



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2022020138

Datum 13 juli 2022
Betreft Advies clustering van combinatiepreparaten en spookclusters in GVS
(deel 3)

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersonen
mw. F. van Heesch
mw. P.K. Cheung

Onze referentie
2022020138

Geachte heer Kuipers,

In uw brief van 12 mei 2020 heeft uw voorganger aan Zorginstituut Nederland gevraagd advies uit te brengen over het clusteren van combinatiepreparaten en de spookclusters in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS; uw referentie 1681288-204715-GMT). Voor deze analyse maakt het Zorginstituut gebruik van de overzichten uit de G-standaard die op uw verzoek door CIBG/Farmatec zijn aangeleverd. Omdat het om een groot aantal geneesmiddelen gaat, zijn we genoodzaakt om ons advies gefaseerd en in delen uit te brengen.

Het eerste deel van ons advies is op 4 mei 2021 aan u uitgebracht (onze referentie 2021012702).¹ Op 13 april 2022 is het tweede deel van deze uitvoeringstoets aan u uitgebracht (onze referentie 2021044712).² Voor de vaste combinatie van coleciferol/calcium heeft het Zorginstituut een apart pakketadvies op 9 mei 2022 aan u uitgebracht.³

In de kamerbrief van 19 april 2022 heeft u aangegeven voornemens te zijn de herberekening van de vergoedingslimieten per 1 januari 2023 door te voeren (modernisering GVS).⁴ Hierop heeft uw ministerie het Zorginstituut gevraagd de bespreking van de resterende combinatiepreparaten naar voren te halen. Met het uitbrengen van dit advies (deel 3) heeft het Zorginstituut de advisering over de clusterindeling van alle combinatiepreparaten, zoals gevraagd in uw brief van 12 mei 2020, afgerond.⁵

Adviezen resterende combinatiepreparaten (deel 3)

In dit advies behandelt het Zorginstituut de combinatiepreparaten die nog niet eerder zijn besproken. Het gaat hierbij om de beoordeling van hun onderlinge

¹ <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/publicaties/adviezen/2021/05/04/advies-clustering-van-combinatiepreparaten-en-spookclusters-in-gvs-deel-1>

² <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/publicaties/adviezen/2022/04/13/advies-clustering-van-combinatiepreparaten-en-spookclusters-in-gvs-deel-2>

³ <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/05/09/pakketadvies-vitamine-d>

⁴ Kamerbrief 29477-749 d.d. 19 april 2022. Beschikbaar via:
<https://www.tweedekamer.nl/downloads/document?id=af98cdb3-fd08-4021-b1b8-82af9cc365dd>

⁵ Zorginstituut Nederland, 9 mei 2022. Aanvullend pakketadvies vitamine D. Beschikbaar via:
<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/05/09/pakketadvies-vitamine-d>

vervangbaarheid in het GVS. Aan de orde zijn: Augmentin®, Cofact® en combinatiepreparaten waarvan één van de stoffen in het combinatiepreparaat als monopreparaat niet is opgenomen in het GVS (zie *bijlage 15 van deel 1*). Bij onze advisering wordt aangenomen dat clusteren van combinatieproducten mogelijk is na aanpassing van artikel 2.40 en 2.47 in de Regeling zorgverzekering (Rzv). De inhoudelijke bespreking van deze combinatiepreparaten staat in bijlage 1. Reacties van partijen zijn te vinden in bijlage 2.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
13 juli 2022

Onze referentie
2022020138

Op basis van onze beoordelingen komt het Zorginstituut tot de volgende adviezen:

- *Amoxicilline/clavulaanzuur poeder voor suspensie 125/31,5 mg/5 ml en 250/62,5 mg/5 ml* die waren opgenomen in het kindercluster OJ01CRAO K, kunnen worden verplaatst naar cluster OJ01CRAO V. Daarnaast kan *amoxicilline/clavulaanzuur injectiepoeder flacon 1000/100 mg* dat is opgenomen in het kindercluster OJ01CRAP K, verplaatst worden naar cluster OJ01CRAP V. De overige plaatsingen van de amoxicilline/clavulaanzuur-combinatiepreparaten in het GVS kunnen gehandhaafd blijven.
- Het *protrombinecomplex (Cofact®)* kan verwijderd worden uit het GVS. Dit middel wordt nu al bekostigd via een add-on als onderdeel van geneeskundige zorg.
- *Insuline lispro/insuline lispro protamine (Humalog Mix®)* is onderling vervangbaar met *insuline aspart/insuline aspart protamine (Novomix®)*. Beide combinatiepreparaten zijn zowel beschikbaar als suspensie voor injectie in *voorgevulde pen* als suspensie voor injectie in *patroon*. Deze toedieningsvormen worden, gelet op de huidige indeling van het GVS, als onderling niet vervangbaar beschouwd. Daarom kunnen de Humalog Mix® en Novomix® suspensies voor injecties in een nieuw te vormen cluster op bijlage 1A van de Rzv worden geplaatst. De Humalog Mix® en Novomix® suspensies in voorgevulde pennen kunnen in een ander (ook nieuw te vormen) cluster worden geplaatst op bijlage 1A van de Rzv.
- *Sulfamethoxazol/trimethoprim (Bactrimel®) concentraat voor infusievloeistof* en *sulfametrol/trimethoprim (Rokiprim®) oplossing voor infusie* kunnen in een nieuw te vormen cluster worden ondergebracht op bijlage 1A van de Rzv.⁶
- *Artemether/lumefantrine (Riamet®) tablet 20/120 mg* kan gehandhaafd worden op bijlage 1B. *Atovaquon/proguanil tablet 250/100 mg* wordt aangeboden door diverse fabrikanten en kan in een nieuw te vormen cluster worden ondergebracht. *Atovaquon/proguanilhydrochloride filmomhulde tablet 62,5/25 mg* is specifiek geregistreerd voor de behandeling van kinderen en wordt aangeboden door diverse fabrikanten. Deze dosering van *atovaquon/proguanil* kan in een nieuw te vormen kindercluster worden ondergebracht.
- *Flumetason/clioquinol (Lococorten-Vioform®)*, *dexamethason/framycetine/gramicidine (Sofradex®)*, *hydrocortison/oxytetracycline/polymyxine B (Terra Cortil + Polymyxine B®)*, *colistine/bacitracine/hydrocortison (Bacicoline-B®)* en *fludrocortison/neomycine/polymyxine B/lidocaïne (Panotile®)*: de plaatsing van deze middelen bij ooraandoeningen in het GVS hoeven niet te worden aangepast; de 1B status kan gehandhaafd blijven.

⁶ Voorts merkt het Zorginstituut op dat het middel Lidatrim® (J01EE03) verwijderd kan worden uit het GVS. Dit middel met sulfametrol/trimethoprim is in 2008 uit de handel. Lidaprim® is ook niet meer geregistreerd als geneesmiddel in Nederland.

Doorkijk naar het vervolg: planning spookclusters

Met het uitbrengen van deel 3 (dit advies) heeft het Zorginstituut al uw vragen beantwoord over de clusterindeling van combinatiepreparaten. Er resteert nog de groep van spookmiddelen. Zoals eerder aangegeven zullen we de beoordeling van de spookmiddelen gefaseerd uitvoeren. Het is niet mogelijk gebleken om alle adviezen hierover tegelijkertijd uit te brengen. Over een aantal (groepen) van deze spookmiddelen hebben we al geadviseerd in deel 1 en deel 2. De rest zal volgens planning worden uitgebracht in 2023 en later.

In het advies van 13 april 2022 hebben wij onze getrapte aanpak toegelicht: producten die om technische redenen kunnen worden ingedeeld in het GVS zijn in deel 1 en deel 2 van het advies behandeld; geneesmiddelen die om een farmacotherapeutische beoordeling vragen komen later aan bod. Hierbij geven wij de voorkeur aan een groepsbeoordeling. Op uw verzoek lichten we deze benadering verder toe.

Elk spookcluster kent zijn eigen context; de redenen van ontstaan zijn divers van aard. Dit leidt ertoe dat er per situatie beoordeeld moet worden hoe het spookmiddel na opheffen van het spookcluster geplaatst kan worden in het GVS. Er kan een technische of een inhoudelijke beoordeling nodig zijn.

Bij een technische beoordeling is het mogelijk gebleken om, op basis van evidente redenen, over te gaan tot een advies. Die redenen kunnen zijn: het niet meer in de handel zijn van een product, het toevoegen van een hulpstuk bij een geneesmiddel (combinatieverpakkingen met toebehoren), behoort tot de groep van geneesmiddelen die eerder zijn overgeheveld naar geneeskundige zorg, of het toepassen van eenduidige clustercriteria (zoals leeftijd voor kinderclusters, of toediening via injectie). Voor zover mogelijk hebben wij al een advies uitgebracht over deze spookclusters (zie deel 1 en deel 2 van deze uitvoeringstoets).^{1 2}

Bij de plaatsbepaling van de spookclusters is het ook mogelijk dat een inhoudelijke beoordeling nodig is, waarbij wordt getoetst of er sprake is van een klinisch relevant verschil in eigenschappen. De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van het geneesmiddel ten opzichte van een ander geneesmiddel in het GVS. Een dergelijke farmacotherapeutische beoordeling vergt meer tijd. Een overzicht van spookmiddelen die nog open staan en wellicht een farmacotherapeutische beoordeling vergen, vindt u in bijlage 3.

Verder merkt het Zorginstituut op dat het middel Skilarence® (dimethylfumaraat) inmiddels geen spookmiddel meer is. Na een uitspraak van de Hoge Raad op 21 maart 2021 is het middel Tecfidera® (eveneens dimethylfumaraat) in december 2021 geplaatst in het cluster 0N06XXDO V, het cluster waarin Skilarence® ook is opgenomen. Daarna is het middel Vumerity® in januari 2022 ook geplaatst in dit cluster. Nu er meerdere producten zijn opgenomen in het cluster is er geen sprake meer van een spookcluster, een advies hierover is dan ook niet meer nodig.

