



Inleiding

INL. 1. Totstandkoming en doel van het Repertorium

Het *Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium* (hier verder vermeld als “het Repertorium”) wordt gepubliceerd door het “**Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie**” (BCFI). Het BCFI is een vzw erkend en gesubsidieerd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) (zie bcfi.be & Over ons).

Revisieproces

- *Jaarlijkse revisie*: de Inleiding van het Repertorium en de teksten van elk hoofdstuk worden eenmaal per jaar volledig herzien. De geüpdatete teksten worden tussen december en september op de website gepubliceerd. De laatste volledige revisie van deze Inleiding werd gepubliceerd in september 2025.
- *Continue updating*: de specialiteiten op de website worden minstens driemaal per maand bijgewerkt (zie *Inl.2.11.2*). Ook belangrijke aanpassingen in de rubriek “Plaatsbepaling” en andere rubrieken gebeuren doorheen het jaar.

PDF-versies

PDF-versies van het Repertorium kunnen gedownload worden:

- **PDF van de huidige versie** van het Repertorium: met specialiteiten of zonder specialiteiten, van het volledige Repertorium of per hoofdstuk: via de *mainpage van het Repertorium* & *Het repertorium in PDF (recentste versie)*.
- **Archief-PDF-versies** van de edities vanaf 2005: via de *mainpage van het Repertorium* & *Archief (PDF-versie)*.

U vindt de **mobiele app van het Repertorium** in de Google Play Store (Android) en de Apple Store (iOS) door te zoeken op de term “BCFI”.

Doel van het Repertorium

Het doel van het Repertorium is onafhankelijke en praktisch bruikbare informatie over geneesmiddelen te verstrekken aan gezondheidswerkers. De bedoeling is het **rationeel gebruik van geneesmiddelen** te bevorderen. Rationeel gebruik betekent dat enkel geneesmiddelen worden aangewend waarvoor gevalideerde studies bestaan, dat men deze geneesmiddelen adequaat gebruikt (qua indicaties, contra-indicaties, dosering, interacties...) en dat men rekening houdt met hun kostprijs. In dit verband dient de notie van “op evidentie gebaseerde farmacotherapie” te worden vermeld: het is belangrijk te weten wat de evidentie omtrent de risico-batenverhouding van een geneesmiddel is.

De Wereldgezondheidsorganisatie raadt in haar ‘*Guide to Good Prescribing*’ aan om bij het voorschrijven van een geneesmiddel rekening te houden met volgende criteria: **werkzaamheid, veiligheid, geschiktheid voor de individuele patiënt** (o.a. contra-indicaties en farmaceutische vorm) en kostprijs. Men dient hierbij rekening te houden met de **kostprijs** voor het individu en deze voor de gemeenschap. Daarom worden in het Repertorium de prijzen van de verschillende verpakkingen en hun eventuele terugbetalingsvoorwaarden gegeven. Er zijn ook prijsvergelijkingstabellen beschikbaar, zichtbaar na aanklikken van “per groepsnaam” of van het eurosymbool ter hoogte van de verpakking (zie *Inl.2.11.4*).

Het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium is door het Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine (CEBAM) geaccrediteerd als “Evidence-Based Practice (EBP)-informatiebron zonder aanbevelingen” (zie cebam.be/validatie). Het BCFI heeft als doel *evidence-based* informatie te verstrekken over de werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen, maar is geen richtlijnontwikkelaar.

Website www.bcfi.be

Op de website kunnen onder de **hoofding “Publicaties”**, naast het **Repertorium**, ook volgende **BCFI-publicaties**



worden geraadpleegd

- de **Folia** en de **Folia Tandartsen** en **Folia nursing**,
- de **Update geneesmiddelen**: zie ook *Inl.2.11.2.*,
- het **Formularium Ouderenzorg**: zie ook
 - *Inl.2.12.*, in verband met symbool
 - *Inl.2.7.* en
 - *Inl.6.6.*
- de **Toolbox**: een verzameling van hulpmiddelen voor gebruik in de praktijk, gebaseerd op onze Folia-artikels en e-learningen.

Onder de hoofding "Publicaties" vindt u ook de pdf van de **Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk (de "BAPCOC-gids")**. Deze gids is geen uitgave van het BCFI, maar wel van de Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid (BAPCOC).

Onder de **hoofding "Vorming"** vindt u de link naar

- het **Auditorium** (ons e-learningplatform),
- de **BCFI-evenementen** (met o.a. links naar de slides en presentaties van onze symposia),
- de **Toolbox**: een verzameling van hulpmiddelen voor gebruik in de praktijk, gebaseerd op onze Folia-artikels en e-learningen.

Op de homepage verschijnen onder de titel **Nieuws** al onze berichten en artikels.

Via onze wekelijkse nieuwsbrief **Weekly Folia** bezorgen we **elke vrijdag** een samenvatting van de nieuwe Folia-artikels die verschenen zijn op onze website en berichten we over nieuwe e-learningen en geven we informatie van onze partners (bv. Minerva, FAGG). **Inschrijven op de Weekly Folia kan via deze link**. Alle Folia-artikels zijn online beschikbaar, gegroepeerd per maand, via de *mainpage van de Folia*.

Op de website van de **diergeneeskundige afdeling van het BCFI** (www.vetcompendium.be, bestemd voor dierenartsen en apothekers) is de farmacotherapeutische informatie over de in België beschikbare geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik terug te vinden.

Auteurschap

De Redactieraad is verantwoordelijk voor de inhoud van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en heeft redactionele onafhankelijkheid.

De Redactieraad is als volgt samengesteld:

- Hoofdredacteurs: Prof. Dr T. Christiaens, Prof. Dr. G. Faron, Prof. Dr J.M. Maloteaux en Dr. E. Van Leeuwen
- Redacteurs: A. Baitar, C. Bertrand, B. Bosier, L. Cuitte, C. Defrance, C. Denis, S. Desmaele, C. Devillers, E. Dhaenens, G. Goesart, H. Habraken, L. Heremans, N. Mortier, S. Thooft, J. Vandenhoven, A. Van Ermen, C. Veys

De Redactieraad wordt bijgestaan door de équipes Monitoring literatuur (N. Mortier, A. Nonneman (WOREL)), Specialiteiten (L. Hamtiaux, I. Latour), Administratieve ondersteuning (C. De Smet, J. Neyt, M. Rymen), Informatica (O. Couneson, S. Dumon, J. Simon, C. Romain), Communicatie (F. Coppens), Vertaling (V. Mortelmans, J. De Bie) en Directie (S. Brillon).

De leden van de Redactieraad ondertekenden een belangenverklaring en moeten deze jaarlijks bevestigen. De redactieleden mogen geen enkel belang hebben in de farmaceutische sector.

Dankwoord aan de experts

Bij de jaarlijkse herziening worden de verschillende hoofdstukken van het Repertorium nagelezen door experts in elk domein. In het kader van een algemene transparantie en voor de redactionele beoordeling door het BCFI wordt aan de experts gevraagd belangen die zouden kunnen leiden tot belangenconflicten, mee te delen. Wij danken in het bijzonder volgende experts die voor deze editie van het Repertorium hun commentaren bezorgden: K. Allegaert, H. Beele, M. Berlière, A. Berquin, E. Bottiau, K. Boussery, P. Calle, S. Callens, P. Carillo-Santisteve, R. Cauwels, M. Ceulemans, S. Croubels, A. Daloz, C. Daumerie, G. De Backer, T. De Backer, F. De Bièvre, F.



De Keyser, E. De Leenheer, M. De Lausnay, A. De Sutter, P-H Deprez, P. Durez, K. Everaert, V. Jong, B. Keymeulen, G. Laekeman, B. Lapauw, R. Lefebvre, J. Longueville, U. Maniewski-Kelner, J. Marlier, C. Martin, F. Matthys, B. Morlion, M.C. Nassogne, F. Nobels, S. Patris, A. Peeters, M. Petrovic, H. Reyckler, T. Roisin, P. Santens, J. Schoenen, S. Smet, H. Theeten, J. Van Acker, L. Van Bortel, S. Van Wessel, , H. Verhelst, J. Warlin, R. Westhovens, C. Wyns. We verontschuldigen ons indien we iemand zouden zijn vergeten.

De werkgroep Formularium Ouderenzorg (zie Inl.6.6. Geneesmiddelen bij ouderen – Formularium Ouderenzorg – Selecties 80+) is als volgt samengesteld: A. Dahmane, B. D'Hooghe, M. Hanset, B. Henkens, G. Mertens, A. Parada, S. Valentin, J. Van Elsen, K. Venneman, E. Vincke, H. Warie. We danken hen voor hun medewerking aan de update van de selecties in het Formularium Ouderenzorg.

INL. 2. Handleiding bij en onderbouwing van het Repertorium

Om een rationele keuze te vergemakkelijken, zijn in het Repertorium **de in België beschikbare geneesmiddelspecialiteiten** op basis van hun farmacologische en therapeutische eigenschappen gegroepeerd in **twintig hoofdstukken**. Meestal zijn er per hoofdstuk meerdere klassen geneesmiddelen.

INL. 2.1. Onderbouwing van het Repertorium

Hieronder worden voor de verschillende rubrieken van het Repertorium de inhoud en de gevolgde methodologie toegelicht, gevolgd door uitleg over de specialiteiten.

Het BCFI volgt systematisch een aantal standaardbronnen op: een aantal tijdschriften (o.a. *BMJ*, *JAMA*, *Lancet*, *NEJM*), de *Cochrane Database of Systematic Reviews*, een aantal Journal Clubs (bv. *NEJM J Watch* en *ACP Journal Club*), ISDB-tijdschriften en andere onafhankelijke geneesmiddeleninformatiebronnen (bv. *Australian Prescriber*, *Drug and Therapeutic Bulletin*, *La Revue Prescrire*, *Geneesmiddelenbulletin*, *The Medical Letter*), de CEBAM-geaccrediteerde richtlijnen van WOREL, NHG en NICE. Ook de berichten van gezondheidsinstanties (vooral FAGG en EMA) en praktijkrelevante implicaties van de beslissingen van deze instanties komen aan bod. Voor de volledige lijst van bronnen en onze werkwijze verwijzen we naar het document **“Methodologie voor de publicaties van het BCFI”**, dat u kunt raadplegen via www.bcfi.be > Over ons > Onze missie.

