

KNMP-HANDLEIDING GENEESMIDDELSUBSTITUTIE SEPTEMBER 2018



KONINKLIJKE NEDERLANDSE MAATSCHAPPIJ TER BEVORDERING DER PHARMACIE



APOTHEKERSORGANISATIE

COLOFON

KNMP
Alexanderstraat 11
2514 JL Den Haag
T 070 - 37 37 377
E gic@knmp.nl
I www.knmp.nl

Aan de totstandkoming van dit document is uiterste zorg
besteed. Eventuele wijzigingen en drukfouten voorbehouden.

KERNAANBEVELINGEN

OVERWEGINGEN BIJ GENEESMIDDELSUBSTITUTIE

- Weeg op individuele basis af of geneesmiddelsubstitutie mogelijk is, waarbij rekening wordt gehouden met factoren die een mogelijk positief of negatief effect hebben op het goed gebruik van het geneesmiddel door de patiënt. Onder andere:
 - aandoening en co-morbiditeit, leeftijd, zwangerschap of kinderwens, slikproblemen, gezondheidsvaardigheden, zelfredzaamheid, eerdere ervaringen met geneesmiddelsubstitutie, therapietrouw, nocebo-effect en vertrouwen in medicatie.
- Vermijd substitutie bij geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte (zie tabel 1), waarbij substitutie kan leiden tot ongewenste effecten of het falen van de therapie.
- Beoordeel aan de hand van beoordelingsrapporten en/of vergelijkende effectiviteitsgegevens of geneesmiddelsubstitutie mogelijk is bij retard-preparaten en bij lokaal werkende geneesmiddelen.
- Overweeg of substitutie mogelijk is als een hulpmiddel of verpakking essentieel is voor goed gebruik, zoals bij inhalatoren, injectiepenen of -spuiten en verpakkingen toegesneden op patiënten met een beperkte handfunctie, blinden en slechtzienden.
- Weeg op individuele basis af of substitutie mogelijk is bij patiënten met epilepsie, de ziekte van Parkinson, profylaxe van 'graft versus host'-reacties en afstotingsreacties, psychosen, manische episoden of kanker (zie tabel 2).
- Ga na of een hulpstof ongewenste of schadelijke effecten kan veroorzaken bij speciale patiëntengroepen, zoals bij:
 - patiënten met fenyktonurie (PKU), patiënten met coeliakie, patiënten met diabetes mellitus, patiënten met contactlenzen, patiënten met open trommelvlies/oorbuisjes en kinderen.
- Bewaak op overgevoeligheden voor andere hulpstoffen, zoals cetostearylalcoholbevattende emulgatoren, formaldehyde, parahydroxybenzoaten, sulfieten en wolvet(alcoholen) (zie www.knmp.nl/producten-en-diensten/gebruiksrecht-g-standaard/medicatiebewaking-g-standaard/hulpstoffen).

PRAKTIJKVOERING

- Verleen zorg volgens de richtlijnen van de Professionele Standaard Farmaceutische Zorg.
- Stem de begeleiding af op de kennis- en informatiebehoefte van de patiënt (zie 3.1).
- Houd bij de begeleiding rekening met knelpunten van kwetsbare groepen, zoals ouderen met polyfarmacie, laaggeletterden, verwarde patiënten, mensen met beperkte gezondheidsvaardigheden en mensen met een migratieachtergrond (zie 3.1).
- Ga per patiënt na of additionele begeleiding nodig is, zoals een inhalatie-instructie, pen- of spuitinstructie, instructie over benodigde klinische monitoring, monitoring therapietrouw en patiëntervaringen.
- Zoek naar een oplossing met patiënt en/of voorschrijver als de patiënt problemen ervaart na geneesmiddelsubstitutie.
- Meld bijwerkingen en/of een veranderd effect bij het Bijwerkingencentrum Lareb.
- Maak afspraken over geneesmiddelsubstitutie met voorschrijvers op lokaal of regionaal niveau, bijvoorbeeld binnen het lokale farmacotherapeutisch overleg (FTO) (zie 3.2)

INHOUDSOPGAVE

HOOFDSTUK 1 INLEIDING	6
1.1 Definitie	6
1.2 Uitgangspunten	6
1.3 Systeemvraagstuk in een speelveld met veel stakeholders	6
1.4 Reikwijdte	7
1.5 Opbouw	7
HOOFDSTUK 2 OVERWEGINGEN BIJ GENEESMIDDELSUBSTITUTIE	8
2.1 Geneesmiddel- en productgebonden factoren	8
Smalle therapeutische breedte of niet-lineaire kinetiek	8
Retard-preparaten	9
Lokaal werkende geneesmiddelen	9
Hulpmiddel of verpakking essentieel voor goed gebruik	10
2.2 Patiëntgebonden factoren	10
Indicatie noodzaak	10
Hulpstoffen	13
2.3 Situatie van de individuele patiënt	14
HOOFDSTUK 3 PRAKTIJKVOERING	15
3.1 Patiëntbegeleiding bij geneesmiddelsubstitutie	15
3.2 Overleg en afspraken met voorschrijvers	16
NOTEN	17
REFERENTIES	37

1 INLEIDING

1.1 DEFINITIE

Geneesmiddelsubstitutie is het onderling vervangen van een geneesmiddel met dezelfde werkzame stof, dezelfde sterkte en dezelfde farmaceutische vorm door de apotheker al dan niet in overleg met de voorschrijver [noot 1]. Onder geneesmiddelsubstitutie vallen zowel het vervangen van spécialité door een generiek geneesmiddel, spécialité door een parallel-geïmporteerd product, als het wisselen tussen generieken onderling.

1.2 UITGANGSPUNTEN

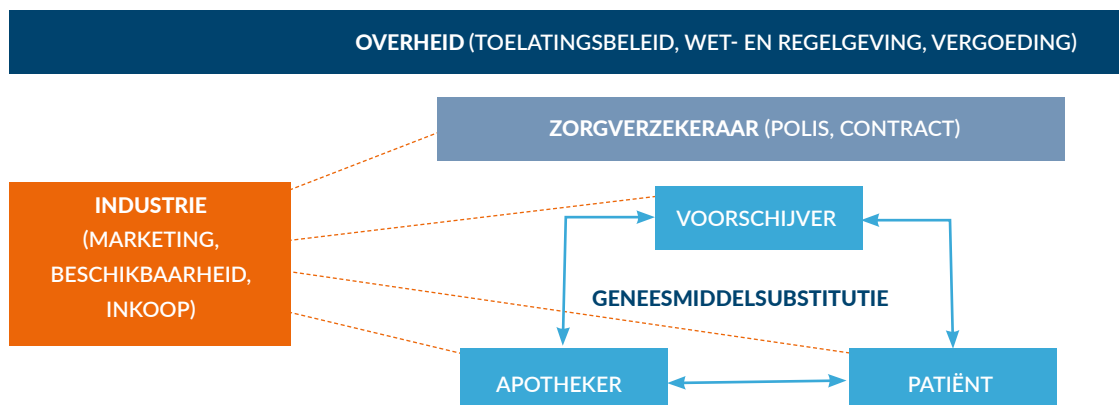
Ten aanzien van geneesmiddelsubstitutie staan de volgende uitgangspunten centraal:

- Therapeutische substitutie, therapeutisch switchen en substitutie van geneesmiddelen met een verschillende farmaceutische vorm vallen buiten het kader van deze handleiding [noot 1].
- De KNMP beschouwt geneesmiddelsubstitutie alleen als relevant bij patiënten die reeds op het betreffende geneesmiddel zijn ingesteld, de zogenaamde bestaande gebruikers. Bij nieuwe gebruikers spreekt de KNMP niet van geneesmiddelsubstitutie [noot 2].
- Geneesmiddelsubstitutie is alleen te overwegen bij multi-source geneesmiddelen [noot 1] die bio-equivalent zijn [noot 3].
- Biologische geneesmiddelen en non-biological complex drugs vallen buiten de scope van deze handleiding.

1.3 SYSTEEMVRAAGSTUK IN EEN SPEELVELD MET VEEL STAKEHOLDERS

Geneesmiddelsubstitutie kan farmacotherapeutische problemen veroorzaken, welke voor de patiënt schade of ongemak tot gevolg kan hebben (Longfonds, Reumafonds et al, 2018). De problematiek van geneesmiddelsubstitutie is niet louter een apothekersvraagstuk maar een zorgsysteem breed vraagstuk waarin veel stakeholders een rol spelen. De belangrijkste actoren zijn de overheid (ministerie VWS), zorgverzekeraars, farmaceutische industrie, artsen, apothekers en patiënten. Deze actoren hebben allen invloed op de geneesmiddelsubstitutie en beïnvloeden elkaar onderling op verschillende manieren (zie figuur 1).

Figuur 1: Het 'speelveld' geneesmiddelsubstitutie



Figuur 1 laat zien dat het substitutievraagstuk groter is dan alléén de behandelrelatie tussen apotheker en de patiënt. Geneesmiddelsubstitutie vereist een aanpak waarin het 'speelveld' met elkaar samenwerkt.

1.4 REIKWIJDTE

In Nederland bestaat anno 2018 evenwel geen geïntegreerde en afgestemde aanpak voor dit systeemvraagstuk waarbij de bovengenoemde stakeholders afspraken met elkaar hebben gemaakt.

Deze handleiding kan daarom geen richtinggevend document zijn voor dit systeemvraagstuk en is niet geschreven voor dit doeleinde. De reikwijdte van deze handleiding omvat uitsluitend de behandelrelatie tussen de patiënt en de apotheker.

In het geval van een zorgvraag waar sprake is van geneesmiddelsubstitutie verlenen apothekers zorg volgens de richtlijnen van de Professionele Standaard Farmaceutische Zorg. Het Handvest van de apotheker is de grondslag voor het farmaceutisch handelen van de apotheker (KNMP, 2017). De belangrijke KNMP-richtlijnen voor deze zorgvraag zijn: KNMP-richtlijn Ter hand stellen, KNMP-richtlijn Medicatiebewaking en KNMP-richtlijn Consultvoering (in ontwikkeling) (KNMP, 2013; KNMP, 2016). In dit kader moet deze handleiding gezien worden als een instrument om de apotheker te ondersteunen bij het leveren van zorg rondom geneesmiddelsubstitutie.

1.5 OPBOUW

De handleiding is als volgt opgebouwd:

- Hoofdstuk 2 beschrijft de factoren bij geneesmiddelsubstitutie die de apotheker in overweging neemt bij de behandeling van een zorgvraag waar sprake is van geneesmiddelsubstitutie.
- Hoofdstuk 3 beschrijft de praktijkvoering in de apotheek. Hierin worden de patiëntenbegeleiding bij geneesmiddelsubstitutie en afspraken met voorschrijvers besproken.

2 OVERWEGINGEN BIJ GENEESMIDDELSUBSTITUTIE

In de richtlijnen van het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) worden geen uitspraken gedaan over de uitwisselbaarheid van geneesmiddelen [noot 3,4,5]. Het bepalen of een geneesmiddel gesubstitueerd kan worden is een zaak van nationale registratie-autoriteiten [noot 6].

Dit hoofdstuk geeft inzicht in de groepen patiënten, geneesmiddelen en situaties waarbij geneesmiddelsubstitutie mogelijk onwenselijk is. Voorafgaand aan geneesmiddelsubstitutie weegt de apotheker af of er factoren zijn die een mogelijk positief of negatief effect hebben op het goed gebruik van het geneesmiddel door de patiënt. De apotheker weegt op individuele basis af of geneesmiddelsubstitutie mogelijk is. De apotheker handelt hierbij vanuit zijn professionaliteit. Om een gedegen afweging te maken, wint de apotheker de benodigde informatie in bij de patiënt of bij andere relevante zorgverleners. Centraal staat steeds de vraag: *'Is het mogelijk om geneesmiddel X bij patiënt Y onder deze omstandigheden te substitueren?'*

Bij de afweging betreft de apotheker de volgende drie domeinen:

- geneesmiddel- en productgebonden factoren (zie sectie 2.1)
- patiëntgebonden factoren (zie sectie 2.2)
- situatie van de individuele patiënt (zie sectie 2.3)

2.1 GENEESMIDDEL- EN PRODUCTGEBONDEN FACTOREN

Smalle therapeutische breedte of niet-lineaire kinetiek

Voor geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte [noot 7] of niet-lineaire kinetiek [noot 8] gelden strengere eisen betreffende de bio-equivalentie [noot 3]. Bij de geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte liggen de effectieve en toxische concentraties dicht bij elkaar. Hierdoor kan een klein verschil in biologische beschikbaarheid leiden tot het falen van de therapie of tot ongewenste effecten. Vermijd daarom substitutie bij geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte.