Na het uitbrengen van dit advies over de combinatiepreparaten zijn de resterende spookclusters aan de beurt. Om te beginnen zullen we in de tweede helft van 2022 starten met de beoordeling van de resterende injecties. Het gaat hierbij om

CONCEPT

twee insulinepreparaten (*Insuman® Infusat en Insulatard®*) en drie parenterale toedieningen (*Ceftazidim injectiepoeder, Erythrocine IV infusiepoeder en Haldol® injectievloeistof*).

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Hoogachtend,

Datum
13 juli 2022



Peter Siebers
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

Onze referentie
2022020138

Bijlagen: 3

Bijlagen horen bij 'Advies clustering van combinatiepreparaten en spookclusters in GVS (deel 3)' d.d. 12 juli 2022 met referentienummer 2022020138.

Bijlage 1. Inhoudelijke bespreking combinatiepreparaten

1.1 Amoxicilline/clavulaanzuur (Augmentin®)

Dit middel (een antibioticum) is beschikbaar in orale en parenterale toedieningsvorm. Voor kinderen zijn aparte doseringen van beide toedieningsvormen beschikbaar.

De volgende clusters met amoxicilline/clavulaanzuur zijn opgenomen in het GVS:

0J01CRAO K (poeder voor orale suspensie; kinderen), 0J01CRAO V (tabletten; volwassenen), 0J01CRAP K (poeder voor injectievloeistof; kinderen) en 0J01CRAP V (poeder voor injectievloeistof/infusieoplossing; volwassenen). Verder is Augmentin® suikervrije poeder voor suspensie 100/12,5mg/1ml opgenomen op bijlage 1B. Dit middel is specifiek bestemd voor kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 40 kg.

Amoxicilline/clavulaanzuur (orale toedieningsvormen)

Cluster	Artikelnaam	Toelichting	Advies
geen	AUGMENTIN SUIKERVRIJ PDR V SUSP 100/12,5MG/1ML	Dit middel (RVG 14740) is niet bestemd voor een toepassing bij volwassenen of kinderen >40 kg. Het is specifiek bestemd voor kinderen <40 kg.	Plaatsing op 1B handhaven
0J01CRAO K	AMOXI/CLAV SANDOZ PDR V SUSP 125/31,25MG/5ML	Dit middel (RVG 21691) is ook geregistreerd voor een toepassing bij volwassen en kinderen >40 kg.	Verplaatsen naar 0J01CRAO V
0J01CRAO K	AMOXI/CLAV SANDOZ PDR V SUSP 250/62,5MG/5ML	Dit middel (RVG 21692) is ook geregistreerd voor een toepassing bij volwassen en kinderen >40 kg.	Verplaatsen naar 0J01CRAO V
0J01CRAO V	AUGMENTIN TABLET 500/125MG	Er zijn geen andere producten in dit cluster opgenomen dan oraal amoxicilline/clavulaanzuur.	Al deze producten kunnen opgenomen blijven in cluster 0J01CRAO V
0J01CRAO V	AMOXI/CLAV SANDOZ TABLET 500/125MG		
0J01CRAO V	AMOXI/CLAV MYLAN TABLET 500/125MG		
0J01CRAO V	AMOXI/CLAV AUROBINDO TABLET OMHULD 500/125MG		
0J01CRAO V	AMOXI/CLAV 1A PHARMA TABLET FILMOMHULD 500/125MG		
0J01CRAO V	AMOXI/CLAV ZENTIVA TABLET OMHULD 500/125MG		
0J01CRAO V	AMOXI/CLAV AUROBINDO TABLET OMHULD 500/125MG		

0J01CRAO V	AMOXI/CLAV SANDOZ TABLET OMHULD 875/125MG
0J01CRAO V	AMOXI/CLAV AUROBINDO TABLET OMHULD 875/125MG
0J01CRAO V	AMOXI/CLAV ZENTIVA TABLET OMHULD 875/125MG
0J01CRAO V	AMOXI/CLAV ARISTO TABLET OMHULD 875/125MG

Noot: amoxicilline is ook zonder clavulaanzuur als een enkelvoudig preparaat beschikbaar in het GVS. Orale amoxicilline met een sterkte ≤ 250 mg (suspensie of tablet) zijn opgenomen in het kindercluster 0J01CAAO K. Capsules en tabletten vanaf 375 mg (tot 1000 mg) zijn opgenomen in het volwassencluster 0J01CAAO V.

Amoxicilline/clavulaanzuur (*parenterale toedieningsvormen*)

cluster	Artikelnaam	Toelichting	Advies
0J01CRAP K	AMOXI/CLAV PCH INJPDR FLACON 500/ 50MG	RVG 29420.¥ Volgens Kinderformularium kan een product met 500/50 mg een oplossing zijn voor hele jonge kinderen.*	Kindercluster handhaven
0J01CRAP K	AMOXI/CLAV SANDOZ INJPDR FLACON 500/ 50MG		Kindercluster handhaven
0J01CRAP K	AMOXI/CLAV PCH INJPDR FLACON 500/ 50MG		Kindercluster handhaven
0J01CRAP K	AMOXI/CLAV SANDOZ INJPDR FLACON 500/ 50MG		Kindercluster handhaven
0J01CRAP V	AMOXI/CLAV SANDOZ INJPDR FLACON 500/100MG	Product met 500/100 mg. Hogere dosis clavulaanzuur passen inderdaad in de volwassen cluster.	Dit product kan opgenomen blijven in cluster 0J01CRAP V
0J01CRAP K	AMOXI/CLAV PCH INJPDR FLACON 1000/100MG	Volgens de SmPC^[1] wordt dit product aanbevolen voor volwassen en voor kinderen ≥ 40 kg. Dit product past in het volwassen cluster. Het is onduidelijk waarom dit product destijds in een kindercluster is geplaatst.	Verplaatsen naar cluster 0J01CRAP V
0J01CRAP V	AMOXI/CLAV PCH INJPDR FLACON 1000/200MG	Deze poeders voor injectie ($\geq 1000/200$ mg amoxicilline/clavulaanzuur)	Deze producten kunnen opgenomen blijven in cluster 0J01CRAP V
0J01CRAP V	AMOXI/CLAV SANDOZ INJPDR FLACON	zijn terecht opgenomen in dit volwassen cluster.	

	1000/200MG
0J01CRAP V	AMOXI/CLAV SANDOZ INJPDR FLACON 1000/200MG
0J01CRAP V	AMOXI/CLAV EURECO- PHARMA INJPDR FLACON 1000/200MG
0J01CRAP V	AMOXI/CLAV PCH INFPDR FLACON 2000/200MG

¥. Onder het registratienummer van 29420 zijn meerdere sterktes van intraveneus amoxicilline/clavulaanzuur opgenomen: 500/50 mg poeder voor oplossing voor injectie; 1000/100 mg poeder voor oplossing voor injectie en 2000/200 mg poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie.

Volgens de [SmPC](#)^[1] is de aanbevolen dosering voor kinderen < 40 kg als volgt:

- kinderen van 3 maanden en ouder: 50 mg/5 mg per kg iedere 8 uur.
- kinderen jonger dan 3 maanden of met een lichaamsgewicht van minder dan 4 kg: 50 mg/5 mg per kg iedere 12 uur

Voor volwassenen en kinderen ≥ 40 kg worden de hogere sterktes (parenteralia met 1000 mg/100 mg of met 2000 mg /200 mg) aanbevolen.

* kinderformularium: De amoxicilline/clavulaanzuur verhoudingen in de verschillende preparaten variëren. Men dient hiermee rekening te houden vooral vanwege het feit dat de ernst van de gastro-intestinale bijwerkingen duidelijk gerelateerd is aan de hoeveelheid clavulaanzuur (> 10mg/kg/dag leidt tot meer gastro-intestinale bijwerkingen).

Kinderen <1 week en geboortegewicht <2000gr: 50/5mg/kg/dag intraveneus in 2 doses.^[2]

Noot 1. FK: Let op: de preparaten verschillen onderling in de verhouding amoxicilline/clavulaanzuur en in de geschiktheid voor toediening bij kinderen of bij verminderde nierfunctie; houd hier rekening mee wanneer hoge doses amoxicilline nodig zijn, zodat onnodig hoge doses clavulaanzuur worden voorkomen.^[3]

Noot 2. Amoxicilline injecties (flacon van 250 mg-2000 mg) zijn allen opgenomen in het cluster 0J01CADP V. Er is geen kindercluster van amoxicilline (zonder clavulaanzuur) aanwezig in het GVS.

1.2 Cofact®

Protrombinecomplex (ATC-code B02BD01) zijn bloedstollingsfactoren bereid uit normaal humaan vers plasma. Protrombinecomplex kan de stollingsstoornissen die kunnen optreden bij afwezigheid of verlaagde concentratie van één of meer van de stollingsfactoren II, VII, IX en X behandelen of voorkomen.

Geregistreerde indicaties van Cofact®^[4]

- Behandeling van bloedingen en peri-operatieve profylaxe bij een *verworven deficiëntie* van de protrombine complex stollingsfactoren, zoals ontstaan door behandeling met vitamine K antagonisten of door overdosering van vitamine K antagonisten, wanneer acute correctie van de deficiëntie nodig is.
- Behandeling van bloedingen en peri-operatieve profylaxe bij een *aangeboren deficiënties* van één van de vitamine K afhankelijke stollingsfactoren, wanneer de gezuiverde specifieke stollingsfactor niet beschikbaar is.