In het kader van de accreditatie door CEBAM is het noodzakelijk om onze informatie duidelijk te onderbouwen met referenties. Daarom werden in de rubrieken **“Plaatsbepaling”** referenties uit wetenschappelijke publicaties en EBP-bronnen (onder andere de richtlijnen van WOREL, NICE en NHG, en de decision-support bronnen *BMJ Best Practice* en *DynaMed*®) toegevoegd.

INL. 2.2. Rubriek “Plaatsbepaling”

Het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium is door CEBAM geaccrediteerd als “Evidence-Based Practice (EBP)-informatiebron zonder aanbevelingen” (zie cebam.be/validatie). In het kader van deze accreditatie hebben we de voorbije jaren de rubrieken **“Plaatsbepaling”** in het Repertorium geëvalueerd. Waar nodig werd de tekst geherformuleerd zodat de huidige beschikbare evidentie weergegeven wordt zonder aanbevelingen te formuleren.

De informatie in de rubriek **“Plaatsbepaling”** wordt onderbouwd met verwijzing naar onze Folia-artikels en andere BCFI-bronnen, naar onze standaardbronnen (zie Inl.2.1., met onder andere de richtlijnen van WOREL, NICE en NHG) en naar de decision-support bronnen *BMJ Best Practice* en *DynaMed*®. Waar van toepassing verwijzen we ook naar een aantal Belgische en internationale gezondheidsinstanties (onder andere de Hoge Gezondheidsraad voor vaccins, wanda.be voor geneesmiddelen en reizen, en het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA) of naar specifieke recente artikels uit peer-reviewed tijdschriften.

De bedoeling van deze rubriek is de geneesmiddelen te situeren vanuit het wetenschappelijk onderbouwde



standpunt van het BCFI en een rationele keuze te vergemakkelijken. Voor elke klasse van geneesmiddelen worden in deze rubriek de voor- en nadelen van de verschillende geneesmiddelen gegeven.

Waar mogelijk steunt het BCFI zijn oordeel op correct uitgevoerd gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek, met de nodige aandacht voor de selectie van de onderzoekspopulatie en de keuze van klinisch relevante eindpunten (mortaliteit, morbiditeit, levenskwaliteit). Bij gebrek aan dit type studies moet men er op bedacht zijn dat de kwaliteit van de onderbouwing minder sterk is; in de rubriek “Plaatsbepaling” wordt dit verduidelijkt.

In de rubriek “Plaatsbepaling” worden soms therapeutische toepassingen besproken die (nog) niet als indicaties in de SKP te vinden zijn (offlabelgebruik); als een indicatie wordt besproken die niet in de SKP staat, wordt dit expliciet vermeld [in verband met offlabel voorschrijven van geneesmiddelen, zie *Folia december 2021*].

Sommige geneesmiddelen hebben een duidelijk negatieve risico-batenverhouding: dit wordt aangeduid en geargumenteed in de rubriek “Plaatsbepaling”. Eventueel wordt ook ter hoogte van de dosering vermeld: “Dosering -- (negatieve risico-batenverhouding, zie rubriek “Plaatsbepaling”)”.

Het BCFI hanteert geen specifieke benadering voor geneesmiddelen op basis van planten [zie *Folia juli 2015*] of voor homeopathische geneesmiddelen [zie *Folia november 2010*]; elk geneesmiddel, van welke aard ook, dient geëvalueerd te worden op basis van bewezen doeltreffendheid, veiligheid, kwaliteit, gebruiksgemak en prijs.

INL. 2.3. Rubriek “Indicaties (synthese van de SKP)”

In het Repertorium worden niet noodzakelijk alle indicaties vermeld die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) staan. Daarom is de rubriekstitel “Indicaties (synthese van de SKP)”. Er wordt gestreefd naar een vereenvoudiging van wat in de rubriek “Indicaties” van de SKP staat.

Sommige generieken hebben niet alle indicaties van het referentiemiddel als indicatie in hun SKP; in het Repertorium wordt hiermee geen rekening gehouden.

In de rubriek “Indicaties” van het Repertorium worden geen indicaties vermeld die niet in de SKP staan; waar relevant worden “offlabel” indicaties vermeld in de rubriek “Plaatsbepaling” (zie Inl.2.2. Rubriek “Plaatsbepaling”).

INL. 2.4. Rubriek “Contra-indicaties”

Als voornaamste bron voor de contra-indicaties opgenomen in het Repertorium worden volgende bronnen gebruikt: *British National Formulary*, *Martindale* en de belangrijkste contra-indicaties in de SKP. Voor recent geïntroduceerde geneesmiddelen baseren we ons op de belangrijkste contra-indicaties in de SKP. Het onderscheid tussen “contra-indicaties” en “bijzondere voorzorgen” (zie Inl.2.9.) is dikwijls moeilijk en deze informatie wordt soms verschillend gecatalogeerd in de SKP van analoge producten.

In sommige SKP's wordt het gelijktijdig toedienen van bepaalde andere geneesmiddelen als contra-indicatie vermeld omwille van een risico van interactie. In het Repertorium worden interacties in principe niet als contra-indicatie vermeld, omdat dit door de firma's niet systematisch wordt gedaan. De methodologie rond interacties wordt vermeld in Inl.2.8.

In de meeste SKP's wordt allergie aan het actieve bestanddeel of andere bestanddelen van het geneesmiddel als contra-indicatie vermeld. In het Repertorium wordt dit niet als contra-indicatie opgenomen.

- **Nierinsufficiëntie als contra-indicatie**
 - In de rubriek “Contra-indicaties” in dit Repertorium wordt (ernstige) nierinsufficiëntie alleen vermeld indien dit expliciet in de desbetreffende rubriek van de SKP staat.



- Ter hoogte van de specialiteiten wordt met een symbool aangeduid of er in de SKP een dosisreductie of contra-indicatie bij nierinsufficiëntie wordt geadviseerd. Wanneer er tussen de SKP van specialiteiten op basis van hetzelfde actieve bestanddeel op dit gebied verschillen bestaan, wordt het meest voorzichtige symbool gekozen.
 - Het **symbool**  betekent dat in de SKP dosisreductie of contra-indicatie bij ernstige nierinsufficiëntie (gedefinieerd als creatinineklaring van 15 tot 30 ml/min./1,73m²) wordt geadviseerd.
 - Het **symbool**  betekent dat in de SKP dosisreductie of contra-indicatie reeds wordt geadviseerd vanaf matige nierinsufficiëntie (vanaf een creatinineklaring van 60 ml/min./1,73m² of lager), of bij nierinsufficiëntie zonder verdere vermelding van de ernst.
 - Bij ESRD (*End Stage Renal Disease*, gedefinieerd als creatinineklaring lager dan 15 ml/min./1,73m²) zijn er altijd speciale voorzorgen te nemen in verband met dosisreductie of contra-indicaties: gezien dit behoort tot de specialistische praktijk wordt dit in het Repertorium niet vermeld.
 - De symbolen worden toegekend op basis van de informatie in de SKP. Er dient opgemerkt dat in de SKP deze boodschappen wisselend en soms onduidelijk verwoord worden. Interpretatie speelt in zekere mate mee in het toekennen van de hierboven vermelde symbolen. Er is ook in vele gevallen geen overeenkomst tussen wat in de SKP vermeld wordt, en wat in allerlei bronnen daaromtrent wordt gezegd; daarenboven zijn er dikwijls discrepanties tussen bronnen onderling.
Nota: indien in de SKP of in publicaties gewaarschuwd voor een risico bij gebruik in geval van nierinsufficiëntie, zonder dat er een contra-indicatie is of dat dosisvermindering wordt aanbevolen, kan de redactie toch kiezen om een niersymbool toe te kennen.
- **Leverlijden als contra-indicatie**
 - In de rubriek “Contra-indicaties” van dit Repertorium wordt leverlijden slechts vermeld als dit expliciet in de rubriek “Contra-indicaties” van de SKP staat. Daarbij worden meestal de termen “leverinsufficiëntie” of “ernstige leverinsufficiëntie” gebruikt naargelang de vermelding in de SKP. Meestal is er in de SKP geen vermelding of het bij leverlijden om cirrose gaat.
 - Specifiek rond cirrose als contra-indicatie, is informatie terug te vinden in het hoofdstuk “Levercirrose” van Commentaren Medicatiebewaking (Nederland, betalend). Commentaren Medicatiebewaking steunt zich in dit verband op de vrij beschikbare website www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl. Er dient op gewezen te worden dat de Nederlandse evaluatie slechts voor een deel van de geneesmiddelen is gebeurd. In deze bron worden sommige geneesmiddelen als “onveilig bij levercirrose” beoordeeld, d.w.z. te vermijden, wat overeenkomt met een contra-indicatie. Waar dit het geval is wordt dit vermeld in onze rubriek “Contra-indicaties”, los van wat in de SKP staat.
 - In zeldzame gevallen is een middel volgens de SKP gecontra-indiceerd bij leverlijden, maar wordt het in de Nederlandse evaluatie beoordeeld als “veilig bij levercirrose”. In dat geval wordt dit **expliciet** vermeld in onze rubriek “Contra-indicaties”.
- **“Risicofactoren voor QT-verlenging” als contra-indicatie**
 - Voor de geneesmiddelen met risico van QT-verlenging die vermeld worden in Tabel Ib vermelden we de contra-indicatie “Risicofactoren voor QT-verlenging”, ook al is dit soms niet expliciet vermeld in de SKP. De totstandkoming van Tabel Ib en de risicofactoren voor QT-verlenging worden besproken in *Inl.6.2.2*.
- **Zwangerschap als contra-indicatie:** bij bewezen teratogeniteit op basis van humane gegevens nemen we dit op in de rubriek “Contra-indicaties”, ook al is dit soms niet expliciet vermeld in de SKP.

INL. 2.5. Rubriek “Ongewenste effecten”

Voor de algemene principes betreffende ongewenste effecten en details over een aantal ongewenste effecten, zie *Inl.6.2*.

Hoe passen wij deze principes toe in het Repertorium?

