

Folia

Pharmaco-
therapeutica

Tandartsen-
editie

Juni 2012
Volume 5
Nummer 1



Nieuwe orale anticoagulantia
bij voorkamerfibrillatie

> **blz. 1**

Link naar de bijsluiters voor het
publiek via de website van het
BCFI

> **blz. 3**

Kent u 'Folia Express'?

> **blz. 3**

Originele specialiteit of generische
specialiteit: welke factoren spelen
bij de keuze een rol?

> **blz. 4**

Nieuwigheden 2006: stand van
zaken 5 jaar later

> **blz. 7**

Flash: *seeding trials*

> **blz. 7**

Belangrijke veranderingen
in de editie 2012 van
het Gecommuniceerd
Geneesmiddelenrepertorium

> **blz. 8**

Visualisatie van 'goedkoopste
geneesmiddelen' in de
prijvergelijkingstabellen op de
BCFI-website

> **blz. 9**

DEZE MAAND IN DIT NUMMER VAN DE TANDARTSEN-EDITIE

Dabigatran en rivaroxaban, twee nieuwe orale anticoagulantia, werden recent geregistreerd voor trombo-embolische preventie bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie. In dit nummer van de Folia wordt aandacht besteed aan hun farmacologische eigenschappen, hun voor- en nadelen, en de te nemen maatregelen bij een tandheelkundige ingreep of bij bloeding.

Naar aanleiding van nieuwe regels inzake terugbetaling is er de laatste tijd heel wat discussie rond verschillen tussen originele specialiteiten en generische specialiteiten, en rond substitutie. In deze Folia wordt aangegeven wat klinisch relevante verschillen kunnen zijn tussen specialiteiten met dezelfde actieve bestanddelen aan dezelfde sterkte en in dezelfde farmaceutische vorm. Er wordt speciaal aandacht geschonken aan de ‘hulpstoffen met erkende werking’, en wat hun betekenis is voor de keuze tussen gelijkwaardige specialiteiten. De recente wijzigingen rond voorschrijven op stofnaam hebben ook een weerslag op onze website (www.bcfi.be). In deze Folia wordt een poging ondernomen om een en ander hierover in het kort duidelijk te maken.

De nieuwe editie van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium wordt binnenkort verspreid. Naast de klassieke update van de inleidende teksten zijn er dit jaar opnieuw enkele kleine wijzigingen. Meer uitleg is te vinden in deze Folia en in het Repertorium.

BEZOEK ONZE WEBSITE www.bcfi.be of www.cbip.be

CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

Redactioneel

(betreffende de inhoud van de publicaties van het B.C.F.I.)

B.C.F.I.

p.a. Heymans Instituut

De Pintelaan 185, 9000 Gent

E-mail: redactie@bcfi.be

Administratief en technisch

B.C.F.I.

p.a. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)

Eurostation, blok II, 8ste verdieping

Victor Hortaplein 40, bus 40

1060 Brussel

E-mailadressen:

specialiteiten@bcfi.be (betreffende de specialiteiten in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium)

administratie@bcfi.be (betreffende postadreswijzigingen voor apothekers, wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium; wat artsen en tandartsen betreft, worden postadreswijzigingen automatisch doorgegeven via de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid)

informatica@bcfi.be (betreffende technische aspecten rond de website en de elektronische versies van het Repertorium)

REDACTIERAAD

T. Christiaens (Universiteit Gent), G. De Loof (Domus Medica) en

J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), hoofdredacteurs

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de Médecine Générale), M. Bogaert, D. Boudry, M.L. Bouffloux (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), R. Cauwels (Universiteit Gent), P. Coessens (Verbond der Vlaamse Tandartsen), A. Crepel, P. De Paepe (Universiteit Gent), N. Fierens, F. Froyman, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, J. Valembos (Chambres Syndicales Dentaires), T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), C. Spaas (Vlaamse Beroepsvereniging voor Tandartsen), J. Van Campen, E. Vandenoostende (Vlaamse Wetenschappelijke Vereniging voor Tandheelkunde), R. Vander Stichele (Universiteit Gent), A. Van Ermen, Th. van Nuijs (Société de Médecine Dentaire), L. Vansnick (Algemene Pharmaceutische Bond)

De Folia Pharmacotherapeutica Tandartsen-editie worden uitgegeven onder de verantwoordelijkheid van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)

Verantwoordelijke uitgever:
J.M. MALOTEAUX,
Chaussée de Bruxelles 633,
6210 Les Bons Villers

De informatie die verschijnt in de FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA Tandartsen-editie mag niet overgenomen worden zonder toestemming van de redactieraad. Deze informatie mag in geen geval gebruikt worden voor publicitaire doeleinden.