De volgende protrombinecomplexen (B02BD01) met de bijhorende vergoedingsstatus* zijn vermeld in de G-standaard (september 2021).

Artikelnaam	GVS?	Add-on?
COFACT INJPDR FLAC CA 250IE +SV 10ML+TOEBEH	Ja (1B)	Ja
BERIPLEX P/N INJPDR FL 500IE + SOLV 20ML + TOEBEH	Nee	Ja
OCTAPLEX INFPDR FLACON 500IE +SV 20ML +TOEBEH	Nee	Ja
PROTHROMPLEX INJPDR FLACON 600IE + SOLV 20ML+TOEB	Nee	Ja

*Add-on: betaaltitel voor medisch specialistische zorg. GVS: extramurale farmaceutische zorg.

Ondanks de 1B status van Cofact® verloopt de vergoeding van dit middel in de praktijk niet via het GVS. In de GIP-databank kunnen sinds 2002 ook geen declaraties worden gevonden voor Cofact® via extramurale zorg (GVS).

Als dit middel wordt voorgeschreven, dan wordt het bekostigd via een add-on als een intramuraal geneesmiddel.

Protrombinecomplex (B02BD01) als intramuraal dure geneesmiddelen in 2020 Voorlopige cijfers Zvw

	Gebruikers	Vergoeding (incl. BTW)
COFACT INJECTIE PDR 250IE	1.965	€ 1.179.189
COFACT INJECTIE PDR 500IE	1.676	€ 1.610.317
BERIPLEX INJECTIE PDR 500IE	663	€ 387.709
BERIPLEX INJECTIE PDR 250IE	1.564	€ 810.542
Protrombinecomplex INJECTIEVLOEIST 0.250 IE	.	.
Protrombinecomplex INJECTIEVLOEIST 0.500 IE	.	.
	som	€ 3.987.757

Bron: ZPD / Vektis / Zorginstituut Nederland
Geactualiseerd op 24-08-2021

In tegenstelling tot de andere protrombinecomplexen (Beriplex®, Octaplex® en Prothromplex®) heeft Cofact® als enige middel een dubbele aanspraak. Cofact® kan zowel vergoed worden vanuit extramurale farmaceutische zorg (GVS) als via medisch specialistische zorg (add-on). In de praktijk wordt dit middel al jaren niet via het GVS vergoed.

Advies:

Cofact® kan verwijderd worden uit het GVS, het is onderdeel van geneeskundige zorg.

1.3 Insuline lispro/insuline lispro protamine (Humalog mix®) en insulín aspart/insulín aspart protamine (Novomix®)

Toetsing plaats in GVS

- **Insuline lispro/insuline lispro protamine (Humalog mix®)**
- **Insuline aspart/insuline aspart protamine (Novomix®)**

Geregistreerde indicatie

Insuline lispro/insuline lispro protamine (Humalog mix®)

Voor de behandeling van volwassenen en kinderen met diabetes mellitus die insuline nodig hebben voor handhaving van normale glucosehomeostase. Insuline lispro/insuline lispro protamine is ook geïndiceerd voor de initiële stabilisatie van diabetes mellitus.^[5]

Insuline aspart/insuline aspart protamine (Novomix®)

Novomix 30 is geïndiceerd voor de behandeling van diabetes mellitus bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 10 jaar.

Novomix 50 en Novomix 70 zijn geïndiceerd voor de behandeling van diabetes mellitus bij volwassenen.^[6]

Plaats in de behandeling

De FMS-Richtlijn *Diabetes mellitus type 1 (2014)*^[7] en de *NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (2021)*^[8] beschrijven de farmacotherapeutische behandeling van respectievelijk diabetes mellitus type 1 en diabetes mellitus type 2. Mix-insulines hebben een plaats in de behandeling van zowel diabetes type 1 als diabetes type 2. De richtlijnen spreken geen voorkeur uit voor *insuline lispro/insuline lispro protamine* of *insuline aspart/insuline aspart protamine*.

Plaats in het GVS?

Voor de toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komen in eerste instantie de mix-insulines in aanmerking die eveneens zijn geregistreerd voor diabetes type 1 en diabetes type 2:

- Insuline lispro/insuline lispro protamine
- Insuline aspart/insuline aspart protamine
- Insuline gewoon/insuline isofaan
- Insuline degludec/insuline aspart

Insuline lispro/insuline lispro protamine, *insuline aspart/insuline aspart protamine* en *insuline gewoon/insuline isofaan*, zijn combinaties van een kortwerkend en middellangwerkend insuline. *Insuline aspart/insuline degludec* is een combinatie van een kortwerkend en een ultralangwerkend insuline (>24 uur). Om die reden is *insuline aspart/insuline degludec* onderling niet vervangbaar de andere drie combinatiepreparaten.

In de Uitvoeringstoets clustering combinatiepreparaten en spookclusters (deel 1) concludeerde het Zorginstituut dat de monopreparaten *insuline aspart* en *insuline lispro* in hetzelfde cluster zitten en daarom als onderling vervangbaar kunnen worden beschouwd. De monopreparaten *insuline gewoon* en *insuline isofaan* zitten in verschillende clusters en worden daarom als onderling niet vervangbaar beschouwd. Dit betekent dat *insuline lispro/insuline lispro protamine* en *insuline aspart/insuline aspart protamine* mogelijk onderling vervangbaar zijn met elkaar, maar niet met het combinatiepreparaat *insuline gewoon/insuline isofaan*.¹ We gaan daar hieronder nader op in.

¹ In de *Uitvoeringstoets clustering combinatiepreparaten en spookclusters* beschrijft het Zorginstituut dat om te komen tot conclusies over de onderlinge vervangbaarheid van combinatiepreparaten één van de uitgangspunten is dat combinatiepreparaten alleen onderling vervangbaar zijn als de losse stoffen waaruit de verschillende combinatiepreparaten zijn opgebouwd met elkaar zijn geclusterd in het GVS.

Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Insuline lispro/insuline lispro protamine en *insuline aspart/insuline aspart protamine* zijn beiden geregistreerd voor de behandeling van diabetes mellitus.

Conclusie: De hoofdindicatie van *insuline lispro/insuline lispro protamine* en *insuline aspart/insuline aspart protamine* is gelijksoortig.

Gelijke toedieningsweg

Beide combinatiepreparaten worden middels injectie systemisch toegediend en zijn beschikbaar als suspensie voor injectie in voorgevulde pen en suspensie voor injectie in patroon.

Conclusie: De toedieningsweg is gelijk.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Insuline aspart/insuline aspart protamine (NovoMix 30®) is geregistreerd voor volwassenen en kinderen vanaf 10 jaar.^[5] NovoMix 50® en NovoMix 70® zijn enkel geregistreerd voor volwassenen.^[6] Volgens het NKFK kunnen kinderen met diabetes mellitus type 1 vanaf 1 maand worden gedoseerd met NovoMix 30® op geleide van de bloedglucosewaarde. *Insuline lispro/insuline lispro protamine* (Humalog Mix®) kan worden gebruikt bij adolescenten en kinderen, maar toediening van Humalog Mix 25® en Humalog Mix 50® aan kinderen onder de 12 jaar dient alleen overwogen te worden indien er een te verwachten voordeel is in vergelijking met oplosbare insuline.^[5]

Conclusie: Beide combinatiepreparaten zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie, aangezien beide combinatiepreparaten niet specifiek geregistreerd zijn voor een toepassing bij kinderen en ook geen specifieke toedieningsvorm hebben die uitsluitend voor kinderen bestemd is.

Klinisch relevante verschillen in eigenschappen

Beide combinatiepreparaten bestaan uit een ultrakortwerkend insuline (*insuline lispro* of *insuline aspart*) en een middellangwerkend insuline (*insuline lispro protamine* of *insuline aspart protamine*). De ultrakortwerkende insulines uit beide combinatiepreparaten zijn onderling vervangbaar. Zij zijn in het GVS opgenomen in clusters 0A10ABBPD V (pen), 0A10ABBPI V (patroon) en 0A10ABCP V (flacon). Middellangwerkend *insuline lispro* en middellangwerkend *insuline aspart* zijn als monopreparaat niet opgenomen in het GVS. Het werkingsprofiel van *insuline lispro protamine* suspensie en *insuline aspart protamine* in kristallijne vorm is vergelijkbaar met die van basaal *insuline isofaan*.^[5, 6] Op basis daarvan is te verwachten dat er tussen *insuline lispro protamine* en *insuline aspart protamine* geen klinische relevante verschillen zijn in gunstige en ongunstige effecten en dat ze daarom onderling vervangbaar zijn.

Eindconclusie: *Insuline lispro/insuline lispro protamine* en *insuline aspart/insuline aspart protamine* zijn onderling vervangbaar. *Insuline lispro/insuline lispro protamine* en *insuline aspart/insuline aspart protamine* zijn beschikbaar in verschillende toedieningsvormen (pen versus patroon). Gelet op de huidige indeling van het GVS worden een suspensie voor injectie in voorgevulde pen en een suspensie voor injectie in patroon als onderling niet vervangbaar beschouwd. Het Zorginstituut stelt daarom voor *insuline lispro/insuline lispro protamine* en *insuline aspart/insuline aspart protamine* op te nemen in twee nieuw te vormen clusters.