In het Repertorium worden alleen de belangrijkste ongewenste effecten vermeld: de frequente en deze met



belangrijke klinische gevolgen. De voornaamste bronnen zijn de SKP en waarschuwingen van het Belgische geneesmiddelenagentschap FAGG en het Europese geneesmiddelenagentschap EMA. Andere bronnen zijn: Martindale, British National Formulary en Farmacotherapeutisch Kompas. Het blijft zeer moeilijk binnen de ongewenste effecten een keuze te maken tussen volledigheid en overzicht.

In deze rubriek worden soms “signalen” van ongewenste effecten vermeld, meestal van geneesmiddelenbewakingsinstanties: zie *Inl.6.2.1*.

Voor meer details blijft het noodzakelijk de SKP en andere bronnen te consulteren.

INL. 2.6. Rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”

Voor de algemene principes over gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, zie *Inl.6.4.* en *Inl.6.5.*

Hoe passen wij deze principes toe in het Repertorium?

- *In verband met zwangerschap*
 - Er wordt zoveel mogelijk rekening gehouden met gegevens bij de mens. Hoewel gegevens over teratogeniteit bij het dier vaak geen voorspellende waarde hebben voor de mens, vermelden we toch zeer ernstige problemen bij het dier wanneer er onvoldoende gegevens bij de mens beschikbaar zijn.
 - **De meest ernstige problemen bij de mens worden in vetjes weergegeven.**
 - We hanteren volgende criteria.
 - Bij bewezen teratogeniteit op basis van humane gegevens melden we dat gebruik tijdens de zwangerschap *gecontra-indiceerd* is, en nemen we dit ook op in de rubriek “Contra-indicaties”, ook al is dit soms niet expliciet vermeld in de SKP.
 - Bij vermoeden van teratogeniteit, perinatale problemen of langetermijneffecten op basis van humane gegevens, melden we dat gebruik tijdens de zwangerschap af te raden is. De risico's voor moeder en kind moeten in dat geval grondig worden afgewogen tegenover het verwachte voordeel van de behandeling.
 - Als er geen aanwijzingen zijn voor aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind, melden we “De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Er zijn geen aanwijzingen voor aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.”
 - Als het is niet mogelijk is om een uitspraak te doen, melden we “Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).”
- *In verband met borstvoeding*
 - Er wordt zoveel mogelijk rekening gehouden met gegevens bij de mens.
 - We vermelden voor welke geneesmiddelen ongewenste effecten bij de zuigeling bewezen zijn, of waarvoor er sterke vermoedens bestaan. **De meest ernstige ongewenste effecten bij de zuigeling worden in vetjes weergegeven.**
 - De **SKP** wordt niet systematisch als primaire bron gebruikt: dikwijls wordt hierin een defensieve houding aangenomen (bv. “niet gebruiken bij gebrek aan voldoende gegevens”). In de SKP's van de verschillende specialiteiten met eenzelfde actief bestanddeel worden op basis van dezelfde gegevens soms verschillende standpunten ingenomen (gaande van een absolute contra-indicatie tot “gebruik als de verwachte voordelen opwegen tegen het risico”).
 - Als **voornaamste bronnen** worden gebruikt:
 - “Geneesmiddelengebruik rondom de zwangerschap” van “Moeders van morgen Lareb” van het *Bijwerkingencentrum Lareb* (Nederland),
 - de informatie van Le CRAT (*Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes*, Frankrijk),



- *Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk* (édition 12, 2021, Briggs).
- Specifiek voor borstvoeding: LactMed, een Amerikaanse bron, wordt enkel geraadpleegd wanneer de andere bronnen geen informatie geven of wanneer er discrepanties zijn tussen de bronnen.
- Indien een geneesmiddel niet in deze bronnen is opgenomen, omdat het niet beschikbaar is of pas recent is gecommercialiseerd, wordt de SKP als bron genomen en vermelden we tussen haakjes “SKP”.
- Een rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” ontbreekt in het Repertorium op dit ogenblik nog bij een aantal geneesmiddelen(groepen). Dit betekent dat er geen verontrustende gegevens gevonden werden in onze bronnen. Dit betekent uiteraard niet dat volledige veiligheid kan aangenomen worden: zowel voor oude als voor recent geïntroduceerde producten zijn dikwijls zeer weinig gegevens beschikbaar. Om onduidelijkheid te vermijden is het de bedoeling zo snel mogelijk bij elke geneesmiddelengroep een rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” te vermelden.

INL. 2.7. Rubriek “ Oudere patiënten”

- Met de revisie 2025 van het Repertorium is in sommige hoofdstukken een nieuwe rubriek “Oudere patiënten” toegevoegd. Zodra de rubrieken “Oudere patiënten” in het volledige Repertorium zijn geïntegreerd (voorzien tegen eind 2025), zullen ze elk jaar worden herzien in het kader van de jaarlijkse revisie van het Repertorium.
- De rubriek “Oudere patiënten” geeft specifieke informatie over het gebruik van geneesmiddelen uit verschillende therapeutische klassen bij oudere personen. De aandacht gaat vooral naar de geneesmiddelen die het vaakst worden voorgeschreven in de eerste lijn en ook naar geneesmiddelen die bepaalde risico's met zich meebrengen voor oudere patiënten: aanpassing van de dosis bij nierinsufficiëntie, een nauwe therapeutisch-toxische marge, anticholinerge effecten, een krachtige inhibitor of inductor van CYP-enzymen,....
- Sommige minder vaak gebruikte geneesmiddelen(klassen) kregen geen specifieke beoordeling. Het ontbreken van een rubriek “Ouderen” bij die geneesmiddelen betekent echter niet dat het niet nodig is voorzichtig te zijn wanneer ze worden gebruikt bij ouderen.
- De geraadpleegde bronnen voor de onderbouwing zijn dezelfde als die van het Repertorium (zie Inl.2.1.), met bijkomend 3 geriatrie tijdschriften: *Age and Ageing*, *Journal of the American Medical Directors Association* (JAMDA) en *Journal of the American Geriatrics Society* (JAGS).
- Voor meer informatie over geneesmiddelengebruik bij oudere patiënten, zie Inl.6.6..

INL. 2.8. Rubriek “Interacties”

Voor de algemene principes over interacties, zie Inl.6.3.

Hoe passen wij deze principes toe in het Repertorium?

In de rubrieken “Interacties” in het Repertorium worden zowel farmacodynamische interacties als farmacokinetische interacties vermeld.

De farmacokinetische interacties betreffen vooral de interacties ter hoogte van cytochroom P450 (CYP) en P-glycoproteïne (P-gp). Naast de informatie in de rubrieken, zijn er ook volgende tabellen:

- *Tabel 1c.* en *Tabel 1e.*: de substraten, de inhibitoren en de inductoren van de verschillende CYP-iso-enzymen;
- *Tabel 1d.* en *Tabel 1e.*: de substraten, de inhibitoren en de inductoren van P-gp.

In *Tabel 2a.* in 2.1.2.1.1. worden de interacties met de vitamine K-antagonisten vermeld; het gaat daarbij zowel om farmacokinetische als om farmacodynamische interacties.

INL. 2.8.1. Methodologie voor de farmacodynamische interacties

Stockley's Drug Interactions en *Stockley's Herbal Medicines Interactions* (voor geneesmiddelen op basis van planten) worden als voornaamste bron gebruikt. Voor nieuwe geneesmiddelen die dikwijls nog niet in de standaardwerken zijn opgenomen en voor geneesmiddelen die specifiek zijn voor de Belgische markt is de informatie gebaseerd op de klinisch relevante interacties vermeld in de SKP. Het niet vermelden in het Repertorium van een interactie



betekent niet dat er zich geen probleem kan voordoen.

INL. 2.8.2. Methodologie voor de CYP-interactietabellen en de P-gp-interactietabellen

Deze tabellen komen tot stand via een gestandaardiseerde methodologie.

- **De CYP- en P-gp-substraten:** substraten worden enkel opgenomen wanneer ze in de recentste editie van minstens één van de volgende bronnen worden geciteerd: (1) *Stockley's Drug Interactions* en (2) voor geneesmiddelen beschikbaar gekomen vóór 2022 *The Top 100 Drug Interactions*. Voor nieuwe geneesmiddelen (met symbool ▼) en voor geneesmiddelen die specifiek zijn voor de Belgische markt is onze informatie gebaseerd op de SKP; interacties vermeld in de SKP worden enkel opgenomen als er evidentie is uit “in vivo”-studies, niet op basis van gegevens uit “in vitro”-studies. Wanneer het symbool ▼ ter hoogte van de specialiteit wegvalt, wordt de informatie van de SKP getoetst aan de informatie in *Stockley's Drug Interactions*.
- **De CYP- en P-gp-inhibitoren en inductoren:** worden enkel opgenomen wanneer ze in de recentste editie van minstens twee van de volgende bronnen worden geciteerd: (1) *Stockley's Drug Interactions*, (2) voor geneesmiddelen beschikbaar gekomen vóór 2022 *The Top 100 Drug Interactions*, en (3) *Commentaren Medicatiebewaking*. Voor nieuwe geneesmiddelen (met symbool ▼) en voor geneesmiddelen die specifiek zijn voor de Belgische markt is de informatie gebaseerd op de SKP; interacties vermeld in de SKP worden enkel opgenomen als er evidentie is uit “in vivo”-studies, niet op basis van gegevens uit “in vitro”-studies. Wanneer het symbool ▼ wegvalt, wordt de informatie van de SKP getoetst aan de informatie in *Stockley's Drug Interactions* en *Commentaren Medicatiebewaking*.
- De substraten, inhibitoren en inductoren waarvan men verwacht dat ze de klinisch meest relevante interacties zullen geven, zijn **in vetjes aangeduid**. Dit wil niet zeggen dat interacties met niet-vetjes aangeduide geneesmiddelen geen risico inhouden.
 - De in **vetjes aangeduide substraten** betreffen een selectie van geneesmiddelen waarbij kleine doseringsschommelingen door gebruik samen met een inhibitor kunnen leiden tot ernstige ongewenste effecten: zie *Inl.6.2.* voor de betreffende geneesmiddelen.
 - De in **vetjes aangeduide** CYP- en P-gp-inhibitoren en -inductoren zijn de geneesmiddelen die in minstens twee van onze bronnen als “potente” inhibitor of inductor worden vermeld.
- In de interactietabellen worden prodrugs aangeduid door tussen haakjes “prodrug” toe te voegen. Prodrugs zijn geneesmiddelen die moeten worden gemetaboliseerd tot een actieve metaboliet om hun werking uit te oefenen. Voor CYP-gemedieerde interacties houdt dit bv. in dat een CYP-inductor leidt tot meer omzetting naar de actieve metaboliet (met mogelijk meer ongewenste effecten), en dat een CYP-inhibitor leidt tot minder omzetting naar de actieve metaboliet (mogelijk verminderd antwoord). Voorbeelden van ruim gebruikte prodrugs zijn: clopidogrel, codeïne, tamoxifen en prasugrel.

