

## Voorschrijven op stofnaam

### Operationele regels voor het voorschrijven op stofnaam in de medische en farmaceutische praktijk en in het elektronisch medisch dossier

#### Versies

Datum	Auteur	Versie	Opmerking
10.03.2010	Werkgroep	Versie 1	FAGG-website
09.12.2011	Werkgroep	Versie 2	Secties 5.1, 6.1 en 8
16.05.2014	FAGG	Versie 3	Sectie 6.1.2
18.03.2015	BCFI	Versie 4	VOS-groepen
13.08.2015	BCFI-FAGG	Versie 5	Influenzavaccins
29.01.2016	BCFI-FAGG	Versie 6	Verdovende middelen
20.07.2018	BCFI-FAGG	Versie 7	Sectie 5.2 – NBCD's

## **Voorwoord**

In 2007 kreeg het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI vzw) de vraag het proces te begeleiden om de wetgeving over het voorschrijven op stofnaam (VOS) operationeel te maken voor de dagelijkse medische en farmaceutische praktijk en voor het elektronisch voorschrijven.

De FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu (FOD Volksgezondheid) stelde, in het kader van het Be-Prescript-II project, een groep van experts aan. Deze werkgroep kreeg als opdracht de algemene principes voor het voorschrijven op stofnaam uit te schrijven in een multidisciplinair verband.

Op basis van het eindverslag van het Be-Prescript-II project, heeft daarna een werkgroep met experts van het BCFI en van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), die later nog werd aangevuld met vier leden van de Commissie voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CGH), de eerste versie van deze nota opgesteld. De nota werd ook voor commentaar voorgelegd aan experts van de verzekeringsinstellingen en van het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV).

De nota werd finaal goedgekeurd door de toenmalige Commissie voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik en wordt systematisch herzien. Elke nieuwe versie van de nota wordt in de tabel op de eerste pagina vermeld en de aangegeven datum in de eerste kolom komt overeen met de datum van goedkeuring door de Commissie voor geneesmiddelen.

Deze nota richt zich tot gezondheidswerkers en in het bijzonder tot voorschrijvers die door de wetgeving de mogelijkheid hebben om op stofnaam voor te schrijven en tot apothekers die een belangrijke rol spelen als raadgevers over het rationeel gebruik van geneesmiddelen. Het doel van deze nota is de gezondheidswerkers te helpen bij het gebruik van de VOS-groepen in de dagelijkse praktijk.

## Inhoud

1. Inleiding .....	4
2. Definitie van een VOS-groep, een VOS-voorschrift en principes voor de opbouw van deze VOS-groepen .....	5
3. Toelichting bij de belangrijkste kenmerken van een VOS-groep.....	5
3.1 Actief bestanddeel.....	5
3.2 Sterkte.....	5
3.3 Toedieningsweg, al dan niet gecombineerd met andere specifieke kenmerken.....	6
4. Bijkomende specificaties .....	6
5. Geneesmiddelengroepen waarvoor het voorschrijven op stofnaam wordt afgeraden (NO VOS).....	6
5.1 Biologische geneesmiddelen (biosimilaire inbegrepen) .....	6
5.2 Andere geneesmiddelengroepen met mogelijke problemen bij het voorschrijven op stofnaam.....	7
6. Specifiek geval van de verdovende middelen en gelijkgestelden (VOS+) .....	8
7. Geneesmiddelengroepen waarbij de initiële keuze best wordt behouden (NO SWITCH) ....	9
7.1 Geneesmiddelen met nauwe therapeutische-toxische marge en/of met kritische dosis	9
7.2 Andere geneesmiddelen in de categorie NO SWITCH .....	11
8. Zouten, esters of complexen van eenzelfde actief bestanddeel.....	12
8.1 Amlodipine .....	12
8.2 Metoprolol .....	12
8.3 Diclofenac .....	12
8.4 Piroxicam.....	13
8.5 Perindopril .....	13
9. Verschil in hulpstoffen binnen een VOS-groep .....	13

## 1. Inleiding

In België is het sinds 2001 voor voorschrijvers wettelijk mogelijk om geneesmiddelen voor te schrijven op stofnaam.<sup>1</sup> De praktische modaliteiten van deze wetgeving werden van kracht in 2005.

Voorschrijvers kunnen hierdoor abstractie maken van de vele verschillende merknamen en verpakkingsgroottes van originele en generische geneesmiddelen die eenzelfde actief bestanddeel bevatten. Dit is ook van belang in het kader van het onderwijs en de navorming in de farmacologie.

Voorschrijven op stofnaam biedt ook de ruimte aan de apotheker om een grotere rol te spelen in het bewerkstelligen van rationeel en prijsbewust gebruik van geneesmiddelen, en in de keuze van de voor de patiënt meest aangewezen verpakkingsvorm.

