschikbaarheid heeft laten zien dat er vergelijkbare concentraties in het bloed van proefpersonen werden gevonden,
3. longfunctieonderzoek heeft laten zien dat het luchtwegverwijdende effect na toediening van de innovator en het generiek vergelijkbaar was.

Gedurende de Europese (decentrale) procedure was er verschil van inzicht tussen de verschillende landen over de door de firma aangeleverde gegevens. De aanvraag is daarom, volgens de (Europese) regels die gelden voor een decentrale procedure, in 2008 doorverwezen naar het Europees geneesmiddelenbeoordelingscomité, de CHMP. Deze oordeelde: *"Op basis van de totaliteit van de data kon een gelijke deeltjesverdeling tussen de test (Salbutamol Sandoz) en de referentie (Ventolin) worden aangetoond. De farmacokinetische bioequivalentie data bevestigde dat dezelfde systemische beschikbaarheid tussen de test en referentie was aangetoond." [referentie 1]*.

Op basis van dit oordeel werd Salbutamol Sandoz (RVG 34424) ook in Nederland geregistreerd.

2. *Analyse van de Lareb-meldingen*

Lareb heeft 63 meldingen van verminderde werkzaamheid bij Salbutamol Sandoz (RVG 34424) ontvangen in de periode van oktober 2014 tot juli 2016 (meldingen tot 22 juli 2016). In 40 (63%) gevallen gingen de meldingen over kinderen; bij 21 (33%) meldingen was sprake van een ziekenhuisopname, waarbij het in 16 gevallen kinderen betrof.

De meldingen gedaan aan Lareb (kortweg de Lareb-meldingen) gingen in het overgrote (ongeveer driekwart) deel over patiënten die eerder al salbutamol van een ander merk gebruikten, maar kort daarvoor waren omgezet naar Salbutamol Sandoz (RVG 34424). Bij de Lareb-meldingen werd in een aantal gevallen aangegeven dat de hoeveelheid nevel (puf), en ook de kracht waarmee de puf uit de inhalator komt, verminderd leek te zijn. Patiënten meldden ook dat het puffen minder effectief was; er werd niet hetzelfde effect bereikt als bij eerder gebruikte andere salbutamol bevattende inhalatoren (puffers). Patiënten gingen meer pufjes gebruiken om dezelfde verbetering van de benauwdheid te krijgen. Ook werden tijdelijke verergeringen (exacerbaties, zie kader hierna) van astma gerapporteerd. Bij sommige patiënten ontstonden de klachten vrij snel na het gebruik van Salbutamol Sandoz (RVG 34424), maar bij anderen duurde het langer (weken) na de start van het gebruik.

Achtergrondinformatie

Astma exacerbatie

Een patiënt met een astma exacerbatie heeft te maken met een (plotselinge) verergering van astmasymptomen en vermindering van de longfunctie ten opzichte van 'normaal'. Exacerbaties ontstaan vaak door externe factoren zoals (griep)virussen, blootstelling aan pollen, etc. De verergering van astma is zodanig dat een aanpassing van de medicatie noodzakelijk is. Exacerbaties horen bij astma en zijn moeilijk voorspelbaar. Een goede onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroïden kan de kans op een exacerbatie verminderen. Echter, ook patiënten die al jaren geen aanval gehad hebben, kunnen er plotseling toch weer een krijgen.

Bij een exacerbatie heeft een patiënt meer behoefte aan salbutamol om de optredende benauwdheid te verhelpen. Indien de klachten niet voldoende verholpen worden, kan de exacerbatie leiden tot een situatie waarin een ziekenhuisopname nodig kan zijn.

Meldingen bij kinderen
Opvallend is dat het aantal meldingen van verminderde werkzaamheid vooral werd gezien bij kinderen. Ook de meeste ziekenhuisopnames (16 van de 21 gerapporteerde gevallen) werden bij kinderen gerapporteerd. Om het aantal ziekenhuisopnames bij kinderen in perspectief te plaatsen, zijn deze vergeleken met gegevens over het vóórkomen van astma exacerbaties bij kinderen in Nederland. Volgens een onderzoek van Uijen et al *[referentie 2]* blijkt dat er in 90 huisartsenpraktijken met in totaal 79.272 kinderen (0-17 jaar), jaarlijks 77 kinderen met astma exacerbatie worden opgenomen.

