

Problemen bij substitutie

Regelmatig ontvangt Lareb meldingen van klachten die optreden bij substitutie. Hieronder een kort overzicht van aandachtspunten bij substitutie.

Bij substitutie is het van belang te weten in hoeverre het nieuwe geneesmiddel verschilt van het oude.

Er zijn 4 situaties denkbaar:

1. Het nieuwe product is identiek aan het gesubstitueerde product.
2. Het nieuwe product is een parallel geïmporteerd product
3. Het nieuwe product heeft dezelfde stofnaam en is bioequivalent aan het gesubstitueerde product
4. Het nieuwe product heeft wel dezelfde stofnaam maar is niet bioequivalent aan het gesubstitueerde product

1 Het nieuwe product is identiek aan het specialité.

Producten die identiek zijn aan een specialité zijn te herkennen aan hun RVG nummer. Ze zijn ook wel bekend als “afgeleide registraties”. Ze hebben een samengesteld RVG-nummer, met een = teken ertussen, het tweede nummer is het nummer van het oorspronkelijke specialité. Niet alleen een specialité, maar ook een generiek product kan als referentieproduct gebruikt worden. Het nieuwe product en het gesubstitueerde product hebben dezelfde samenstelling, bereiding en controle methodieken. Ze worden ingekocht bij de fabrikant van het referentie product. De officiële productinformatie [1] is een exacte kopie van het product dat ná het = teken wordt genoemd. Het enige dat kan verschillen is de lay-out van de patiëntbijsluiter (dit moet tekstueel wel een kopie zijn van het origineel), de lay-out van de verpakking en de handelsnaam van het geneesmiddel. De mogelijkheid om nieuwe identieken aan te melden is per 1 januari 2003 geëindigd. Identieken die vóór deze datum geregistreerd zijn mogen wel in de handel blijven.

Problemen die zich voordoen bij omzettingen naar een identiek product kunnen niet farmacologisch worden verklaard en moeten worden geduid als psychologisch van aard.

Sommige patiënten blijken meer risico te hebben op het ontwikkelen van dergelijke bijwerkingen, namelijk mensen die bijwerkingen verwachten; mensen die eerder bijwerkingen hebben ondervonden van andere geneesmiddelen; mensen met angst en/of depressie. De situatie en omstandigheden waarin geneesmiddelen worden voorgeschreven (relatie arts-patiënt, publieke opinie over geneesmiddel) spelen ook een rol [2].

Een verandering van samenstelling van een geneesmiddel kan psychologische effecten hebben op de patiënt. Veranderingen van de verpakking kunnen voor een toename van het aantal gemelde bijwerkingen zorgen [3]. Ook na introductie van nieuwe geneesmiddelen én na introductie van nieuwe toedieningsvormen kan een stijging van het aantal meldingen van bijwerkingen gezien worden [4]. Verhoogde alertheid van voorschrijvers maar ook media aandacht kunnen hierbij een rol spelen.

Referenties:

1 CBG Geneesmiddeleninformatiebank. URL: <http://www.cbg-meb.nl/nl/prodinfo/index.htm>

2 Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Nonspecific medication Side Effects and the Nocebo Phenomenon. JAMA 2002;287(5):622-7.

3 de Craen AJ, Roos PJ, Leonard d, V, Kleijnen J. Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness. BMJ 1996;313(7072):1624-6.

4 Weber JCP. Epidemiology of adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. Inflammation research. Advances in inflammation Research 1984;6:1-7.

2 Het nieuwe product is een parallel geïmporteerd product

Binnen de Europese Unie is vrijhandel van goederen en ook van geneesmiddelen. In Europa zijn specialité producten die vanaf 1998 geregistreerd zijn, per definitie gelijk. Sinds 1998 is namelijk de Europese 'Wederzijdse Erkenning Procedure' voor nieuwe registratie-aanvragen verplicht. Deze registratie-procedure leidt tot geharmoniseerde registratiedossiers (en dus ook tot identieke samenstelling van het geneesmiddel) in de Europese Lidstaten. Geneesmiddelen die vóór deze datum zijn geregistreerd hoeven niet noodzakelijkerwijs gelijk te zijn. Dit kan consequenties hebben bij omzetting van een Nederlands specialité naar een parallel geïmporteerd specialité.