Het is niet altijd even duidelijk welke principes moeten worden gehanteerd om op een coherente manier eenduidige verzamelingen (groepen) te bepalen van originele en generische geneesmiddelen die beantwoorden aan eenzelfde medisch voorschrift op stofnaam. Daarom was er tot de publicatie van de eerste versie van deze nota weinig werk gemaakt van deze nieuwe manier van voorschrijven in de medische software. Bovendien bestond er tot dan ook geen officiële referentie waarop gezondheidszorgbeoefenaars zich konden beroepen om op stofnaam voor te schrijven en af te leveren.

Om dit te verhelpen werden een aantal initiatieven genomen. Vooreerst heeft het BCFI in 2007 op vraag van de FOD Volksgezondheid (Be-Prescript-II project) een werkgroep van experts uit de gezondheidszorg bijeengeroepen om de wetgeving te bestuderen, de problemen te inventariseren en technische oplossingen voor te stellen. Dit heeft op 31 augustus 2007 geleid tot een eindrapport.

De aanbevelingen van deze expertengroep werden in 2008 verder besproken door de werkgroep Voorstellen voor de praktische toepassing van het voorschrijven op stofnaam in de schoot van het FAGG, in eerste instantie door experts van het FAGG en het BCFI, in tweede instantie aangevuld met leden van de toenmalige Commissie voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik. De nota werd voorgelegd aan experts van de verzekeringsinstellingen en aan het RIZIV. Ook de redactie van het BCFI bekeek deze tekst nauwkeurig.

De actieve samenwerking tussen het FAGG en het BCFI heeft geleid tot het uitwerken van de eerste versie van de nota in 2009. De nota wordt sinds 2011 systematisch herzien door het FAGG en het BCFI, om, wanneer nodig, de voorgestelde classificatieprincipes en aanbevelingen te wijzigen, rekening houdend met de commercialisering van nieuwe geneesmiddelen of in functie van de evolutie van de kennis ter zake.

**Op basis van deze nota werd een praktisch werkproces ingevoerd om eenduidige VOS-groepen, met bijbehorende specificaties, op te stellen en op te nemen in de medische en farmaceutische software en uiteindelijk in de authentieke bron van geneesmiddelen.**

## 2. Definitie van een VOS-groep, een VOS-voorschrift en principes voor de opbouw van deze VOS-groepen

Een VOS-groep is een verzameling van op de markt beschikbare verpakkingsvormen van geneesmiddelen met eenzelfde actief bestanddeel (of combinatie van actieve bestanddelen), eenzelfde sterkte, eenzelfde toedieningsweg en waarbij, wanneer klinisch relevant, de farmaceutische vorm en mogelijk bijkomende specificaties in rekening worden genomen. Deze verzameling kan door een formulering van een medisch voorschrift op stofnaam worden opgeroepen.

Een VOS-voorschrift is een medisch voorschrift waarbij een voorschrijfbare VOS-groep wordt geïdentificeerd en voorgeschreven, al dan niet met vermelding van beperkingen in de vorm van bijkomende specificaties. Hierdoor weet de apotheker ondubbelzinnig uit welke lijst van bij de groep horende geneesmiddelen, hij/zij een keuze kan maken.

### Voorgestelde principes

1. Een VOS-groep wordt bepaald door de combinatie van drie majeure kenmerken:
  - a) het actieve bestanddeel (of combinaties van actieve bestanddelen),
  - b) de sterkte,
  - c) de toedieningsweg, de farmaceutische vorm (soms gegroepeerd) en soms bijkomende specificaties zoals gewijzigde vrijstelling, zonder bewaarmiddel en indicatie.
2. Elke VOS-groep wordt geïdentificeerd door een uniek identificatienummer.
3. Binnen sommige VOS-groepen kunnen bijzondere specificaties van belang zijn (bv. deelbaar en/of oplosbaar) die de voorschrijver vrij naar keuze en voorkeur kan aanduiden.
4. Voor sommige geneesmiddelengroepen wordt aangeraden de initiële keuze van een farmaceutische specialiteit voor het verdere verloop van de behandeling te bestendigen en omschakelingen te vermijden (aangeduid met NO SWITCH). Wanneer toch een switch gebeurt, moet die omzichtig en in overleg met de voorschrijver worden uitgevoerd.
5. Voor sommige geneesmiddelengroepen wordt voorgesteld deze niet op te nemen in het systeem van voorschrift op stofnaam (hier en in de lijst met geneesmiddelen ingedeeld per VOS-groep aangeduid met NO VOS).

## 3. Toelichting bij de belangrijkste kenmerken van een VOS-groep

### 3.1 Actief bestanddeel

Het eerste belangrijke kenmerk is de identiteit van het **actieve bestanddeel of van de actieve bestanddelen**. Voor het actieve bestanddeel wordt in principe de benaming van de International Non Proprietary Name (INN) gebruikt, wat overeenkomt met voorschrijven op stofnaam. Voor VOS-groepen met meer dan drie actieve bestanddelen wordt de benaming van de eerste originele specialiteit gebruikt, voorafgegaan door groep.