Conclusie onderlinge vervangbaarheid			
Huidige plaats in GVS	Artikelnaam	Toelichting	Advies
YA10ABAPD V	Insuline lispro/insuline lispro protamine <i>Humalog mix 25®</i>	Voorgevulde pen	Bijlage 1A, in een nieuw te

YA10AB B PD V	Insuline lispro/insuline lispro protamine <i>Humalog mix 50®</i>	Voorgevulde pen	vormen cluster
Bijlage 1B	Insuline aspart/insuline aspart protamine <i>Novomix 30® flexpen</i>	Voorgevulde pen	
Bijlage 1B	Insuline aspart/insuline aspart protamine <i>Novomix 50® flexpen</i>	Voorgevulde pen	
Bijlage 1B	Insuline aspart/insuline aspart protamine <i>Novomix 70® flexpen</i>	Voorgevulde pen	
YA10ABAPI V	Insuline lispro/insuline lispro protamine <i>Humalog mix 25®</i>	Patroon	Bijlage 1A, in een nieuw te vormen cluster
YA10ABAPI V	Insuline lispro/insuline lispro protamine <i>Humalog mix 50®</i>	Patroon	
Bijlage 1B	Insuline aspart/insuline aspart protamine <i>Novomix 30® penfill</i>	Patroon	
Bijlage 1B	Insuline aspart/insuline aspart protamine <i>Novomix 50® penfill</i>	Patroon	

1.4 Sulfonamiden en trimethoprim (parenteraal)

Toetsing plaats in GVS

- **Sulfamethoxazol/trimethoprim (Bactrimel®)**
- **Sulfametrol/trimethoprim (Rokiprim®)**

Geregistreerde indicatie

Sulfamethoxazol/trimethoprim (co-trimoxazol) (Bactrimel®)

Voor de preventie en de behandeling van luchtweginfecties, urineweginfecties en andere bacteriële infecties veroorzaakt door voor co-trimoxazol gevoelige micro-organismen bij volwassenen en kinderen ouder dan zes weken die op parenterale therapie aangewezen zijn. Co-trimoxazol dient slechts te worden toegepast wanneer het gebruik van een enkelvoudig antibacterieel middel ongewenst of inadequaet is.

Sulfametrol/trimethoprim (Rokiprim®)

Voor de behandeling van urineweginfecties, maagdarminfecties, luchtweginfecties en infecties van de huid veroorzaakt door micro-organismen die gevoelig zijn voor sulfametrol/trimethoprim, in volwassenen, jongeren en kinderen ouder dan 8 weken die op parenterale therapie aangewezen zijn. Sulfametrol/trimethoprim dient slechts te worden toegepast wanneer het gebruik van een enkelvoudig antibacterieel middel ongewenst of inadequaet is.

Plaats in het GVS?

Eén van de uitgangspunten om te komen tot conclusies over de onderlinge vervangbaarheid is dat combinatiepreparaten alleen onderling vervangbaar zijn als de losse stoffen waaruit de verschillende combinatiepreparaten zijn opgebouwd met elkaar zijn geclusterd in de het GVS. In de Uitvoeringstoets clustering combinatiepreparaten en spookclusters (deel 1) concludeerde het Zorginstituut dat *sulfametrol* en *sulfamethoxazol* als monopreparaat niet in het GVS zitten. Hieronder volgt de beoordeling. De vraag is of *sulfamethoxazol/trimethoprim* onderling vervangbaar is met *trimethoprim/sulfametrol*.

Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Beide combinatiepreparaten zijn werkzaam tegen een breed spectrum van zowel Gram-negatieve als Gram-positieve micro-organismen. Daarnaast zijn beide combinatiepreparaten ongevoelig voor beta-lactamase en daardoor werkzaam tegen een groot aantal ampicilline- of amoxicilline resistente stammen.^[9, 10]

Conclusie: De hoofdindicatie van beide combinatiepreparaten gelijksoortig.

Gelijke toedieningsweg

Beide combinatiepreparaten zijn beschikbaar als (concentraat voor) oplossing voor infusie (injectie, systemisch).^[9, 10] *Sulfamethoxazol/trimethoprim* is daarnaast beschikbaar als tablet en suspensie voor oraal gebruik (oraal, systemisch). Deze orale toedieningsvormen zijn reeds geclusterd in het GVS (clusters OJ01EEAO K (spook/kindercluster) en OJ01EEAO V). In de Uitvoeringstoets clustering combinatiepreparaten en spookclusters (deel 1) adviseerde het Zorginstituut om cotrimoxazol 120 mg (trimethoprim 20 mg en sulfamethoxazol 100 mg) te clusteren met de 480 mg en 960 mg tabletten.^[11]

Conclusie: De toedieningsweg van parenteraal *sulfamethoxazol/trimethoprim* en parenteraal *sulfametrol/trimethoprim* is gelijk. De parenterale toedieningsvormen van *sulfamethoxazol/trimethoprim* en *sulfametrol trimethoprim* zijn onderling niet vervangbaar met de orale toedieningsvormen van *sulfamethoxazol/trimethoprim*.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Beide combinatiepreparaten zijn niet specifiek geregistreerd voor een toepassing bij kinderen

en hebben ook geen specifieke toedieningsvorm die uitsluitend voor kinderen is bestemd.
Conclusie: De combinatiepreparaten zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De combinatie van trimethoprim en een sulfonamide (sulfamethoxazol of sulfametrol) biedt het voordeel van synergisme waardoor de werkzaamheid in vitro voor de meeste bacteriën vijf- tot tienmaal groter is dan die van trimethoprim alleen. Verder is de combinatie bacteriedodend en neemt de kans op ontwikkeling van bacteriële resistentie af. Sulfonamiden bezitten ook belangrijke activiteit tegen een aantal parasieten.^[12] Sulfamethoxazol en sulfametrol verhinderen beiden de inbouw van 4-aminobenzoëzuur in dihydrofoliumzuur. Trimethoprim remt de omzetting van dihydrofoliumzuur tot tetrahydrofoliumzuur. Trimethoprim is 20-100 keer sterker dan zowel sulfamethoxazol als sulfametrol.^[9, 10] Het werkingsmechanisme is gelijk van aard.

Conclusie: Op basis van het werkingsmechanisme is te verwachten dat tussen *sulfamethoxazol* en *sulfametrol* geen klinisch relevante verschillen in gunstige en ongunstige effecten zijn. Deze stoffen zijn beiden toegevoegd aan trimethoprim.

Eindconclusie: Parenteraal *sulfamethoxazol/trimethoprim* en parenteraal *sulfametrol/trimethoprim* kunnen als onderling vervangbaar worden beschouwd.

Conclusie onderlinge vervangbaarheid			
Huidige plaats in GVS	Artikelnaam	Toelichting	Advies
Bijlage 1B	Bactrimel®	Concentraat voor infusievloeistof 2 ampullen à 5 ml op 250 ml infusie-oplossing bevatten 800 mg sulfamethoxazol en 160 mg trimethoprim	Bijlage 1A, in een nieuw te vormen cluster
Bijlage 1B	Rokiprim®	Oplossing voor infusie 250 ml bevat 800 mg sulfametrol en 160 mg trimethoprim	

1.5 Malariamiddelen (oraal)

Toetsing plaats in GVS

- **Arthemether/lumefantrine (Riamet®)**
- **Atovaquon*/proguanil (diverse fabrikanten)**

* In advies deel 1 werd onterecht gesteld dat atovaquon als monopreparaat niet is opgenomen in het GVS. Aangezien het combinatiepreparaat atovaquon/proguanil net als arthemether/lumefantrine een combinatie is van twee werkzame stoffen, zal moeten worden beoordeeld of deze twee combinatiepreparaten onderling vervangbaar zijn.

Geregistreerde indicatie

Arthemether/lumefantrine (Riamet®)

Voor de behandeling van acute ongecompliceerde *Plasmodium falciparum* malaria bij volwassenen, kinderen en baby's van 5 kg en zwaarder.^[13]

Atovaquon/proguanil (generiek, diverse fabrikanten)

Voor de profylaxe van *Plasmodium falciparum* malaria en voor de behandeling van acute ongecompliceerde *Plasmodium falciparum* malaria.^[14]

Plaats in de behandeling

Profylaxe

In Nederland worden mefloquine, *atovaquon/proguanil* en doxycycline geadviseerd als chemoprophylactica voor malaria in gebieden met een *hoge* infectiekans. Aanbevelingen over de te gebruiken middelen wordt periodiek aangepast op basis van veranderingen in infectiekans en geografische verspreiding van resistente parasieten.^[15]

Voor gebieden met een *lage* infectiekans wordt het meenemen van een noodbehandeling geadviseerd. In geval van verschijnselen die kunnen wijzen op malaria en die langer dan 24 uur aanhouden wordt de noodbehandeling ingenomen als er geen arts kan worden geraadpleegd.^[15] De RIVM-richtlijn noemt niet welke middelen de voorkeur hebben. Op Thuisarts.nl en het Farmacotherapeutisch Kompas staat dat *atovaquon/proguanil* of *artemether/lumefantrine* meestal worden meegegeven.^[16, 17]

Voor gebieden met een verwaarloosbare infectiekans worden uitsluitend muggenwerende maatregelen geadviseerd.^[15]

Behandeling

Bij iedereen die binnen enkele maanden na het verlaten van de tropen ziek wordt en koorts heeft, moet de mogelijkheid van malaria overwogen worden. Malaria dient binnen 48 uur na het begin van de koorts te worden aangetoond, dan wel uitgesloten. Artemisinine is de hoeksteen van de behandeling van malaria tropica. In geval van ernstige malaria tropica is intraveneuze behandeling met artesunaat de eerste keuze. Voor ongecompliceerde malaria tropica is een op artemisinine-gebaseerde combinatietherapie het meest werkzaam^[15], zoals *artemether/lumefantrine*. Voor meer informatie over de behandeling van malaria verwijst het RIVM naar de richtlijn van de Stichting Werkgroep AntibioticaBeleid (SWAB). In de *Therapierichtlijn Parasitaire infecties 2020* van de Nederlandse Vereniging voor Parasitologie (NVP) staat dat bij ernstige malaria tropica artesunaat de behandeling is. Bij niet ernstige malaria tropica is *artemether/lumefantrine* eerste keus en *atovaquon/proguanil* tweede keus.