Parallel geïmporteerde geneesmiddelen zijn te herkennen aan hun RVG nummer. Ze hebben een samengesteld RVG-nummer met twee schuine strepen // ertussen; het tweede nummer is het nummer van het oorspronkelijk in Nederland geregistreerde specialité .

Ze zijn mogelijk in een andere fabriek van de multinationale specialité firma gemaakt. De verpakking is goed te herkennen: het is de originele buitenlandstalige verpakking, waarop de parallelimporteur alleen een klein etiketje met de minimaal vereiste informatie in het Nederlands heeft geplakt. Het product kan verschillen van het oorspronkelijke Nederlandse specialité voor wat betreft hulpstoffen, kleur, vorm of afmeting [1]. De officiële productinformatie [2] is een exacte kopie van het product dat ná het // teken wordt genoemd (dus de Nederlandse indicaties gelden, niet de indicaties in het land van herkomst; een eventueel afwijkende hulpstof staat niet correct vermeld). De buitenlandse patiëntenbijsluiters wordt door de parallelimporteur verwijderd en vervangen door een door hem zelf geschreven Nederlandstalige bijsluiters die "gelijkluidend" dient te zijn aan die van het product dat na het // teken wordt genoemd. Deze bijsluitertekst is wel correct wat betreft uiterlijk en hulpstof.

De Nederlandse wet [3] heeft een aantal eisen vast gelegd waaraan een parallel geïmporteerd geneesmiddel moet voldoen, namelijk:

- * De fabrikanten moeten dezelfde zijn, of in elk geval aan elkaar gelieerd zijn
- * De farmaceutische vorm moet gelijk zijn aan die van het in Nederland geregistreerde specialité
- * De werkzame stof (en de hoeveelheid ervan) moet gelijk zijn aan die van het in Nederland geregistreerde specialité
- * De hulpstoffen hoeven niet gelijk te zijn, maar beide producten moeten wel bioequivalent zijn [4].

Het CBG voert een beoordeling uit om in te schatten of het verschil in hulpstoffen zodanig groot is dat een verschil in biobeschikbaarheid met het oorspronkelijke Nederlandse product te vrezen is. Hierbij geldt omgekeerde bewijslast, wat wil zeggen dat de parallelimporteur niet hoeft te bewijzen dat beide producten bioequivalent zijn maar dat de Nederlandse registratieautoriteit (CBG) moet bewijzen dat dit niet zo is. Problemen die zich voordoen bij omzettingen naar een parallel geïmporteerd kunnen berusten op eventuele verschillen in de hulpstoffen of op de psychologische effecten van het andere uiterlijk van de formulering en de verpakking.

Hulpstoffen

Hulpstoffen kunnen incidenteel overgevoelighedsreacties of bijvoorbeeld maag-darmklachten veroorzaken. Meestal zal een verandering van hulpstoffen nauwelijks gevolgen hebben; hulpstoffen zijn vaak inert en altijd goedgekeurd voor gebruik in voeding en vaak voorzien van een E-nummer. Ze worden ook op uitgebreide schaal toegepast in de voedingsmiddelen industrie. Er bestaat een mogelijkheid om in de apotheek te laten bewaken op hulpstoffen die bij bepaalde groepen patiënten problemen geven, namelijk bij:

- * aspartaam bij patiënten met fenylylketonurie (PKU)
 - * tarwezetmeel of gluten bij patiënten met coeliakie
 - * glucose, saccharose, fructose, galactose, xylitol of honing bij patiënten met diabetes mellitus
- Bij lactose-intolerantie kan zonder problemen een geneesmiddel met lactose worden gegeven; de hoeveelheid lactose is te klein om klachten te veroorzaken[5, 6].