NIEUWE ORALE ANTICOAGULANTIA BIJ VOORKAMERFIBRILLATIE

Dabigatran en rivaroxaban, twee nieuwe orale anticoagulantia, werden recent geregistreerd voor trombo-embolische preventie bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie. In dit artikel wordt aandacht besteed aan hun farmacologische eigenschappen, hun voor- en nadelen, en de te nemen maatregelen bij een tandheelkundige ingreep of bij bloeding.

Bij de meeste patiënten met voorkamerfibrillatie moet een langetermijnbehandeling met antitrombotica overwogen worden ter preventie van een cerebrovasculair accident of een systemische embolie [voor meer details over voorkamerfibrillatie in het algemeen, zie Folia Tandartseneditie december 2011]. Bij hoog risico van trombo-embolie is een vitamine K-antagonist zoals acenocoumarol (Sintron®), fenprocoumon (Marcoumar®) of warfarine (Marevan®) de referentiebehandeling [zie Folia november 2009]. Hoewel er sterke evidentie is voor de doeltreffendheid van vitamine K-antagonisten, hebben deze echter een aantal nadelen zoals een nauwe therapeutisch-toxische marge, talrijke interacties met geneesmiddelen of voeding, en de noodzaak voor controle van de INR (*International Normalized Ratio*) en posologie-aanpassing [in het kader van voorkamerfibrillatie wordt een INR tussen 2 en 3 nagestreefd].

Recent werden dabigatran (Pradaxa®▼) en rivaroxaban (Xarelto®▼), twee nieuwe orale anticoagulantia die reeds geregistreerd waren voor de preventie van veneuze trombo-embolie in het kader van orthopedische chirurgie, geregistreerd voor gebruik bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie. Deze geneesmiddelen hebben, in tegenstelling tot de vitamine K-antagonisten, het voordeel dat ze geen INR-controle en aanpassing van de posologie

vereisen; daarentegen bestaat er geen specifiek antidotum. Hoewel de ontwikkeling van nieuwe orale anticoagulantia die de nadelen van de vitamine K-antagonisten niet hebben, veel interesse wekt, is er bij patiënten die vitamine K-antagonisten krijgen en goed gecontroleerd zijn (binnen de INR-streefwaarde), geen reden tot wijziging van de behandeling.

Apixaban (Eliquis®▼), een ander oraal anticoagulans, is sinds kort beschikbaar (zie 'Recente informatie' in de Folia van maart 2012). Apixaban is enkel geregistreerd voor de preventie van veneuze trombo-embolie bij orthopedische chirurgie.

Dabigatran

Dabigatranetexilaat is een prodrug die afgebroken wordt tot dabigatran, een directe trombine-inhibitor. De halfwaardetijd van dabigatran is ongeveer 12 tot 14 uur.

De voornaamste ongewenste effecten van dabigatran zijn bloedingen (vooral gastro-intestinaal) en gastro-intestinale stoornissen (nausea). Gelijktijdige toediening van dabigatran en een P-glycoproteïne-inhibitor (zoals amiodaron, verapamil, kinidine, clarithromycine, ketoconazol, itraconazol, ciclosporine of tacrolimus) leidt tot verhoging van de plasmaconcentraties van dabigatran en verhoogd bloedingsrisico, en moet vermeden worden. Aangezien dabigatran vooral in ongewijzigde vorm via de nieren wordt uitgescheiden, geeft

elke vermindering van de nierfunctie (bv. ten gevolge van de hoge leeftijd of van inname van bepaalde geneesmiddelen) een verhoogd bloedingsrisico. Dabigatran is gecontra-indiceerd bij bestaan van ernstig nierfalen (creatinineklaring < 30 ml/min). In tegenstelling tot de vitamine K-antagonisten, is met dabigatran geen INR-controle of aanpassing van de posologie vereist, maar controle van de nierfunctie is noodzakelijk (o.a. vóór het starten van de behandeling, minstens 1 maal per jaar gedurende de behandeling en bij elk vermoeden van daling van de nierfunctie). Indien nodig kan het meten van de geactiveerde cefalinetijd (ACT) of van de trombinetijd (TT) nuttig zijn om het anticoagulerend effect te evalueren.