De naamgeving is in principe beperkt tot de naam van de stam van de molecule (dus met weglating van het zout of ester), behalve wanneer het gebruik of de werking verschilt in functie van het gebruikte zout of ester.

### 3.2 Sterkte

Het tweede belangrijke kenmerk is de **sterkte van het actieve bestanddeel**. Voor de sterkte wordt in principe uitgegaan van de sterkte zoals opgegeven in de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel. Wat de sterkte van het actieve bestanddeel betreft bij geneesmiddelen met een zout of een ester, wordt in sommige gevallen rekening gehouden met het gewicht van het zout of het ester bij het weergeven van de sterkte.

Er wordt ook gestreefd naar standaardisatie bij het uitdrukken van de sterkte per eenheid in functie van de farmaceutische vorm.

### **3.3 Toedieningsweg, al dan niet gecombineerd met andere specifieke kenmerken**

Een derde belangrijke kenmerk is de **toedieningsweg, al dan niet gecombineerd met andere specifieke kenmerken**.

Dit is nodig om te vermijden dat geneesmiddelen met verschillende klinische toepassingen in eenzelfde groep zouden worden ondergebracht. Het voornaamste aspect van dit kenmerk is de toedieningsweg. Bijkomend wordt de farmaceutische vorm in rekening gebracht waarbij sommige vormen in een groep worden samengenomen (bv. capsule en tablet). In uitzonderlijke gevallen worden nog bijkomende specifieke kenmerken in rekening gebracht zoals de indicatie, de afwezigheid van bewaarstoffen (bv. bij oogdruppels), een verlengde werking. Voor orale geneesmiddelen met verlengde werking zal worden aangegeven of het om een vorm gaat die slechts éénmaal per dag moet worden toegediend.

## **4. Bijkomende specificaties**

Bij alle geneesmiddelen, originele en generische, zal op een gestandaardiseerde manier worden bepaald of een of meer bijkomende specificaties van toepassing zijn. Per groep wordt aangeduid welke bijkomende specificaties voor deze groep relevant zijn en kunnen worden vermeld door de voorschrijver. Het is immers zo dat er geen verplichte specificaties meer zijn door de nieuwe benadering. De volgende specificaties zijn mogelijk:

- deelbaar,
- oplosbaar (met name bruisformulaties en dispergeerbare formulaties inbegrepen),
- maagsapresistent,
- toegediend met hulpmiddelen.

Deze specificaties zijn aanwezig in de authentieke bron van geneesmiddelen bij de VOS-groepen en geven aan of er met betrekking tot deze aspecten binnen een groep relevante keuzes moeten worden gemaakt wanneer de voorschrijver dat wenst.

## **5. Geneesmiddelengroepen waarvoor het voorschrijven op stofnaam wordt afgeraden (NO VOS)**

Voorschrijven op stofnaam is niet geschikt voor alle geneesmiddelengroepen. Daarom werd een categorie NO VOS in het leven geroepen. Hoewel het mogelijk is deze geneesmiddelen in groepen in te delen, geven deze groepen problemen bij het voorschrijven op stofnaam.

### **5.1 Biologische geneesmiddelen (biosimilaire inbegrepen)**

#### **5.1.1 Inleiding**

Het FAGG raadt het voorschrijven op stofnaam in België af voor biologische geneesmiddelen in het algemeen (zie verder voor de definitie).

Een uitzondering hierop zijn de influenzavaccins waarvoor het voorschrijven op stofnaam wordt aangemoedigd door het RIZIV. In plaats van hierbij de regel te hanteren dat het actieve bestanddeel, de sterkte en de toedieningsweg op het medisch voorschrift moeten worden vermeld om de VOS-groep aan te duiden, volstaat het in dit geval enkel injecteerbaar influenzavaccin of geïnactiveerd influenzavaccin te vermelden. Deze VOS-groep bevat dus zowel injecteerbare, geïnactiveerde trivalente als tetravalente influenzavaccins. Experts zijn immers van mening dat er voor deze influenzavaccins bijna nooit een klinisch relevant onderscheid kan worden gemaakt. Het nasaal levend influenzavaccin behoort wel tot een aparte VOS-groep.

#### **5.1.2 Definitie van een biologisch geneesmiddel (koninklijk besluit van 14 december 2006)**

Een **biologisch geneesmiddel** is een geneesmiddel waarvan het actieve bestanddeel wordt geproduceerd of geëxtraheerd uit een biologische bron en waarvan de typering en de bepaling

van de kwaliteit alleen kan plaatsvinden aan de hand van een combinatie van fysische, chemische en biologische proeven, gecombineerd met de kennis van het productieproces en de beheersing ervan. Dit staat zo beschreven in bijlage I van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik.