Plaats in het GVS?

Arthemether en lumefantrine zijn als monopreparaat niet opgenomen in het GVS. In deel 1 van de Uitvoeringstoets Clustering combinatiepreparaten en spookclusters concludeerde het Zorginstituut onterecht dat atovaquon als monopreparaat niet is opgenomen in het GVS. Ondanks deze onjuiste conclusie blijft de vraag of de combinatiepreparaten *artemether/lumefantrine* en *atovaquon/proguanil* onderling vervangbaar zijn. Het

combinatiepreparaat arteminol/piperaquine dat voor de profylaxe en behandeling van malaria is geregistreerd, is niet opgenomen in het GVS en komt daarom niet voor de toets op onderlinge vervangbaarheid in aanmerking.

Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Artemether/lumefantrine en *atovaquon/proguanil* zijn beiden geregistreerd voor de behandeling van acute ongecompliceerde *Plasmodium falciparum* malaria.^[13, 14] Uit verschillende richtlijnen blijkt over het algemeen dat bij de behandeling van malaria de voorkeur uitgaat naar het combinatiepreparaat *artemether/lumefantrine*.^[15] Artemisinepreparaten zijn op dit moment de krachtigste en snelst werkzame antimalariamiddelen.^[18] Bij de profylaxe van malaria gaat juist de voorkeur uit naar *atovaquon/proguanil*.^[15-17] Door de causaal-profylactische werking van *atovaquon/proguanil* op de leverfase van *P. falciparum* kan men 7 dagen na het verlaten van het endemische gebied met de profylaxe stoppen; in die tijd moet zich bij een eventuele besmetting de leverfase van de parasiet hebben voorgedaan.² Met andere middelen stopt men na 4 weken omdat deze inwerken op de parasieten in het bloed die ontstaan vanuit de leverfase.^[18] Jaarlijks worden zo'n 150-300 gevallen van malaria gemeld in Nederland. Deze worden voor het grootste deel veroorzaakt door *Plasmodium falciparum*.^[15] *Artemether/lumefantrine* werd tussen 2016 en 2020 door 62 tot 318 personen gebruikt. *Atovaquon/proguanil* werd tussen 2016 en 2020 door 410 tot 2.228 personen gebruikt. Hieruit is op te maken dat profylaxe van *Plasmodium falciparum* de hoofdindicatie is van *atovaquon/proguanil*. *Artemether/lumefantrine* is niet geregistreerd voor de profylaxe van *Plasmodium falciparum* malaria. De hoofdindicatie is behandeling van *Plasmodium falciparum* malaria. **Conclusie:** De hoofdindicatie van beide combinatiepreparaten is *niet* gelijksoortig.

Gelijke toedieningsweg

Beide combinatiepreparaten zijn beschikbaar als (filmomhulde) tablet (oraal, systemisch).^[13, 14]

Conclusie: De toedieningsweg van oraal *atovaquon/proguanil* en *artemether/lumefantrine* is gelijk.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Artemether/lumefantrine en *atovaquon(250mg)/proguanil(100 mg)* zijn niet specifiek geregistreerd voor een toepassing bij kinderen en hebben ook geen specifieke toedieningsvorm die uitsluitend bestemd is voor kinderen.^[13, 14] *Atovaquon(62,5 mg)/proguanilhydrochloride(25 mg)* is speciaal geïndiceerd voor de *profylaxe* van *Plasmodium falciparum* malaria bij personen met een gewicht van 11 tot en met 40 kg en *behandeling* van acute ongecompliceerde *Plasmodium falciparum* malaria bij personen met een gewicht van 5 tot 11 kg. Voor de behandeling van acute ongecompliceerde *Plasmodium falciparum* malaria bij personen met een gewicht van 11 tot en met 40 kg wordt verwezen naar de SmPC 250/100 mg tabletten.

² De Malariaparasiet vermeerdert zich in twee gastheerlichamen: een mug en een gewervelde (de mens). Zowel in de mug als in de mens doorloopt de parasiet diverse stadia. Bij een beet van een geïnfecteerde mug worden sporozoïeten naar de mens overgebracht, die via de bloedbaan leverparenchymcellen bereiken. Na de ontwikkeling tot wefelschizont barsten de levercellen open en komen miljoenen merozoïeten vrij in de bloedbaan, die onmiddellijk de erythrocyten binnendringen. Ook in de erythrocyt ontwikkelen zich verschillende stadia, waarbij de erythrocyt kan zwellen en openbarsten.^[17]

De precieze werkingsmechanisme van malariamiddelen zijn onduidelijk. De meeste middelen en combinatiepreparaten grijpen bij malaria op meerdere punten aan in de ontwikkelingscyclus van malariaparasieten. *Atovaquon/proguanil* en *artemether/lumefantrine* doden beiden, via verschillende mechanismen, de erythrocytaire vormen van de parasiet. *Atovaquon/proguanil* heeft daarnaast een werking tegen leverschizonten. Beide combinatiepreparaten doden de gametocyt. Dit verhindert de overdracht van de parasiet vanuit de mens (terug) naar de mug en gaat daardoor verspreiding van malaria tegen.^[17]

Conclusie: artemether/lumefantrine en atovaquon(250mg)/proguanil(100 mg) zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie. Atovaquon(62,5 mg)/proguanilhydrochloride(25 mg) voor de behandeling van acute ongecompliceerde Plasmodium falciparum malaria is bestemd voor kinderen met een gewicht van 5 tot 11 kg.

Eindconclusie: Artemether/lumefantrine en atovaquon/proguanil zijn vanwege een niet-gelijksoortig indicatiegebied onderling niet vervangbaar. Daarnaast is atovaquon(62,5mg)/proguanil(25 mg) voor de behandeling van acute ongecompliceerde Plasmodium falciparum malaria speciaal bestemd voor kinderen en daarom onderling niet vervangbaar met atovaquon(250 mg)/proguanil(100 mg).

N.B. farmaceutische zorg omvat geen geneesmiddelen in geval van ziekterisico van reizen (Artikel 2.8, lid 2 onder b van het Besluit zorgverzekering).

Conclusie onderlinge vervangbaarheid			
Huidige plaats in GVS	Artikelnaam	Toelichting	Advies
Bijlage 1B	Artemether/lumefantrine Riamet®	Hoofdindicatie: behandeling van <i>Plasmodium falciparum</i> malaria; Bevat per tablet: artemether 20 mg, lumefantrine 120 mg.	Bijlage 1B handhaven
Bijlage 1B	Atovaquon/proguanil <i>Diverse fabrikanten</i>	Hoofdindicatie: profylaxe van <i>Plasmodium falciparum</i> malaria; Bevat per filmomhulde tablet: atovaquon 250 mg, proguanil(hydrochloride) 100 mg.	Bijlage 1A, in een nieuw te vormen cluster
Bijlage 1B	Atovaquon/proguanil <i>Diverse fabrikanten</i>	Hoofdindicatie: behandeling van <i>Plasmodium falciparum</i> malaria; Bevat per filmomhulde tablet: atovaquon 62,5 mg, proguanil(hydrochloride) 25 mg (kinderdosering).	Bijlage 1A, in een nieuw te vormen kindercluster

1.6 Corticosteroïde met antimicrobiële middelen, bij ooraandoeningen

Toetsing plaats in GVS

- **Flumetason/cliouinol (Locacorten-Vioform®)**
- **Dexamethason/framycetine/gramicidine (Sofradex®)**
- **Hydrocortison/oxytetracycline/polymyxine B (Terra Cortil + Polymyxine B®)**
- **Colistine/bacitracine/hydrocortison (Bacicoline-B®)**
- **Fludrocortison/neomycine/polymyxine B/lidocaïne (Panotile®)**

Geregistreerde indicaties

Flumetason/cliouinol (Locacorten-Vioform® oordruppels)

Eczeem van de uitwendige gehoorgang, waarbij secundaire infectie met voor cliouinolgevoelige micro-organismen is opgetreden.

Dexamethason/framycetine/gramicidine (Sofradex® oordruppels)

Chronische recidiverende otitis media met otorroe indien sprake is van een gevoelig micro-organisme ter bestrijding van granulatieweefsel en voorkoming van lokale ontstekingsreacties.

Hydrocortison/oxytetracycline/polymyxine B (Terra-Cortril + Polymyxine B® oordruppels/oorzalf)

Secundair geïnfecteerde inflammatoire aandoeningen van de uitwendige gehoorgang, waarbij de micro-organismen gevoelig zijn voor oxytetracycline en polymyxine-B.

Colistine/bacitracine/hydrocortison (Bacicoline-B® poeder voor oordruppels)

Bestrijding van ontstekingsverschijnselen en infecties van de uitwendige gehoorgang: otitis externa diffusa, secundair geïnfecteerde eczemen van de uitwendige gehoorgang, zoals eczema seborrhoicum en constitutioneel eczeem, veroorzaakt door de bacitracine en colistine gevoelige bacteriën.

Fludrocortison/neomycine/polymyxine B/lidocaïne (Panotile® oordruppels)

Otitis externa bij volwassenen en kinderen vanaf de leeftijd van 2 jaar, indien deze secundair geïnfecteerd is door voor neomycine en/of polymyxine B-sulfaat gevoelige micro-organismen en mits het trommelvlies intact is.