Ondanks onze gestandaardiseerde methodologie blijft het geen gemakkelijke beslissing een bepaald substraat of een bepaalde inductor of inhibitor al dan niet te vermelden. Dikwijls ontbreekt immers de evidentie voor de klinische relevantie van de interacties en er is soms opvallende discrepantie tussen de verschillende bronnen. De redactie van het BCFI maakt een aantal onderbouwde uitzonderingen op onze methodologie in de CYP- en P-gp-tabellen.

Het niet vermelden in het Repertorium van een interactie betekent niet dat elk interactierisico uitgesloten is.

INL. 2.9. Rubriek “Bijzondere voorzorgen”

- In deze rubriek wordt, waar relevant, bijzondere aandacht gevraagd voor specifieke doelgroepen, bv. kinderen, patiënten met nierlijden (zie *Inl.6.1.2.*) of met leverlijden (zie *Inl.6.1.3.*). Daarnaast worden ook specifieke maatregelen vermeld die van belang zijn voor de patiënt, bv. bloedcontroles of op te volgen klinische parameters. Het is niet altijd duidelijk of een bepaald probleem in deze rubriek of in de rubriek “Contra-indicaties” dient vermeld te worden”.

- Er gaat in deze rubriek ook specifiek aandacht naar de voorzorgen die van toepassing zijn voor oudere patiënten.



- In dit Repertorium wordt ter hoogte van de specialiteiten aangeduid of er een dosisreductie of contra-indicatie bij nierinsufficiëntie wordt geadviseerd in de SKP. Voor meer uitleg, zie *Inl.2.4*.

INL. 2.10. Rubriek “Dosering” of “Toediening en dosering”

Tenzij anders vermeld, zijn de doseringen die in dit Repertorium worden gegeven, deze voor volwassenen zonder manifeste nier- of leverfunctiestoornis, en dit in afwezigheid van belangrijke interacties.

Het gaat dikwijls om de dosering die in de SKP wordt gegeven. Deze dosering wordt wel getoetst aan gegevens uit de literatuur of uit de recentste editie van het standaardwerk *Martindale*; daardoor zijn er soms discrepanties tussen de dosering vermeld in het Repertorium en deze in de SKP.

De gevoeligheid van de eindorganen en de dispositie van het geneesmiddel in het organisme kunnen van persoon tot persoon sterk verschillen: het gaat hier dan ook om gemiddelde doseringen die dikwijls dienen aangepast te worden in functie van de karakteristieken van de patiënt. In *Inl.6.1*. worden enkele algemene adviezen over de aanpassing van de dosering in functie van leeftijd, ziekte-toestanden en genetische aanleg, en over plasmaconcentratie-monitoring gegeven.

Voor specialiteiten voorbehouden voor hospitaalgebruik of voor specialistisch gebruik, wordt geen dosering vermeld. Ook voor geneesmiddelen met een duidelijke negatieve risico-batenverhouding wordt geen dosering geven. Deze geneesmiddelen worden aangeduid en geargumenteed in de rubriek “Plaatsbepaling”. Soms wordt ter hoogte van de dosering ook vermeld: “Dosering -- (negatieve risico-batenverhouding, zie rubriek “Plaatsbepaling”)”.

Wanneer in deze rubriek ook informatie worden gegeven over de wijze en/of het ogenblik van toediening, is de rubriekstitel “Toediening en dosering”.

INL. 2.11. De specialiteiten

INL. 2.11.1. Welke specialiteiten, medische hulpmiddelen en magistrale bereidingen worden vermeld?

In het Repertorium worden enkel middelen opgenomen die **als geneesmiddel vergund** (“geregistreerd”) en in **België gecommmercialiseerd** zijn. Deze gegevens worden geëxtraheerd uit de “Authentieke Bron Geneesmiddelen” (SAM, via *SAM viewer*). De als geneesmiddel vergunde en in België gecommmercialiseerde homeopathische middelen (bron: SAM) worden vermeld in het hoofdstuk “Diverse Geneesmiddelen”: zie *20.3*.

Daarnaast worden ook **volgende medische hulpmiddelen** opgenomen: (1) de actieve verbandmiddelen waarvoor het RIZIV een tegemoetkoming voorziet voor patiënten met chronische wonden, en (2) de koperhoudende intra-uteriene devices (IUD's).

In de apotheek zijn ook producten beschikbaar die niet als geneesmiddel zijn vergund, zoals voedingssupplementen en cosmetische producten, maar die er soms uitzien als geneesmiddelen; deze producten worden niet vermeld in dit Repertorium. Een discussie over planten als geneesmiddel en als voedingssupplement is te lezen in *Minerva 2021;20:66-8*.

Magistrale bereidingen worden in het Repertorium enkel vermeld wanneer geen adequate specialiteit beschikbaar is. Het *Therapeutisch Magistraal Formularium (TMF)* wordt in principe als bron genomen wanneer in dit Repertorium een magistrale bereiding wordt voorgesteld. Het *TMF* wordt uitgegeven door het FAGG (zie *website FAGG* voor meer info), en bevat magistrale bereidingen gevalideerd voor wat betreft bereiding en stabiliteit. Het *TMF* is beschikbaar via deze link. Het *TMF* is beschikbaar *online* en in *pdf*.

INL. 2.11.2. Updating van de informatie over de specialiteiten

Via de homepage vindt u onder de hoofding Publicaties > Update geneesmiddelen per maand de nieuwe actieve bestanddelen en de voor de algemene praktijk belangrijke wijzigingen met betrekking tot nieuwe indicaties, terugbetalingen, stopzettingen van commercialisatie, langdurige onbeschikbaarheden en kritische onbeschikbaarheden. Deze info wordt ook in de Folia opgenomen onder de rubriek “Nieuwigheden geneesmiddelen”.



In de rubriek *Update geneesmiddelen* zijn ook elke maand in PDF de belangrijkste wijzigingen over de specialiteiten in het Repertorium te vinden.

Nota: wanneer u zoekt naar een **pas gecommmercialiseerde specialiteit die nog geen plaats in het Repertorium heeft gekregen**, wordt u doorverwezen naar een tijdelijke pagina waar u voor de specialiteit reeds de samenstelling, farmaceutische vorm, sterkte, prijs, wettelijk kader en terugbetalingsmodaliteiten, evenals de SKP en de bijsluiter kan raadplegen.

INL. 2.11.3. De specialiteitsnaam

Als **specialiteitsnaam** wordt in dit Repertorium de benaming van het geneesmiddel vermeld, zonder toevoeging van de sterkte en de farmaceutische vorm. Termen zoals bv. Retard en Forte worden vermeld bij de farmaceutische vormen wanneer ze deel uitmaken van de officiële benaming van het geneesmiddel.

INL. 2.11.4. Weergave “Per groepsnaam”, prijsvergelijkingstabellen en codes

- In de weergave “**per groepsnaam**” (**symbool** ter hoogte van de verpakking) worden de specialiteiten gerangschikt per **VOS-groep** (VOS = voorschrijven op stofnaam). Een VOS-groep omvat de specialiteiten met hetzelfde actief bestanddeel (of combinatie van actieve bestanddelen), dezelfde sterkte en dezelfde toedieningsweg. Indien relevant specificeren we in de donkergrijze balk van de VOS-groep de indicatie (zie bv. acetylsalicylzuur, bupropion) de frequentie van toediening (zie bv. estradiol transdermaal), de sterkte (zie bv. influenzavaccins) of samenstelling (zie bv. pneumokokkenvaccins).
- **Per VOS-groep** is een **tabel met prijsvergelijkingen van de specialiteiten** te raadplegen.
 - Door het **aanwijzen van de specialiteitsnaam** krijgt men informatie over het CTI-extended nummer, het CNK-nummer, de ATC-code, of het al dan niet een “grote verpakking” betreft, en of de specialiteit onderworpen is aan tarifiering per eenheid voor personen in woonzorgcentra (zie ook Inl.5.). Voor info over CTI-extended, CNK en ATC, zie *verklarende woordenlijst op Farmastatus.be*.
 - De vermelding “**no switch**” betekent dat overschakeling van de ene specialiteit naar de andere best vermeden wordt (bv. bij geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge, zie Inl.6.2.). De vermelding “**no VOS**” betekent dat afgeraden wordt om het geneesmiddel op stofnaam voor te schrijven (bv. multifasische anticonceptie). Door het *hoveren* over de vermeldingen krijgt men meer informatie omtrent de reden. Over voorschrijven op stofnaam (VOS): zie Inl.3.
 - In aparte kolommen worden vermeld:
 - “**prijs**”: publieksprijs voor de ganse verpakking. Voor de hospitaalgeneesmiddelen gaat het om de “prijs buiten bedrijf” + 6% btw.
 - “**remgeld**”: remgeld voor personen met reguliere tegemoetkoming. Bij klikken op de pijltjes onder vorm van rechthoek () wordt het remgeld voor personen met verhoogde tegemoetkoming getoond.
 - “**index publiek**”: dit is de verhouding van de publieksprijs per eenheid (bv. per tablet) van een specialiteit ten opzichte van de prijs per eenheid van de goedkoopste specialiteit. De index is dus gelijk aan 1 voor de goedkoopste specialiteit. Bij klikken op de pijltjes onder vorm van rechthoek () wordt de “**eenheidsprijs publiek**” vermeld, dit is de prijs (in eurocent) per eenheid.
 - “**index remgeld**”: dit is de verhouding van het remgeld per eenheid (bv. per tablet) van een specialiteit ten opzichte van het remgeld per eenheid van de goedkoopste specialiteit. De index is dus gelijk aan 1 voor de goedkoopste specialiteit. Bij klikken op de pijltjes onder vorm van rechthoek () wordt de “**eenheidsprijs remgeld**” vermeld, dit is het remgeld (in eurocent) per eenheid.
 - In de **afleveromgevingen ambulant, hospitaal en ROB/RVT** wordt ook de **prijs per tarifieringseenheid** in de respectievelijke afleveromgeving vermeld.