Worden beschouwd als biologische geneesmiddelen:

- immunologische geneesmiddelen,
- geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of menselijk plasma,
- geneesmiddelen die vallen onder het toepassingsgebied van punt 1 van de bijlage I van verordening (EEG) nr. 726/2004 of dus geneesmiddelen die zijn ontwikkeld met behulp van één van de volgende biotechnologische procedés:
  - recombinant-DNA-technologie,
  - beheerste expressie van genen die coderen voor biologisch actieve eiwitten in prokaryoten en eukaryoten, met inbegrip van omgevormde cellen van dieren,
  - op hybridomen en monoklonale antilichamen gebaseerde methoden.
- geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (Advanced therapy medicinal products, ATMP's), zoals gedefinieerd in deel IV van bijlage I van het koninklijk besluit van 14 december 2006:

Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie zijn gebaseerd op fabricageprocedures die zijn gericht op diverse door middel van genoverdracht geproduceerde biomoleculen en/of biologisch geavanceerde therapeutische gemodificeerde cellen als actieve substanties of delen van actieve substanties. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen geneesmiddelen voor gentherapie en geneesmiddelen voor somatische celtherapie.

### 5.1.3 Lijst van biologische geneesmiddelen op de Belgische markt

Een lijst van de gecommercialiseerde biologische geneesmiddelen werd opgemaakt door de experts van het FAGG en het BCFI en gevalideerd door de analytische evaluatoren van het FAGG. Deze **lijst** wordt systematisch bijgewerkt en is terug te vinden op de FAGG-website.

## 5.2 Andere geneesmiddelengroepen met mogelijke problemen bij het voorschrijven op stofnaam

### 5.2.1 Glatirameer

Glatirameeracetaat is een complex mengsel van synthetische polypeptiden van verschillende sequenties en lengtes. Het gemiddeld moleculair gewicht van de verkregen polypeptiden schommelt tussen 5000 en 9000 dalton en het is onmogelijk om de precieze samenstelling van het actieve bestanddeel te bepalen.

Hoewel deze complexe mengsels behoren tot de chemische geneesmiddelen, leunen deze geneesmiddelen sterk aan bij de biologische geneesmiddelen door de complexiteit en het immunogene potentieel van het actieve bestanddeel. Deze geneesmiddelen zijn opgenomen in de categorie van de non-biological complex drugs (NBCD's).

Het feit dat het actieve bestanddeel kan verschillen tussen de specialiteiten onderling betekent dat patiënten een verhoging van immunologische reacties kunnen vertonen door het ontwikkelen van antilichamen tegen het nieuwe product wanneer er tijdens de behandeling wordt overgeschakeld naar een farmaceutische specialiteit. Daarom wordt het voorschrijven op stofnaam afgeraden voor farmaceutische specialiteiten op basis van glatirameer.

### 5.2.2 Geneesmiddelen met meer dan drie actieve bestanddelen

Om praktische redenen worden geneesmiddelen met meer dan drie actieve bestanddelen buiten de VOS-aanpak gehouden. Hun aanbod is beperkt en het gaat meestal om geneesmiddelen die niet worden vergoed en ook zonder medisch voorschrift kunnen worden verkregen.

### 5.2.3 Multifasische anticonceptiepillen



Voor multifasische anticonceptiepillen wordt een medisch voorschrift op stofnaam niet aangeraden om praktische redenen, gezien de complexiteit van de verpakking.

#### 5.2.4 Actieve verbanden

Aangezien actieve verbanden geen geneesmiddelen strictu sensu zijn, komen deze niet in aanmerking voor het VOS-voorschriften.

### 6. Specifiek geval van de verdovende middelen en gelijkgestelden<sup>1</sup> (VOS+)

Verdovende middelen en gelijkgestelden krijgen het label VOS<sup>+</sup> om extra aandacht te vestigen op de specifieke problemen die zich kunnen voordoen bij het voorschrijven op stofnaam van deze geneesmiddelen.

Een geldig VOS-voorschrift beperkt de voorschrijver tot een therapieduur van maximum 3 maanden (92 eenheden). In artikel 126 van het koninklijk besluit van 1 februari 2018 wordt bepaald dat de apotheker, met uitzondering van onder andere verdovende middelen en gelijkgestelden, een specialiteit mag afleveren die behoort tot de als volgt samengestelde groepering van verpakkingen:

- 28-30 gebruikseenheden,
- 31-60 gebruikseenheden,
- 61-90 gebruikseenheden,
- 91-120 gebruikseenheden.

In deze context wordt het VOS-voorschrift van verdovende middelen en gelijkgestelden moeilijk gemaakt. Hoewel het FAGG het VOS-voorschrift strikt genomen niet heeft verboden (een voorschrift op stofnaam is mogelijk wanneer het voldoet aan zowel de wetgeving inzake verdovende middelen en gelijkgestelden<sup>2</sup> als de wetgeving inzake het VOS-voorschrift<sup>3</sup>), is de VOS-doelstelling, namelijk om een minder duur geneesmiddel voor te schrijven zonder rekening te moeten houden met verpakkingsgroottes, moeilijker haalbaar.