Tabel 1: Multi-source geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte, waarbij substitutie kan leiden tot ongewenste effecten of het falen van de therapie.

Geneesmiddelgroepen	Stoffen
Antiarritmica klasse I	flecaïnide
Cumarinderivaten [noot 9]	acenocoumarol
Immunosuppressiva ter voorkoming van 'graft versus host'-reacties en afstotingsreacties [noot 10]	azathioprine# ciclosporine# everolimus tacrolimus
Klassieke anti-epileptica toegepast bij epilepsie [noot 11]	carbamazepine# fenobarbital oxcarbazepine primidon valproïnezuur#
Lithiumzouten	lithiumcarbonaat
Overige cardiotonica	digoxine
Thyreomimetica [noot 12]	levothyroxine

- Uitgezonderd zijn grondstoffen, preparaten die als heldere oplossing worden toegediend, producten met een gereguleerd afgiftesysteem en lokaal werkende preparaten. # Geneesmiddel ook geregistreerd voor andere indicaties

In de G-Standaard zijn multi-source geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte, waarbij substitutie kan leiden tot ongewenste effecten of het falen van de therapie, op GPK-niveau voorzien van de melding 'geneesmiddelsubstitutie vermijden'. Uitgezonderd zijn grondstoffen, preparaten die als heldere oplossing worden toegediend, producten met een gereguleerd afgiftesysteem en lokaal werkende preparaten.

Retard-preparaten

Generieke retard-preparaten kunnen als bio-equivalent aan het referentiegeneesmiddel worden beschouwd, ook al is een verschillend afgiftesysteem toegepast [noot 4].

In de beoordelingsrapporten van het EMA (zie de European public assessment reports: <http://www.ema.europa.eu>), is in de meeste gevallen aangegeven met welk referentiegeneesmiddel de bio-equivalentie is aangetoond. De beoordelingsrapporten van het CBG (zie geneesmiddelinformatiebank: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/>) zijn niet altijd beschikbaar. Indien beoordelingsrapporten of vergelijkende effectiviteitsgegevens niet beschikbaar zijn, kan niet worden achterhaald met welk referentiegeneesmiddel de bio-equivalentie is aangetoond. In deze gevallen is niet met zekerheid te zeggen of de retard-preparaten onderling uitwisselbaar zijn.

Het dient per geval beoordeeld te worden of retard-preparaten gesubstitueerd kunnen worden. Hiervoor zijn beoordelingsrapporten en/of vergelijkende effectiviteitgegevens essentieel [noot 13].

Lokaal werkende geneesmiddelen

Bij lokaal werkende geneesmiddelen moet een vergelijkbare effectiviteit en veiligheid worden aangetoond door middel van klinische equivalentiestudies of door middel van gevalideerde andere type studies [noot 3] [noot 5].

In de beoordelingsrapporten van het EMA (zie de European public assessment reports: <http://www.ema.europa.eu>), is in de meeste gevallen aangegeven met welk referentiegeneesmiddel de vergelijkbare effectiviteit en veiligheid is aangetoond. De beoordelingsrapporten van het CBG (zie geneesmiddeleninformatiebank: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/>) zijn niet altijd beschikbaar. Indien beoordelingsrapporten of vergelijkende effectiviteitsgegevens niet beschikbaar zijn, kan niet worden achterhaald met welk referentiegeneesmiddel de vergelijkbare effectiviteit en veiligheid is aangetoond. In deze gevallen is niet met zekerheid te zeggen of de lokaal werkende geneesmiddelen onderling uitwisselbaar zijn. Het dient per geval beoordeeld te worden of lokaal werkende geneesmiddelen gesubstitueerd kunnen worden. Hiervoor zijn beoordelingsrapporten, klinische equivalentiestudies en/of andere gevalideerde type studies essentieel [noot 14].

Hulpmiddel of verpakking essentieel voor goed gebruik

Als een bijgeleverd hulpmiddel of een verpakking in belangrijke mate bepalend is voor het correct gebruik van het geneesmiddel of de therapietrouw dient per geval te worden beoordeeld of substitutie mogelijk is [noot 15].

De apotheker weegt op individuele basis af of substitutie mogelijk is bij:

- inhalatoren [noot 16][noot 17];
- injectiepen en -spuiten [noot 18] [noot 19];
- verpakkingen die op specifieke patiëntengroepen zijn toegesneden, zoals voor patiënten met een beperkte handfunctie [noot 18] of voor blinden en slechtzienden [noot 20].

2.2 PATIËNTGEBONDEN FACTOREN

Indicatie noodzaak

Onaanvaardbare schommelingen in de bloedspiegel en kleine verschillen in biologische beschikbaarheid kunnen zich bij enkele indicaties uiten in een sterk verschil in klinisch effect.

Bij de hieronder vermelde indicaties kan substitutie leiden tot grote klinische gevolgen en een impact op het maatschappelijk en sociaal leven van de patiënt. De kosten die hiermee gemoeid gaan, kosten de maatschappij waarschijnlijk meer dan de besparing die door substitutie wordt verkregen.

De apotheker weegt op individuele basis af of substitutie mogelijk is bij patiënten met:

- epilepsie [noot 21];
- ziekte van Parkinson [noot 22];
- profylaxe van 'graft versus host'-reacties en afstotingsreacties [noot 23];
- psychosen of manische episoden [noot 24];
- kanker [noot 25].

Tabel 2: Indicatie noodzaak en de bijbehorende multi-source geneesmiddelen

Indicatie noodzaak	Stoffen
Epilepsie	
Klassieke anti-epileptica	carbamazepine# fenobarbital oxcarbazepine primidon valproïnezuur#
Nieuwe anti-epileptica	felbamaat gabapentine# lamotrigine# levetiracetam pregabaline# topiramaat# vigabatrine zonisamide
Benzodiazepineagonisten	clobazam#
Ziekte van Parkinson	
	amantadine levodopa pramipexol# rasagiline ropinirol# biperideen#
Profylaxe van 'graft versus host'-reacties en afstotingsreacties	
	azathioprine# ciclosporine# everolimus tacrolimus
Psychozen of manische episoden	
Klassieke antipsychotica	flupentixol haloperidol# pimozide pipamperon# sulpiride# tiapride zuclopentixol#

Atypische antipsychotica	aripiprazol clozapine olanzapine quetiapine# risperidon
Overige antipsychotica	carbamazepine# lithiumcarbonaat valproïnezuur#
Kanker	
Oncologische middelen	anastrozol bicalutamide capecitabine cyclofosfamide# cytarabine doxorubicine etoposide exemestaan fludarabine hydroxycarbamide# imatinib lenalidomide lenvatinib letrozol mercaptopurine methotrexaat# nintedanib tamoxifen, temozolomide topotecan

- Uitgezonderd zijn grondstoffen, preparaten die als heldere oplossing worden toegediend, producten met een gereguleerd afgiftesysteem en lokaal werkende preparaten. # Geneesmiddel ook geregistreerd voor andere indicaties

Apothekers zijn niet altijd op de hoogte van de indicatie. Bij een aantal geneesmiddelen, waaronder azathioprine, carbamazepine, ciclosporine, fenytoïne, methotrexaat, tacrolimus en valproïnezuur, zijn artsen verplicht om de reden van voorschrijven op het recept te vermelden. In alle andere gevallen kunnen apotheker en voorschrijver onderling afspraken maken over de uitwisseling van indicaties.

Hulpstoffen

Hulpstoffen zijn idealiter farmacologisch inactief. Toch kunnen ze ongewenste en soms schadelijke effecten veroorzaken bij volwassenen en kinderen. Zo kunnen oogdruppels zonder conserveermiddel bijvoorbeeld niet zonder meer vervangen worden door oogdruppels met conserveermiddel [noot 26]. Sommige hulpstoffen geven allergische reacties bij een bepaalde blootstelling bij een bepaalde groep of hebben invloed op de bloedglucosespiegel bij diabetespatiënten.

De apotheker weegt op individuele basis af of substitutie mogelijk is bij producten met hulpstoffen die bij speciale patiëntengroepen problemen kunnen geven. In de G-Standaard is bewaking opgenomen voor de volgende hulpstoffen:

- aspartaam bij patiënten met fenyketonurie (PKU);
- tarwezetmeel bij patiënten met coeliakie;
- koolhydraten bij patiënten met diabetes mellitus (maximale blootstelling volwassenen 5 gram per dosis of 15 gram per etmaal);
- conserveermiddelen in oogdruppels bij patiënten met contactlenzen;
- propyleenglycol in oordruppels bij patiënten met open trommelvlies/oorbuisjes;
- propyleenglycol in vloeibare orale en parenterale producten bij kinderen tot en met 4 jaar (maximale blootstelling kinderen vanaf 1 maand tot en met 4 jaar max. 50 mg/kg per dag en kinderen tot 1 maand max. 1 mg/kg per dag);
- benzylalcohol bij kinderen jonger dan 3 jaar.

Met behulp van de G-Standaard kan ook op overgevoeligheid voor enkele andere hulpstoffen worden bewaakt, zoals cetostearylalcoholbevattende emulgatoren, formaldehyde, parahydroxybenzoaten, sulfieten en wolvet(alcoholen). Zo kan een signaal om herhaling te voorkomen desgewenst getoond worden. Zie voor een volledig overzicht van de hulpstoffen waarop wel en niet bewaakt wordt de KNMP-site (www.knmp.nl/producten-en-diensten/gebruiksrecht-g-standaard/medicatiebewaking-g-standaard/hulpstoffen).

Bij lactose-intolerantie kan in de meeste gevallen zonder problemen een geneesmiddel met lactose worden gegeven; de hoeveelheid lactose is te klein om klachten te veroorzaken. Bij mensen zonder bekende intolerantie is het niet nodig op voorhand van substitutie af te zien. Mocht een lactosevrij geneesmiddel toch wenselijk zijn dan is deze via de KNMP Kennisbank eenvoudig te vinden. Door te zoeken op 'geneesmiddel X NOT lactose' vindt u onder G-Standaard Handelsproducten bij *Prijzen en logistiek* de handelsproducten zonder lactose.

2.3 SITUATIE VAN DE INDIVIDUELE PATIËNT

In zijn professionele afweging of geneesmiddelsubstitutie wel of niet mogelijk is, neemt de apotheker de context van de individuele patiënt mee (KNMP, 2017). Factoren die van invloed kunnen zijn op de beslissing om wel of niet te substitueren zijn, onder andere:

- aandoening en co-morbiditeiten;
- kinderen;
- zwangerschap of een kinderwens;
- handfunctie;
- oogfunctie;
- inademingskracht;
- slikproblemen;
- gezondheidsvaardigheden [noot 27];
- zelfredzaamheid;
- eerdere ervaringen met geneesmiddelsubstitutie;
- therapietrouw;
- nocebo-effect en vertrouwen in medicatie.

3 PRAKTIJKVOERING

In het geval van een zorgvraag waar sprake is van substitutie verlenen apothekers zorg volgens de richtlijnen van de Professionele Standaard Farmaceutische Zorg. Het Handvest van de apotheker is de grondslag voor het farmaceutisch handelen van de apotheker (KNMP, 2017). De relevante KNMP-richtlijnen voor deze zorgvraag zijn: KNMP-richtlijn Ter hand stellen, KNMP-richtlijn Medicatiebewaking en KNMP-richtlijn Consultvoering (in ontwikkeling). (KNMP, 2013; KNMP, 2016)

3.1 PATIËNTBEGELEIDING BIJ GENEESMIDDELSUBSTITUTIE

De apotheker houdt bij de patiëntbegeleiding rekening met de individuele verwachtingen en behoeften van de patiënt ten aanzien van de farmacotherapeutische behandeling. De apotheker stemt de begeleiding af op de kennis- en informatiebehoefte van de patiënt. De apotheker houdt bij de begeleiding rekening met knelpunten van kwetsbare groepen zoals ouderen met polyfarmacie, laaggeletterden, verwarde patiënten, mensen met beperkte gezondheidsvaardigheden en mensen met een migratieachtergrond. De apotheker maakt tevens een inschatting of het betrekken van mantelzorgers nodig is.