Psychologische effecten

Sommige patiënten blijken meer risico te hebben op het ontwikkelen van bijwerkingen die van psychologische aard zijn, namelijk mensen die bijwerkingen verwachten; mensen die eerder bijwerkingen hebben ondervonden van andere geneesmiddelen; mensen met angst en/of depressie. De situatie en omstandigheden waarin geneesmiddelen worden voorgeschreven (relatie arts-patiënt, publieke opinie over geneesmiddel) spelen ook een rol [7]

Een verandering van samenstelling van een geneesmiddel kan psychologische effecten hebben op de patiënt. Een ander uiterlijk, een andere kleur of vorm maar ook veranderingen van de verpakking kunnen voor een toename van het aantal gemelde bijwerkingen zorgen [8]. Ook na introductie van nieuwe geneesmiddelen én na introductie van nieuwe toedieningsvormen kan een stijging van het aantal meldingen van bijwerkingen worden gezien [9]. Verhoogde alertheid van voorschrijvers maar ook media aandacht kunnen hierbij een rol spelen.

Referenties:

- 1 Procedure for notifications of parallel distribution of centrally authorised medicinal products. EMEA-H-30313-98-rev 1. 1999. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/parallel/3031398en.pdf>
- 2 CBG Geneesmiddeleninformatiebank. URL: <http://www.cbg-meb.nl/nl/prodinfo/index.htm>
- 3 Artikel 23 Besluit Registratie Geneesmiddelen (BRG), Wet op de Geneesmiddelvoorziening (WOG)
- 4 Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98. 26-7-2001. URL: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/140198en.pdf>
- 5 WINAP dossier Substitutie, Kombirom 2004
- 6 de Vries S, Schaafsma E. Lactose in farmaca geeft geen problemen. Lactose-intolerantie en geneesmiddelen. Pharm weekbl 1998;133(16):650
- 7 Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Nonspecific Medication Side Effects and the Nocebo Phenomenon. JAMA 2002;287(5):622-7.
- 8 de Craen AJ, Roos PJ, Leonard d, V, Kleijnen J. Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness. BMJ 1996;313(7072):1624-6.
- 9 Weber JCP. Epidemiology of adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. Inflammation research. Advances in inflammation Research 1984;6:1-7.

3 Het nieuwe product heeft de zelfde stofnaam en is bioequivalent aan het gesubstitueerde product

Generieke producten hebben (meestal) een enkel RVG nummer wat niet gelijk is aan het RVG nummer van het originele specialité. Wat het originele specialité is, kan niet worden nagegaan, tenzij er maar één specialité op de markt is (geweest). Voordat generieke geneesmiddelen worden geregistreerd, moet bewezen worden dat ze bioequivalent zijn met het specialité (d.w.z. dat ze binnen bepaalde grenzen dezelfde C_{max} en AUC hebben) [1]. Alleen generieke producten die na 1985 zijn geregistreerd, zijn getoetst op bioequivalentie.

Van specialités met een vertraagde afgifte systeem zijn ook generieken verkrijgbaar, waarbij ook weer van bioequivalentie sprake moet zijn. De farmaceutische techniek waarmee bioequivalentie wordt gerealiseerd hoeft echter niet identiek te zijn aan de farmaceutische techniek van het specialité.

Generieke producten kunnen verschillen van het originele specialité wat betreft hulpstof, zoutvorm, uiterlijk en verpakking. De officiële productinformatie [2] van het generiek is in grote lijnen gelijk aan de productinformatie van het specialité; de eventueel andere hulpstoffen en zoutvormen staan in de officiële productinformatie vermeld.

Problemen bij omzetting van specialité naar generiek kunnen zelden goed worden verklaard door de toegestane verschillen tussen specialité en generiek; waarschijnlijk spelen psychologische effecten bij de omzetting een belangrijke rol.