INL. 2.11.5. De firma naam

De **firma naam** is deze van de firma die de “vergunning voor het in de handel brengen” bezit, en die



verantwoordelijk is voor de informatie. De firmanaam wordt telkens tussen haakjes bij elke specialiteitsnaam vermeld.

Indien het gaat om een buitenlandse firma wordt de Belgische verdeler of lokale vertegenwoordiger vermeld. Indien er in België geen contactpunt is, wordt de buitenlandse firma vermeld.

Indien het gaat om parallelinvoer of parallelle distributie (zie *Inl.2.11.9.*) wordt de naam van de firma vermeld die verantwoordelijk is voor de invoer resp. de distributie.

INL. 2.11.6. De samenstelling aan actieve bestanddelen en de sterkte, en “hulpstoffen met erkende werking”

De samenstelling aan actieve bestanddelen wordt voor elke specialiteit vermeld. Een Nederlandstalige vertaling van de algemene internationale benaming (*International Non-Proprietary Name* of *INN*) van de Wereldgezondheidsorganisatie wordt gebruikt wanneer deze beschikbaar is (met als bron bv. het Farmacotherapeutisch Kompas).

De **sterkte van het geneesmiddel** is de hoeveelheid actief bestanddeel per eenheid. Een geneesmiddelenmolecule kan beschikbaar zijn als zout, ester of ander derivaat. Wanneer de vermelde **sterkte van het geneesmiddel** slaat op de volledige molecule (bv. zout of ester), volgt dit bijgevoegde deel na een komma, bv. “morfine, sulfaat”. Wanneer de vermelde sterkte van het geneesmiddel gebaseerd is op de actieve component van de molecule alleen, wordt in het Repertorium het bijgevoegde deel tussen haakjes getoond, bv. “naloxon (hydrochloride)”.

Hulpstoffen met erkende werking zijn hulpstoffen die bij bepaalde patiënten voorzorgsmaatregelen noodzakelijk kunnen maken (zie website *FAGG*, website *EMA* en de *EMA-lijst van hulpstoffen met erkende werking* voor meer details). Het gaat onder andere om bepaalde kleurstoffen of bewaarmiddelen, ethanol, aspartaam, gluten. Bij overschakelen van de ene specialiteit naar de andere (zie *Inl.3.*) is het nuttig de aanwezigheid van kleurstoffen of bewaarmiddelen na te gaan bij voorschrijven voor patiënten met allergische antecedenten, de aanwezigheid van aspartaam bij patiënten met fenylketonurie, de aanwezigheid van fructose, sacharose en/of sorbitol bij patiënten met congenitale fructose-intolerantie, of de aanwezigheid van gluten bij coeliakie-patiënten.

De hulpstoffen worden steeds vermeld in de SKP. In het Repertorium worden voor de vaccins de allergiserende hulpstoffen en voor de oftalmologische middelen de bewaarmiddelen vermeld ter hoogte van de specialiteiten, met een jaarlijkse update. Voor bruispreparaten wordt in de rubrieken “Bijzondere voorzorgen” gewezen op de aanwezigheid van natrium en de mogelijke problemen bij patiënten op een streng zoutarm dieet. Zie *Folia mei 2023*, met aandacht voor het signaal van verhoogd hartlijden en sterfte bij langdurig gebruik van geneesmiddelen met hoog natriumgehalte.

INL. 2.11.7. De toedieningswegen en farmaceutische vormen

De toedieningswegen en farmaceutische vormen worden vermeld op basis van gegevens uit de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP). Het BCFI gebruikt de standaardtermen en afgeleiden uit de “*European Directory for the Quality of Medicines & Healthcare*” (EDQM). De standaardtermen en hun definities kunnen geraadpleegd worden via <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index>.

Een aantal termen die gebruikt worden in het Repertorium worden hier verduidelijkt (zie ook lijst afkortingen in *Inl.2.13.*).

- **In verband met de deelbaarheid van tabletten:**
 - De tabletten die *kwantitatief deelbaar* zijn, worden aangeduid als **tabl. (deelb. kwantit.)**: de breuklijn laat toe om de tabletten in gelijke doses te delen.
 - De tabletten die *niet kwantitatief deelbaar* zijn, worden aangeduid als **tabl. (deelb. niet kwantit.)**: de breuklijn dient enkel om de inname te vergemakkelijken. Voor deze tabletten werd ofwel geen deelbaarheidsstudie uitgevoerd ofwel kon niet aangetoond worden dat de dosis exact kon worden gedeeld.
 - Bij een aantal tabletten vermelden we enkel **(deelb.)**. Dit betekent dat de functie van de breuklijn niet is beschreven in de SKP of bijsluiter en dat de firma ons (nog) geen informatie daarover heeft toegestuurd.
 - Er zijn apparaatjes (pillensnijders) in de handel om het delen van tabletten te vergemakkelijken.



- **Dispergeerbare (disp.) en oplosbare (oplosb.) tabletten** vallen in water uiteen met vorming van een suspensie, respectievelijk een oplossing. Deze tabletten kunnen evenwel meestal ook gewoon ingeslikt worden, dit in tegenstelling tot **bruistabletten (bruistabl.)** die steeds in water moeten worden opgelost.
- **Orodispergeerbare (orodisp.) tabletten** lossen snel op in de mond onder invloed van het speeksel en worden dan doorgeslikt. Door de firma's gebruikte als "Instant", "Odis" enz. vallen hieronder.
- *Buccaal, sublinguaal, gingivaal en oromucosaal:*
 - *buccale* toediening (bucc.) beoogt een systemisch effect door toediening in de buccale holte tussen tandvlees en wang;
 - *sublinguale* toediening (subling.) beoogt een systemisch effect door toediening onder de tong;
 - *gingivale* toediening (gingiv.) beoogt een lokaal effect door toediening t.h.v. het tandvlees;
 - *oromucosale toediening (oromuc.)* beoogt een lokaal of systemisch effect door toediening ter hoogte van het mondslijmvlies. De term *oromucosaal* wordt slechts gebruikt indien meer specifieke termen (zoals bv. sublinguaal, gingivaal, buccaal) niet van toepassing zijn, en het geen klassieke orale toediening (met inslikken) betreft.
- **Filmomhulde (filmomh.) en omhulde (omh.) tabl.** zijn tabletten zonder gewijzigde afgifte waarvan de omhulling het doorslikken vergemakkelijkt. Bij filmomhulde tabletten is een dunne polymeerfilm aanwezig, bij omhulde tabletten een dikkere *coating* met suiker of was. Deze termen mogen niet verward worden met de aanduiding *maagsapresistent (maagsapresist.)*: deze laatste term wordt gebruikt om galenische vormen aan te duiden die voorkomen dat het werkzame bestanddeel vrijkomt in de maag en wordt afgebroken in het maagsap; de vrijstelling uit maagsapresistente tabletten is vertraagd en gebeurt in de dunne darm.
- **Verlengde (verl.) en geregleerde (geregul.) afgifte** zijn specificaties bij bepaalde farmaceutische vormen (o.a. vaste orale vormen, oogdruppels en injecteerbare vormen). Deze termen worden gebruikt om een gewijzigde afgifte van het actieve bestanddeel aan te duiden. In het Repertorium worden de termen gebruikt in de SKP overgenomen. *Verlengde afgifte* betekent volgens de EDQM-definitie dat het actieve bestanddeel trager wordt vrijgegeven dan normaal. *Geregleerde afgifte* daarentegen is een meer algemene aanduiding die wordt gebruikt voor een verandering in snelheid, plaats of tijdstip van afgifte van het actieve bestanddeel; deze term wordt enkel gebruikt wanneer de meer specifieke termen *maagsapresistent* of *verlengde afgifte* niet van toepassing zijn.
- In verband met **transdermale pleisters**: het is belangrijk de praktische modaliteiten zoals beschreven in de SKP goed te volgen. Bij verkeerd gebruik van bv. opioïdpleisters werden ernstige ongewenste effecten beschreven (zie *Repertorium 8.3.* > Bijzondere voorzorgen). Tenzij anders vermeld in de SKP mogen de pleisters niet verknippt worden om de dosis te verlagen. Verknippen kan het systeem van afgifte van het geneesmiddel aantasten en kan leiden tot over- of onderdosering. **Reservoir-pleisters** mogen nooit geknipt worden. Voor de huidige **matrix-pleisters** (alle fentanyl en buprenorfine pleisters in België) is verknippen waarschijnlijk geen probleem maar blijft dit onduidelijk en offlabel. Beschadigde pleisters mogen niet gebruikt worden. Zie ook *Folia september 2012* en *Folia december 2019*.

INL. 2.11.8. Vermelding "Verdovend middel" en "gelijkgesteld aan de verdovende middelen"

De vermelding "**verdovend middel**" wordt gebruikt voor specialiteiten onderworpen aan de reglementering van de verdovingsmiddelen. De vermelding "**gelijkgesteld aan de verdovende middelen**" wordt gebruikt wanneer een reglementering gelijkaardig aan deze van de verdovingsmiddelen van kracht is. Voor de specialiteiten met vermelding "verdovend middel" of "gelijkgesteld aan de verdovende middelen" moeten op het niet-elektronisch voorschrift de sterkte en het volume of aantal gebruikseenheden voluit geschreven worden. Deze verplichting is niet van toepassing voor het elektronisch voorschrift.

INL. 2.11.9. De termen "parallel invoer" en "parallel distributie"

Een aantal geneesmiddelen wordt in België door verschillende firma's verdeeld onder dezelfde benaming. Deze praktijk is toegelaten als gevolg van het vrije verkeer van goederen op Europees niveau. De termen



“**parallelinvoer**” (zie website FAGG) en “**parallelle distributie**” (zie website EMA) worden vermeld ter hoogte van deze specialiteiten.

Het onderscheid tussen parallelinvoer en parallelle distributie ligt enkel in de procedure die werd toegepast voor het verlenen van de “vergunning voor het in de handel brengen”: nationale procedure voor parallelinvoer, Europese centrale procedure voor parallelle distributie.