Begin 2015 telde Nederland 2,2 miljoen kinderen *[referentie 3]*. Op basis van de boven genoemde gegevens zouden op landelijk niveau jaarlijks ongeveer 2000 kinderen met astma worden opgenomen. Gegeven de nu bekende aantallen van ziekenhuisopnames van kinderen na het gebruik van Salbutamol Sandoz (RVG 34424) lijkt er geen sprake te zijn van een disproportionele afwijking.

Meldingen in Europa
Uit het Europese onderzoek naar het aantal meldingen van verminderde werkzaamheid in verschillende landen bleek dat het aantal alleen in Nederland verhoogd was. In de andere 11 Europese landen waar Salbutamol Sandoz op de markt is, werd geen signaal van verminderde werkzaamheid gezien. Ook in Duitsland werd dit signaal niet gezien, terwijl in dit land het gebruik van Salbutamol Sandoz een factor 7 hoger is. Het marktaandeel van Salbutamol Sandoz is in Nederland en Duitsland vergelijkbaar (Tabel 1 en Figuur 1).

Uit het Europese onderzoek bleek ook dat in Duitsland eerder even een korte piek optrad in het aantal meldingen van verminderde werkzaamheid, namelijk in het vierde kwartaal van 2010. Dit gebeurde vlak na de introductie van de betreffende Salbutamol Sandoz, toen veel patiënten werden omgezet. Na deze initiële piek nam het aantal meldingen snel af.

Dit effect (introductie op de markt met daarbij omzetting naar een andere inhalator) kan in Nederland ook een rol spelen. Het marktaandeel van Salbutamol Sandoz (RVG 34424) is in Nederland toegenomen van 16,8% in 2013 tot 41 % in 2015. Deze toename van het markt-aandeel is het gevolg van het preferentiebeleid waarin ziekenkostenverzekeraars aangeven welk middel zij vergoeden.

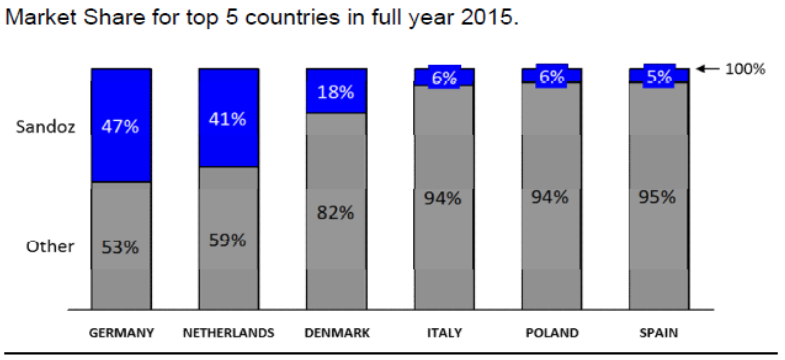
In tegenstelling tot Duitsland doofde het signaal in Nederland niet uit. Het CBG heeft in de beoordeling van de meldingen ook het verschil in media-aandacht tussen Duitsland en Nederland meegenomen. In Nederland is namelijk over dit signaal gepubliceerd door onder andere CBG, Lareb en het Longfonds. Hierna ontstonden nieuwe pieken in meldingen na deze aandacht in de media.

Tabel 1. **Europese verkoopcijfers van Salbutamol Sandoz (2008 tot 2015)**

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
GERMANY*	1.435.205	1.879.940	2.096.445	1.256.485	2.980.755	4.130.605	4.205.495	4.106.455
NETHERLANDS**	40	15	146.800	184.510	202.575	199.120	483.615	537.810
ITALY	0	0	147.565	144.025	174.295	225.600	245.855	245.285
SPAIN	0	0	57.130	155.445	251.070	321.105	361.050	401.425
UK	0	4.555	200.700	41.810	42.960	37.410	58.250	62.335
PORTUGAL	0	0	35	20.080	23.660	49.240	38.210	37.040
BELGIUM	0	0	1.595	4.200	5.965	8.410	9.500	11.975
SWEDEN	0	0	35	35	5	20	85	215
AUSTRIA	0	15	190	5	0	0	0	0
BULGARIA	0	0	0	0	0	5.190	11.920	11.595
DENMARK	0	0	0	0	0	19.860	49.185	52.875
POLAND	0	0	0	37.695	37.805	67.540	65.580	74.350
IRELAND	0	0	0	0	4.125	6.590	4.900	8.235
SUM	**1.435.245**	**1.884.525**	**2.650.495**	**1.844.290**	**3.723.215**	**5.070.690**	**5.533.645**	**5.549.595**