Aspecten die tijdens het gesprek met de patiënt aan bod kunnen komen zijn:

- uitleg over de reden van substitutie;
- uitleg over een ander uiterlijk van het geneesmiddel, maar gelijkblijvende werkzaamheid en kwaliteit;
- verwachtingen of bezwaren van de patiënt;
- gezamenlijke besluitvorming;
- uitleg over het gebruik van het geneesmiddel.

De apotheker beantwoordt eventuele vragen van de patiënt. Indien vanuit het oogpunt van de patiënt of vanwege de eigenschappen van het geneesmiddel additionele begeleiding wenselijk is, biedt de apotheker dit aan. Over eventuele noodzakelijke klinische monitoring van de patiënt maakt de apotheker afspraken met de betrokken voorschrijver.

Afhankelijk van het te substitueren geneesmiddel en de behoefte van de patiënt biedt de apotheker de volgende additionele begeleiding aan de patiënt:

- inhalatie-instructie;
- pen- en spuitinstructie;
- uitleg en instructies over benodigde klinische monitoring, zoals labbepalingen of een extra consult bij een zorgverlener;
- monitoring van therapietrouw;
- monitoring van patiëntervaringen.

Indien de patiënt problemen ervaart na de overstap op een ander geneesmiddel zoekt de apotheker naar een oplossing met de patiënt en/of voorschrijver. Indien er ten gevolge van de geneesmiddelsubstitutie bijwerkingen of een veranderd effect worden geconstateerd, bespreken de apotheker, voorschrijver en de patiënt welke stappen worden ondernomen. De apotheker meldt eventuele bijwerkingen en/of veranderd effect bij het Bijwerkingencentrum Lareb.

3.2 OVERLEG EN AFSPRAKEN MET VOORSCHRIJVERS

In de praktijk is contact zoeken met de betrokken voorschrijver voor iedere individuele vraag over de substitutie van geneesmiddelen tijdrovend en niet praktisch. Daarom maken apothekers en voorschrijvers onderling afspraken op lokaal of regionaal niveau, bijvoorbeeld binnen het lokale farmacotherapeutisch overleg (FTO). Het verdient aanbeveling deze afspraken schriftelijk vast te leggen. De apotheker adviseert de voorschrijver over belangrijke verschillen tussen de producten, de noodzaak tot additionele bepaling van labwaarden en/of geneesmiddelspiegels en andere parameters die gemonitord dienen te worden.

Apothekers en voorschrijvers maken bijvoorbeeld afspraken over:

- welke geneesmiddelen wel en niet mogen worden gesubstitueerd zonder tussenkomst van de voorschrijver;
- wanneer overleg tussen apotheker en voorschrijver in individuele substitutiegevallen wenselijk is;
- hoe eventueel noodzakelijke klinische monitoring van de patiënt wordt geregeld (welke parameters, welke zorgverlener en wanneer);
- welke zorgverlener nieuwe gebruiksinstructies (zoals inhalatie-instructie, peninstructie) geeft aan de patiënt;
- voorkeursmiddelen en formularium.

NOTEN

[NOOT 1] DEFINITIES

Geneesmiddelsubstitutie is het onderling vervangen van geneesmiddelen met dezelfde werkzame stof, dezelfde sterkte en dezelfde farmaceutische vorm. Bij geneesmiddelsubstitutie gaat het bijvoorbeeld om het vervangen van het spécialité door een ander generiek of het wisselen tussen generieken onderling (GABI, 2017).

Therapeutische substitutie is het onderling vervangen van geneesmiddelen met een andere werkzame stof die beide al dan niet tot dezelfde therapeutische groep behoren (Kramers, 2004). Dit valt buiten de scope van deze handleiding.

(Therapeutisch) switchen is het in afstemming tussen de voorschrijver en de apotheker wisselen van therapie X naar therapie Y of van geneesmiddel A naar geneesmiddel B (NVZA, 2017). Bij therapeutisch switchen wordt er gewisseld tussen geneesmiddelen binnen dezelfde therapeutische groep (GABI, 2017). Dit valt buiten de scope van deze handleiding.

Bij een **multi-source geneesmiddel** zijn er van het geneesmiddel (in deze sterkte en toedieningsvorm) meerdere leveranciers. Over het algemeen gaat het dan om een geneesmiddel dat zowel als spécialité en als generiek beschikbaar is (Z-Index, 2013).

[NOOT 2] NIEUWE EN BESTAANDE PATIËNTEN

Bij een eerste terhandstelling is een geneesmiddel met dezelfde werkzame stof en toedieningsvorm niet eerder aan de patiënt ter hand gesteld, of is een geneesmiddel met dezelfde werkzame stof en toedieningsvorm 12 maanden of langer geleden voor het laatst aan de patiënt ter hand gesteld, of er kan niet objectief vastgesteld worden of het geneesmiddel in de 12 voorafgaande maanden eerder aan de patiënt ter hand is gesteld (KNMP, 2016). Bij het objectief vaststellen van de eerste terhandstelling kan de apotheker over het algemeen binnen het eigen AIS controleren of het een eerste terhandstelling betreft bij deze patiënt. Waar mogelijk raadpleegt hij andere beschikbare bronnen, zoals het LSP. Voor aanvang van het gesprek verifieert de apotheker bij de patiënt of er sprake is van een eerste terhandstelling.

Tevens is het bij een eerste terhandstelling van belang dat de apotheker voorafgaand aan de behandeling ook de praktische bruikbaarheid van het voorschrift nagaat. De apotheker beoordeelt daarbij onder meer de combinatie van toedieningsvorm en dosering, de geschiktheid van de toedieningsvorm in relatie tot de toestand van de patiënt en de behoefte aan toedienings- en doseerhulpmiddelen. Bovendien dient de apotheker de patiënt te informeren over de vergoeding van de voorgeschreven geneesmiddelen binnen de basisverzekering, ook al is dit geen primaire taak van de apotheker en is hij niet verantwoordelijk voor de vergoedingssystematiek (KNMP, 2013).

Bij de eerste terhandstelling maakt het bij nieuwe patiënten niet uit met welk geneesmiddel wordt gestart (spécialité, generiek of parallel-geïmporteerd product). Let wel dat de patiënt al gebruiksinstructie kan hebben gehad. Daarnaast gelden bij sommige geneesmiddelen dusdanige vergoedingsvoorwaarden dat substitutie bij de eerste terhandstelling noodzakelijk is om aan het medicatiebeleid van de zorgverzekeraar te voldoen. Overigens valt het gehele traject van vergoeding en de afhandeling van de regelingen daaromheen buiten de reikwijdte van deze handleiding.

Als binnen 12 maanden na de eerste terhandstelling in een andere apotheek, bijvoorbeeld een poliklinische apotheek, een voorschrift wordt ontvangen van een geneesmiddel met dezelfde werkzame stof en toedieningsvorm, is er sprake van een tweede terhandstelling. Bij deze bestaande patiënten moet men rekening houden met de aspecten die in deze handleiding worden besproken. In individuele gevallen kan de apotheker hiervan in de praktijk afwijken.

[NOOT 3] RICHTLIJNEN VAN HET EMA: GENERIEKE GENEESMIDDELEN

Een generiek geneesmiddel is gelijkwaardig aan een geneesmiddel waarvoor al eerder in een lidstaat of door de Europese Gemeenschap een handelsvergunning is verleend (het referentiegeneesmiddel), waarvan de periode van exclusiviteit is verstreken. Het bevat dezelfde werkzame stof, dezelfde sterkte en dezelfde farmaceutische vorm. Generieke geneesmiddelen kunnen andere hulpstoffen bevatten dan het referentiegeneesmiddel. Verder kunnen ook het uiterlijk, de verpakking en de zoutvorm verschillen van het referentiegeneesmiddel (EMA, 2012).

Voor de registratie van generieke geneesmiddelen is geen herhaling van de farmacologische, toxicologische en klinische onderzoeken nodig, maar hoeft alleen te worden aangetoond dat het aangemelde geneesmiddel generiek is ten opzichte van een referentiegeneesmiddel (GABI, 2017). Een geneesmiddel is generiek ten opzichte van een referentiegeneesmiddel als deze middelen een gelijkwaardige effectiviteit en veiligheid hebben. Voor het vaststellen van gelijkwaardige effectiviteit gaat men ervan uit dat een vergelijkbare plasmaconcentratie-tijdcurve (= bio-equivalentie) leidt tot een vergelijkbare concentratie op de plaats van werking, hetgeen leidt tot een gelijkwaardige werking. Geneesmiddelen moeten daarom aan bepaalde eisen betreffende bio-equivalentie voldoen om als generiek te worden geregistreerd (Geneesmiddelenwet, art 42, 2007).

Het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) heeft een richtlijn opgesteld betreffende het bio-equivalentie-onderzoek (EMA, 2010). Deze richtlijn is bindend voor alle lidstaten van de Europese Unie en wordt dus ook door het CBG (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen) gehanteerd. De richtlijn vermeldt dat bio-equivalentiestudies nodig zijn als er een risico is dat mogelijke verschillen in biologische beschikbaarheid kunnen leiden tot therapeutische verschillen.

Eisen betreffende bio-equivalentie

Bij bio-equivalentie-onderzoek wordt het te onderzoeken product vergeleken met een referentiegeneesmiddel. Het EMA beschouwt producten als bio-equivalent indien een farmaceutisch equivalent op basis van dezelfde molaire dosis, een vergelijkbare snelheid en mate van beschikbaarheid op de plaats van werking geven, en dus een vergelijkbare effectiviteit en veiligheid.

Farmaceutische equivalenten zijn producten met dezelfde werkzame stof, dezelfde sterkte en dezelfde farmaceutische vorm. Middelen met een verschillende zoutvorm worden als dezelfde werkzame stof beschouwd, tenzij de zoutvormen aanzienlijk verschillen qua effectiviteit en werkzaamheid. Generieken met een andere zoutvorm vallen dus ook onder de bio-equivalentie-eis betreffende het referentiegeneesmiddel.

Parameters waarmee de biologische beschikbaarheid gekarakteriseerd kunnen worden zijn AUC_{0-t} , AUC_{0-72} of $AUC_{0-\infty}$, C_{max} en T_{max} .

Producten worden als bio-equivalent beschouwd als het 90%-betrouwbaarheidsinterval van de AUC-ratio en de C_{max} ligt binnen 80-125% van het referentiegeneesmiddel. Indien het betrouwbaarheidsinterval binnen deze grenzen valt, betekent dit dat het gemiddelde veel minder zal afwijken van de waarde gevonden bij het referentiegeneesmiddel. Het bepalen van de t_{max} is alleen zinvol indien een snelle afgifte of een snelle intrede van werking klinisch relevant is of tot bijwerkingen leidt. Indien bij de aanvraag tot registratie een specifieke claim met betrekking tot de t_{max} wordt gedaan, wordt deze parameter bij de registratie in overweging genomen.

Voor geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte of niet-lineaire kinetiek gelden strengere eisen betreffende de bio-equivalentie. Bij een smalle therapeutische breedte geldt dat het 90%-betrouwbaarheidsinterval van de AUC-ratio binnen 90,00-111,11% moet liggen, en indien de C_{max} van belang is dient deze eveneens binnen 90,00-111,11% te liggen. Voor geneesmiddelen met een grote intra-individuele variatie (nl als de variatie van een kinetische parameter hoger dan 30% is) geldt dat het 90%-betrouwbaarheidsinterval van de C_{max} binnen 69,84-143,19% moet liggen, voor de AUC-ratio gelden de normale grenzen.