Rivaroxaban

Rivaroxaban is een specifieke factor Xa-inhibitor. De halfwaardetijd is ongeveer 7 tot 11 uur.

De voornaamste ongewenste effecten van rivaroxaban zijn bloedingen (vooral gastro-intestinaal), gastro-intestinale stoornissen (nausea) en stijging van de leverenzymen. Aangezien rivaroxaban gedeeltelijk via de nieren wordt uitgescheiden, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Rivaroxaban zelf kan een vermindering van de nierfunctie uitlokken. Rivaroxaban is gecontra-indiceerd bij patiënten met leverlijden dat gepaard gaat met coagulopathie en bloedingsrisico.

Zoals met dabigatran is er met rivaroxaban geen INR-controle of aanpassing van de posologie nodig, maar voorzichtigheid is geboden bij vermindering van de nier- of leverfunctie, en bij gebruik van geneesmiddelen die de plasmaconcentraties van

rivaroxaban kunnen wijzigen. Indien nodig, kan de protrombinetijd (PTT) nuttig zijn om het anticoagulerend effect te evalueren.

Wat bij een tandheelkundige ingreep?

Bij een tandheelkundige of chirurgische ingreep rijst de vraag of de antitrombotische behandeling moet gestopt worden. De voorgestelde aanpak voor dabigatran en rivaroxaban is dezelfde als voor de vitamine K-antagonisten, behalve dat controle van de INR hier niet nuttig is en dat, indien men beslist rivaroxaban of dabigatran te stoppen, dit slechts moet gebeuren 24 uur voor de ingreep (of langer bij uitgesproken nierinsufficiëntie).

- Bij *mineure ingrepen met laag bloedingsrisico* (bv. tandheelkunde of ingreep t.h.v. de huid, cataractheelkunde, endoscopie) mag de behandeling in principe worden voortgezet, en het is vooral belangrijk lokale maatregelen ter preventie en ter behandeling van bloeding te nemen.
- Bij *majeure ingrepen met hoog bloedingsrisico* dient de inname tijdelijk gestaakt te worden (24 uur voor de ingreep, of langer bij uitgesproken nierinsufficiëntie). Het is dan de vraag of een substitutiebehandeling dient gestart te worden.
 - Bij hoog risico van trombo-embolie wordt tijdelijk een heparine met laag moleculair gewicht gegeven. Dit is het geval bij mechanische mitralis-, tricuspidalis- of longklepprothese; mechanische aortaklepprothese + voorkamerfibrillatie; mitralisvalvulopathie + voorkamerfibrillatie; antecedenten van hartembolie of systemische embolie; recente (< 3 maanden) diepe veneuze trombose; perifere bypassope-

ratie met antecedenten van trombose; trombofilie ten gevolge van o.a. factor V Leiden-mutatie.

- Bij patiënten met een laag risico van trombo-embolie is meestal geen tijdelijke overschakeling naar heparine vereist.

Wat bij een bloeding?

Er bestaat geen specifiek antidotum tegen deze nieuwere producten: noch vitamine K

(dat gebruikt wordt als antidoot bij problemen met een vitamine K-antagonist), noch de heparine-antidoot protamine, hebben hier een effect. Bij een tandheelkundige ingreep, maar ook bij andere ingrepen, zijn vooral de lokale maatregelen ter preventie en ter behandeling van bloeding van groot belang. Bij niet te verhelpen ernstige bloeding kunnen vers plasma of concentraten van stollingsfactoren nodig zijn.

LINK NAAR DE BIJSLUITERS VOOR HET PUBLIEK VIA DE WEBSITE VAN HET BCFI

Ook de bijsluiters voor het publiek (patiëntenbijsluiters) kunnen vanaf heden op de website van het BCFI worden geraadpleegd, door aanklikken van het symbool 'kleine blauwe gelule' ter hoogte van de verpakking bij de specialiteiten, net vóór het euroteken en na het symbool 'grote blauwe gelule' die naar de Samenvatting van de Kenmerken van het Pro-

duct (SKP, de vroegere wetenschappelijke bijsluiter) verwijst. Deze service kwam tot stand door een samenwerking met het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG). De patiëntenbijsluiters en de SKP's zijn beschikbaar op onze website voor zover ze ook op de website van het FAGG beschikbaar zijn.