Met andere woorden, de voorschrijver moet weten dat de regel over de groepering van geneesmiddelenverpakkingen niet van toepassing is op verdovende middelen en gelijkgestelden en dat de apotheker is verplicht om het exacte aantal eenheden zoals aangegeven op het medisch voorschrift, af te leveren. Bijgevolg zal de patiënt een specialiteit ontvangen die exact overeenkomt met het aantal eenheden vermeld op het medisch voorschrift, wat niet noodzakelijkerwijs zal overeenkomen met het goedkoopste geneesmiddel. De voorschrijver verifieert in dit geval dus best of het exacte aantal eenheden van het medisch voorschrift overeenkomt met een bestaande (combinatie van) reële verpakking(en) zodat de patiënt niet betaalt voor een deel van een verpakking die niet kan worden afgeleverd.

Een andere overweging die uiterste voorzichtigheid vraagt, is gerelateerd aan de aard van verdovende middelen en gelijkgestelden, waarvoor er een risico van misbruik bestaat in het kader van oneigenlijk gebruik. Dit risico is nog groter wanneer, in het kader van het VOS-voorschrift, het precieze aantal eenheden niet door de apotheker wordt afgeleverd.

---

<sup>1</sup> Met de term "gelijkgestelden" worden hier de psychotrope stoffen bedoeld waarvoor dezelfde regels gelden inzake het voorschrijven als voor de verdovende middelen. Het gaat om voluit schrijven van de dosering en het aantal eenheden. In de VOS-context betreft het dus specifiek de geneesmiddelen op basis van de stoffen (zoals methylfenidaat) opgenomen in hoofdstuk II van het koninklijk besluit van 22 januari 1998 houdende regeling van sommige psychotrope stoffen en betreffende risicobeperking en therapeutisch advies, en ook op basis van buprenorfine en pentazocine, vermeld in hoofdstuk III én IV van hetzelfde besluit.

<sup>2</sup> Koninklijk besluit van 31 december 1930 houdende regeling van de slaapmiddelen en de verdovende middelen en betreffende risicobeperking en therapeutisch advies en het koninklijk besluit van 22 januari 1998 houdende regeling van sommige psychotrope stoffen en betreffende risicobeperking en therapeutisch advies.

<sup>3</sup> Koninklijk besluit van 1 februari 2018 tot vaststelling van de procedures, termijnen en voorwaarden inzake de tegemoetkoming van de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen in de kosten van farmaceutische specialiteiten



## 7. Geneesmiddelengroepen waarbij de initiële keuze best wordt behouden (NO SWITCH)

Bij het overschakelen of switchen van het ene geneesmiddel naar het andere speelt de arts en ook de apotheker, als verstrekker van de farmaceutische zorg, een centrale rol in het informeren en opvolgen van de patiënt om de therapietrouw te bevorderen. Correcte informatie en begeleiding door de arts en/of apotheker helpen de patiënt zich aan te passen aan de nieuwe situatie.

In het kader van het medisch voorschrift op stofnaam en het bepalen van de groepen wordt wel voorgesteld om verschillende geneesmiddelengroepen te benoemen als NO SWITCH-geneesmiddelen, dat wil zeggen dat omschakeling of switch van de ene specialiteit naar de andere niet wordt aanbevolen tijdens de behandeling, ongeacht of het gaat om een switch tussen originele geneesmiddelen, van een generisch naar een origineel geneesmiddel, van een origineel naar een generisch geneesmiddel of tussen generische geneesmiddelen.

Deze aanpak wordt voorgesteld voor geneesmiddelen met nauwe therapeutische-toxische marge en voor enkele andere geneesmiddelengroepen (zie verder). Met andere woorden, voor deze geneesmiddelengroepen is het aangewezen, zodra een behandeling met een specialiteit wordt gestart, deze behandeling tijdens eenzelfde behandelingsepisode met dezelfde specialiteit voort te zetten. Deze aanpak komt voort uit het voorzorgsprincipe, ook al werd er voor de meeste van deze geneesmiddelen geen enkel probleem gemeld.

Wanneer tijdens een behandeling toch een switch moet worden uitgevoerd voor geneesmiddelen uit deze groepen, moet deze switch omzichtig worden uitgevoerd en met instemming van de arts.

### 7.1 Geneesmiddelen met nauwe therapeutische-toxische marge en/of met kritische dosis

#### 7.1.1 Definities

Het project VOS-groepen is onder meer gebaseerd op gegevens van de geneesmiddelenbewaking van deze moleculen en op de definities en informatie afkomstig van de Europese, Canadese en Amerikaanse geneesmiddelenautoriteiten.