Farmaceutische vormen en bio-equivalentie-onderzoek

In de praktijk wordt vrijwel bij alle farmaceutische vormen bio-equivalentie-onderzoek gevraagd voor de registratie van generieke geneesmiddelen, ook al zou dat volgens de richtlijn van het EMA niet strikt noodzakelijk zijn.

Tabel 3. Farmaceutische vormen en bio-equivalentiestudies

Toedieningsweg	Farmaceutische vormen	Bio-equivalentiestudies
Oraal	Suspensies en vaste toedieningsvormen (incl. gereguleerde afgifte en maagsapresistent)	Vereist
Oraal	Oplossingen, indien geen hulpstof aanwezig is die: <ul style="list-style-type: none">• de absorptie beïnvloedt;• de passagetijd door maagarmkanaal beïnvloedt;• de stabiliteit van het werkzame bestanddeel beïnvloedt.	Niet vereist
Cutaan	Transdermale preparaten	Vereist
Niet-oraal	Overige niet-oraal toegediende preparaten (zonder gereguleerde afgifte) met systemische werking	Vereist
Lokaal	Middelen met een lokale werking	Niet valide, andere studies vereist
Parenteraal (intraveneus)	Waterige oplossingen	Niet vereist
Parenteraal	Overige oplossingen, indien er verschillen zijn wat betreft: <ul style="list-style-type: none">• het soort oplosmiddel (olie, water);• de sterkte;• de hulpstoffen.	Vereist
Per inhalatie	Inhalatiegassen	Niet vereist

Geneesmiddelen waarbij geen bio-equivalentie-onderzoek is gedaan: generieke geneesmiddelen onderling

Tussen generieke geneesmiddelen onderling worden geen bio-equivalentie onderzoeken uitgevoerd. Tot op heden is niet aangetoond dat onderlinge uitwisseling tussen generieke geneesmiddelen leidt tot verhoogde variatie in blootstelling. Theoretische gezien kan een aanzienlijk verschil in blootstelling mogelijk zijn als generiek A aan de ondergrens zit van de toegestane marge en generiek B aan de bovengrens.

Geneesmiddelen waarbij geen bio-equivalentie-onderzoek is gedaan: registraties vóór 1986

Een aantal generieke geneesmiddelen is geregistreerd op basis van eigen onderzoek, dus niet in relatie tot het referentiegeneesmiddel. Strikt genomen is het niet bekend of deze geneesmiddelen uitwisselbaar zijn. Er zijn slechts enkele generieke geneesmiddelen in de handel waarvoor dit geldt, maar het is niet meer te achterhalen welke geneesmiddelen dit zijn. Desalniettemin heeft het CBG het in de meeste gevallen niet nodig gevonden bij de geneesmiddelen die op eigen onderzoek zijn beoordeeld in de SmPC (=samenvatting van de productkenmerken) hiervan melding te maken.

Geneesmiddelen die vóór 1986 zijn geregistreerd, zijn niet volgens de huidige eisen getest op bio-equivalentie. Strikt genomen is het dus niet bekend of deze middelen uitwisselbaar zijn. Vooral bij geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte of niet-lineaire kinetiek kan dit van belang zijn.

Geneesmiddelen die per definitie bio-equivalent zijn: duplexgeneesmiddel met aanvullende voorwaarden (ook wel afgeleide registraties of is-gelijk registratie)

Nationaal geregistreerde producten krijgen het nationale nummer voor de handelsvergunning dat begint met 'RVG'. Een product met een dubbel RVG-nummer in de vorm van RVG1=RVG2 is per definitie volledig identiek (dezelfde hulpstoffen, hetzelfde productieproces) aan het product met het RVG-nummer dat achter het "="-teken staat. Deze geneesmiddelen kunnen dus zonder problemen onderling worden gesubstitueerd (CBG, 2018).

[NOOT 4] RICHTLIJNEN VAN HET EMA: RETARD-PREPARATEN

Orale, transdermale, intramusculaire en subcutane retard-preparaten zijn in te delen in een aantal basis-afgiftesystemen die leiden tot een vertraagde afgifte. De belangrijkste afgiftesystemen zijn matrixsystemen (pleisters voor transdermaal gebruik), multipartikelsystemen (pellets in tabletten of capsules), monolithische osmotische systemen en systemen die zorgen voor een langer verblijf in de maag (gastroretentieve systemen) (Bouwman-Boer Y, 2015).

Elk van deze basissystemen kan worden onderverdeeld in diverse subtypes. Het afgifteprofiel kan volgens eerste-orde- of nulde-orde-kinetiek zijn, of een combinatie daarvan, al dan niet met 'lag-time'. De eigenschappen van het preparaat worden niet alleen door het soort afgiftesysteem bepaald, maar ook door de wijze van formuleren en de productiemethode. Elk preparaat met gereguleerde afgifte is daarom even uniek.

Om te bepalen of retard-preparaten bio-equivalent zijn met het referentiegeneesmiddel, is niet het afgiftesysteem van belang, maar het farmacokinetische profiel. Het farmacokinetische profiel wordt beoordeeld tijdens de registratieprocedure. Generieke retard-preparaten kunnen dus als bio-equivalent met het referentiegeneesmiddel worden beschouwd, ook al is een verschillend afgiftesysteem toegepast (EMA, 2014). Als bij retard-preparaten geen bio-equivalentieonderzoek is uitgevoerd en vergelijkende effectiviteitsgegevens zijn niet beschikbaar, is niet met zekerheid te zeggen of de retard-preparaten onderling uitwisselbaar zijn.

[NOOT 5] RICHTLIJNEN VAN HET EMA: LOKAAL WERKENDE GENEESMIDDELEN

Lokaal werkende geneesmiddelen zijn onder andere cutane preparaten (bijvoorbeeld crèmes of zalven), inhalatiemiddelen (bijvoorbeeld poeder of aërosol voor inhalatie), oogdruppels, oordruppels, nasale preparaten en lokaal werkende orale, vaginale of rectale producten. Bij lokaal werkende geneesmiddelen is opname in de systemische circulatie niet relevant voor het (lokale) effect. De systemische beschikbaarheid kan wel van belang zijn vanuit het oogpunt van veiligheid. Aangezien bio-equivalentie-onderzoek gebaseerd is op de systemische beschikbaarheid, is dit geen geschikte parameter om een vergelijkbare werkzaamheid vast te stellen.

De effectiviteit en veiligheid kan bij lokaal werkende geneesmiddelen worden beïnvloed door:

- verandering van de fysisch-chemische eigenschappen van het product;
- verandering van de hulpstoffen, waardoor de penetratie van het werkzame bestanddeel kan wijzigen.

Een vergelijkbare effectiviteit en veiligheid dient daarom in principe te worden aangetoond door middel van klinische equivalentiestudies, hoewel andere typen studies ook wel geaccepteerd worden indien deze gevalideerd zijn (EMA, 1995).

Als bij lokaal werkende geneesmiddelen geen klinische equivalentiestudies of andere typen studies zijn uitgevoerd naar een vergelijkbare effectiviteit en veiligheid, dan is niet met zekerheid te zeggen of de lokaal werkende geneesmiddelen onderling uitwisselbaar zijn.

[NOOT 6] NATIONALE REGISTRATIE-AUTORITEIT

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) heeft onderzocht of substitutie van generieke geneesmiddelen ongewenste klinische gevolgen kan hebben voor patiënten. Op basis van het onderzoek naar substitutie verwacht het CBG geen grote gevolgen. Wel raadt het CBG aan om bij enkele groepen patiënten extra alert te zijn bij substitutie, namelijk de patiënten met overgevoeligheden (allergieën) voor bepaalde stoffen en patiënten die moeten worden ingesteld op een middel waarbij dat heel nauw luistert (CBG, 2017).

[NOOT 7] SMALLE THERAPEUTISCHE BREEDTE

Bij geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte liggen de effectieve en toxische concentraties dicht bij elkaar. Het EMA heeft niet nader gespecificeerd welke geneesmiddelen een smalle therapeutische breedte hebben. Het dient per geval te worden beoordeeld of een geneesmiddel een smalle therapeutische breedte heeft. De definitie is volgens het EMA (2010): "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 as an NTID based on clinical considerations".

De Amerikaanse registratieautoriteit, Food and Drug Administration (FDA) (Yu LX, 2014) definieert stoffen met een smalle therapeutische breedte als stoffen die onderhevig zijn aan therapeutic drug monitoring en/of waarbij de productinformatie een smalle therapeutische breedte aanduidt. Deze definitie volgt op de minder bruikbare definities:

- a) There is less than a twofold difference in median lethal dose (LD50) and median effective dose (ED50) values.
- b) There is less than a twofold difference in the minimum toxic concentrations (MTC) and minimum effective concentrations (MEC) in the blood.
- c) Safe and effective use of the drug products requires careful titration and patient monitoring.

De waarden van LD50, ED50, MTC en MEC zijn vaak niet opgenomen in de registratiedossiers en zijn vaak post-marketing niet beschikbaar.

In deze handleiding zijn de geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte vastgesteld op basis van bestaande lijsten van de Amerikaanse (FDA, 2011), Belgische (BCFI en FAGG, 2016), Canadese (Health Canada, 2018) en Deense (DMA, 2012) autoriteiten.

Vanwege de toepasbaarheid in de praktijk is vervolgens het therapeutisch venster bekeken (Eppenga WL, 2016). De definitie voor het therapeutisch venster (TV) is overal gelijk, te weten TD_{50} (= letale of toxische dosis voor 50% van de populatie) / ED_{50} (= effectieve dosis voor 50% van de populatie). De FDA heeft gekozen voor de definitie smalle therapeutische breedte is $TV < 2$. Voorzichtigheidshalve is in dit document gekozen voor de definitie smalle therapeutische breedte is $TV \leq 5$.

Tabel 4: Geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte en therapeutisch venster (TV) (september 2018)

Geneesmiddelgroepen	Stoffen	Therapeutisch Venster
Antiarritmica klasse I	disopyramide	4,0
	fenytoïne	4,0
	flecaïnide	2,5
	kinidine	6,0
	lidocaïne (parenteraal) ¹	4,0
	procaïnamide	2,5
	propafenon	6,7
Antiarritmica klasse III	amiodaron ²	2,5
	ibutilide	Geen gegevens bekend
	sotalol	15
Cumarinederivaten	acenocoumarol	3,3
	fenprocoumon	31,3
Immunosuppressiva	azathioprine	Geen gegevens bekend
	ciclosporine	3,0
	everolimus	Geen gegevens bekend
	mycofenolzuur ³	Geen gegevens bekend
	sirolimus	3,0
	tacrolimus	4,0
Jichtmiddelen	colchicine	16,7
Klassieke anti-epileptica	carbamazepine	5,0
	ethosuximide	5,0
	fenobarbital	3,0
	fenytoïne	4,0
	oxcarbazepine	4,5
	primidon	5,0
	sultiam	20,0
	valproïnezuur	3,8
Lithiumzouten	lithiumcarbonaat	3,3
	lithiumcitraat	3,3
Niet-geclassificeerde stoffen	theofylline	2,5
Overige cardiotonica	digoxine	5,0
Thyreomimetica	levothyroxine	Geen gegevens bekend
	liothyronine	Geen gegevens bekend

• Vastgesteld op basis van bestaande lijsten van de Amerikaanse (FDA, 2011), Belgische (BCFI en FAGG, 2016), Canadese (Health Canada, 2018) en Deense (DMA, 2012) autoriteiten.

1 Lidocaïne (parenteraal) geëxcludeerd. Toepassing beperkt tot ziekenhuisomgeving (KNMP, 2018).

2 Amiodaron geëxcludeerd. Grote variatie in biologische beschikbaarheid (30-80%) en de 'steady state'-plasmaconcentraties worden pas na één tot enkele maanden bereikt (KNMP, 2018).

- 3 Mycofenolzuur geëxcludeerd. Bij standaarddoseringen bestaat een grote interindividuele variabiliteit in de bereikte mycofenolzuurconcentratie. Aanpassen van de dosering op basis van de gemeten plasmaconcentraties is echter niet algemeen gangbaar, ofschoon een concentratie-effect-relatie is vastgesteld (KNMP, 2018).

Zie tabel 1 voor de multi-source geneesmiddelen die binnen de gestelde grens van $(TV) \leq 5$ vallen, of waarvan geen gegevens bekend zijn.