Hulpstoffen

Hulpstoffen kunnen incidenteel overgevoeligheidsreacties of bijvoorbeeld maag-darmklachten veroorzaken. Meestal zal een verandering van hulpstoffen nauwelijks gevolgen hebben; hulpstoffen zijn vaak inert en altijd goedgekeurd voor gebruik in voeding en vaak voorzien van een E-nummer. Ze worden ook op uitgebreide schaal toegepast in de voedingsmiddelen industrie. Er bestaat een mogelijkheid om in de apotheek te laten bewaken op hulpstoffen die bij bepaalde groepen patiënten problemen geven, namelijk bij:

* aspartaam bij patiënten met fenylketonurie (PKU)

* tarwezetmeel of gluten bij patiënten met coeliakie

* glucose, saccharose, fructose, galactose, xylitol of honing bij patiënten met diabetes mellitus

Bij lactose-intolerantie kan zonder problemen een geneesmiddel met lactose worden gegeven; de hoeveelheid lactose is te klein om klachten te veroorzaken[3, 4].

Zoutvormen

Verschillende zoutvormen van een geneesmiddel kunnen theoretisch een andere oplosbaarheid en absorptiesnelheid hebben. Deze generieke producten moeten echter ook aan de Europese eisen voor bioequivalentie voldoen. De verschillen in oplosbaarheid en absorptiesnelheid zullen dus beperkt zijn, omdat het product anders niet aan de eisen voor bioequivalentie zou voldoen en niet geregistreerd zou zijn.

Bioequivalentie

Geringe verschillen in biologische beschikbaarheid, tussen het specialité en het generieke product, zijn toegestaan volgens Europese richtlijnen. De biologische beschikbaarheid van het generieke product moet binnen het 90% betrouwbaarheidsinterval van het specialité liggen, waarbij het niet uitmaakt of sprake is van capsules of tabletten. Dit houdt concreet in dat een generiek product bioequivalent is als de mate van absorptie (AUC) en de snelheid van absorptie (C_{max}) 80-125% van het gemiddelde van het specialité zijn. Is er sprake van een nauwe therapeutische breedte dan kunnen de eisen strenger zijn [1, 5]

Psychologische effecten

Sommige patiënten blijken meer risico te hebben op het ontwikkelen van bijwerkingen die psychologisch van aard zijn, namelijk mensen die bijwerkingen verwachten; mensen die eerder bijwerkingen hebben ondervonden van andere geneesmiddelen; mensen met angst en/of depressie. De situatie en omstandigheden waarin geneesmiddelen worden voorgeschreven (relatie arts-patiënt, publieke opinie over geneesmiddel) spelen ook een rol [6]

Een verandering van samenstelling van een geneesmiddel kan psychologische effecten hebben op de patiënt. Een ander uiterlijk, een andere kleur of vorm maar ook veranderingen van de verpakking kunnen voor een toename van het aantal gemelde bijwerkingen zorgen[7]. Ook na introductie van nieuwe geneesmiddelen én na introductie van nieuwe toedieningsvormen kan een stijging van het aantal meldingen van bijwerkingen worden gezien [8]. Verhoogde alertheid van voorschrijvers maar ook media aandacht kunnen hierbij een rol spelen.

Referenties

1 Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98. 26-7-2001. URL: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/140198en.pdf>

2 CBG Geneesmiddeleninformatiebank. URL: <http://www.cbg-meb.nl/nl/prodinfo/index.htm>

3 WINAP dossier Substitutie, Kombirom 2004

4 de Vries S, Schaafsma E. Lactose in farmaca geeft geen problemen. Lactose-intolerantie en geneesmiddelen. Pharm weekbl 1998;133(16):650

5 Olling M, Lekkerkerker JFF, Graeff PA. Generiek is nagenoeg identiek. Medisch contact 2002;57:1411-3

6 Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Nonspecific Medication Side Effects and the Nocebo Phenomenon. JAMA 2002;287(5):622-7.