INL. 2.11.10. Vermelding “weesgeneesmiddel”

“**Weesgeneesmiddel**” betekent dat het gaat om een geneesmiddel dat door het Europees Geneesmiddelenbureau (*European Medicines Agency* of EMA) het statuut van weesgeneesmiddel kreeg (zie website Europese commissie voor hun geüpdatete lijst).

Het statuut “weesgeneesmiddel” kan worden toegekend indien het middel gebruikt wordt bij een ernstige en zeldzame ziekte, zoals gedefinieerd door EMA.

Weesgeneesmiddelen kennen een specifieke registratieprocedure en deze houdt een aantal “incentives” in voor bedrijven, dit om de ontwikkeling van geneesmiddelen voor zeldzame ziekten te stimuleren [zie *Folia oktober 2007* en website EMA].

Er zijn ook enkele geneesmiddelen die het statuut van weesgeneesmiddel gekregen hebben van de Belgische autoriteiten. Deze worden eveneens vermeld op de BCFI-website.

De meeste weesgeneesmiddelen worden in België terugbetaald in hoofdstuk IV of VIII (*a priori* controle, zie Inl.5.).

INL. 2.11.11. Doping in de sport

In het kader van **doping** in de sport is de WADA-lijst (*World Anti-Doping Agency*; www.wada-ama.org) van de verboden stoffen en methodes van kracht. De lijst wordt jaarlijks geüpdatet. In het Repertorium worden in verband met geneesmiddelen en doping twee symbolen gebruikt.

- Het symbool  wordt gebruikt voor (1) de specialiteiten die altijd verboden zijn (zowel binnen als buiten wedstrijdverband, en dit in alle sporten), (2) de specialiteiten die enkel verboden zijn binnen wedstrijdverband, en (3) de specialiteiten die enkel verboden zijn bij bepaalde sporten.
 - Elitesporters zijn verplicht om proactief een “Toestemming wegens Therapeutische Noodzaak” (TTN) aan te vragen indien ze om medische redenen een dergelijk geneesmiddel moeten gebruiken.
 - Niet-elitesporters kunnen vooraf, maar ook na dopingcontrole (retroactief), een TTN aanvragen, maar indien de aanvraag geweigerd wordt, kan een disciplinair dossier volgen.
 - Door te *hoveren* over de dopingsymbolen, vindt men meer details.
- Het symbool  wordt gebruikt voor (1) de specialiteiten op basis van codeïne of ethylmorphine (die een positief testresultaat voor morphine kunnen geven), (2) de specialiteiten op basis van corticosteroïden die niet via orale, injecteerbare of rectale weg worden toegediend, (3) de specialiteiten op basis van adrenaline in combinatie met anesthetica, en (4) de specialiteiten voor toediening via inhalatie op basis van salbutamol, salmeterol, formoterol en vilanterol. Deze geneesmiddelen met symbool  zijn niet verboden, maar kunnen bij dopingcontrole toch een positief resultaat geven. Gebruik ervan moet gemeld worden aan de controle-arts.
- Bij een dopingcontrole noteren sporters best steeds alle medicatie en voedingssupplementen die ze de laatste 7 dagen vóór de controle gebruikt hebben op het dopingcontroleformulier.
- Voor details wordt verwezen naar de websites van de dopingbestrijding in de Vlaamse Gemeenschap (www.dopingvrij.vlaanderen.be) en de Franse Gemeenschap (www.dopage.be).

INL. 2.11.12. Pletten van een geneesmiddel

Bij patiënten die via een sonde gevoed worden en bij patiënten met slikproblemen kan het noodzakelijk zijn het **geneesmiddel te pletten**. Dit kan problemen geven voor de biologische beschikbaarheid van het geneesmiddel. Daarom mogen bijvoorbeeld geneesmiddelen met verlengde afgifte niet geplet worden. Meer informatie over problemen die kunnen optreden bij het pletten van een geneesmiddel, is soms te vinden in de SKP. Concrete adviezen per product zijn te vinden op <https://vza.be/bibliotheek-pletmedicatie/pletfiches> (initiatief van de Vlaamse



Vereniging voor Ziekenhuisapothekers).

INL. 2.11.13. De SKP's en bijsluiters raadplegen

De **Samenvatting van de Kenmerken van het Product** (SKP, de vroegere wetenschappelijke bijsluiter) en de **bijsluiter voor het publiek** (de patiëntenbijsluiter) kunnen geraadpleegd worden via onze website.

- Voor de **“centraal vergunde” geneesmiddelen** is er ter hoogte van de specialiteit een “grote blauwe gelule” (), met de SKP en de bijsluiter voor het publiek, gebundeld in één enkel document. De *“centraal vergunde” geneesmiddelen* zijn de geneesmiddelen waarvoor de “vergunning voor het in de handel brengen” is afgeleverd door het *Europees Geneesmiddelenbureau (EMA)*. **Let op !:** voor vele specialiteiten worden in dat ene document en achter elkaar de SKP's van verschillende sterktes of farmaceutische vormen vermeld. Hetzelfde geldt voor de bijsluiters voor het publiek, die volledig onderaan het document te vinden zijn. Niet alle sterktes/farmaceutische vormen hebben per se dezelfde indicaties of dezelfde doelgroep. Het is ook mogelijk dat bepaalde sterktes/farmaceutische vormen, ondanks hun vermelding, niet gecommmercialiseerd zijn in België.
- Voor **alle andere geneesmiddelen** is er ter hoogte van de specialiteit een “grote blauwe gelule” () en een “kleine blauwe gelule” (), voor respectievelijk de SKP en de bijsluiter voor het publiek. Het gaat om de *nationaal vergunde geneesmiddelen (FAGG)* en de *geneesmiddelen vergund via de decentrale/wederszijdse-erkenning procedure (EMA)*.

De toegang tot de SKP's en bijsluiters voor het publiek komt tot stand door een samenwerking met het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

INL. 2.11.14. Onbeschikbare geneesmiddelen

- De vergunninghouders zijn in België verplicht om de tijdelijke onbeschikbaarheid of de definitieve stopzetting van de commercialisering van hun geneesmiddelen te melden aan het FAGG via FarmaStatus. De lijst van tijdelijk en definitief onbeschikbare geneesmiddelen kan geraadpleegd worden via *farmastatus.be*.
- Op onze website worden de verpakkingen waarvoor de vergunninghouder een **“tijdelijke onbeschikbaarheid”** heeft gemeld aan het FAGG, worden weergegeven in gegrijsde tekst en aangeduid met het symbool . Bij het hovern over het symbool wordt een datum van vermoedelijke terugkeer, een reden voor de onbeschikbaarheid en de impact voor de praktijk aangegeven (bron: FAGG).
- De namen van de specialiteiten waarvan de commercialisatie **definitief is stopgezet** blijven nog één jaar vindbaar in de zoekresultaten, met verwijzing naar een alternatief (zelfde toedieningsweg, sterkte en gelijkaardige farmaceutische vorm) wanneer beschikbaar. Wanneer het enkel gaat om de stopzetting van de commercialisatie van een bepaalde sterkte, farmaceutische vorm of verpakkingsgrootte, blijft deze gedurende één jaar vermeld onder de betrokken specialiteit.
- Wanneer de tijdelijke onbeschikbaarheid of definitieve stopzetting van de commercialisatie **een belangrijke impact** heeft (geen alternatieven beschikbaar), wordt dit gemeld in de rubriek “Update geneesmiddelen” onder de hoofding “Publicaties” op de homepage en in de rubriek “Nieuwigheden geneesmiddelen” in de Folia.
- Een geneesmiddel dat in België niet (meer) of tijdelijk onbeschikbaar is, mag ingevoerd worden uit het buitenland (zie *Inl.2.11.15*).
- De apotheker mag een geneesmiddel waarvan de onbeschikbaarheid werd gemeld aan het FAGG en bekendgemaakt is op hun website *farmastatus.be* substitueren zonder voorafgaand akkoord van de voorschrijver. Met “onbeschikbaarheid” wordt bedoeld: de geneesmiddelen die tijdelijk onbeschikbaar zijn (symbool op onze website). Er zijn een aantal uitzonderingen. Voor meer informatie, zie *Folia oktober 2022*.



INL. 2.11.15. Invoer van geneesmiddelen die in België niet beschikbaar zijn

INL. 2.11.15.1. Invoer door de apotheker

Een geneesmiddel dat niet (meer) of tijdelijk niet op de Belgische markt beschikbaar is en waarvoor de firma niet beschikt over een derogatie (zie verder), mag ingevoerd worden uit het buitenland, tenzij het geneesmiddel is geschorst of verboden om redenen van volksgezondheid.