Source: IMS PAADS Database Viewer; Global Quarterly Data; Selections made: in Counting Units (recalculated for 200 puff devices to cover double and triple packs); Substance: Salbutamol; Dosage form: MDI (RHP/RHQ); Sandoz companies: SANDOZ / HEXAL / 1 A Pharma / Rowex; EU
* Germany: Switch to Aeropharm product in 09/2010 (HEXAL) and 06/2010 (1 A Pharma)
** Netherlands: Switch to Aeropharm product in 10/2014

Figuur 1. **Marktaandeel van Salbutamol Sandoz in 2015**



Source: IMS PAADS Database Viewer; Global Quarterly Data; Selections made: in Counting Units; Substance: Salbutamol; Dosage form: MDI (RHP/RHQ); Sandoz companies: SANDOZ / HEXAL / 1 A Pharma / Rowex; Top 6 Sandoz countries

<u>Preferentiebeleid en farmaceutische zorginkoop</u>
De toename van het marktaandeel Salbutamol Sandoz (RVG 34424) is een gevolg van het preferentiebeleid en farmaceutische zorginkoop waarin ziekenkostenverzekeraars aangeven welk middel zij vergoeden. Dit kan tot gevolg hebben dat patiënten een ander, nieuw product voorgeschreven krijgen. Bij een nieuw product is een voorschrijver of gebruiker meer geneigd om bijwerkingen te rapporteren. Wanneer het aantal patiënten dat een bepaald middel gebruikt toeneemt, neemt de kans toe dat er meer meldingen worden gedaan. Het Lareb registreerde

een toename van het aantal meldingen van verminderde werking van Salbutamol Sandoz toen het marktaandeel ervan vergroot werd.
Het NIVEL (Nederlands instituut voor onderzoek in de gezondheidszorg) heeft samen met het Longfonds in 2015 onderzoek gedaan naar de gevolgen van het preferentiebeleid en farmaceutische zorginkoop *[referentie 4]*. Met vragenlijsten is geanalyseerd wat de ervaringen van patiënten zijn van wie de longmedicatie is veranderd

Na onderzoek in 100 patiënten die gewisseld zijn van longmedicatie geeft 47% van de patiënten aan (enigszins) problemen te hebben ervaren met het wisselen. Van deze patiënten rapporteren de meesten over bijwerkingen (24,1%), een verminderde werking (18,9%) en over verwarring door het krijgen van andere medicijnen (18,9%). Ter vergelijking, bij patiënten die niet veranderden van medicatie heeft slechts 1 op de 8 patiënten (12,5 %) klachten. Het NIVEL en het Longfonds concluderen dat er een verband is tussen het wisselen van longmedicatie op initiatief van de apotheek (als gevolg van preferentie- of inkoopbeleid) en problemen van patiënten met (praktisch) gebruik, bijwerkingen, beschikbaarheid van longmedicatie en gezondheid. In het geval van Salbutamol Sandoz (RVG 34424) lijkt het dat de omzetting vanwege het preferentie- en inkoopbeleid het door het NIVEL beschreven effect laat zien en daarmee een belangrijke rol heeft gespeeld bij het ontstaan van de problemen.

3. *Productspecifieke eigenschappen*

Het CBG heeft onderzocht of er productspecifieke oorzaken kunnen zijn die de toename in aantal meldingen kunnen verklaren.

Aanvullend batchgerelateerd onderzoek
Opvallend in het Europese onderzoek was het relatief hoge aantal meldingen in Nederland. Als de meldingen gerelateerd zijn aan een beperkt aantal partijen (batches) van het product, dan kan het zijn dat er bij de bereiding van die specifieke partij (batch) iets mis is gegaan. Dit is door het CBG nagegaan maar dit blijkt niet het geval. De meldingen beslaan een lange periode en zijn niet gerelateerd aan een beperkt aantal batches. Er zijn dus meerdere (verschillende) batches gebruikt. De batches gebruikt voor de Nederlandse markt wijken wat betreft de kwaliteitseisen niet af van batches gebruikt in andere landen. De batches voldeden aan de daaraan gestelde kwaliteitseisen.