[NOOT 8] NIET-LINEAIRE KINETIEK

Bij geneesmiddelen met een niet-lineaire kinetiek is de variatie van een kinetische parameter hoger dan 30% (EMA, 2010). Bij geneesmiddelen met een niet-lineaire kinetiek, kan reeds een kleine variatie in kinetiek leiden tot grote verschillen in biologische beschikbaarheid.

Tabel 5: Geneesmiddel met een niet-lineaire kinetiek (september 2018)

Geneesmiddelgroepen	Stoffen
Anti-epileptica	fenytoïne

- Vastgesteld op basis van bestaande lijsten van de Amerikaanse (FDA, 2011), Belgische (BCFI en FAGG, 2016), Canadese (Health Canada, 2018) en Deense (DMA, 2012) autoriteiten.

Geneesmiddelsubstitutie is alleen te overwegen bij multi-source geneesmiddelen. Fenytoïne, het geneesmiddel met een niet-lineaire kinetiek, is niet als multi-source geneesmiddel verkrijgbaar.

[NOOT 9] ACENOCOUMAROL

In 2017 heeft het Bijwerkingencentrum Lareb (Bijwerkingencentrum Lareb, 2017) meldingen ontvangen over acenocoumarol. Bij 25 patiënten werd na het wisselen van acenocoumarol van Sandoz naar het middel van producent Centrafarm een lagere INR waarden (kortere stollingstijd) gemeten. Vele factoren, zoals voeding en gebruik van andere medicijnen, kunnen de INR waarde beïnvloeden. Bij de meldingen werd door zorgverleners echter opgemerkt dat zij geen andere oorzaak zagen voor de verlaagde INR waarde. In de meeste meldingen herstelde de INR waarde nadat de dosering werd verhoogd of nadat de patiënt acenocoumarol van het merk Sandoz weer ging gebruiken.

[NOOT 10] IMMUNOSUPPRESSIVA

In 2010 heeft het EMA de criteria op grond waarvan generieken van tacrolimus en ciclosporine worden geregistreerd aangescherpt van een marge van 80-125% naar een nauwere marge van 90-111% (EMA, 2010). Een aantal generieke (ciclosporine) preparaten is echter geregistreerd op basis van toetsing aan de minder strikte criteria, en die registraties worden niet herbeoordeeld.

De Nederlandse Transplantatie Vereniging (NVT) adviseert in haar *Guideline on generic substitution of immunosuppressive drugs* om bij voorschrijven naast de stofnaam ook de merknaam te vermelden en de term 'medische noodzaak' om apothekers zo te attenderen op het risico bij substitutie (NVT, 2011). Substitutie van immunosuppressiva (spécialité-generiek, maar ook tussen verschillende generieken) moet worden vermeden, omdat elke wisseling gevolgd moet worden door aanvullende controles. Mocht substitutie onvermijdelijk zijn, dan moet contact worden opgenomen met de voorschrijver en de patiënt dient te worden geïnformeerd.

[NOOT11] ANTI-EPILEPTICA

In diverse artikelen en enquêtes is gesuggereerd dat de AUC van generieke anti-epileptica lager is dan van de spécialités, en dat substitutie van anti-epileptica heeft geleid tot een toename van de aanvalsfrequentie. Van 1998 tot 1 maart 2016 heeft het Bijwerkingencentrum Lareb 87 meldingen over anti-epileptica ontvangen, waarbij de waargenomen reacties mogelijk verband houden met het wisselen van spécialité naar generiek (Bijwerkingencentrum Lareb, 2016). Het betrof hier patiënten die na substitutie hernieuwd convulsies kregen nadat ze geruime tijd aanvalsvrij waren geweest of een hogere frequentie of ernst van hun convulsies ervoeren.

[NOOT 12] LEVOTHYROXINE

In Nederland zijn er 500.000 mensen met een schildklierandoening. Hiervan gebruikten ruim 350.000 patiënten in 2015 het schildklierhormoon levothyroxine van het merk Thyrox Duotab. In het eerste kwartaal van 2016 ontstonden tekorten van het schildklierhormoon Thyrox Duotab omdat de fabrikant van het merk Thyrox de productielocatie had verplaatst. Patiënten moesten noodgedwongen overstappen op een ander merk (Flinterman L, 2017).

Voor levothyroxine is het lastig om voor de individuele patiënt de optimale dosis te vinden. Patiënten worden ingesteld op basis van de TSH-waarde en/of vrij-T4. Als bij een patiënt zijn TSH en/of vrij-T4 binnen de norm valt, wordt door de arts verder getitreerd op geleide van de klachten van de patiënt.

Kleine veranderingen in waarde vereisen een continue controle en aanpassing van de dosis. Controle van TSH en/of vrij-T4 dient plaats te vinden 6 weken na de laatste medicatiewijziging, na normalisatie elke 3 maanden gedurende het eerste jaar en vervolgens 1x per jaar.

Toen bekend werd dat Thyrox Duotab (tijdelijk) niet meer verkrijgbaar zou zijn, is door het CBG (CBG, 2016) een aantal aanbevelingen opgesteld om de overstap naar een ander merk levothyroxine zo goed mogelijk te laten verlopen:

Stel geen nieuwe patiënten in op Thyrox Duotab. Patiënten die op dit moment Thyrox Duotab 0,025 mg gebruiken, moeten komende periode overstappen op een ander geneesmiddel met levothyroxine. Extra controle van de schildklierfunctie is nodig. Advies bij omzetten:

- Start met een dosis levothyroxine die dicht bij de laatst gebruikte dosis Thyrox Duotab ligt;
- Controleer na 6 weken de schildklierfunctie;
- Frequentere controle is mogelijk nodig bij kinderen, zwangere vrouwen en patiënten die eerder moeilijk ingesteld konden worden.

Naar aanleiding van een onderzoek uitgevoerd door PHARMO Instituut, NIVEL Zorgregistraties eerste lijn en vragenlijstonderzoek onder patiënten (Flinterman L, 2017) is een extra aanbeveling toegevoegd:

Patiënten met een dosering Thyrox Duotab van meer dan 100 µg per dag hebben vaker een dosisaanpassing nodig dan patiënten met een lagere dosering Thyrox Duotab. Op basis hiervan kunnen patiënt en arts in samenspraak bij de substitutie ook kiezen voor een lagere dosering van het alternatieve merk.

Het onderzoek van PHARMO en NIVEL was gericht op het verkrijgen van inzicht in de effecten (klachten en ervaringen van patiënten en de schildklierfunctie gemeten in het bloed) van de gedwongen overstap van Thyrox Duotab op Euthyrox of levothyroxine TEVA. Uit het onderzoek is gebleken dat bij levothyroxinepatiënten die een hoge dosis Thyrox Duotab gebruiken (>100 µg) het risico op overdosering bestaat bij de overstap van het schildklierhormoon Thyrox Duotab naar een ander merk. Tevens ervaren patiënten meer klachten en werken en sporten zij minder als gevolg van een gedwongen overstap.

[NOOT 13] METHYLFENIDAAT

Naast de registratie van Concerta zijn er ook andere methylfenidaat bevattende producten met gereguleerde afgifte geregistreerd, namelijk Equasym XL en Medikinet CR en in 2017 ook Kinecteen.

Zowel Concerta, Equasym XL, Kinecteen en Medikinet CR geven een deel van het methylfenidaat direct af en het resterende deel wordt gereguleerd afgegeven. De hoeveelheid methylfenidaat die direct wordt afgegeven en de wijze van gereguleerde afgifte is echter voor ieder product verschillend. De farmacokinetische profielen van de producten wijken daardoor onderling af.

Daarnaast hebben de verschillen in formulering ook invloed op het tijdstip van inname. Hierdoor moeten de producten voor het ontbijt óf tijdens of na het ontbijt worden ingenomen. Indien hier van afgeweken wordt, wordt het mechanisme van gereguleerde afgifte nadelig beïnvloed (Faber A, 2007).

[NOOT 14] MESALAZINE

In de concept richtlijn van het EMA (EMA, 2017) over lokaal werkende geneesmiddelen in het maagdarmkanaal wordt bio-equivalentie-onderzoek in enkele gevallen wel geaccepteerd. Ook in deze gevallen moet het 90%-betrouwbaarheidsinterval van de AUC-ratio en de C_{max} liggen binnen de gestelde grenzen voor bio-equivalentie. Voor enkele orale mesalazine-bevattende producten heeft het CBG al eerder een uitzondering gemaakt. Bij de registratie van deze generieke mesalazine-bevattende producten is gekozen voor het accepteren van bio-equivalentie-onderzoek, ondanks dat het een lokaal werkzaam middel is. Reden is dat de plasmaconcentratie van mesalazine en zijn primaire metaboliet goed zijn te bepalen en het niet goed mogelijk is klinische equivalentiestudies uit te voeren. Andere orale mesalazine-bevattende preparaten zijn op basis van andere vergelijkingsmethodes geregistreerd of op eigen merites beoordeeld.

In veel gevallen is dus niet bekend of het generieke mesalazine-preparaat bio-equivalent is met het spécialité. Daarom vermeldt het CBG in de SmPC's: 'Lokaal werkzame mesalazine-preparaten zijn niet onderling uitwisselbaar' (Olling M, 2002).

Orale mesalazine-bevattende producten met gemodificeerde afgifte (onder andere door een coating van een verschillend soort Eudragit) hebben een pH-afhankelijk afgiftesysteem. De plaats van afgifte in het maagdarmkanaal en dus de plaats van werking verschilt met andere orale mesalazine-bevattende producten. In tabel 6 worden de orale mesalazine-bevattende geneesmiddelen genoemd met pH-afhankelijk en/of gereguleerd afgiftesysteem. Er wordt aangegeven waar in het darmstelsel het werkzame bestanddeel vrijkomt.

In de G-Standaard zijn de multi-source orale mesalazine-bevattende preparaten op GPK-niveau voorzien van de melding 'Overweeg om niet te substitueren', met uitzondering van de producten met een gereguleerd afgiftesysteem.

Tabel 6: Orale mesalazine-bevattende geneesmiddelen in de G-Standaard (september 2018)

Handelsproducten (sterktes in G-Standaard)	Afgiftesysteem (formulering)	Plaats van afgifte							
		Duodenum	Jejunum	Ileum	colon ascendens	Colon transversum	Colon descendens	Colon sigmoïd	Rectum
Asacol® tablet MSR (400 mg, 800 mg)	Maagsapresistent. pH-afhankelijke afgifte, gecoat met Eudragit-S.				•	•	•		
Mesalazine Aurobindo tablet MSR (500 mg)	Maagsapresistent. pH-afhankelijke afgifte, gecoat met Eudragit-S/L.			•	•				
Mesalazine PCH tablet MSR (250 mg, 500 mg)	Maagsapresistent. pH-afhankelijke afgifte, gecoat met Eudragit-S/L.			•	•				
Mesalazine Sandoz tablet MSR (250 mg, 500 mg)	Maagsapresistent. pH-afhankelijke afgifte Gecoat met Eudragit-S/L.			•	•				
Mesalazine Teva tablet MSR (500 mg)	Maagsapresistent. pH-afhankelijke afgifte, gecoat met Eudragit-S/L.			•	•				
Salofalk® Tablet MSR (250 mg, 500 mg)	Maagsapresistent. pH-afhankelijke afgifte, gecoat met Eudragit-L.		•	•	•	•	•		
Mezavant® tablet MVA* (1,2 gram)	Maagsapresistent. pH-afhankelijke afgifte, gecoat met Eudragit-S/L. Gereguleerde afgifte, multi-Matrix systeemtechnologie.			•	•	•	•	•	•
Pentasa® tablet/granulaat MVA* (500 mg, 1 gram, 2 gram, 4 gram)	pH-afhankelijke afgifte, gecoat met ethylcellulose. Gereguleerde afgifte, micro-granules systeemtechnologie.	•	•	•	•	•	•		
Salofalk® Granu-Stix® Granulaat MGA* (500 mg, 1 gram, 1,5 gram, 3 gram)	Maagsapresistent. pH-afhankelijk, gecoat met Eudragit-L. Gereguleerde afgifte, matrix-structuur van de granules.				•	•	•	•	•

- Voor het overzicht zijn ook de producten met een gereguleerd afgiftesysteem (MVA=met vertraagde afgifte en MGA=met gereguleerde afgifte) opgenomen in de tabel. Van de producten met een gereguleerd afgiftesysteem kan niet altijd worden achterhaald met welk referentiegeneesmiddel de bio-equivalentie is aangetoond. Het dient per geval te worden beoordeeld of substitutie mogelijk is.