KENT U 'FOLIA EXPRESS'?

Wenst u verwittigd te worden wanneer er op onze website een nieuw bericht verschijnt in de rubriek 'Goed om te weten' en wanneer een nieuw nummer van de Folia of de maandelijkse update van het Repertorium te raadplegen is? Schrijf u dan gra-

tis in op onze website www.bcfi.be door bovenaan links op de homepage te klikken op 'Inschrijving voor Folia Express'. **Let op: gelieve veranderingen van e-mailadres spontaan te melden via het e-mailadres administratie@bcfi.be**

ORIGINELE SPECIALITEIT OF GENERISCHE SPECIALITEIT: WELKE FACTOREN SPELEN BIJ DE KEUZE EEN ROL?

Naar aanleiding van de nieuwe regels inzake terugbetaling voor antibiotica en antimycotica en voor geneesmiddelen die zijn voorgeschreven op stofnaam, wordt in dit artikel aandacht besteed aan de factoren die een rol kunnen spelen wanneer voor eenzelfde actief bestanddeel kan gekozen worden uit meerdere specialiteiten (originele specialiteiten en/of generische specialiteiten). Eerst wordt besproken in hoeverre de eisen bij de registratie voor generische specialiteiten dezelfde zijn als voor originele specialiteiten. Daarna wordt ingegaan op de mogelijke verschillen tussen originele specialiteiten en generische specialiteiten, met bijzondere aandacht voor de hulpstoffen. De conclusie i.v.m. de hulpstoffen is dat hun aanwezigheid zelden een rol speelt bij de keuze van een geneesmiddel en dat, als dit toch het geval is, dit evengoed geldt voor originele als voor generische specialiteiten.

De nieuwe regelgeving omtrent geneesmiddelen voorgeschreven op stofnaam (sinds 1 april 2012) en omtrent specialiteiten op basis van antibiotica of antimycotica (sinds 1 mei 2012) houdt in dat deze geneesmiddelen slechts terugbetaald worden als de apotheker een van de specialiteiten aflevert die door het RIZIV als 'goedkoopste' zijn aangeduid, tenzij de arts een door het RIZIV aanvaarde uitzondering op het voorschrift vermeldt. Meer uitleg op de website van het RIZIV via www.riziv.fgov.be/drug/nl/drugs/general-information/prescription/index.htm. Op de website van het BCFI zijn de 'goedkoopste' geneesmiddelen o.a. terug te vinden in de prijsvergelijkingstabellen (zie artikel 'Visualisatie van de 'goedkoopste' geneesmiddelen' in de prijsvergelijkingstabellen op de BCFI-website'). In dit artikel wensen we aandacht te besteden aan factoren die een rol kunnen spelen bij de keuze wanneer er, zoals voor vele actieve bestanddelen, meerdere specialiteiten met dezelfde sterkte en dezelfde farmaceutische vorm bestaan; het kan daarbij gaan om originele specialiteiten en/of generische specialiteiten.

De eisen bij de registratie van originele specialiteiten en generische specialiteiten

- Voor alle specialiteiten gelden voor de productie dezelfde kwaliteitseisen. De producent moet een analytisch dossier indienen, met bespreking van o.a. het productieproces en de controle van de kwaliteit van het geneesmiddel (o.a. stabiliteit, zuiverheid). De fabrikant mag enkel geneesmiddelen produceren indien hij over een GMP (*Good Manufacturing Practice*)-certificaat beschikt.

- Originele specialiteiten wordt geregistreerd op basis van een volledig registratiedossier, met inbegrip van de resultaten van *klinische studies* over doeltreffendheid en veiligheid. Een generiek kan, na verlopen van het patent van de originele specialiteit, op de markt gebracht worden zonder dat de klinische studies moeten worden herhaald. Dit kan enkel op voorwaarde dat de generiek en de originele specialiteit 'essentieel gelijkwaardig' zijn. Essentieel gelijkwaardige geneesmiddelen hebben dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan actief bestanddeel of actieve bestanddelen, dezelfde farmaceutische vorm en hun **bio-equivalentie** met een re-