Binnen de Europese Unie bestaat er geen officiële definitie van een geneesmiddel met nauwe therapeutische-toxische marge. Hierna volgt de informatie vermeld in de laatste Europese richtlijn [Guideline on the Investigation of Bioequivalence, EMA, januari 2010](#):

In specific cases of products with a narrow therapeutic index, the acceptance interval for AUC may need to be tightened to 90-111 %. Where  $C_{max}$  is of particular importance for safety, efficacy or drug level monitoring the 90.00-111.11 % acceptance interval should also be applied for this parameter. **It is not possible to define a set of criteria to categorise drugs as narrow therapeutic index drugs (NTIDs) and it must be decided case by case if an active substance is an NTID based on clinical considerations.**

De Canadese overheid hanteert het begrip [geneesmiddel met kritische dosis](#). Onder geneesmiddel met kritische dosis wordt verstaan:

geneesmiddelen waarbij relatief kleine verschillen in dosis of concentratie leiden tot therapeutisch falen en/of ernstige bijwerkingen die blijvend, irreversibel of traag reversibel, of levensbedreigend zijn. Het resultaat kan zijn dat ziekenhuisopname nodig is of moet worden verlengd, dat er blijvende of belangrijke invaliditeit of onbekwaamheid is of dat de dood er op volgt. Deze categorie van geneesmiddelen omvat de geneesmiddelen met nauwe therapeutische marge en de zeer toxische geneesmiddelen (Health Canada, Guidance Document - Comparative Bioavailability Standards: Formulations Used for System Effects).

De Amerikaanse overheid definieert een [geneesmiddel met een nauwe therapeutische marge](#) als:

Definition of narrow therapeutic range: there is less than a 2-fold difference in the minimum toxic concentrations and minimum effective concentrations in the blood and safe and effective use of the drug products require careful titration and patient monitoring. (Electronic Code of Federal Regulations, Title 21, Chapter I, Subchapter D, §320.33 (c)).

De FAGG-experten gebruiken de volgende definitie van geneesmiddelen met een nauwe therapeutische marge:

Voor sommige geneesmiddelen kunnen relatief kleine verschillen in dosis of concentratie aanleiding geven tot therapeutisch falen en/of ernstige bijwerkingen. Deze geneesmiddelen worden geneesmiddelen met een nauwe therapeutische marge genoemd, wat betekent dat er slechts een klein verschil is tussen de toxische dosis en de therapeutische dosis. Voor de meeste van deze geneesmiddelen is een monitoring nodig, of dus een opvolging met bloedproeven om de behandeling van de patiënt op te volgen en individueel aan te passen.

Op basis van de verschillende definities, van bestaande lijsten (Health Canada, FDA, Danish Medicines Agency), van wetenschappelijke literatuur, referentieboeken en -websites (bv. Goodman & Gilman C. Dollery, Medline Plus en Micromedex®), van TIAFT (The International Association of Forensic Toxicologists), van adviezen van experts, van de noodzaak van een monitoring, van Evidence Based Medicine, en van de farmacokinetische kenmerken van de actieve bestanddelen, werd de lijst opgesteld van de moleculen met nauwe therapeutische-toxische marge en/of zeer toxische moleculen en gelijkgestelden die op de Belgische markt beschikbaar zijn (zie verder). Hierbij werd het voorzichtigheidsprincipe gehanteerd en rekening gehouden met de toepasbaarheid in de praktijk. De moleculen waarvoor verschillende geneesmiddelen bestaan binnen een VOS-groep, zijn met een sterretje aangeduid.

### **7.1.2 Voorgestelde lijst van moleculen met nauwe therapeutische marge en/of zeer toxische moleculen**

Acenocoumarol

Aminoglycosiden\*\*\*

Amiodaron\*

Anti-epileptica\*\*

Azathioprine\*

Cibenzoline

Ciclosporine\*

Clozapine\*

Colchicine

Digoxine

Disopyramide

Everolimus

Phenprocoumon

Flecainide\*

Levothyroxine\*

Lidocaine

Lithium\*

Metildigoxine

Mycophenolate\*

Propafenon

Sirolimus

Sotalol\*

Tacrolimus\*

Theofylline

Warfarine

- \* Moleculen waarvoor op de Belgische markt verschillende geneesmiddelen binnen een VOS-groep bestaan. De lijst met de betrokken moleculen moet regelmatig worden bijgewerkt.
- \*\* Alle anti-epileptica worden op de lijst vermeld, ofwel omdat deze worden gedefinieerd als moleculen met nauwe therapeutische marge ofwel omdat mogelijke problemen tijdens een switch van een bepaalde specialiteit naar een andere tijdens de behandeling werden gerapporteerd in de literatuur. Er bestaan verschillende specialiteiten op de Belgische markt met de volgende anti-epileptica als actief bestanddeel: carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, gabapentine, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, topiramaat en valproaat.
- \*\*\* Aminoglycosiden zijn krachtige antibiotica waarvan de bacteriedodende werking dosisafhankelijk is, en waarvan de nauwe therapeutisch-toxische marge algemeen is bekend. De risico's van nefrotoxiciteit en ototoxiciteit zijn verhoogd bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij ouderen. Aminoglycosiden worden best enkel in ziekenhuismilieu gebruikt omwille van de noodzaak van opvolging en de potentiële toxiciteit.