Hulpstoffen en andere eigenschappen
Daarnaast is onderzocht of er verschillen bestaan tussen Salbutamol Sandoz (RVG 34424) en andere salbutamolproducten die de toename in meldingen mogelijk kunnen verklaren.
De belangrijkste hulpstof in een aërosol is het dragergas. Al deze salbutamolproducten bevatten hetzelfde dragergas.
In tegenstelling tot Ventolin bevat Salbutamol Sandoz (RVG 34424) een kleine hoeveelheid alcohol. Salbutamol Sandoz (RVG 34424) bevat daarnaast ook een kleine hoeveelheid oliezuur. Vergelijkbare hoeveelheden oliezuur komen echter voor in andere inhalatiegeneesmiddelen die al geruime tijd op de Europese markt gebruikt worden, zonder dat dit aanleiding geeft tot meldingen van verminderde werkzaamheid.

Het ventiel in het product dat de doses doorlaat heeft bij Salbutamol Sandoz (RVG 34424) een iets andere samenstelling.Tijdens de registratieprocedure is dit ventiel expliciet beoordeeld volgens de Europese regelgeving en akkoord bevonden.

Er zijn wel verschillen in het volume die mogelijk de gebruikerservaring kunnen beïnvloeden. De 100 microgram dosering van Ventolin is in een groter volume opgelost dan Salbutamol Sandoz (RVG 34424). Hierdoor kan de gebruiker denken dat de dosering minder is dan met Ventolin (er komt minder puf uit de inhalator). Echter, alle doseringen bevatten dezelfde hoeveelheid actieve stof 100 microgram salbutamol.
Het verschil in samenstelling kan ook de smaak beïnvloeden en de kracht waarmee het pufje vrijkomt. Dit is ook door patiënten gemeld. Deze verschillen beïnvloeden echter niet de werkzaamheid en veiligheid (zie sectie 1, de registratiegeschiedenis), maar kunnen wel de verwachtingen van de werkzaamheid en de meldingsbereidheid beïnvloeden.

4. *Inhalatietechniek en wisselen van inhalator*

Het CBG heeft onderzocht of de inhalatietechniek en het gebruik van verschillende voorzetkamers de toename in het aantal meldingen kunnen verklaren.

Onderzoek met de voorzetkamer in een kunstlong heeft gelijkheid aangetoond tussen Salbutamol Sandoz (RVG 34424) in combinatie met de Aerochamber Plus met de innovator Ventolin in combinatie met Volumatic (zie sectie 1).

Het uiterlijk van de inhalator van Salbutamol Sandoz (RVG 34424) wijkt af ten opzichte van andere salbutamolproducten. Het mondstuk heeft een wat rondere vorm, maar past wel op de in Nederland meest gebruikte voorzetkamer, de Aerochamber Plus. Deze voorzetkamer wordt in de gebruiksaanwijzing geadviseerd. Het mondstuk past echter niet op de voorzetkamer Volumatic, de voorzetkamer die veel wordt gebruikt met Ventolin.

De inhalatietechniek speelt vooral een rol bij het gebruik van poederinhalatoren. Salbutamol Sandoz (RVG 34424) is een aërosol en aërosolen worden met een voorzetkamer gebruikt. De afgifte in de long wordt vooral door de voorzetkamer bepaald en dan speelt de inhalatietechniek geen rol. De inhalator moet dan wel met de juiste voorzetkamer gecombineerd worden en de patiënt moet de voorzetkamer op de juiste manier gebruiken.

Bij veel meldingen werd aangegeven dat er een voorzetkamer werd gebruikt, maar vaak bleef onduidelijk welke. Het is daarmee onduidelijk of de klachten zijn ontstaan doordat Salbutamol Sandoz (RVG 34424) niet op de voorzetkamer Volumatic past en/of de Aerochamber niet goed gebruikt wordt.

De meeste meldingen waren afkomstig van patiënten die van inhalator veranderd waren; het aantal meldingen was niet alarmerend hoog in verhouding tot de gebruikscijfers (zie Tabel 1).

Achtergrondinformatie

Voorzetkamer

Een factor die van invloed is op de effectiviteit van luchtwegverwijders zoals salbutamol is de inhalatietechniek van de patiënt. Die techniek wordt niet altijd als gemakkelijk ervaren. Wanneer een patiënt niet op de juiste wijze inhaleert, is het luchtwegverwijdende effect minder. Ook de benauwdheid van de patiënt op het moment dat geïnhaleerd wordt kan van invloed zijn, omdat het soms lastig is om voldoende diep te inhalatoren. Daardoor kan het verlichtende effect verminderd zijn of zelfs uitblijven.
Het correcte gebruik van een aërosol wordt makkelijker gemaakt door met een voorzetkamer te inhalatoren. Daarbij vergroot een voorzetkamer ook de longdepositie. Dat betekent dat er meer geneesmiddel in de longen terecht komt. Bij kinderen wordt de aërosol bijna altijd gecombineerd met een voorzetkamer; om er zeker van te zijn dat zij juist inhalatoren.
De voorzetkamers zijn niet zonder meer uitwisselbaar. Het wisselen van inhalator geeft ook een grotere kans op inhalatiefouten, waardoor het product als minder effectief wordt ervaren. De verschillende voorzetkamers kunnen in combinaties met verschillende inhalatoren een verschil in longdepositie hebben. Daarom staat in de productinformatie van een generiek met welke voorzetkamer het product is onderzocht.