7 de Craen AJ, Roos PJ, Leonard d, V, Kleijnen J. Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness. BMJ 1996;313(7072):1624-6.

8 Weber JCP. Epidemiology of adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. Inflammation research. Advances in inflammation Research 1984;6:1-7.

4 Het nieuwe product heeft wel dezelfde stofnaam maar is niet bioequivalent aan het gesubstitueerde product

Producten die voor 1986 zijn geregistreerd, zijn niet getoetst volgens de huidige criteria van bioequivalentie en zijn dan ook alleen farmaceutisch gelijkwaardig te noemen. Het gaat hierbij om de onderstaande generieken die dus niet bioequivalent zijn met het specialité [1].

Carbamazepine Katwijk

Tabletten: 100 mg RVG 10780; 200 mg RVG 09884

Suspensie: 20mg/ml RVG 09196

Carbamazepine PCH

Tabletten: 200mg RVG 55157

Disopyramide 100 PCH

Capsules: 100 mg, RVG 10244

Lithiumcarbonaat PCH

Tabletten: 200 mg, RVG 52076, 300 mg, RVG 55991 en 400 mg, RVG 55992

Natriumvalproaat (Katwijk)

Maagsapresistente tabletten: 150mg, RVG 55564; 300 mg, RVG 55565; 600 mg, RVG 55566

Drank: 300 mg/5 ml, RVG 55567

Natriumvalproaat PCH

Maagsapresistente tabletten: 300mg, RVG 11139

Vervanging van een specialité met een vertraagde afgifte systeem is niet zonder meer mogelijk. Een generiek geneesmiddel met een vertraagde afgifte systeem en dezelfde actieve substantie kan, maar hoeft niet bioequivalent te zijn met het specialité met een specifiek vertraagde afgifte systeem.

1 WINAP dossier Substitutie, Kombirom 2005

2 Geneesmiddeleninformatiebank <http://www.cbg-meb.nl/nl/prodinfo/index.htm>

Toelichting registratieprocedures

Er zijn drie manieren waarop een geneesmiddel geregistreerd kan zijn in Europa, namelijk centraal Europees, decentraal Europees (de wederzijdse erkenningsprocedure) en nationaal.

Bij de centraal Europees geregistreerde producten is de samenstelling van het geneesmiddel in alle landen van de Europese Unie gelijk, het is immers overal via één en hetzelfde registratiedossier geregistreerd; het registratiedossier is in handen van het Europese geneesmiddelen agentschap. Ook de bijsluiters en etiketten in de verschillende talen zijn exacte vertalingen van elkaar. [1]

Aan de wederzijdse erkenningsprocedure ligt ten grondslag dat het geneesmiddel volgens een nationale procedure ergens binnen de Europese Unie is toegelaten. Volgens de wederzijdse erkenningsprocedure kan de fabrikant erkenning van de handelsvergunning in sommige of alle andere landen van de EU vragen.

Het dossier en de samenstelling van via de wederzijdse erkenningsprocedure geregistreerde producten is gelijk in de betrokken lidstaten, als ware het volgens een centrale procedure geregistreerd.

1. Procedure for notifications of parallel distribution of centrally authorised medicinal products. EMEA-H-30313-98-rev1. 1999. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/paralleel/3031398en.pdf>

Metoprolol

Op de markt zijn twee verschillende specialités, namelijk Selokeen[®] en Lopresor[®]. Deze producten zijn onafhankelijk van elkaar geregistreerd en bovendien hebben de toedieningsvormen met vertraagde afgifte verschillende afgifte systemen (respectievelijk ZOC en OROS) en bevatten ze een andere zoutvorm (succinaat vs fumarate) [1,2]. Als van een generiek bioequivalentie met het ene specialité is aangetoond, hoeft het niet bioequivalent te zijn met het andere specialité.