## **7.2 Andere geneesmiddelen in de categorie NO SWITCH**

Andere groepen geneesmiddelen moeten worden ingedeeld als NO SWITCH-geneesmiddelen omdat switching of omschakeling van de ene specialiteit naar een andere, mogelijk nadelige gevolgen zou hebben.

### **7.2.1 Oncologische geneesmiddelen**

Oncologische geneesmiddelen zijn zeer toxische geneesmiddelen waarvoor de werkgroep van oordeel is dat switching van het ene geneesmiddel naar het andere tijdens de behandeling, niet is aan te bevelen.

### **7.2.2 Transdermale systemen**

De verschillende transdermale systemen op basis van eenzelfde actief bestanddeel kunnen verschillen qua pleistergrootte en qua toedieningsduur (24 uur versus 72 uur).

### **7.2.3 Producten voor lokaal gebruik**

Geneesmiddelen voor lokaal gebruik worden niet beschouwd als onderling verwisselbaar aangezien hun doeltreffendheid is bewezen, maar niet hun therapeutische equivalentie ten opzichte van de andere geneesmiddelen die andere excipiëntia kunnen bevatten die een belangrijke rol spelen bij de resorptie.

### **7.2.4 Orale anticonceptiva**

Patiënten gebruiken het best altijd dezelfde pil en hetzelfde type maandverpakking (blisters).

### **7.2.5 Inhalatiepreparaten voor pulmonaal gebruik**

Alle geneesmiddelen voor inhalatie (bv. verneveling, droge poeders en aërosols) worden beter niet onderling omgewisseld, eens de behandeling is gestart. De motivatie hiervoor is te vinden bij de Amerikaanse overheid:

There may be significant differences in the dose of drug and particle size delivered by different products of this type. Therefore, the Agency (FDA) does not consider different metered aerosol dosage forms containing the same active ingredient in equal strengths to be therapeutically equivalent unless the drug products meet an appropriate bioequivalence standard (FDA approved drug products with therapeutic equivalence evaluations, 34<sup>th</sup> edition, 2014).

Er zijn bovendien belangrijke verschillen tussen de afleveringshulpmiddelen, wat de hantering ervan delicaat kan maken.

### **7.2.6 Diagnostica en anesthetica**

Diagnostica en anesthetica worden vooral in het ziekenhuismilieu gebruikt.

### 7.2.7 Mesalazine en sulfasalazine

Ook voor mesalazine en sulfasalazine wordt voorgesteld deze in te delen als NO SWITCH op basis van literatuurgegevens en aanbevelingen van het Amerikaanse overheid:

Because the release characteristics of different formulations of mesalazine vary, they should not be regarded as interchangeable (Forbes A, Chadwick C. Mesalazine preparations. Lancet 1997; 350: 1329). This applies even to those formulations where the dosage is apparently similar (Benbow AG, Gould I. Mesalazine preparations. Lancet 1998; 351: 68).

Mesalazine is a drug product that FDA, at this time, considers not to be therapeutically equivalent to other pharmaceutically equivalent products. Mesalazine is a topical product evaluated as having acceptable clinical performance, but that is not bioequivalent to other pharmaceutically equivalent products or that lacks sufficient evidence of bioequivalence (FDA approved drug products with therapeutic equivalence evaluations, 34th edition, 2014).

Sulfasalazine 500 mg (oraal) bestaat in België in twee vormen: Salazopyrine® standaard tabletten en Salazopyrine® EC maagsapresistente tabletten. Deze beide geneesmiddelen komen uit dezelfde VOS-groep maar hebben verschillende therapeutische indicaties wat de NO SWITCH vermelding rechtvaardigt.

## 8. Zouten, esters of complexen van eenzelfde actief bestanddeel

In de rubrieken 3.1 en 3.2 van deze nota werd aangegeven dat voor het samenstellen van groepen op basis van het actieve bestanddeel in principe geen rekening wordt gehouden met het zout, het ester of het complex. Voor een aantal actieve bestanddelen wordt in deze rubriek een korte toelichting gegeven.

### 8.1 Amlodipine

Amlodipine is beschikbaar in de vorm van verschillende zouten: amlodipinebesilaat, -maleaat, en -mesilaat. De referentiespecialiteit bevat amlodipine**besilaat**.

Het besluit om deze zouten niet in rekening te nemen bij de vorming van de groep berust op een aantal analyses uitgevoerd in het kader van de Europese procedures voor het verkrijgen van een vergunning voor het in de handel brengen van generische geneesmiddelen die amlodipine bevatten.

Aangezien het de base is die na toediening van een amlodipinezout wordt geabsorbeerd, beïnvloedt het zouttype de mate en de snelheid van de absorptie niet. De verschillende amlodipinezouten vertonen vergelijkbare farmacokinetische eigenschappen (snelheid en geabsorbeerde hoeveelheid).

Er werd geen significant verschil gevonden tussen de vergunde geneesmiddelen op basis van amlodipinebesilaat en die op basis van amlodipinemesilaat of amlodipinemaleaat, op het vlak van tolerantie en toxiciteit.