[NOOT 15] ESSENTIEEL VOOR GOED GEBRUIK

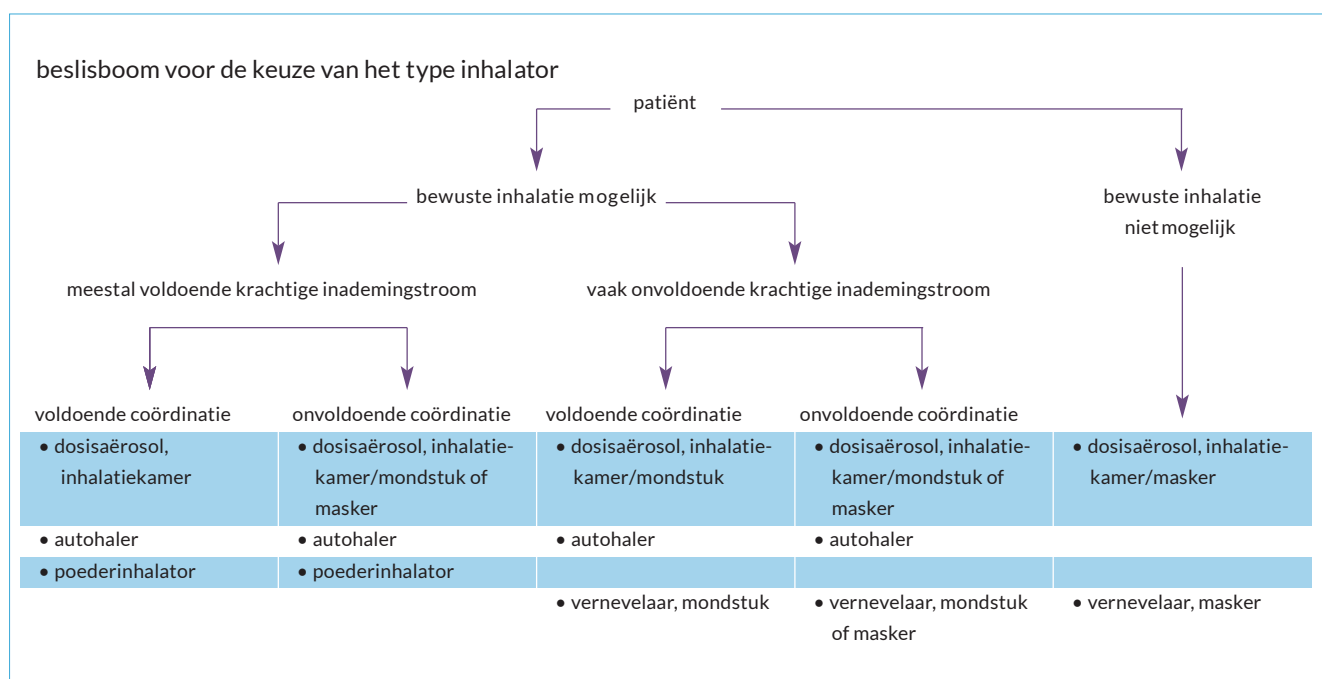
Als een bijgeleverd hulpmiddel of een verpakking in belangrijke mate bepalend is voor het correct gebruik van het geneesmiddel of de therapietrouw dient per geval te worden beoordeeld of substitutie mogelijk is (Kesselheim AS, 2013).

[NOOT 16] INHALATIEMIDDELEN

Bij de keuze voor een bepaald type inhalator spelen patiëntkenmerken (bijvoorbeeld bewust kunnen inhaleren, goede inspiratoire stroomsterkte, goede hand-longcoördinatie) en kenmerken van de inhalator (bijvoorbeeld gebruiksgemak, multidose/singledose, poeder/aërosol) een rol. Continuïteit van dezelfde soort inhalator is van belang voor de therapietrouw, adequaat en veilig gebruik. Vooral bij patiënten die meer dan één inhalator gebruiken, moet gestreefd worden naar uniformiteit van inhalatortype. Wisselen tussen diverse soorten inhalatoren is daarom niet zonder risico's (LAN, 2018).

De Long Alliantie Nederland (LAN, 2018) adviseert om bij de keuze van een inhalatortype na te gaan of de patiënt bewust kan inhaleren en een adequate hand-longcoördinatie heeft. Afhankelijk van de mate van coördinatie en de inspiratoire luchtstroomsterkte (inademingsstroom) wordt het meest geschikte inhalatortype gekozen (zie figuur 2).

Figuur 2: Stroomschema voor de keuze van het type inhalator (Dekhuizen PNR, 2004)



De LAN adviseert in principe geen substitutie van inhalatiemedicatie. Enkel onder randvoorwaarden, met name van toepassing op droog poeder inhalatoren (niet-ademgestuurde aërosolen met salbutamol zijn in principe allemaal uitwisselbaar) is substitutie een optie. Deze voorwaarden zijn: waarborg dat het geen gezondheidsrisico's voor de individuele patiënt oplevert, leeftijd > 18 jaar, en altijd in overleg met behandelaar en patiënt (LAN, 2018). Frequentie inhalatie-instructie, therapietrouw monitoring en goede keuze afstemming met de patiënt (gezamenlijke besluitvorming) is voor elke inhaler essentieel, maar dient zeker voor substitutie extra goed gecheckt te worden.

[NOOT 17] SALBUTAMOL SANDOZ AËROSOL

In de periode van oktober 2014 tot juli 2016 heeft het Bijwerkingencentrum Lareb (Lareb, 2016) 63 meldingen ontvangen over een mogelijk verminderd effect van salbutamol inhalator van producent Sandoz. De producent Sandoz heeft in oktober 2014 een inhalator met salbutamol 100 microgram/dosis (RVG 34424) op de markt gebracht. Vanaf oktober 2014 zijn in Nederland in korte tijd veel patiënten omgezet naar deze inhalator. Deze wijkt qua uiterlijk en qua samenstelling af van het reguliere Sandoz-product, dat door veel patiënten gebruikt werd.

Het CBG heeft de registratiegeschiedenis van Salbutamol inhalator van Sandoz (RVG 34424) geanalyseerd (CBG, 2016). Ook zijn de product specifieke eigenschappen van de inhalator 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. Deze onderzoeken leverden geen verklaringen op. De meldingen zijn volgens het CBG eerder het gevolg te zijn van de substitutie van patiënten naar de inhalator van Salbutamol Sandoz (RVG 34424). Bij substitutie naar een andere inhalator zijn er altijd patiënten die hierbij problemen ondervinden.

[NOOT 18] METHOTREXAAT-INJECTIEPENNEN EN INJECTIEWEGWERPSPUITEN

Een enkele zorgverzekeraar voert een preferentiebeleid op methotrexaat-injectiepen en injectiewegwerpspuiten. Substitueren op een andere MTX-injectievorm is onwenselijk. Voordat een patiënt start met de MTX-injectie geeft de verpleegkundige uitgebreid uitleg en oefent de toepassing met de patiënt. Bij substitutie is deze training opnieuw nodig en moeten patiënten opnieuw vertrouwd raken met de injectievorm. Voor veel reumapatiënten is de handcoördinatie vanwege ziekte aangetast, waar normaliter rekening mee wordt gehouden in het uitkiezen van een injectiepen of een injectiewegwerpspuit (ReumaNederland, 2018).

[NOOT 19] INSULINE PENNEN

Vrijwel alle subcutane injecties in Nederland worden gegeven met een insulinepen. Van deze pennen zijn verschillende uitvoeringen op de markt, hetzij als een navulbaar pensysteem, hetzij als voorgevulde wegwerppen. De keuze wordt bepaald door onder andere het gebruikersgemak, eventueel specifieke handicaps van de patiënt (oog/handfunctie), keuze van de insulinesoort en voorkeur van patiënt en hulpverlener. Voor mensen met een verminderd gezichtsvermogen kunnen bijvoorbeeld pennen met een hoorbare en voelbare dosisinstelling zeer prettig zijn. (KNMP-richtlijn Diabetes, conceptversie januari 2016).

[NOOT 20] BLINDEN EN SLECHTZIENDEN

De Europese wetgeving stelt het verplicht dat op verpakkingen van nieuwe geneesmiddelen de naam van het product ook in braille wordt vermeld. Voor reeds geregistreerde geneesmiddelen is deze verplichting er nog niet (CBG, 2018). Ook bij parallelimport wijken de eisen t.a.v. braille af. Zo kan er geen braille aanwezig op de buitenlandse verpakking of de productnaam is anders dan in Nederland. Deze andere productnaam mag in braille blijven staan, maar moet leesbaar blijven na heretikettering (CBG, 2017).

[NOOT 21] EPILEPSIE

De toegestane marges in AUC en C_{\max} leiden er toe dat er behoorlijke verschillen kunnen zijn in biologische beschikbaarheid en maximale serumconcentraties tussen twee preparaten (Krauss GL, 2011). Deze onaanvaardbare schommelingen in de bloedspiegel kunnen zich uiten in een sterk verschil in klinische effect. Epilepsieaanvallen kunnen enorme medische, psychosociale en juridische gevolgen hebben voor de patiënt (denk aan gevolgen voor het rijbewijs, veiligheid). Tevens gaat elke substitutie gepaard met onzekerheid bij de gebruikers. Deze psychologische reactie kan weer een negatief effect hebben op het aanvalspatroon. Problemen na substitutie kunnen ook het gevolg zijn van een verminderde therapietrouw vanwege verminderd vertrouwen in het product (Maliëpaard M, 2008).

In diverse artikelen en enquêtes is gesuggereerd dat de AUC van generieke anti-epileptica lager is dan van de spécialités, en dat substitutie van anti-epileptica heeft geleid tot een toename van de aanvalsfrequentie. Het CBG is van mening dat de genoemde artikelen en enquêtes geen bewijs leveren voor daadwerkelijke verschillen en een causaal verband tussen generieke substitutie en het optreden van epileptische aanvallen (Maliëpaard M, 2008).

De Nederlandse Vereniging voor Neurologie adviseert in haar richtlijn epilepsie (NVN, 2013) om bij de start van een nieuw anti-epilepticum (initiële monotherapie, omschakelen naar alternatieve monotherapie, of start van een tweede anti-epilepticum) het voorschrijven van een generiek middel te overwegen. Verder adviseren zij om in principe niet te veranderen van spécialité naar generiek bij patiënten die aanvalsvrij zijn bij gebruik van een spécialité. Indien de apotheker kan garanderen dat steeds hetzelfde generieke middel kan worden geleverd, neemt men met één keer wisselen naar een generiek middel een verantwoord risico. Verander niet van fabrikant bij gebruik van een generiek middel. Vermeld op het recept dat er een medische noodzaak is voor het voorschrijven van het spécialité wanneer substitutie niet wenselijk zijn.

Tabel 7: Geregistreerde geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie (september 2018)

Epilepsie	Stoffen
Klassieke anti-epileptica	carbamazepine ethosuximide fenobarbital fenytoïne oxcarbazepine primidon sultiam valproïnezuur
Nieuwe anti-epileptica	brivaracetam felbamaat gabapentine lacosamide lamotrigine levetiracetam perampanel pregabaline retigabine rufinamide stiripentol topiramaat vigabatrine zonisamide
Benzodiazepineagonisten	clobazam

- Vastgesteld op basis van de geregistreerde indicaties (KNMP, 2018).

Zie tabel 2 voor de geregistreerde multi-source geneesmiddelen bij behandeling van epilepsie.