1 Product informatie Selokeen ZOC. CBG . 18-2-1998. URL: <http://www.cbg-meb.nl/nl/prodinfo/index.htm>

2 Product informatie Lopresor Oros. CBG . 8-8-1990. URL: <http://www.cbg-meb.nl/nl/prodinfo/index.htm>

Paroxetine

Bij de overstap van Seroxat[®] naar het generieke product dient men zicht ervan bewust te zijn dat er twee verschillende zoutvormen van paroxetine in de handel zijn, namelijk paroxetine hydrochloride en paroxetine mesilaat. In de literatuur is een artikel met een tweetal casussen verschenen waarbij problemen werden beschreven bij de overstap van paroxetine hydrochloride naar mesilaat, de andere zoutvorm van paroxetine. Seroxat[®] bevat paroxetine hydrochloride [1]. Tijdens registratieonderzoek is aangetoond dat beide producten bioequivalent zijn en dus zijn de farmacokinetische verschillen tussen beide zoutvormen beperkt [2].

1 Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98. 26-7-2001. URL: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/140198en.pdf>

2 Vergouwen AC, Bakker A. Adverse effects after switching to a different generic form of paroxetine: paroxetine mesylate instead of paroxetine HCl hemihydrate. Ned.Tijdschr.Geneeskd. 2002;146(17):811-2.

Furosemide

In de literatuur is enige discussie geweest over de bioequivalentie van de furosemide generieken met Lasix[®] [1]. Echter bij nader onderzoek bleken deze generieke producten te voldoen aan de huidige bioequivalentie eisen en was er ook geen reden om de eisen voor bioequivalentie aan te scherpen [2]. Een groot gedeelte van het verschil in respons op de furosemide bevattende preparaten blijkt te verklaren door grote intra- en interindividuele variatie bij patiënten. Parameters die de biologische beschikbaarheid beïnvloeden zijn onder andere de inname van voedsel, de nierfunctie, de glucuronidering in de lever, de inname van andere geneesmiddelen (NSAIDs). Vaak is niet goed voorspelbaar hoe deze factoren de biologische beschikbaarheid beïnvloeden.

1 Pronk E. Generiek is niet identiek., kleine verschillen met grote gevolgen. Medisch contact 2001;56:1228-30.
2 Olling M, Lekkerkerker JFF, Graeff PA. Generiek is nagenoeg identiek. Medisch contact 2002;57:1411-3.

Omeprazol

Na de introductie van de generieke vormen van omeprazol heeft Lareb verschillende meldingen ontvangen waarbij problemen bij de omzetting van specialité naar omeprazol generiek werden gemeld. Dit lijkt enigszins op een eerder gesignaleerd fenomeen, wat gezien werd na de introductie van Losec MUPS[®]. In 1997 werden alle patiënten die Losec capsules[®] gebruikten overgezet op Losec MUPS[®]. Lareb zag toen een sterke stijging van het aantal meldingen, met name van gastrointestinale klachten en van verminderde werkzaamheid. Bij analyse bleken er geen redenen te zijn om aan bioequivalentie te twifelen, waarschijnlijk zijn de psychologische effecten van de omzetting de oorzaak [1]. In recent onderzoek naar bioequivalentie, waarbij verschillende generieke varianten omeprazol werden vergeleken met Losec, werden wel verschillen gevonden in oplosbaarheid bij in vitro testen [2].

1 De Graaf L, Fabius MA, Diemont WL, and Puijenbroek EP. The Weber-curve pitfall. Effects of a forced introduction on reporting rates and reported adverse event profiles. Pharmacy World Sci 25(6):260-263
2 Tamassian R, van der Zee PH, Generiek omeprazol heft een andere afgifte dan specialite, Pharm Weekbl 2005: 140(26-27):877-878