In de productinformatie van innovatoren (zie uitleg generieken) wordt vaak geen specifieke voorzetkamer genoemd. Dit komt omdat ten tijde van de registratie geen klinische studie met een voorzetkamer verplicht was. Ook was het aanbod van voorzetkamers beperkt. Tegenwoordig zijn er meer verschillende types voorzetkamer op de markt. Veel gebruikte voorzetkamers zijn de Aerochamber plus en de Volumatic.

Conclusie

Het Lareb-signaal van verminderde werking van Salbutamol Sandoz (RVG 34424) is nader onderzocht op Europees en nationaal niveau.

In de periode van oktober 2014 tot en met juli 2016 werd in Nederland een signaal van verminderde werkzaamheid gezien. In dezelfde periode werd in de Europese landen waar Salbutamol Sandoz (RVG 34424) op de markt is, geen signaal van verminderde werkzaamheid waargenomen. In Duitsland zijn ook vlak na de introductie korte tijd meldingen geweest. Deze meldingen namen snel af.

In Nederland viel het signaal van verminderde werkzaamheid, net als in Duitsland, samen met de marktintroductie van Salbutamol Sandoz (RVG 34424). Op hetzelfde moment werden in het kader van het preferentie- en inkoopbeleid in Nederland veel patiënten op datzelfde middel overgezet.
In tegenstelling tot Duitsland doofde het signaal in Nederland niet uit, maar ontstonden er nieuwe pieken in meldingen na media-aandacht.
Opvallend was dat veel meldingen afkomstig waren van kinderen, waarbij een hoog aantal ziekenhuisopnames werd vermeld. Het aantal ziekenhuisopnames is echter niet disproportioneel ten aanzien van het aantal gebruikers.

Op basis van de onderzoeken en analyses gedaan zoals weergegeven in dit publieke beoordelingsrapport, komt het CBG tot de conclusie dat de huidige beschikbare data niet wijzen op een productspecifiek probleem van Salbutamol Sandoz (RVG 34424) die meldingen van verminderde werkzaamheid verklaren.

Het CBG heeft verschillende maatregelen binnen de bevoegdheden van het CBG tegen elkaar afgewogen: schorsen van het product, restricties ten aanzien van het gebruik of geen maatregelen. Het niet kunnen duiden van het probleem sluit niet uit dat er bepaalde patiënten zijn die toch problemen ervaren wat betreft de werkzaamheid van Salbutamol Sandoz (RVG 34424). Dit geeft aanleiding tot zorg.
Het CBG ziet in de grootschalige omzetting van patiënten in een relatief korte tijd naar Salbutamol Sandoz (RVG 34424) een belangrijke verklarende factor voor de ontstane situatie.

Bij een grootschalige omzetting in korte tijd, zullen er in absolute aantallen meer patiënten zijn die problemen ervaren. Het aantal meldingen kan hierdoor boven de detectie grens komen, en als een signaal worden opgemerkt zoals nu bij Salbutamol Sandoz (RVG 34424).

Alles afwegende komt het CBG tot de conclusie dat de firma de handelsvergunning van Salbutamol Sandoz (RVG344224) kan behouden.

Referenties

1. Zweeds openbaar beoordelingsrapport (Public Assessment Report Salbutamol Sandoz RMS SE)
2. *JHJM Uijen et al*. Low hospital admission rates for respiratory diseases in children. BMC Family Practice 2010, 11:76 (http://www.biomedcentral.com/1471-2296/11/76)
3. https://www.cbs.nl/nl- l/nieuws/2015/48/aantal-kinderen-in-nederland-daalt).
4. *Zwikker, H.E., Vervloet, M., Koster, E., Philbert, D., Damen, N., Dijk, L. van.* Gevolgen van preferentiebeleid en farmaceutische zorginkoop: ervaringen van gebruikers van longmedicatie. Nivel 2015