ferentieproduct werd aangetoond (het referentieproduct is de originele specialiteit ten opzichte waarvan de generiek zich positioneert). Bio-equivalentie betekent dat de mate en snelheid waarmee het geneesmiddel in zijn actieve vorm in het bloed terechtkomt na toediening van dezelfde dosis, vergelijkbaar zijn. Aantonen van de bio-equivalentie gebeurt op basis van plasmaconcentratietijdsprofielen waarin de mate en snelheid van resorptie van het test- en het referentiegeneesmiddel vergeleken worden bij een aantal gezonde proefpersonen. Wanneer twee geneesmiddelen bio-equivalent zijn, m.a.w. wanneer hun plasmaconcentratie-tijdsprofiel gelijkwaardig is, zijn ze in principe therapeutisch equivalent en kan men aannemen dat de doeltreffendheid en veiligheid identiek zijn. Voor details over hoe bio-equivalentie wordt nagegaan verwijzen we naar de Folia van februari 2010.

- Vergunninghouders van zowel generische specialiteiten als van originele specialiteiten moeten beschikken over een *geneesmiddelenbewakingssysteem* dat hun toelaat ongewenste effecten van geneesmiddelen te verzamelen en te beoordelen, en maatregelen te nemen om de risico's te beperken.

De verschillen tussen generische specialiteiten en originele specialiteiten

- Generieken zijn in principe *goedkoper* dan originele specialiteiten. Inderdaad, op het ogenblik van de aanvaarding tot terugbetaling moet een generisch geneesmiddel minstens 30% goedkoper zijn dan het referentieproduct. De prijzen kunnen wel in de loop van de tijd wijzigen, en het is daarom mogelijk dat de originele specialiteit even goedkoop is als, of zelfs goedkoper dan de generiek.
- De generiek kan verschillen van de originele specialiteit qua *kleur, vorm, geur, smaak,*

grootte van de farmaceutische vorm en qua verpakking.

- Actieve bestanddelen kunnen voorkomen onder verschillende zoutvormen, bv. natriumdiclofenac en kaliumdiclofenac. Over het algemeen zijn de oplosbaarheid, de stabiliteit en de toxiciteit van de verschillende zouten van eenzelfde actief bestanddeel gelijkwaardig. Generieken kunnen een andere zoutvorm hebben dan het referentieproduct, maar dit stelt geen probleem voor onderlinge substitutie gezien hun bio-equivalentie werd aangetoond.
- Er wordt in discussies over generieken vaak de nadruk gelegd op het feit dat de *hulpstoffen* in de generische specialiteit kunnen verschillen van deze in de originele specialiteit. Zijn deze verschillen belangrijk ?

De hulpstoffen in specialiteiten

De aanwezigheid van hulpstoffen wordt vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP, de vroegere wetenschappelijke bijsluiters). Vermelding van de hoeveelheid van de hulpstoffen is niet verplicht, wat problematisch kan zijn. Hulpstoffen waarvan bekend is dat ze problemen kunnen stellen, worden aangeduid met de term 'hulpstoffen met erkende werking'. Dergelijke hulpstoffen kan men even goed aantreffen in originele als in generische specialiteiten.

- Bij de meeste patiënten stelt de aanwezigheid van hulpstoffen geen probleem, en is het niet nodig dit na te gaan bij voorschrijven of afleveren.
- Bij sommige patiënten kunnen bepaalde hulpstoffen wel problemen stellen, maar het is moeilijk in te schatten hoe frequent of ernstig deze problemen zijn: de gegevens daarover zijn vooral gebaseerd op casuïstiek. Daarenboven is bij het optreden van allergi-

sche reacties of andere ongewenste effecten na inname van een geneesmiddel, slechts zelden bekend of het actieve bestanddeel dan wel een of andere hulpstof de oorzaak was.

- De 'hulpstoffen met erkende werking' (met de toedieningsweg en de drempelwaarde vanaf dewelke effecten mogelijk zijn, en met uitleg over de risicogroepen) zijn gedefinieerd in het richtsnoer van de Europese Commissie 'Excipients in the label and package leaflet of medicinal product for human use' (juli 2003, te raadplegen via http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/productinfo/3bc7a_200307en.pdf).