Plaats in de behandeling

De behandeling van otitis externa wordt beschreven in de NHG-Standaard Otitis externa (2014).^[19] Middelen van 1^e keus zijn oordruppels die zowel zuur als een corticosteroïd bevatten (hydrocortison 1% FNA of triamcinolonacetonide 0,1% FNA). Wijk bij een trommelvliesperforatie uit naar aluminiumacetotartraat 1,2% FNA. Bij onvoldoende resultaat van de oordruppels dient na 7 dagen de gehoorgang te worden gereinigd en de behandeling te worden herhaald. Bij onvoldoende resultaat na deze 2^e week dient de procedure opnieuw te worden herhaald. Bij onvoldoende verbetering na 3 weken dient materiaal afgenomen te worden voor kweek en resistentiebepaling. De patiënt dient te worden behandeld op geleide van de uitslag aangezien van ongerichte behandeling met antibiotica-bevattende oordruppels geen meerwaarde te verwachten is. Derhalve wordt geadviseerd na falen van de behandeling met eerstekeusmiddelen verder te behandelen op geleide van de uitslag van de kweek en resistentiebepaling.

De behandeling van otitis media acuta wordt beschreven in de NHG-Standaard Otitis media acuta bij kinderen (2014).^[20] De richtlijn adviseert om een loopoor bij trommelvliesbuisjes te behandelen met antibioticum oordruppels. Middel van 1^e keus is een combinatiepreparaat van *hydrocortison/colistine/bacitracine*. Middel van 2^e keus bij een leeftijd ouder dan 6 maanden is *ofloxacin 0,3%*. Het beleid bij een loopoor via een trommelvliesbuisje is dat in eerste instantie moet worden afgezien van oordruppels die aminoglycosiden (zoals neomycine, framycetine, gentamycine, tobramycine) of chinolonen (zoals ciprofloxacin) bevatten.

Oordruppels met hydrocortison/colistine/bacitracine zijn effectief en bevatten geen aminoglycosiden of chinolonen. De in Nederland beschikbare alternatieve antibioticum-corticosteroid druppels, zoals *hydrocortison/oxytetracycline/Polymyxine B* en *dexamethason/framycetine/gramicidine* oordruppels zijn niet geregistreerd voor gebruik bij kinderen met een acuut loopoor al dan niet met trommelvliesbuisjes (niet-intact trommelvlies) én bevatten stoffen die mogelijk tot ototoxiciteit kunnen leiden. Voor hydrocortison/oxytetracycline/polymyxine B geldt bovendien dat de viscositeit van dit middel een probleem kan opleveren indien penetratie in het middenoor gewenst is én dat dit een tetracycline bevat. Nadeel van dit laatste is dat systemisch gebruik van tetracyclines gedurende de ontwikkeling van de tanden (kinderen tot 8 jaar) permanente verkleuring en vertraging van de ontwikkeling van het skelet kan veroorzaken. Hoewel het niet waarschijnlijk is dat deze effecten optreden na lokaal gebruik, dient men met de mogelijkheid rekening te houden.

Plaats in het GVS?

In de *Uitvoeringstoets clustering combinatiepreparaten en spookclusters* beschrijft het Zorginstituut dat om te komen tot conclusies over de onderlinge vervangbaarheid van combinatiepreparaten één van de uitgangspunten is dat combinatiepreparaten alleen in aanmerking kunnen komen voor onderlinge vervangbaarheid als de combinatiepreparaten uit eenzelfde aantal stoffen bestaan. Op basis daarvan beoordelen we achtereenvolgens de onderlinge vervangbaarheid van:

- 1) *flumetason/clioquinol*;
- 2) *dexamethason/framycetine/gramicidine, hydrocortison/oxytetracycline/polymyxine B* en *colistine/bacitracine/hydrocortison*; en
- 3) *fludrocortison/neomycine/polymyxine B/lidocaïne*.

Het combinatiepreparaat dexamethason/chlooramfenicol/polymyxine B is niet opgenomen in het GVS en wordt daarom niet meegenomen in de toets op onderlinge vervangbaarheid.

1) Flumetason/clioquinol

Voor de toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komen combinatiepreparaten in aanmerking die zijn geregistreerd voor de behandeling van otitis externa en zijn opgebouwd uit twee werkzame stoffen:

- Flumetason/clioquinol
- Hydrocortison/azijnzuur (FNA)
- Triamcinolon/azijnzuur (FNA)

Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Alle drie de combinatiepreparaten zijn geïndiceerd voor de behandeling van otitis externa.

Conclusie: Het indicatiegebied is gelijksoortig.

Gelijke toedieningsweg

Alle drie de combinatiepreparaten zijn beschikbaar als oordruppel.

Conclusie: De toedieningsweg is gelijk.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

De oordruppels zijn niet specifiek geregistreerd voor een toepassing bij kinderen en hebben ook geen specifieke toedieningsvorm die uitsluitend bestemd is voor kinderen.

Conclusie: De oordruppels zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

In 2017 concludeerde het Zorginstituut dat lokale corticosteroiden met azijnzuur een unieke plaats hebben in de behandeling van otitis externa.^[21] Oordruppels met azijnzuur en een corticosteroid blijken even effectief te zijn als oordruppels die een corticosteroid en een antibioticum bevatten. Omdat antibiotica relatief vaak aanleiding geven tot sensibilisatie en daarnaast soms ototoxisch zijn, gaat de voorkeur uit naar een combinatie van azijnzuur met

een corticosteroid. Hydrocortison is een klasse 1 corticosteroid (zwak werkzaam), terwijl triamcinolonacetonide tot de klasse 2 corticosteroiden behoort. Al in het verleden is geoordeeld dat klasse 1 en 2 corticosteroiden niet onderling vervangbaar zijn. Dit betekent dat zowel hydrocortison/azijnzuur als triamcinolonacetonide/azijnzuur in 2017 op Bijlage 1B zijn geplaatst.^[21] In de NHG-Standaard staat dat een combinatie van een corticosteroid met azijnzuur de eerste, tweede én derde stap is in de behandeling van otitis externa. Pas als vierde stap dient op geleide van de uitslag van een kweek en resistentiebepaling een behandeling met bacteriostatische en/of bactericide middelen te worden ingezet.^[19] Op basis daarvan concludeert het Zorginstituut dat, gelet op de ongunstige effecten, er sprake is van een klinisch relevant verschil in eigenschappen.

Eindconclusie: Vanwege klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn *flumetason/clioquinol*, *hydrocortison/azijnzuur* (FNA) en *triamcinolon/azijnzuur* (FNA) onderling niet vervangbaar.

Conclusie onderlinge vervangbaarheid			
Huidige plaats in GVS	Artikelnaam	Toelichting	Advies
Bijlage 1B	Flumetason/clioquinol (Locacorten-Vioform®)	Vierde keus behandeling (o.b.v. veiligheid: antibiotica geven relatief vaak aanleiding tot sensibilisatie en zijn daarnaast soms ototoxisch)	Bijlage 1B
Bijlage 1B	Hydrocortison/azijnzuur (FNA)	Eerste keus behandeling (o.b.v. veiligheid); Klasse 1 corticosteroid	Bijlage 1B
Bijlage 1B	Triamcinolon/azijnzuur (FNA)	Eerste keus behandeling (o.b.v. veiligheid); Klasse 2 corticosteroid	Bijlage 1B

2) dexamethason/framycetine/gramicidine, hydrocortison/oxytetracycline/polymyxine B en colistine/bacitracine/hydrocortison

Voor de toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komen combinatiepreparaten in aanmerking die zijn geregistreerd voor de behandeling van otitis externa en zijn opgebouwd uit drie stoffen:

- Dexamethason/framycetine/gramicidine
- Hydrocortison/oxytetracycline/polymyxine B
- Colistine/bacitracine/hydrocortison

Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Hydrocortison/oxytetracycline/polymyxine B en *colistine/bacitracine/hydrocortison* zijn geïndiceerd voor de behandeling van otitis externa. *Dexamethason/framycetine/gramicidine* is geïndiceerd voor de behandeling van otitis media.

Conclusie: Het indicatiegebied van *hydrocortison/oxytetracycline/polymyxine B* en *colistine/bacitracine/hydrocortison* is gelijksoortig. Het indicatiegebied van *dexamethason/framycetine/gramicidine* niet.

Gelijke toedieningsweg

Alle drie de combinatiepreparaten zijn beschikbaar als oordruppel. *Hydrocortison/oxytetracycline/polymyxine B* is daarnaast beschikbaar als oorzalf. Alle drie de middelen worden niet-systemisch en niet via injectie toegediend.

Conclusie: De toedieningsweg is gelijk.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

De oordruppels zijn niet specifiek geregistreerd voor een toepassing bij kinderen en hebben ook geen specifieke toedieningsvorm die uitsluitend bestemd is voor kinderen.

Conclusie: De oordruppels zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Bij de behandeling van een loopoor bij trommelvliesbuisjes is het combinatiepreparaat *hydrocortison/colistine/bacitracine* de eerste keus, omdat deze combinatie géén aminoglycosiden (zoals neomycine, framycetine, gentamycine, tobramycine) of chinolonen bevat (zoals ciprofloxacin). De combinatiepreparaten *hydrocortison/oxytetracycline/Polymyxine B* en *dexamethason/framycetine/gramicidine* worden in eerste instantie afgeraden bij kinderen, onder andere omdat zij stoffen bevatten die mogelijk tot ototoxiciteit kunnen leiden. Dit geldt in het bijzonder voor aminoglycoside-bevattende oordruppels, zoals *dexamethason/framycetine/gramicidine*.