[NOOT 22] ZIEKTE VAN PARKINSON

Bij parkinsonpatiënten is een minutieuze dosistitratie van groot belang en kunnen kleine verschillen in biologische beschikbaarheid grote gevolgen hebben. Daarnaast wordt een parkinsonpatiënt vrijwel altijd behandeld met een combinatie van geneesmiddelen. Voor ieder geneesmiddel dient de dosis te worden getitreerd. De klachten die samenhangen met de ziekte van Parkinson belemmeren het maatschappelijke en sociale dagelijkse leven van de patiënt (Proeftuin Farmacie Groningen, 2011). De multidisciplinaire richtlijn ‘Ziekte van Parkinson’ (Bloem BR, 2010) stelt “Als een behandelend arts een spécialité voorschrijft, mag de apotheker geen conversie maken naar een generiek preparaat zonder overleg met de betreffende arts. De apotheker dient in deze uitzonderingssituaties de preferentie van de betreffende arts voor een bepaald geneesmiddel te accepteren”.

Tabel 8: *Geregistreerde geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson (september 2018)*

Ziekte van Parkinson	Stoffen
	amantadine
	levodopa
	pergolide
	pramipexol
	rasagiline
	ropinirol
	rotigotine
	safinamide
	selegiline
	biperideen
	trihexyfenidyl

- Vastgesteld op basis van de geregistreerde indicaties (KNMP, 2018).

Zie tabel 2 voor de geregistreerde multi-source geneesmiddelen bij de ziekte van Parkinson.

[NOOT 23] PROFYLAXE VAN 'GRAFT VERSUS HOST'-REACTIES EN AFSTOTINGSREACTIES

Bij patiënten die een orgaan- en/of beenmergtransplantatie hebben ondergaan, kunnen kleine veranderingen in biologische beschikbaarheid grote klinische gevolgen hebben. Een te lage dosis kan leiden tot afstoting, te hoge dosis leidt tot bijwerkingen die ook schadelijk kunnen zijn voor het getransplanteerde orgaan. Vanwege de hoge kosten die gemoeid zijn met transplantatie en de levenswinst die het voor de patiënt oplevert, heeft therapiefalen grote consequenties (van Hest RM, 2004).

Tabel 9: *Geregistreerde geneesmiddelen voor de profylaxe van 'graft versus host'-reacties en afstotingsreacties (september 2018)*

Profylaxe van 'graft versus host'-reacties en afstotingsreacties	Stoffen
	azathioprine
	mycofenolzuur ¹
	ciclosporine
	sirolimus
	everolimus
	tacrolimus

- Vastgesteld op basis van de geregistreerde indicaties (KNMP, 2018).

1. Mycofenolzuur geëxcludeerd. Bij standaarddoseringen bestaat een grote interindividuele variabiliteit in de bereikte mycofenolzuurconcentratie. Aanpassen van de dosering op basis van de gemeten plasmaconcentraties is echter niet algemeen gangbaar, ofschoon een concentratie-effect-relatie is vastgesteld. (KNMP, 2018)

Zie tabel 2 voor de geregistreerde multi-source geneesmiddelen bij de profylaxe van 'graft versus host'-reacties en afstotingsreacties.

[NOOT 24] PSYCHOSEN OF MANISCHE EPISODEN

Als de patiënt wantrouwend tegenover de medicatie staat, kan een ander uiterlijk van geneesmiddelen of een (vermeende) veranderde werking of bijwerking het vertrouwen verder schaden. Bij psychosen of manische episoden kunnen antipsychotica daarom niet zonder meer worden gesubstitueerd. Er moet een goede afweging worden gemaakt tussen het risico dat de patiënt de medicatie niet zal innemen met de gevolgen daarvan, en de voordelen van substitutie (Roman B, 2009).

Tabel 10: Geneesmiddelen geregistreerd voor de behandeling van psychosen of manische episoden (september 2018)

Psychosen of manische episoden	Stoffen
Klassieke antipsychotica	broomperidol chloorprotixeen flufenazine flupentixol fluspirileen haloperidol penfluridol perfenazine periciazine pimozide pipamperon sulpiride tiapride zuclopentixol
Atypische antipsychotica	aripiprazol clozapine lurasidon olanzapine paliperidon quetiapine risperidon sertindol
Overige	carbamazepine lithiumcarbonaat lithiumcitraat valproïnezuur

- Vastgesteld op basis van de geregistreerde indicaties (KNMP, 2018).

Zie tabel 2 voor de geregistreerde multi-source geneesmiddelen voor de behandeling van psychosen of manische episoden.

[NOOT 25] KANKER

Bij patiënten met kanker, kunnen kleine veranderingen in biologische beschikbaarheid grote klinische gevolgen hebben. Een te lage dosis kan leiden tot tumoractiviteit en een te hoge dosis leidt tot bijwerkingen die ook schadelijk kunnen zijn voor gezonde cellen (Yang, Nagai, & Chen, 2016).

Tabel 11: Geneesmiddelen geregistreerd bij kanker (september 2018)

Kanker	Stoffen
Oncologische middelen	anastrozol
	amsacarine
	azacitidine
	bendamustine
	bicalutamide
	bleomycine
	busulfan
	cabazitaxel
	carboplatine
	capecitabine
	chloorambucil
	cisplatine
	cladribine
	clofarabine
	cyclofosfamide
	cytarabine
	daunorubicine
	decitabine
	docetaxel
	doxorubicine
	enzalutamide
	estramustine
	etoposide
	epirubicine
	exemestaan
	fludarabine
	fluorouracil
	flutamide
	fluvestrant

Kanker	Stoffen
Oncologische middelen	gemcitabine hydroxycarbamide idarubicine idelalisib ifosfamide imatinib irinotecan lenalidomide lenvatinib letrozol lomustine melfalan mercaptopurine methotrexaat mitotaan mitomycine mitoxantron nelarabine nilutamide nintedanib oxaliplatine paclitaxel palbociclib pentrexed pixantron procarbazine ribociclib sonidegib tamoxifen tegafur/gimeracil/oteracil teniposide temozolomide

Kanker	Stoffen
Oncologische middelen	thalidomide
	thiotepa
	tioguanine
	tretinoïne
	treosulfan
	trifluridine
	topotecan
	vinblastine
	vincristine
	vinflunine
	vinorelbine
	vismodegib

- Vastgesteld op basis van de geregistreerde indicaties (KNMP, 2018).
- Monoklonale antilichamen geëxcludeerd.

Zie tabel 2 voor de overige geregistreerde multi-source geneesmiddelen voor de behandeling van kanker.

[NOOT 26] PARALLELIMPORT

Een parallel-geïmporteerd product is gebaseerd op een Nederlands referentiegeneesmiddel met een geldige handelsvergunning op het moment van aanvraag. Er mag geen verschil zijn in werkzaamheid en veiligheid. Een parallel-geïmporteerd handelsproduct, kun je herkennen aan het RVG-nummer. Bijvoorbeeld RVG2//RVG1. RVG2 is een uniek nummer voor de betreffende parallelhandelsvergunning en RVG1 is het registratienummer van het Nederlandse referentiegeneesmiddel. Parallel-geïmporteerde producten kunnen andere hulpstoffen bevatten dan de originele producten die in Nederland zijn geregistreerd. Verder kunnen ook de kleur, de vorm en de afmeting verschillen van het Nederlandse spécialité (CBG, 2017). Bij dermatica is het niet uitgesloten dat dit tot een andere consistentie van het product kan leiden.

Bij het Portaal voor Patiëntveiligheid/CMR is een melding gemaakt van een patiënt die oogdruppels kreeg met het conserveermiddel benzalkoniumchloride, na substitutie van het Nederlands spécialité naar een parallel-geïmporteerde product. De patiënt draagt zachte contactlenzen. Benzalkoniumchloride tast zachte contactlenzen aan door ophoping in de lens. Het Nederlandse spécialité bevat polyquad als conserveermiddel, welke wel gebruikt kan worden bij dragers van zachte contactlenzen (CMR, 2012).

[NOOT 27] GEZONDHEIDSSVAARDIGHEDEN

Tussen patiënten bestaan verschillen in gezondheidsvaardigheden. Met gezondheidsvaardigheden wordt de combinatie van cognitieve en sociale vaardigheden aangeduid die nodig is om adequaat met informatie over gezondheid, ziekte en zorg om te gaan. Om gezondheidsvaardig te zijn, is het nodig dat mensen aandacht hebben voor hun gezondheid en dat ze informatie daarover kunnen verzamelen, begrijpen en toepassen (Twickler ThB, 2009) (Saan H, 2006). Sommige patiënten hebben niet de volledige vermogens om hun zorgvraag te managen.

Een deel van de mensen met beperkte gezondheidsvaardigheden is laaggeletterd. Er zijn drie typen van vaardigheden:

1. Functioneel (zoals lezen en schrijven, rekenen, zoeken op internet)
2. Interactief of communicatief (zoals begrijpend lezen, abstract denken, hoofd- van bijzaken scheiden, reflecteren)
3. Kritisch (zoals toepassen van informatie, ordenen, vooruitdenken, prioriteiten stellen) (Pharos, 2016)

Beperkte gezondheidsvaardigheden hangen deels af van opleidingsniveau, maar ook hoger opgeleiden kunnen moeite hebben met medische informatie. In het dagelijks leven hebben mensen met beperkte gezondheidsvaardigheden moeite met:

- de weg vinden in de zorg;
- zoeken op het internet (digitale vaardigheden);
- (uitnodigings)brieven en mails begrijpen;
- folders, websites, formulieren, bijsluiters begrijpen;
- gesprekken met zorgverleners voeren;
- klachten adequaat en in chronologische volgorde benoemen;
- uitleg en adviezen begrijpen en in praktijk brengen;
- behandelplan, revalidatieplan begrijpen;
- medicijnen op de juiste manier innemen;
- eigen doelen stellen, leven (re)organiseren, zelfmanagement. (Pharos, 2016)

REFERENTIES

- BCFI en FAGG (2016). Voorschrijven op stofnaam. Gent: Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
- Bijwerkingencentrum Lareb (2016, mei 17). Overview on anti-epileptic drugs and drug substitution. Opgehaald van Bijwerkingencentrum Lareb: https://databankwvs.lareb.nl/Downloads/Signals_2016_Overview_antiepileptic_substitution.pdf
- Bijwerkingencentrum Lareb (2017, november 30). Meldingen van kortere stollingstijd na vervanging acenocoumarol van het merk Sandoz door Centrafarm. Opgehaald van Bijwerkingencentrum Lareb: <https://www.lareb.nl/nl/news/meldingen-van-kortere-stollingstijd-na-vervanging-acenocoumarol-van-het-merk-sandoz-door-centrafarm-1/>
- Bloem BR, van Laar T, Keus SH et al (2010). Multidisciplinaire richtlijn voor behandeling ziekte van Parkinson. Opgehaald van ParkinsonNet: <https://www.parkinsonnet.nl/parkinson/behandelrichtlijnen/voor-zorgverleners>
- Bouwman-Boer Y, Fenton-May V, Le Brun P (2015). Practical Pharmaceutics. Switzerland: KNMP and Springer International Publishing
- CBG (2015, maart 31). Standpunt CBG over voorschrijven van biosimilars. Opgehaald van College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: <https://www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2015/03/31/standpunt-cbg-over-voorschrijven-van-biosimilars>
- CBG (2016, september 23). Publiek beoordelingsrapport Salbutamol Sandoz aërosol 100 microgram/dosis (RVG 34424). Opgehaald van College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: <https://www.cbg-meb.nl/documenten/rapporten/2016/09/23/par-salbutamol-rvg-34424>
- CBG (2016, januari 13). Tekort aan Thyrax Duotab 0,025 mg (levothyroxine) vanaf februari 2016. Opgehaald van College ter beoordeling van Geneesmiddelen: <https://www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2016/01/13/tekort-aan-thyrax-duotab-0-025-mg-levothyroxine-vanaf-februari-2016>
- CBG (2017, oktober 09). Generieke geneesmiddelen. Opgehaald van College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: <https://www.cbg-meb.nl/mensen/zorgverleners/generieke-geneesmiddelen>
- CBG (2017, november 14). MEB 14: Parallelimport: handelsvergunning en onderhoud. Opgehaald van College ter beoordeling van geneesmiddelen: <https://www.cbg-meb.nl/documenten/richtlijnen/2018/01/01/meb-14>
- CBG (2017, juli 17). Parallelimport. Opgehaald van College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: <https://www.cbg-meb.nl/mensen/bedrijven-geneesmiddelen-voor-mensen/wettelijke-basis-van-geneesmiddelen/parallelimport>
- CBG (2018, juni 28). Aanvraag handelsvergunning generiek geneesmiddel. Opgehaald van College ter beoordeling van geneesmiddelen: <https://www.cbg-meb.nl/mensen/bedrijven-geneesmiddelen-voor-mensen/wettelijke-basis-van-geneesmiddelen/generiek-geneesmiddel>
- CBG (2018, juni 28). Aanvraag handelsvergunning via centrale procedure. Opgehaald van College ter beoordeling van geneesmiddelen: <https://www.cbg-meb.nl/mensen/bedrijven-geneesmiddelen-voor-mensen/aanvraag-handelsvergunning/aanvraag-handelsvergunning-via-centrale-procedure>
- CBG (2018, juni 28). Aanvraag handelsvergunning via nationale procedure. Opgehaald van College ter beoordeling van geneesmiddelen: <https://www.cbg-meb.nl/mensen/bedrijven-geneesmiddelen-voor-mensen/aanvraag-handelsvergunning/nationale-procedure>