- Hulpstoffen die *allergische reacties* kunnen uitlokken, zoals bepaalde kleurstoffen (vooral de azokleurstoffen zoals tartrazine), kunnen reeds problemen geven bij zeer kleine hoeveelheden. Voor de zeldzame patiënten met antecedenten van allergie op deze middelen dient de aanwezigheid van dergelijke allergiserende hulpstoffen nagegaan te worden. Men schat dat ongeveer 2 tot 3% van de patiënten met overgevoeligheid aan acetylsalicylzuur, ook overgevoelig zijn aan tartrazine, en waarschijnlijk geldt dit ook voor de andere azokleurstoffen.

- Voor *lactose* neemt men aan dat de kleine hoeveelheden aanwezig in geneesmiddelen, geen problemen stellen bij de meeste lactose-intolerante personen. Bij personen met uitgesproken lactose-intolerantie kan dit wel problemen geven.

- De hoeveelheid *natrium* varieert sterk van specialiteit tot specialiteit, en is vooral substantieel bij bruispreparaten. Een voorbeeld: volgens de SKP's bevatten Perdolan® 500 mg bruistabletten per tablet 144 mg natrium (overeenkomend met 366 mg natriumchloride), en Dafalgan® 500 mg bruistabletten per tablet 412,4 mg natrium

(overeenkomend met 1 g natriumchloride). Bij patiënten op streng zoutarm dieet moet hier rekening mee gehouden worden.

- De hoeveelheid *suiker* (o.a. glucose, fructose, sucrose) stelt voor de meeste preparaten geen probleem, tenzij voor siropen. Bij diabetici is het soms nuttig hiermee rekening te houden.

Overschakelen van de ene specialiteit naar de andere

In vroegere artikelen hebben wij er reeds op gewezen dat overschakelen (van een originele specialiteit naar een generische specialiteit of omgekeerd, tussen generieken onderling of tussen originele specialiteiten onderling) bijna nooit problemen geeft.

- Zomaar overschakelen gebeurt beter niet voor geneesmiddelen met een nauwe therapeutische-toxische marge. Als men toch overschakelt, dient dit voorzichtig te gebeuren en moet de patiënt van nabij worden gevolgd om eventuele problemen tijdig te herkennen [zie Folia februari 2006 en februari 2010].

- Bij overschakelen kan de voorkeur van de patiënt een rol spelen in de keuze. Factoren zoals bv. geur en smaak, of grootte van de tabletten, kunnen van belang zijn voor de patiënt, en zo uiteindelijk de therapietrouw beïnvloeden.

- Vooral bij oudere patiënten en bij patiënten onder polymedicatie kan verwarring tussen verschillende specialiteiten met hetzelfde actief bestanddeel optreden en zal men bij chronische medicatie best zoveel mogelijk dezelfde specialiteit laten verder nemen. Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking ontvangt soms meldingen van ongewenste effecten doordat de patiënt eenzelfde actief bestanddeel neemt onder verschillende benamingen. Dit verhoogt vanzelfsprekend het risico van ongewenste effecten: duidelijke communicatie naar de patiënt toe is dan ook belangrijk.

NIEUWIGHEDEN 2006: STAND VAN ZAKEN 5 JAAR LATER

In de 'Recente informatie' in de Folia en in de rubriek 'Goed om te weten' op onze website wordt elke maand informatie gegeven over de nieuwe actieve bestanddelen die zijn gecommmercialiseerd. Op dat ogenblik zijn er echter dikwijls onvoldoende gegevens om de plaats van deze nieuwe actieve bestanddelen in het therapeutisch arsenaal te bepalen, en hun profiel van ongewenste effecten is dikwijls nog te weinig bekend. In de klassieke Folia van januari 2012 werd getracht, 5 jaar na hun commercialisering, de stand van zaken te geven voor een aantal nieuwigheden die in 2006 beschikbaar kwa-

men: atomoxetine (Strattera®), brivudine (Zerpex®, Zonavir®), glucosamine (Dolenio®, Donacom®, Glucosamine Pharma Nord®), omalizumab (Xolair®), oxycodon (OxyContin®, OxyNorm®), rasagiline (Azilect®), tolcapon (Tasmar®), het vaccin tegen rotavirus Rotarix®, het vaccin tegen papillomavirus Gardasil®, en varenicline (Champix®).

Voor oxycodon bijvoorbeeld, een semisynthetisch morfinederivaat, was de boodschap dat het geen meerwaarde biedt t.o.v. morfine in termen van doeltreffendheid of ongewenste effecten bij de behandeling van pijn.