Hydrocortison/oxytetracycline/polymyxine B bevat een tetracycline. Nadeel van dit laatste is dat systemisch gebruik van tetracyclines gedurende de ontwikkeling van de tanden (kinderen tot 8 jaar) permanente verkleuring kan veroorzaken en de ontwikkeling van het skelet kan vertragen. Hoewel het niet waarschijnlijk is dat deze effecten optreden na lokaal gebruik, dient men met de mogelijkheid rekening te houden.^[20, 22]

In de NHG-Standaard Otitis Externa staat dat een combinatie van een corticosteroïde met azijnzuur de eerste, tweede én derde stap is in de behandeling van otitis externa. Pas als vierde stap dient op geleide van de uitslag van een kweek en resistentiebepaling een behandeling met bacteriostatische en/of bactericide middelen te worden ingezet.^[19] De uitslag van de kweek is bepalend voor de keus van de oordruppel.

Eindconclusie: *Dexamethason/framycetine/gramicidine* is vanwege een niet-gelijksoortig indicatiegebied onderling niet vervangbaar met *hydrocortison/oxytetracycline/polymyxine B* en *colistine/bacitracine/hydrocortison*. Vanwege een klinisch relevant verschil in ongunstige effecten is *hydrocortison/oxytetracycline/polymyxine B* onderling niet vervangbaar met *colistine/bacitracine/hydrocortison*.

Conclusie onderlinge vervangbaarheid			
Huidige plaats in GVS	Artikelnaam	Toelichting	Advies
Bijlage 1B	Dexamethason/framycetine/gramicidine (Sofradex®)	Oordruppel; Hoofdindicatie: Otitis media;	Bijlage 1B
Bijlage 1B Bijlage 1B	Hydrocortison/oxytetracycline/polymyxine B (Terra Cortil + Polymyxine B®)	Oordruppel en oorzalf; Hoofdindicatie: Otitis externa;	Bijlage 1B
Bijlage 1B	Colistine/bacitracine/hydrocortison (Bacicoline-B®)	Poeder voor oordruppels; Hoofdindicatie: Otitis externa; Eerste keus bij de behandeling van loopoor bij trommelvliesbuisjes, omdat deze oordruppel geen aminoglycosiden, chinolonen of tetracycline bevat en	Bijlage 1B

		daardoor een gunstiger bijwerkingenprofiel heeft dan hydrocortison/oxy-tetracyline/polymyxine B.	
--	--	--	--

3) Fludrocortison/neomycine/polymyxine B/lidocaïne

Voor de toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komen combinatiepreparaten in aanmerking die zijn geregistreerd voor de behandeling van otitis externa en die zijn opgebouwd uit vier werkzame stoffen. Aangezien er geen andere combinaties van vier stoffen zijn opgenomen in het GVS is *fludrocortison/neomycine/polymyxine B/lidocaïne* (Panotile®) dat slechts door één fabrikant wordt aangeboden onderling niet vervangbaar met enig ander combinatiepreparaat in het GVS.

Conclusie onderlinge vervangbaarheid			
Huidige plaats in GVS	Artikelnaam	Toelichting	Advies
Bijlage 1B	Fludrocortison/neomycine/polymyxine B/lidocaïne (Panotile®)	Oordruppels	Bijlage 1B

Literatuur bij bijlage 1

1. EMA. SmPC amoxicilline/clavulaanzuur PCH 2003 (laatste verlenging 2010).
2. Kinderformularium. Amoxicilline + clavulaanzuur - Doseringen. 2022. Geraadpleegd in mei 2022 via <https://www.kinderformularium.nl/geneesmiddel/307/amoxicilline-clavulaanzuur>.
3. Zorginstituut Nederland. FK-tekst amoxicilline/clavulaanzuur. 2022. Geraadpleegd in mei 2022 via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/amoxicilline_clavulaanzuur#dosering.
4. EMA. SmPC 4-stollingsfactoren-concentraat (Cofact®) 1997 (laatste verlenging 2011).
5. EMA. SmPC insuline lispro/insuline lispro protamine (Humalog mix®) 1996 (laatste verlenging 2006).
6. EMA. SmPC insuline aspart/insuline aspart protamine (Novomix®) 2000 (laatste verlenging 2010).
7. Federatie Medische Specialisten (FMS). FMS-Richtlijn Diabetes mellitus type 1 2014.
8. Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 2021.
9. EMA. SmPC trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol) (Bactrimel®) 1978 (laatste verlenging 2013).
10. EMA. SmPC trimethoprim/sulfametrol (Rokiprim®) 1982 (laatste verlenging 2017).
11. Zorginstituut Nederland. Advies clustering van combinatiepreparaten en spookclusters in GVS 2021. Geraadpleegd in mei 2022 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/05/04/advies-clustering-van-combinatiepreparaten-en-spookclusters-in-gvs-deel-1>.
12. Zorginstituut Nederland. FK-Genoetmiddelgroepstekst sulfonamiden en trimethoprim. 2021. Geraadpleegd in mei 2022 via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/sulfonamiden_en_trimethoprim.
13. EMA. SmPC artemether/lumefantrine (Riamet®) 2001 (laatste verlenging 2009).
14. EMA. SmPC atovaquon/proguanil (Malarone®) 2000 (laatste verlenging 2011).
15. RIVM. Malaria richtlijn. 2022. Geraadpleegd in mei 2022 via <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/malaria#profylaxe-behandeling>.
16. Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). Malaria (Thuisarts). 2022. Geraadpleegd in mei 2022 via <https://www.thuisarts.nl/malaria>.
17. Zorginstituut Nederland. FK-indicatie tekst Malaria. 2022. Geraadpleegd in mei 2022 via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatie teksten/malaria>.
18. Kager PA. [Three newly registered drugs in the Netherlands for the treatment and chemoprophylaxis of malaria: atovaquone-proguanil, artemether-lumefantrine and artemotil]. Ned Tijdschr Geneesk 2003; 147: 291-5.
19. Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). NHG-Standaard Otitis externa 2014.
20. Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). NHG-Standaard Otitis media acuta 2014.
21. Zorginstituut Nederland. GVS-advies FNA producten zure oordruppels hydrocortison Tiofarma en zure oordruppels triamcinolonacetamide Tiofarma bij gehoorgangontsteking (otitis externa). 2017. Geraadpleegd in mei 2022 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2017/11/28/gvs-advies-oordruppels-bij-gehoorgangontsteking-otitis-externa>.
22. Kinderformularium. Hydrocortison + oxytetracycline + polymyxine B (combinatie preparaat) Auriculaire toepassing - Bijwerkingen. 2022. Geraadpleegd in mei 2022 via <https://www.kinderformularium.nl/geneesmiddel/246/hydrocortison-oxytetracycline-polymyxine-b-combinatie-preparaat-auriculaire-toepassing>.

Bijlage 2. Resultaten open consultatie

Omschrijving opmerking	Wie	Reactie van het Zorginstituut
<p><i>Amoxicilline/clavulaanzuur suspensies 250/62,5/5ml en 125/31,25/5ml</i> De voorgestelde clustering van amoxicilline/clavulaanzuur suspensie met tabletten geeft het risico van bijbetaling. Met name de behandeling voor kleinere kinderen zal naar verwachting een bijbetaling opleveren, omdat hierbij in z'n algemeenheid geldt dat capsules/tabletten een onverantwoorde toedieningsvorm zijn. Het NHG pleit voor het handhaven van de bestaande situatie met een kindercluster.</p>	<p>NHG en KNMP</p>	<p>In het derde deel van de uitvoeringstoets concludeert het Zorginstituut dat Augmentin® (amoxicilline/clavulaanzuur) suikervrije poeder voor suspensie 100/12,5mg/1ml specifiek bestemd is voor kinderen <40 kg en daarom op bijlage 1B kan blijven staan. Kinderen kunnen daarmee zonder bijbetaling worden behandeld met amoxicilline/clavulaanzuur suspensie.</p> <p>De hogere sterktes waar het hier om gaat (250/62,5/5 ml en 125/31,25/5 ml) zijn geregistreerd voor kinderen en volwassenen >40 kg. Omdat deze hogere sterktes niet specifiek bestemd zijn voor kinderen, zijn de suspensies 250/62,5/5ml en 125/31,25/5ml volgens de clustercriteria onderling vervangbaar met de amoxicilline/clavulaanzuur tabletten. Prijs speelt bij de toets op onderlinge vervangbaarheid geen rol. Deze opmerking leidt daarom niet tot een ander advies.</p>
<p><i>Humalog mix® (insuline lispro + insuline lispro protamine) en Novomix® (insuline aspart + insuline aspart protamine)</i> De werkzaamheid van beide combinatiepreparaten is hetzelfde, maar de pennen verschillen en hebben een andere gebruiksaanwijzing. Novomix® kent een hogere vergoedingslimiet dan Humalog mix® wat mogelijk zal leiden tot een potentieel hogere bijbetaling. Een eventuele overstap naar een nieuwe pen betekent intensieve uitleg van de nieuwe pen (i.h.k.v. voorkomen van toedienfouten en medicatieveiligheid) en meer begeleiding en (zelf)controles i.v.m. opnieuw stabiel ingesteld raken. Daarbij geldt dat insulines biologisch gemaakte geneesmiddelen zijn waarbij verschillende fabrikanten geen identieke insulines kunnen maken. Daarom zijn insulines dus per definitie nooit zomaar uitwisselbaar.</p>	<p>NHG en KNMP</p> <p>NHG</p>	<p>In zijn adviezen gaat het Zorginstituut uit van de clustercriteria. Prijs van de middelen speelt bij deze toets op onderlinge vervangbaarheid geen rol.</p> <p>Een verschil in verpakkingsvorm (zoals een andere pen) <i>an sich</i> is onvoldoende om tot een plaatsing op bijlage 1B te komen. Verschillen in gebruikersgemak dienen te leiden tot klinisch relevante verschillen in (on)gunstige effecten om als onderling niet vervangbaar te worden beschouwd. De patiënt zal bij een eventuele overstap goed moeten worden begeleid, dit geldt niet alleen voor insulines maar ook voor andere middelen. Deze opmerking leidt daarom niet tot een aanpassing van het advies.</p> <p>Het Zorginstituut toetst onder andere of er sprake is van een klinisch relevant verschil in eigenschappen. Deze vergelijking betreft farmacotherapeutische eigenschappen van een geneesmiddel zoals (on)gunstige effecten, interacties,</p>