Beclomethason aërosol CFK-vrij

Bij een recept voor Beclomethason aërosoloplossing van 50mcg/dosis en 100mcg/dosis zijn er momenteel twee CFK vrije opties: Qvar EFA[®] en de CFK vrije beclomethasonoplossing van Apothecon. Beide vallen onder dezelfde geneesmiddel product code (GPK), maar ze zijn niet identiek. De Apothecon variant is qua dosering, deeltjesgrootte en longdepositie vergelijkbaar met de CFK-houdende aërosolsuspensies (Aerobec, Becotide en Becloforte), die een andere GPK hebben. Qvar EFA heeft een kleinere deeltjesgrootte waardoor een groter deel de longen bereikt. Daarom kan hierbij een factor 2-2,5 lager gedoseerd worden. Beide CFK-vrije producten zijn dus alleen onderling uitwisselbaar na dosisaanpassing [1].

1 Grandia L. Stel, u denkt: "dat is Qvar". pharm.weekbl. 2002;137(48):1717.

Mesalazine bevattende preparaten

Mesalazine is een lokaal werkend middel. Door gebruik te maken van een vertraagde afgiftesysteem wordt ervoor gezorgd dat de tablet pas uiteenvalt in het zieke deel van de darm, zodat mesalazine daar zijn werk kan doen. Bij de verschillende producten die in de handel zijn (Pentasa[®], Salofalk[®], Claversal[®] en Asacol[®]) wordt gebruik gemaakt van verschillende vertraagde afgifte systemen. Dit bepaalt in welk gedeelte van de darm mesalazine vrijkomt [1].

Pentasa[®] bevat microgranules waaruit mesalazine geleidelijk vrijkomt van dunne darm tot colon. Dit proces is pH onafhankelijk. Salofalk[®] en Asacol[®] hebben een pH afhankelijk vertraagde afgifte systeem; Salofalk[®] komt vrij vanaf pH 5,5-6 in het duodenum en jejunum; Asacol[®] vanaf pH 7 in het laatste gedeelte van de dunne darm. Tenslotte zijn er ook nog Sulfasalazine[®] en Olsalazine[®], die beide vrijkomen na omzetting in het bacterierijke colon [2].

Bij registratie van generieke mesalazine producten is gekozen voor het accepteren van bioequivalentie onderzoek ook al is het een lokaal werkzaam middel. De grenzen die gehanteerd worden zijn ruim; het 90% betrouwbaarheidsinterval van de AUC ratio van mesalazine en van de werkzame geacetylerde metaboliet moeten tussen 0.75 en 1.34 van het referentieproduct liggen. Dezelfde eis geldt voor C_{max}. Deze ruime grenzen worden geaccepteerd omdat de inter- en intraindividuele variabiliteit zo groot is bij mesalazine bevattende producten. Niet alleen het vertraagde afgifte systeem bepaalt de biologische beschikbaarheid maar ook de pH in de darm (beïnvloeding door geneesmiddelen!) de passagetijd (diarree), het ziekteproces zelf, de mate van omzetting in het darmlumen en darmwand en de binding aan faeces, interacties met voeding en andere geneesmiddelen [1,3].

Bij registratie van generieke mesalazine producten is het ook mogelijk om naast kinetisch onderzoek scintigrafisch onderzoek te overleggen; met behulp van radioactieve labeling wordt dan bepaald waar in de darm het werkzame bestanddeel vrij komt.

Uit productinformatieteksten op de CBG-website en de RVG nummers is niet af te leiden welk preparaat geregistreerd is op basis van eigen onderzoek en welk preparaat is geregistreerd op basis van bioequivalentieonderzoek. Bovendien is ook niet te herleiden op grond van welk specialité product een generiek preparaat geregistreerd is. In de publicatie van Olling et al wordt hierover duidelijkheid gegeven. In Nederland zijn Salofalk[®] en Asacol[®] geregistreerd op grond van eigen klinisch onderzoek. Claversal[®] heeft dezelfde formulering als Salofalk[®] [1]. Pentasa[®] is geregistreerd op grond van literatuur gegevens en eigen klinisch/kinetisch onderzoek. Pentasa[®] heeft dan ook een andere indicatiestelling dan Salofalk[®] en Asacol[®] [1]. Van de producten die alleen de stofnaam hanteren is Mesalazine Sandoz[®] identiek aan Salofalk[®], Mesalazine Disphar[®] is geregistreerd op basis van bioequivalentie met Pentasa[®]. Mesalazine Dumex EC[®] is geregistreerd op basis van bibliografische gegevens, eigen kinetisch onderzoek en scintigrafisch onderzoek, het heeft derhalve een eigen indicatiestelling. Mesalazine-ratiopharm[®], Mesalazine Gf[®] en Asamax[®] en zijn allen identiek aan Mesalazine Dumex[®] [1].