Flash

- In de *Archives of Internal Medicine* [2011;171:1100-7 (doi:10.1001/archinternmed.2011.241)] werd recent een artikel gepubliceerd over de STEPS-studie, uitgevoerd met de specialiteit Neurontin® (op basis van gabapentine) bij epilepsie. De auteurs van dit artikel concluderen dat de STEPS-studie een **seeding trial** was. In een *invited commentary* in hetzelfde tijdschrift [2011;171:1107-8 (doi:10.1001/archinternmed.2011.232)] wordt de algemene problematiek van *seeding trials* besproken. Daarin wordt een *seeding trial* gedefinieerd als 'de studie van een recent vergund geneesmiddel of device waar het primair objectief niet is een belangrijke wetenschappelijke vraag te beantwoorden, maar wel dit nieuwe product te introduceren en klinici aan te zetten dit te gebruiken'. *Seeding trials* moeten duidelijk onderscheiden worden van bona fide Fase IV-studies voor het bestuderen van de waarde ('effectiveness') van het

geneesmiddel in de dagdagelijkse praktijk, dus na commercialisering. Dergelijke Fase IV-studies zijn absoluut nodig, zeker om zeldzamere ongewenste effecten of effecten optredend na lang gebruik te detecteren, maar ook om het product qua doeltreffendheid beter te positioneren. Het is belangrijk dat patiënten aangemoedigd worden deel te nemen aan klinische studies, o.a. Fase IV-studies, maar dergelijke studies moeten methodologisch correct zijn, en de gestelde vraag moet relevant zijn. Het is belangrijk dat klinici en commissies voor medische ethiek de patiënten beschermen tegen deelname aan *seeding trials*. In de nieuwe Europese wetgeving inzake geneesmiddelenbewaking die in 2012 in voege treedt, is een strikter toezicht door de autoriteiten op het plannen en uitvoeren van observati-
onele ('non-interventional') veiligheidsstudies voorzien.

BELANGRIJKE VERANDERINGEN IN DE EDITIE 2012 VAN HET GECOMMENTARIEERD GENEESMIDDELENREPERTORIUM

De nieuwe editie van het Gecomentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (2012) wordt binnenkort verspreid. De gedrukte versie bevat de specialiteiten beschikbaar in België op 1 januari 2012. De elektronische versie van het Repertorium op onze website (www.bcfi.be) is aangepast aan de gedrukte versie 2012, maar met de beschikbare specialiteiten bijgewerkt.

- Zoals elk jaar werden de **inleidende teksten** van de verschillende hoofdstukken geüpdatet, mede dankzij de hulp van talrijke experts. Met deze inleidende teksten wordt getracht de geneesmiddelen te situeren, met hun voor- en nadelen. Ze geven de *state of the art* weer op farmacotherapeutisch vlak, zonder in te gaan op alle mogelijke details. Dit geldt bijvoorbeeld voor de ongewenste effecten, waarvan de frequentie en de ernst doorwegen in de beslissing om ze al dan niet in het Repertorium te vermelden. Ook voor de informatie rond interacties en rond het gebruik tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding (zie hieronder), is het selecteren van de klinisch relevante informatie niet altijd gemakkelijk, temeer daar de gezaghebbende bronnen daarover niet altijd unaniem zijn.

- I.v.m. de **Inleiding** van het Repertorium zijn er volgende veranderingen.

- De Inleiding is duidelijker gestructureerd, met genummerde (sub)hoofdstukken. Dit maakt dat de verwijzingen vanuit de hoofdstukken van het Repertorium naar de Inleiding meer gericht zijn.
- De CYP-interactietabellen zijn geüpdatet volgens een geijkte methodologie, beschreven in hoofdstuk Inl.2. De overzichtstabel

Ic van de editie 2011 waarin alle interacties vermeld in het Repertorium werden samengevat, werd weggelaten.

- De rubrieken '**Zwangerschap en borstvoeding**' zijn in het ganze Repertorium met extra aandacht nagekeken. Het standaardwerk *Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk* (Briggs et al., 9de editie, 2011) werd als primaire bron genomen.

- De **antidepressiva** (hoofdstuk 10.3.) worden nu ingedeeld in functie van hun chemische structuur en hun werkingsmechanisme. De selectiviteit van het werkingsmechanisme is echter nooit volledig, en het is niet altijd duidelijk in hoeverre de verschillen in werkingsmechanisme leiden tot klinisch relevante voor- of nadelen.