		<p>contra-indicaties en gebruikersgemak. De middelen hoeven dus niet identiek te zijn om onderling vervangbaar te kunnen zijn.</p> <p>De conclusie dat biologisch gemaakte geneesmiddelen per definitie onuitwisselbaar (niet onderling vervangbaar) zijn is daarom onjuist. Wel merkt het Zorginstituut op dat het GVS-begrip 'onderling vervangbaar' een wettelijke instrument is om de vergoeding van extramurale geneesmiddelen te regelen, dit is niet bedoeld als een uitspraak voor de behandeling van individuele patiënten.</p>
<p><i>Sulfamethoxazol/trimethoprim (Bactrimel®, cotrimoxazol) en sulfametrol/trimethoprim (Rokiprim®)</i></p> <p>Deze middelen zijn qua bacterieel spectrum ongeveer hetzelfde, maar de combinatie van cotrimoxazol kent meer <i>on-</i> en <i>off-label</i> gebruik. Rokiprim® is vele malen goedkoper in gebruik. Verder worden de middelen met name in het ziekenhuis gebruikt, maar worden in sommige situaties ook ingezet in de thuissituatie.</p>	KNMP	<p>Het Zorginstituut toetst of geneesmiddelen onderling vervangbaar zijn. De kosten van de middelen spelen hierbij geen rol.</p> <p>Eén van de clustercriteria is dat er sprake moet zijn van een <i>gelijksoortige indicatiegebied</i>. Dit houdt in dat het Zorginstituut toetst of de <i>hoofdindicatie</i> gelijksoortig is. Dat is bij Bactrimel® en Rokiprim® het geval. Uw reactie leidt daarom niet tot aanpassing van het advies.</p>
<p><i>Cofact®</i></p> <p>Dit wordt inderdaad nauwelijks gebruikt in de eerste lijn. Daarom geen opmerkingen.</p>	KNMP	Zorginstituut neemt hier kennis van.
<p><i>Cofact®, sulfonamiden/trimethoprim intraveneus en malariamiddelen</i></p> <p>Deze middelen worden niet beschreven of aanbevolen in NHG-richtlijnen. Het NHG geeft hier daarom geen oordeel over.</p>	NHG	Zorginstituut neemt hier kennis van.
<p><i>Corticosteroïden met antibacteriële middelen – ooraandoeningen</i></p> <p>Ze zijn onderling niet vervangbaar volgens het Kennisinstituut en blijven op lijst 1B. Daarmee zijn wij het eens.</p>	NHG	NHG is het eens met het voorstel.
<p>ZN liet ZIN weten dat vanuit de leden van ZN geen reacties zijn binnengekomen.</p>	ZN	Zorginstituut neemt hier kennis van.
	ZIN	<p>ZIN heeft een aantal koepelorganisaties actief geïnformeerd over deze consultatie en hen uitgenodigd om een reactie te sturen.</p> <p>De volgende partijen hebben niet op het conceptrapport gereageerd:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biosimilars en generieke geneesmiddelenindustrie Nederland

		<p>(BOGIN)</p> <ul style="list-style-type: none">• Federatie Medisch Specialisten (FMS)• HollandBIO• Patiëntenfederatie Nederland• Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)
--	--	---

Bijlage 3: Spookclusters die nog niet zijn beoordeeld door het Zorginstituut (status juli 2022)

ClusterCode	Artikelnaam
0A06AGARC V	KLYX KLYSMA
0A10ABBP V	INSUMAN INFUSAT INJ 100IE/ML PATR 3,15ML
0A10ACAP V	INSULATARD INJ 100IE/ML FLACON 10ML
0A10BFAO V	GLUCOBAY 50 TABLET 50MG
0A12BAAO V	SLOW K TABLET MGA 600MG
0A16AXBO V	ORFADIN CAPSULE 2MG
0A16AXBO V	- ORFADIN CAPSULE 5MG
0A16AXBO V	- ORFADIN CAPSULE 10MG
0A16AXBO V	- ORFADIN CAPSULE 10MG
0A16AXBO V	- ORFADIN CAPSULE 10MG
0A16AXBO V	- ORFADIN CAPSULE 10MG
0A16AXBO V	- ORFADIN CAPSULE 10MG
0A16AXBO V	- ORFADIN CAPSULE 10MG
0A16AXBO V	- ORFADIN CAPSULE 20MG
0A16AXBO V	- ORFADIN SUSPENSIE 4MG/ML
0C01AAAO V	LANOXIN TABLET 0,25MG
0C01BABO V	KINIDINESULFAAT PCH DRAGEE 200MG
0C01BABO V	- KINIDINESULFAAT TEVA DRAGEE 200MG
0C01BACO V	RITMOFORINE RETARD TABLET MGA 250MG
0C01BCAO V	RYTMONORM TABLET OMHULD 150MG
0C01BCAO V	- RYTMONORM TABLET OMHULD 150MG
0C01BCAO V	- RYTMONORM TABLET OMHULD 300MG
0C02DBAO V	HYDRALAZINE HCL CF DRAGEE 50MG
0C02DBAO V	- HYDRALAZINE HCL CF TABLET 10MG
0C10ADAO V	NEDIOS CAPSULE 250MG
1C04ADAO V	TRENTAL TABLET MGA 400MG
0D01ACADL V	MYK 1 LOTION 10MG/ML
0D07AAADC V	HYDROCORTISON FAGRON FNA CREME 10MG/G
0D07AAADC V	- HYDROCORTISON FAGRON FNA CREME 10MG/G
0D07AAADC V	- HYDROCORTISON FAGRON FNA CREME 10MG/G
0D07AAADC V	- HYDROCORTISON FAGRON FNA CREME 10MG/G
0D07ABADL V	LOCOID CRELO HUIDEMULSIE 1MG/G
0D07ABADL V	*LOCOID SCALP LOTION 1MG/ML
0D07ABADL V	- LOCOID SCALP LOTION 1MG/ML
0D10AFADL V	INDERM APPLICATIEVLOEISTOF 1%
2D07ABADZ V	EMOVATE ZALF 0,5MG/G
0G01AFAV V	FLAGYL OVULE 500MG
0G03AAAO V	MICROGYNON 50 TABLET OMHULD
0G03DAAO V	PROVERA TABLET 5MG

0G03DAAO V	- PROVERA TABLET 10MG
0H02AAAO V	FLORINEF TABLET 0,1MG
0H03BAAO V	PROPYLTHIOURACIL APOTEX TABLET 50MG
0J01DAAO V	KEFORAL TABLET 500MG
0J01DACP V	CEFTAZIDIM FRESENIUS KABI INJPDR FLACON 500MG
0J01DACP V	- CEFTAZIDIM FRESENIUS KABI INJPDR FLACON 1000MG
0J01DACP V	- CEFTAZIDIM FRESENIUS KABI INJPDR FLACON 2000MG
0J01FAAP V	ERYTHROCINE IV INFUSIEPOEDER FLACON 1000MG
0N02CCBO V	IMIGRAN NEUSSPRAY 10MG
0N02CCBO V	- IMIGRAN NEUSSPRAY 20MG
0N03ABAO V	DIPHANTOINE-Z 50 TABLET 46MG
0N03ABAO V	- DIPHANTOINE-Z 50 TABLET 46MG
0N03ABAO V	- DIPHANTOINE-Z 50 TABLET 46MG
0N03ABAO V	- DIPHANTOINE-Z 50 TABLET 46MG
0N03ABAO V	- DIPHANTOINE-Z 75 TABLET 69MG
0N03ABAO V	- DIPHANTOINE-Z 75 TABLET 69MG
0N03ABAO V	- DIPHANTOINE-Z 75 TABLET 69MG
0N03ABAO V	- DIPHANTOINE-Z 75 TABLET 69MG
0N03ABAO V	- DIPHANTOINE-Z 100 TABLET 92MG
0N03ABAO V	- DIPHANTOINE-Z 100 TABLET 92MG
0N03ABAO V	- DIPHANTOINE-Z 100 TABLET 92MG
0N03ADAO V	ETHYMAL CAPSULE 250MG
0N03ADAO V	- ETHYMAL CAPSULE 250MG
0N05BBAO V	HYDROXYZINI HCL TABLET OMHULD 10MG
0N05BBAO V	- HYDROXYZINI CL TABLET OMHULD 25MG
2N05ADAP V	HALDOL INJVLST 5MG/ML AMPUL 1ML
0P01BAAO V	A-CQ 100 CHLOROQUINE TABLET 100MG
0R03BBBID V	IPRATROPIUM CYCLOCAPS INHALPOEDER 0,04MG
0R03DABO V	THEOLAIR RETARD TABLET MGA 175MG
0R03DABO V	- THEOLAIR RETARD TABLET MGA 250MG
0R03DABO V	- THEOLAIR RETARD TABLET MGA 350MG
0S01AABZ V	TOBREX OOGZALF TUBE 3,5G
0S01FAAG V	CYCLOGYL OOGDRUPPELS 1% FLACON 15ML
0S01FACG V	MINIMS TROPICAMIDE OOGDRUPPELS 10MG/ML TUBE 0,5ML
0S01FBAG V	MINIMS FENYLEFRINE HCL OOGDR 25MG/ML TUBE 0,5ML
0S01XAAZ V	DURATEARS Z OOGZALF TUBE 3,5G

Aantal artikelnamen: 75

Aantal stofnamen (ATC-codes): 39