### 8.2 Metoprolol

Ook voor geneesmiddelen op basis van metoprolol heeft de werkgroep geoordeeld dat specialiteiten met dezelfde sterkte en dezelfde farmaceutische vorm, maar die een verschillend zout bevatten (succinaat en tartraat), onderling uitwisselbaar zijn.

Alle metoprololzouten (succinaat, tartraat en fumarate) zijn goed oplosbaar in water, ongeacht de zuurtegraad (pH). Voor absorptie wordt het metoprololzout vrijgegeven en opgelost. Enkel metoprololbase is aanwezig in de systemische circulatie.

### 8.3 Diclofenac

Beide zoutvormen van diclofenac (kaliumdiclofenac en natriumdiclofenac) worden in dezelfde groep ondergebracht aangezien er geen klinisch significant verschil is tussen de twee zouten.

#### **8.4 Piroxicam**

De werkgroep is van oordeel dat er geen erkend klinisch verschil is tussen het bèta-cyclodextrine-complex van piroxicam en piroxicam zelf.

#### **8.5 Perindopril**

Geneesmiddelen op basis van perindopril 4 mg en 5 mg zijn in dezelfde groep geplaatst omdat de hoeveelheid actief bestanddeel dezelfde is. Het verschil in sterkte heeft te maken met het uitdrukken ervan in termen van het zout.

### **9. Verschil in hulpstoffen binnen een VOS-groep**

Bij het voorschrijven op stofnaam moet, zoals voor ieder medisch voorschrift, aandacht worden besteed aan de eventuele aanwezigheid van hulpstoffen met een erkende werking.

Sommige geneesmiddelen bevatten een of meer hulpstoffen met een zogenaamde erkende werking. Een hulpstof met een erkende werking is elke hulpstof die bij een bepaalde groep patiënten een aantal voorzorgsmaatregelen noodzakelijk maakt.

De effecten van de hulpstof zijn soms afhankelijk van de toedieningsweg of van de toegediende dosis (= boven een bepaalde drempelwaarde).

Om het hoogste veiligheidsniveau te garanderen, kan het zijn aangewezen rekening te houden met de hulpstoffen met een erkende werking, wanneer de voorschrijver wil overstappen op een andere specialiteit die hetzelfde/dezelfde actieve bestanddeel/-delen bevat.

De hulpstoffen met een erkende werking zijn de stoffen die zijn opgenomen in de richtlijn van de Europese Commissie [Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use](#), herzien in juli 2003.

Eventuele problemen komen niet alleen voor bij de omschakeling van een bepaald geneesmiddel naar een ander of bij het voorschrijven op stofnaam in het algemeen, maar zijn mogelijk bij ieder nieuw medisch voorschrift. Voor patiënten met een gekende allergie aan een bepaalde hulpstof, moet hiermee rekening worden gehouden bij de keuze van het geneesmiddel.

Op de FAGG-website zijn [de bijsluiters en de samenvattingen van de kenmerken van het product \(SKP's\) van alle in België vergunde geneesmiddelen voor menselijk gebruik](#) terug te vinden met de kwalitatieve samenstelling van de specialiteit, met inbegrip van de hulpstoffen.

## 10. Referenties

1. Koninklijk besluit van 1 februari 2018 tot vaststelling van de procedures, termijnen en voorwaarden inzake de tegemoetkoming van de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen in de kosten van farmaceutische specialiteiten
2. Koninklijk besluit van 10 augustus 2005 houdende vaststelling van de modaliteiten inzake het voorschrift voor menselijk gebruik
3. Koninklijk besluit van 14 décembre 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik
4. Koninklijk besluit van 31 december 1930 houdende regeling van de slaapmiddelen en de verdovende middelen en betreffende risicobeperking en therapeutisch advies
5. Koninklijk besluit van 22 januari 1998 houdende regeling van sommige psychotrope stoffen en betreffende risicobeperking en therapeutisch advies
6. Guidance for Industry, Bioequivalence Requirements: Critical Dose Drugs, Drug and Health Products, Health Canada, June 2006
7. Report C of the Expert Advisory Committee on BA and BE, Canadian authorities, 1992
8. The similarity question for biologicals and non-biological complex drugs. Eur J Pharm Sci, Crommelin DJ et al., August 30, 2015; 76: 10-7
9. Guidance for Industry IR solid Oral dosage forms, scale-up and post-approval changes, FDA, CDER, November 1995
10. Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations, 34th Edition, FDA, 2014
11. Guideline on the Investigation of Bioequivalence, European Medicines Agency, January 2010
12. Notice to applicants, Volume 3B, guidelines, Medicinal products for human use, Safety, environment and information. Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use, European Commission, July 2003
13. NICE clinical guideline 137. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care, National Institute for Health and Care Excellence (NICE), UK. Last modified December 2013
14. How to Regulate Non-biological Complex Drugs (NBCDs) and their follow-on versions: Point to Consider. The AAPS Journal, Vol. 16, No. 1, Schellekens H. et al., January 2014