- De **nuttige adressen**, alsook de **handboeken, tijdschriften en websites** i.v.m. geneesmiddelen zijn gebundeld in een bijlage op het einde van het Repertorium.

- **Inhoudelijke opmerkingen of suggesties** in verband met het Repertorium kunnen steeds gestuurd worden naar redactie@bcfi.be. Opmerkingen in verband met de **specialiteiten** kunnen gestuurd worden naar specialiteiten@bcfi.be. Opmerkingen kunnen ook per post gestuurd worden naar BCFI, p/a Campus Heymans, Blok B, 1ste verdieping, De Pintelaan 185, 9000 Gent.

- **Hoe een exemplaar van het Repertorium editie 2012 verkrijgen?**

- Personen die de publicaties van het BCFI op regelmatige basis ontvangen, zullen in de loop van de maand juli of augustus automatisch een exemplaar van het Repertorium ontvangen.

- Personen die onze publicaties niet ontvangen en die werkzaam zijn in de gezondheidssector, kunnen een exemplaar van het Repertorium aanvragen via e-mail: administratie@bcfi.be
- Maximaal 4 exemplaren zullen met de post verzonden worden; bestellingen

van meer dan 4 exemplaren moeten na afspraak afgehaald worden op volgend adres: BCFI, p.a. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), Eurostation, blok II, 8ste verdieping, Victor Hortaplein 40, bus 40, 1060 Brussel.

VISUALISATIE VAN 'GOEDKOOPSTE GENEESMIDDELEN' IN DE PRIJSVERGELIJKINGSTABELLEN OP DE BCFI-WEBSITE

Er zijn enkele aanpassingen aan de BCFI-website gebeurd naar aanleiding van de administratieve beslissingen rond 'voorschrijven op stofnaam'.

In de prijsvergelijkingstabellen, te bereiken door te klikken op het euroteken naast elke verpakking, krijgt men een overzicht van specialiteiten met dezelfde actieve bestanddelen aan dezelfde sterkte (bijvoorbeeld amoxicilline 500 mg oraal). Deze specialiteiten zijn gerangschikt van goedkoopst naar duurst, volgens het remgeld per eenheid (per tablet bijvoorbeeld). Er is ook aangegeven welke geneesmiddelen binnen elke groep behoren tot de categorie 'goedkope geneesmiddelen' (symbool \ominus , groen op onze website).

Sinds 1 april 2012 zijn een aantal nieuwe regelingen voor het 'voorschrift op stofnaam' van toepassing [zie www.riziv.fgov.be/drug/nl/drugs/general-information/prescription/index.htm]. Er werd een nieuwe categorie 'goedkoopst' bepaald door het RIZIV, voor specialiteiten die aan de voorwaarden voldoen (zie bovenstaande link). De criteria die gebruikt worden om het statuut 'goedkoopst geneesmiddel' toe te kennen zijn anders dan deze van 'goedkoop': vooral het feit dat 'goedkoopst' wordt bekeken per beschikbare verpakkingsgrootte, geeft verschillen.

- In de prijsvergelijkingstabellen op de BCFI-website worden de specialiteiten die door het RIZIV als 'goedkoopste' zijn aangeduid, weergegeven op een lichtgroene achtergrond. Het statuut 'goedkoopste geneesmiddel' kan toegekend zijn aan geneesmiddelen die het statuut 'goedkoop' (symbool \ominus op onze website) hebben, maar omdat er per verpakking minstens 2 mogelijke keuzes moeten zijn, kan soms aan geneesmiddelen die niet als 'goedkoop' worden beschouwd (symbool $\underline{\circ}$ of \circ , oranje resp. blauw op onze website) ook het statuut 'goedkoopst geneesmiddel' gegeven worden; een voorbeeld is te vinden in de prijsvergelijkingstabel van rosuvastatine.
- De specialiteiten met symbool \ominus die niet het statuut van 'goedkoopste geneesmiddel' hebben, worden weergegeven op een grijze achtergrond; een voorbeeld is te vinden in de prijsvergelijkingstabel van simvastatine.
- De specialiteiten met symbool $\underline{\circ}$ of \circ die niet het statuut 'goedkoopste geneesmiddel' hebben, evenals de niet-terugbetaalde geneesmiddelen worden weergegeven op een witte achtergrond.