1 Olling M, Lekkerkerker JFF. Generieke maagsapresistente mesalazineproducten over registratie en uitwisselbaarheid. Pharm weekbl 2002;137(13): 467-469

2 Verzijl JM, van Bodegraven AA. Mesalazine na de eeuwwisseling, nog steeds de aangewezen optie. Pharm weekbl 2002; 137(25):898-903

3 Wiltink EH. Mesalazinepreparaten niet onderling vervangbaar. Pharm weekbl 2001; 136(50):1866

Referenties

- Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Nonspecific Medication Side Effects and the Nocebo Phenomenon. *JAMA* 2002;287(5):622-7
- de Craen AJ, Roos PJ, Leonard d, V, Kleijnen J. Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness. *BMJ* 1996;313(7072):1624-6
- Weber JCP. Epidemiology of adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. Inflammation research. New York.: Raven Press; 1984.
- Procedure for notifications of parallel distribution of centrally authorised medicinal products. EMEA-H-30313-98-rev1. 1999. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/parallel/3031398en.pdf>
- Artikel 23 Besluit Registratie Geneesmiddelen (BRG), Wet op de Geneesmiddelvoorziening (WOG)
- WINAP dossier Substitutie, Kombirom 2004
- de Vries S, Schaafsma E. Lactose in farmaca geeft geen problemen. Lactose-intolerantie en geneesmiddelen. *Pharm weekbl* 1998;133(16):650
- Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98. 26-7-2001. URL: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/140198en.pdf>
- Olling M, Lekkerkerker JFF, Graeff PA. Generiek is nagenoeg identiek. *Medisch contact* 2002;57:1411-3.
- Productinformatie Selokeen ZOC. CBG . 18-2-1998. URL: <http://www.cbg-meb.nl/nl/prodinfo/index.htm>
- Product informatie Lopresor Oros. CBG . 8-8-1990. URL: <http://www.cbg-meb.nl/nl/prodinfo/index.htm>
- Vergouwen AC, Bakker A. [Adverse effects after switching to a different generic form of paroxetine: paroxetine mesylate instead of paroxetine HCl hemihydrate]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2002;146(17):811-2.
- Pronk E. Generiek is niet identiek., kleine verschillen met grote gevolgen. *Medisch contact* 2001; 56:1228-30.
- De Graaf L, Fabius MA, Diemont WL, and Puijenbroek E P The Weber-curve pitfall. Effects of a forced introduction on reporting rates and reported adverse event profiles. *Pharmacy World Sci* 25(6):260-263
- Grandia L. Stel, u denkt: "dat is Qvar". *pharm.weekbl.* 2002;137(48):1717.
- Olling M, Lekkerkerker JFF. Generieke maagsapresistente mesalazineproducten over registratie en uitwisselbaarheid. *Pharm weekbl* 2002;137(13): 467-469
- Verzijl JM, van Bodegraven AA. Mesalazine na de eeuwwisseling, nog steeds de aangewezen optie. *Pharm weekbl* 2002; 137(25):898-903
- Wiltink EH. Mesalazinepreparaten niet onderling vervangbaar. *Pharm weekbl* 2001; 136(50):1866
- Productinformatie. CBG . 2003. URL: <http://www.cbg-meb.nl/nl/prodinfo/index.htm>