- **Procedure voor de arts**
 - De voorschrijver moet **een voorschrift op naam** van de patiënt opstellen en verklaren dat de patiënt niet adequaat kan behandeld worden met de in België beschikbare geneesmiddelen. Dit moet via een apart document: **de Artsenverklaring**. Deze kan worden uitgeschreven voor een behandelingsduur van maximum 1 jaar. Een link naar de Artsenverklaring is beschikbaar in de gehomologeerde voorschrijfsoftware van artsen.
 - De artsenverklaring moet ook opgesteld worden voor de invoer in geval van onbeschikbaarheid van een vergund middel, ook al spreekt het document enkel over 'geen vergunning hebben' (de tekst van de artsenverklaring moet niet aangepast worden door de voorschrijver).
 - Het geneesmiddel mag op specialiteitsnaam of op stofnaam worden voorgeschreven.
- **Procedure voor de apotheker**
 - De apotheker mag de buitenlandse specialiteit (die in dat land vergund is) slechts afleveren indien hij beschikt over het voorschrift en de artsenverklaring. De artsenverklaring moet tien jaar worden bewaard.
 - Voor verdovende middelen en psychotrope stoffen is bovendien een invoervergunning nodig die door de apotheker voorafgaandelijk moet worden aangevraagd bij het *team Verdovende Middelen van het FAGG*; bij de aanvraag moet een kopie van de artsenverklaring worden voorgelegd.
 - In een voor het publiek opengestelde officina mag de apotheker enkel een stock aanleggen in functie van de voorziene behandelingsduur van de betrokken patiënt (max. 1 jaar). Een ziekenhuisapotheker kan, op basis van een schriftelijk verzoek en artsenverklaring, wel een reserve aanleggen voor een groep patiënten die onder de verantwoordelijkheid van de gespecialiseerde arts vallen.
- **Kostprijs en terugbetaling**
 - Wanneer een geneesmiddel wordt ingevoerd door de apotheker uit het buitenland is meestal de kostprijs hoger voor de patiënt (importkosten gedragen door de patiënt, en geen terugbetaling).
 - **Sinds 1 januari 2025** betaalt de patiënt voor **sommige** geneesmiddelen die worden ingevoerd uit het buitenland enkel het remgeld ("**KB compensatie**", in werking sinds 1/1/2025: meer informatie via *website RIZIV*). Het gaat om tijdelijke tekorten van geneesmiddelen die door het FAGG worden aangeduid als "kritiek" én waarvoor de ingevoerde verpakkingen door het RIZIV worden terugbetaald [Nota een regelmatig bijgewerkte lijst van de betrokken specialiteiten wordt gepubliceerd op *website RIZIV* > "Specialiteiten die in aanmerking komen voor KB Compensatie" (Excel-bestand)]. De meerkost (bv. portkosten) worden gefinancierd door een *onbeschikbaarheidsbijdrage*. Deze bijdrage betreft een solidariteitsmechanisme waaraan alle bedrijven met een vergunning voor vergoedbare farmaceutische specialiteiten bijdragen. Voor de geneesmiddelen waarvoor dit van toepassing is, verschijnt op onze website bij hooveren over het symbool de informatie: "Compensatie van de meerkost is mogelijk na invoer door", met vermelding van de specifieke CNK-code (belangrijk voor de apotheker).
 - **Nota: het "KB compensatie" mag niet verward worden met "Hoofdstuk IVbis":** "Hoofdstuk IVbis" groepeerde specialiteiten die in België niet vergund zijn en waarvoor er in België geen vergund alternatief beschikbaar is. De specialiteiten in hoofdstuk IVbis zijn terugbetaalbaar na invoer door de apotheker. De terugbetaling gebeurt enkel onder bepaalde voorwaarden, na akkoord van de adviserend-arts van de verzekeringsinstelling. Een actuele versie van de lijst kan geraadpleegd worden via de *website van het RIZIV*. Voor meer details over hoofdstuk IVbis, klik *hier*.



INL. 2.11.15.2. Geneesmiddelen met een “derogatie”

In geval van onbeschikbaarheid van een in België vergund geneesmiddel, kan het FAGG aan de firma een derogatie toestaan om het middel in te voeren uit het buitenland. Indien de derogatie wordt toegekend, blijven de vergoedingsmodaliteiten van de Belgische specialiteit van toepassing voor het ingevoerde product. De firma staat steeds in voor de transportkosten. De geneesmiddelen met een derogatie zijn te vinden via farmastatus.be > Onbeschikbare geneesmiddelen: ga naar de volledige lijst > kies “Invoer door de firma mogelijk” in het veld “Impact”. De geneesmiddelen waarvoor de firma een derogatie heeft verkregen, worden op onze website niet aangeduid als onbeschikbaar, maar ze hebben het symbool De arts kan zijn/haar voorschrift zoals gebruikelijk opstellen.

Nota

Groothandelaars kunnen sinds 1 november 2024 in het geval van een ‘kritieke’ tijdelijke onbeschikbaarheid - onder bepaalde voorwaarden - een alternatief geneesmiddel dat niet in België vergund is, invoeren uit het buitenland en verdelen (toepassing van het KB “Special Needs”, info via website FAGG). De betrokken geneesmiddelen worden in het Repertorium niet aangeduid als onbeschikbaar, maar ze hebben het symbool.

INL. 2.11.16. Vermelding van de kostprijs in het Repertorium

De vermelde **kostprijs** is de maximale publieksprijs zoals bepaald door de FOD Economie.

Bij de hospitaalgeneesmiddelen (“H.G.”) wordt een *benaderende prijs* per verpakking vermeld. Het gaat om de “prijs buiten bedrijf” + 6% btw. Om de aandacht erop te vestigen dat deze prijs slechts benaderend is, wordt deze vermeld tussen vierkante haakjes en in cursief lettertype. De prijs die effectief wordt aangerekend aan de patiënt en het RIZIV hangt af van verschillende factoren (bv. geneesmiddel binnen of buiten het forfait). Met het vermelden van deze benaderende prijs wil het BCFI de voorschrijver en apotheker informeren en sensibiliseren over de soms zeer hoge kostprijs van bepaalde hospitaalgeneesmiddelen.

INL. 2.11.17. De afleveromgevingen “publiek”, “hospitaal”, “ambulant” en “ROB/RVT”

Via een uitvallijst in de navigatiebalk van het Repertorium bovenaan rechts kunt u kiezen voor 4 “afleveromgevingen”:

- **“publiek” (P)**: voor de prijzen en terugbetalingsmodaliteiten van toepassing in de publieke officina. Voor de specialiteiten H.G. (zie [Inl.2.11.18.](#)) worden in deze afleveromgeving alleen de kleinste verpakkingen vermeld en kunnen geen terugbetalingsmodaliteiten worden geraadpleegd.
- **“hospitaal (ZH)” (H)**: voor de prijzen en terugbetalingsmodaliteiten van toepassing op gehospitaliseerde patiënten. Voor de specialiteiten H.G. (zie [Inl.2.11.18.](#)) worden alle verpakkingen vermeld en kunnen de terugbetalingsvoorwaarden worden geraadpleegd.
- **“ambulant (ZH)” (A)**: voor de prijzen en terugbetalingsmodaliteiten van toepassing voor ambulante zorg in het ziekenhuis. Voor de specialiteiten H.G. (zie [Inl.2.11.18.](#)) worden alle verpakkingen vermeld en kunnen de terugbetalingsvoorwaarden worden geraadpleegd.
- **“ROB/RVT”* (R)**: voor de prijzen en terugbetalingsmodaliteiten van toepassing voor ouderen in een woonzorgcentrum. Voor de specialiteiten H.G. (zie [Inl.2.11.18.](#)) worden alle verpakkingen vermeld. [*]: De vooral vroeger gebruikte termen ROB en RVT betekenen “Rustoord voor bejaarden” resp. “Rust- en verzorgingstehuis”].

Zie ook bericht in de rubriek “Goed om te weten” van 20/06/2019.

INL. 2.11.18. Vermelding “H.G.” (hospitaalgebruik)

“H.G.” (hospitaalgebruik) betekent dat de specialiteit geen publieksprijs heeft en in principe alleen in het ziekenhuis wordt gebruikt. Sommige van deze geneesmiddelen mogen enkel afgeleverd worden via een ziekenhuisapothek. De vermelding H.G. geeft evenwel geen aanduiding of de specialiteit al dan niet in een publieke officina kan afgeleverd worden. Voor deze informatie verwijzen we naar de *SAM viewer* (zoeken op merknaam en dan > Admin > Bijzondere aflevermodaliteiten).



Welke verpakkingen van de specialiteiten H.G. worden vermeld op onze website?

- Afleveromgeving “publiek”: alleen de kleinste verpakking.
- Afleveromgevingen “hospitaal (ZH)”, ambulant (ZH) en ROB/RVT: alle verpakkingen.

Hoe de terugbetalingsmodaliteiten van de specialiteiten H.G. op onze website consulteren?

Selecteer de afleveromgevingen “hospitaal (ZH)” of “ambulant (ZH)”.

In verband met de “afleveromgevingen”, zie *Inl.2.11.17*.

INL. 2.11.19. De terugbetalingscategorïeën en terugbetalingsvoorwaarden in het Repertorium

Terugbetalingscategorïeën in het Repertorium

In het Repertorium wordt voor elke terugbetaalbare verpakking de terugbetalingscategorïe vermeld.

- Er bestaan voor specialiteiten 7 terugbetalingscategorïeën: A, B, C, Cs, Cx, Fa en Fb. In de hoofdstukken van het Repertorium worden om typografische redenen de kleine letters a, b, c gebruikt. Voor meer uitleg over de terugbetalingscategorïeën, zie *Inl.5*.
- Voor de geneesmiddelen voor hospitaalgebruik, (“H.G.”) wordt de terugbetalingscategorïe enkel vermeld in de afleveromgevingen “ziekenhuis (ZH)” en “ambulant (ZH)” (zie *Inl.2.11.17*).
- De terugbetalingscategorïeën Fa en Fb worden voorlopig alleen in ziekenhuismilieu gebruikt en worden in het Repertorium enkel vermeld in de afleveromgevingen “ziekenhuis (ZH)” en “ambulant (ZH)” (zie *Inl.2.11.17*).

Bij het aanwijzen van de terugbetalingscategorïe ziet men o.a. het remgeld, of de terugbetaling tijdelijk is (art. 111), en of de specialiteit al dan niet opgenomen is in het ziekenhuisforfait.

In het Repertorium kan de letter die de terugbetalingscategorïe aanduidt:

- gevolgd zijn door het **teken** [†] : terugbetaling in hoofdstuk IV of VIII, d.w.z. slechts na akkoord van de adviserend arts van de verzekeringsinstelling (*a priori* controle). **Nota:** voor sommige specialiteiten met [†] kan toch terugbetaling gebeuren zonder voorafgaand akkoord (de zogenaamde “derdebetalersregeling”): voor deze specialiteiten wordt in de terugbetalingscriteria vermeld wat de arts op het voorschrift moet vermelden (bijvoorbeeld “derdebetalersregeling van toepassing”, “zorgtraject nierinsufficiëntie”...). Voor sommige specialiteiten is de derdebetalersregeling automatisch van toepassing, tenzij de arts aangeeft dat er geen terugbetaling mag gebeuren.
- gevolgd zijn door het **teken** [‡] : terugbetaling in hoofdstuk II, d.w.z. zonder voorafgaand akkoord van de adviserend arts, maar met mogelijkheid van *a posteriori* controle;
- vervangen of gevolgd zijn door de **letter J**:
 - Voor anticonceptiva betekent dit dat er speciale tegemoetkoming (met een bedrag van maximum 3 euro per maand) is in de prijs bij personen jonger dan 25 jaar en, ongeacht hun leeftijd, bij personen die in aanmerking komen voor “*verhoogde tegemoetkoming*”. Voor meer details, zie *website RIZIV*.
 - Voor de noodpil (vroeger *morning after pill* genoemd) betekent de letter J dat er speciale tegemoetkoming (met een bedrag van maximum 9 euro per doosje) is bij alle personen, ongeacht de leeftijd. Voor meer details, zie *website RIZIV*.
- vervangen of gevolgd zijn door de **letters al**:
 - Voor anticonceptiva betekent dit dat het anticonceptivum gratis is bij personen jonger dan 25 jaar en, ongeacht hun leeftijd, bij personen die in aanmerking komen voor “*verhoogde tegemoetkoming*”. Voor meer details, zie *website RIZIV*.
 - Voor de noodpil (vroeger *morning after pill* genoemd) betekenen de letters al dat de specialiteit gratis is bij alle personen, ongeacht de leeftijd. Voor meer details, zie *website RIZIV*.
- vervangen zijn door de **letter h of** : terugbetaling slechts in hospitaalmilieu.