- CBG (2018, juni 18). MEB 16: Duplexhandelsvergunning. Opgehaald van College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: <https://www.cbg-meb.nl/documenten/richtlijnen/2018/01/01/meb-16>
- CBG (2018, juni 28). Verpakking. Opgehaald van College ter beoordeling van geneesmiddelen: <https://www.cbg-meb.nl/mensen/bedrijven-geneesmiddelen-voor-mensen/dossiervereisten/productinformatie-vereisten/verpakking>
- CMR (2012, augustus). Alertmeldingen. Opgehaald van Portaal voor Patiëntveiligheid/CMR: http://www.vim-digitaal.nl/websites/vim_digitaal/files/Alertmelding/2012/Alert%20Conserveermiddel%20Duratears.%20augustus%202012.pdf
- Dekhuizen PNR (2004). Kies de optimale inhalator. Pharmaceutisch Weekblad, 139, 1152-7
- DMA (2012, februari 07). Danis Medicines Agency. Opgehaald van Bioequivalence and labelling of medicines with regard to generic substitution: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/licensing/licensing-of-medicines/marketing-authorisation/application-for-marketing-authorisation/bioequivalence-and-labelling-of-medicines-with-regard-to-generic-substitution/>
- Ebbers HC (2013). Vragen en antwoorden over biosimilars. Medisch Farmaceutische Mededelingen, 3, 28-31
- EMA (1995, november 01). Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents. Opgehaald van European Medicines Agency: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500003687&mid=WC0b01ac058009a3dc
- EMA (2007, november 01). Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues. Opgehaald van European Medicines Agency: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001390.jsp&mid=WC0b01ac058002958c
- EMA (2010, augustus 01). Investigation of bioequivalence - CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1. Opgehaald van European Medicines Agency: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001278.jsp&mid=
- EMA (2010, juli 22). Questions and answers: Positions on specific questions addressed to the Pharmacokinetics Working Party. Opgehaald van European Medicines Agency: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500002963&mid=WC0b01ac058009a3dc
- EMA (2012, november 22). Vragen en antwoorden over generieke geneesmiddelen. Opgehaald van European Medicines Agency: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000335.jsp&mid=WC0b01ac0580022717
- EMA (2014, november 27). Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified-release dosage forms. Opgehaald van European Medicines Agency: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500177884&mid=WC0b01ac058009a3dc
- EMA (2014, december 01). Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. Opgehaald van European Medicines Agency: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000886.jsp&mid=WC0b01ac058002956b

- EMA (2015, april 30). Similar biological medicinal products. Opgehaald van European Medicines Agency: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000887.jsp&mid=WC0b01ac058002956b
- EMA (2015, juli 01). Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Opgehaald van European Medicines Agency: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001378.jsp&mid=WC0b01ac058002958c
- EMA (2017, april 27). Biosimilars in the EU. Opgehaald van European Medicines Agency: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_001832.jsp&mid=WC0b01ac0580bb8fda
- EMA (2017, april 04). Draft guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for products that are locally applied, locally acting in the gastrointestinal tract as addendum to the guideline on the clinical requirements for locally applied, loca. Opgehaald van European Medicines Agency: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500225230&mid=WC0b01ac058009a3dc
- EMA (2018, juni). Product-specific biosimilar guidelines. Opgehaald van European Medicines Agency: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c#Overarching%20biosimilar%20guidelines
- EMA (2018, juni 07). Remicade. Opgehaald van European Medicines Agency: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000240/human_med_001023.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- EMA (2018, juni). Variations. Opgehaald van European Medicines Agency : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001782.jsp&mid=WC0b01ac0580b18c7b
- Eppenga WL, Derijks HJ, Kramers C et al (2016). Drug therapy management in patients with renal impairment: how to use creatinine-based formulas in clinical practice. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1433-1439
- Faber A, Kalverdijk L (2007). Concerta, Medimetic CR, Equasim XL anders innemen. *Pharmaceutisch Weekblad* (30), 30-33
- FDA (2011). Quality and bioequivalence standards for narrow therapeutic index drugs. Opgehaald van U.S. Food & Drug Administration: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/>
- Flinterman L, Hek K, van Dijk L et al (2017). Gevolgen van het tekort aan Thyrax Duotab voor patiënten. Utrecht: Nivel
- GABI. (2017, juni 9). Glossary of key terms. Opgehaald van Generics and Biosimilars initiative: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Glossary-of-key-terms>
- Geneesmiddelenwet, art 42. (2007, februari 08). Opgehaald van Wet- en regelgeving: <http://wetten.overheid.nl/BWBR0021505/2016-08-01>

- Health Canada (2018, juni 8). Guidance Document - Comparative Bioavailability Standards: Formulations Used for Systemic Effects. Opgehaald van Government of Canada: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/bioavailability-bioequivalence/comparative-bioavailability-standards-formulations-used-systemic-effects.html>
- Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL et al (2017). Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*, 2304-2316
- Kesselheim AS, Misono AS, Schrank Wh et al (2013). Variations in pill appearance of antiepileptic drugs and the risk of nonadherence. *JAMA Internal medicine*, 173, 202-8.
- KNMP (2013, juni 6). KNMP-richtlijn Ter hand stellen (juni 2013) . Opgehaald van KNMP: <https://www.knmp.nl/praktijkvoering/bekostiging/begeleidingsgesprek-nieuw-geneesmiddel/knmp-richtlijn-ter-hand-stellen-juni-2013>
- KNMP (2016). Handreiking begeleidingsgesprek. Opgehaald van KNMP: <https://www.knmp.nl/praktijkvoering/bekostiging/begeleidingsgesprek-nieuw-geneesmiddel/handreiking-begeleidingsgesprek>
- KNMP (2016, december). KNMP-richtlijn Medicatiebewaking. Opgehaald van www.knmp.nl: <https://www.knmp.nl/patientenzorg/medicatiebewaking/knmp-richtlijn-medicatiebewaking>
- KNMP (2017). Handvest van de apotheker. Den Haag: KNMP.
- KNMP (2018, augustus 28). Kennisbank. Opgehaald van Informatorium Medicamentorum: <https://kennisbank.knmp.nl/>
- Kramers C (2004). Therapeutische substitutie. *Geneesmiddelenbulletin*, 38, 61-63.
- Krauss GL (2011). Assessing bioequivalence of generic antiepilepsy drugs. *Annals of Neurology*, 70, 221-8
- LAN (2018, januari). Goed Gebruik Inhalatiemedicatie Astma en COPD. Opgehaald van Long Alliantie Nederland: <http://www.longalliantie.nl/projecten/goed-gebruik-inhalatiemedicatie/>
- Lareb (2016, augustus 22). Update astma-exacerbaties na overstap nieuwe inhalator met salbutamol van Sandoz. Opgehaald van Bijwerkingencentrum Lareb: <https://www.lareb.nl/nl/news/update-astma-exacerbaties-na-overstap-nieuwe-inhalator-met-salbutamol-van-sandoz/>
- Longfonds, Reumafonds et al (2018). Wisselen van medicijnen. Amersfoort
- Maliepaard M, Hekster YA, Kapelle A et al (2008). Eisen van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen aan generieke anti-epileptica. *Tijdschrift voor Neurologie en Neurochirurgie*, 109, 34-40.
- NDF (2015, december 1). NDF Standpunt Biosimilar insulines . Opgehaald van Nederlandse Diabetes Federatie: <https://www.diabetesfederatie.nl/nieuwsberichten/486-ndf-standpunt-biosimilar-insulines>
- Nicholas, JM (2014). Clinical development, immunogenicity, and interchangeability of follow-on complex drugs. *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal)*, 3, 71-8.
- NTV (2011, april 6). Guideline on Generic Substitution of Immunosuppressive Drugs. Opgehaald van Nederlandse Transplantatie Vereniging: <https://www.transplantatievereniging.nl/richtlijnen-en-protocollen>

- NVN (2013, november 15). Epilepsie . Opgehaald van Nederlandse vereniging voor neurologie: <http://epilepsie.neurologie.nl/cmssite/index.php>
- NVR (2015, september). Standpunt NVR vergelijkbaarheid TNF remmers en plaatsbepaling biosimilar TNF remmers: update 2015. Opgehaald van Nederlandse Vereniging voor Reumatologie : <https://www.nvr.nl/wp-content/uploads/2015/10/Standpunt-NVR-vergelijkbaarheid-en-plaatsbepaling-biosimilar-TNF-remmers-2015.pdf>
- Olling M, Lekkerkerk JF (2002). Over registratie en uitwisselbaarheid - Generieke maagsapresistente mesalazineproducten. Pharmaceutisch Weekblad, 137, 467-469
- Pharos (2016). Factsheet. Laaggeletterdheid en beperkte gezondheidsvaardigheden. Utrecht: Pharos.
- Proeftuin Farmacie Groningen (2011). Ziekte van Parkinson. Groningen
- ReumaNederland (2018, juni 28). Stappenplan methotrexaat injecties. Opgehaald van ReumaNederland: <https://reumanederland.nl/reuma/onze-themas/preferentiebeleid-methotrexaat/stappenplan-methotrexaat-injecties/>
- Roman B (2009). Patients' attitudes towards the generic substitution of oral antipsychotics. CNS Drugs, 23, 693-701
- Saan H, Singels L (2006). Gezondheidsvaardigheden en informed consent. De bijdrage van het 'health literacy'-perspectief aan patiëntenrechten. Woerden: Nationaal Instituut voor Gezondheidsbevordering en Ziektepreventie.
- Sobels A, Binkhorst L, Westerman E et al (2016). Switchen naar biosimilar infliximab geen probleem. Pharmaceutisch Weekblad, 151 (31), 14-15
- Twickler ThB, Hoogstraaten E, Reuwer EQ et al (2009). Laaggeletterdheid en beperkte gezondheidsvaardigheden vragen om antwoord in de zorg. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 153, A250.
- van Hest RM, van Gelder T (2004). Formuleringen ciclosporine niet zonder meer uitwisselbaar. Pharmaceutisch Weekblad, 139, 1643-7
- Yang Y T, Nagai S, Chen BK (2016). Generic oncology drugs: are they all safe? Lancet Oncology, e493-501
- Yu, LX, Li BV (2014). FDA Bioequivalence Standards. New York: Springer
- Z-Index (2013, juni 1). Bepaling multi/single-source op voorschrijfniveau. Opgehaald van Z-Index: <https://www.z-index.nl/documentatie/functionele-beschrijvingen/Totaal%20overzicht%20implementatie-richtlijnen/algemeen/IR%20bepaling%20multisinglesource%20op%20prk%20V-0-1-1.pdf/view>
- ZonMw (2018, juni 28). Project Monitoring veiligheid biologische geneesmiddelen. Opgehaald van ZonMw: <https://www.zonmw.nl/nl/over-zonmw/innovatie-in-de-zorg/programmas/project-detail/goed-gebruik-geneesmiddelen/monitoring-veiligheid-biologische-geneesmiddelen/>