Terugbetalingsvoorwaarden in het Repertorium

- Door aanklikken van het symbool [†] of [‡] kunnen de terugbetalingsvoorwaarden vastgelegd door het RIZIV voor de geneesmiddelen terugbetaald in hoofdstuk II, IV of VIII opgeroepen worden.
- Om de terugbetalingsvoorwaarden van de H.G. geneesmiddelen te raadplegen: ga naar de



- afleveromgevingen “hospitaal (ZH)” of “ambulant” (zie *Inl.2.11.17*).
- Men vindt op hetzelfde scherm een link naar het reglementair aanvraagformulier voor terugbetaling, voor zoverre dit voorzien is door het RIZIV.
 - Nota: De meeste medische softwarepakketten laten toe om hoofdstuk IV- en hoofdstuk VIII-aanvragen elektronisch in te dienen via CIVARS of geïntegreerd in hun eigen artsen-softwarepakket; voor de meeste farmaceutische specialiteiten die uitsluitend vergoedbaar zijn in ziekenhuismilieu geldt zelfs een verplichte elektronische aanvraagprocedure.

INL. 2.12. Symbolen gebruikt ter hoogte van de specialiteiten in het Repertorium

Voorschrift (zie ook *Inl.4*.)

Medisch voorschrift vereist

Medisch voorschrift of “op schriftelijke aanvraag van de patiënt”

Terugbetaling

,, , , , , : voor meer uitleg over deze terugbetalingscategorieën, zie *Inl.5*.

† Terugbetaling in hoofdstuk IV of VIII, d.w.z. mits akkoord van de adviserend-arts van de verzekeringsinstelling, ofwel via *a priori* controle, ofwel voor sommige geneesmiddelen mits vermelding “derdebetalersregeling van toepassing (zie *Inl.2.11.19*).

† Terugbetaling in hoofdstuk II, d.w.z. zonder voorafgaand akkoord van de adviserend-arts van de verzekeringsinstelling, maar met *a posteriori* controle (zie *Inl.2.11.19*).

en Speciale tegemoetkoming van het RIZIV voor de anticonceptiva en de noodpil (zie *Inl.2.11.19*)

en Terugbetaling slechts in kliniekverband (zie *Inl.2.11.19*)

Tijdelijke terugbetaling (art. 111), gebaseerd op een overeenkomst tussen het farmaceutisch bedrijf en de overheid. De tijdelijke terugbetaling kan maximum gedurende 3 jaar worden toegekend met mogelijke verlengingen na tussentijdse evaluaties. Voor de patiënt is er geen direct gevolg van het feit dat een geneesmiddel slechts “tijdelijk” wordt vergoed, maar de vergoeding kan gestopt worden.

⊕ “Goedkoop geneesmiddel” (voor meer uitleg zie *Inl.5*)

○ Geneesmiddel dat niet behoort tot de “goedkope” geneesmiddelen (voor meer uitleg zie *Inl.5*)

Geneesmiddelenbewaking

▼ Geneesmiddel waarvoor bijzondere aandacht wordt gevraagd i.v.m. ongewenste effecten (voor meer uitleg zie *Inl.6.2.1*.)

▼ Geneesmiddel waarvoor bijkomende “risicobeperkende activiteiten” vereist zijn (voor meer uitleg zie *Inl.6.2.1*.)

Doping

① Product vallend onder de WADA-lijst van verboden substanties in de sport (voor meer uitleg zie *Inl.2.11.11*.)

① Product dat niet verboden is, maar dat bij dopingcontrole een positief resultaat kan geven (voor meer uitleg zie *Inl.2.11.11*.)

Nierinsufficiëntie



- Dosisreductie of contra-indicatie bij ernstige nierinsufficiëntie (voor meer uitleg zie *Inl.2.4.*)
- Dosisreductie of contra-indicatie reeds bij matige nierinsufficiëntie (voor meer uitleg zie *Inl.2.4.*)

Onbeschikbaarheden

Tijdelijk onbeschikbaar (voor meer uitleg zie *Inl.2.11.14.*)

Invoer door de firma (“derogatie”) of groothandelaar (zie *Inl.2.11.15.*).

SKP en bijsluiter

Link naar de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP). In hetzelfde document ook de bijsluiter voor het publiek voor de “centraal vergunde” geneesmiddelen. Zie *Inl.2.11.13.*

Link naar de bijsluiter voor het publiek (enkel voor de nationaal vergunde geneesmiddelen en de geneesmiddelen vergund via de decentrale/wederzijdse-erkenning procedure). Zie *Inl.2.11.13.*

Varia

link naar weergave per groepsnaam / prijzen vergelijken (zie *Inl.2.11.4.*)

Selectie in het Formularium Ouderenzorg: voor meer informatie over geneesmiddelen voor ouderen (80+), zie <https://www.bcfi.be/nl/olderadultsmeds>

INL. 2.13. Afkortingen gebruikt in de publicaties van het BCFI

Een aantal termen worden uitgelegd in *Inl.2.11.7.*

ademgest. = <i>ademgestuurd</i>	IR = <i>reactiviteitsindex</i>
alc. = <i>alcoholisch</i>	i.thec. = <i>intrathecaal</i>
amp. = <i>ampul</i>	i.tumor. = <i>intratumoraal</i>
anti-Xa = <i>anti-factor Xa</i>	i.uter. = <i>intra-uterien</i>
applic. = <i>applicator</i>	i.v. = <i>intraveneus</i>
auric. = <i>auriculair</i>	i.ventr. = <i>intraventriculair</i>
bew. = <i>bewaarmiddel</i>	i.vesic. = <i>intravesicaal</i>
bruisgran. = <i>bruisgranulaat</i>	i.vitr. = <i>intravitreaal</i>
bruispdr. = <i>bruispoeder</i>	KIE = <i>kallidinogenase-inactivatoreenheid</i>
bruistabl. = <i>bruistablet</i>	KVE = <i>kolonie vormende eenheden</i>
bucc. = <i>buccaal</i>	laryngofar. = <i>laryngofaryngeaal</i>
caps. = <i>capsule</i>	lok. = <i>lokaal</i>
conc. = <i>concentraat</i>	m. = <i>maand</i>
cut. = <i>cutaan</i>	maagsapresist. = <i>maagsapersistent</i>
deelb. = <i>deelbaar</i>	max. = <i>maximum</i>
dent. = <i>dentaal</i>	medic. = <i>medicinaal</i>
disp. = <i>dispergeerbaar</i>	mEq. = <i>milli-equivalent</i>
dos. = <i>dosis</i>	(M)(I)E = <i>(miljoen) (internationale) eenheid</i>
dr. = <i>druppel</i>	nas. = <i>nasaal</i>



drinkb. = <i>drinkbaar</i>	ocul. = <i>oculair</i>
druppelfl. = <i>druppelfles</i>	omh. = <i>omhuld</i>
emuls. = <i>emulsie</i>	opl(oss). = <i>oplossing</i>
endocerv. = <i>endocervicaal</i>	oplosb. = <i>oplosbaar</i>
endotrach. = <i>endotracheopulmonair</i>	or. = <i>oraal</i>
epidur. = <i>epiduraal</i>	orodisp. = <i>orodispergeerbaar</i>
epilaes. = <i>epilaesionaal</i>	orofar. = <i>orofaryngeaal</i>
eq. = <i>equivalent</i>	oromuc. = <i>oromucosaal</i>
filmomh. = <i>filmomhuld</i>	p.artic. = <i>peri-articulair</i>
flac. = <i>flacon</i>	patr. = <i>patroon</i>
gastr. = <i>gastrisch</i>	p.d. = <i>per dag</i>
gastro-ent. = <i>gastro-enteraal</i>	pdr. = <i>poeder</i>
geïmpr. = <i>geïmpregneerd</i>	p.neur. = <i>perineuraal</i>
geregul. = <i>gereguleerd</i>	p.odont. = <i>peri-odontaal</i>
gingiv. = <i>gingivaal</i>	ppm = <i>deeltjes per miljoen</i>
glob. = <i>globule</i>	rect. = <i>rectaal</i>
gran. = <i>granulaat</i>	s.c. = <i>subcutaan</i>
H.G. = <i>hospitaalgebruik</i>	s.conj. = <i>subconjunctivaal</i>
i.arter. = <i>intra-arterieel</i>	SKP = <i>Samenvatting van de Kenmerken van het Product</i>
i.artic. = <i>intra-articulair</i>	s.mucos. = <i>submucosaal</i>
i.burs. = <i>intra-bursaal</i>	solv. = <i>solvent</i>
i.camer. = <i>intracameraal</i>	SQ-Bet = <i>eenheid specifiek voor het allergeenextract Itulazax®</i>
i.card. = <i>intracardiaal</i>	SQ-HDM = <i>eenheid specifiek voor het allergeenextract Acarizax®</i>
i.cavern. = <i>intracaverneus</i>	SQ-T = <i>eenheid specifiek voor het allergeenextract Grazax®</i>
i.cistern. = <i>intracisternaal</i>	SQ-U = <i>eenheid specifiek voor het allergeenextract Alutard SQ®</i>
i.derm. = <i>intradermaal</i>	s.retin. = <i>subretinaal</i>
i.gland. = <i>intraglandulair</i>	subling. = <i>sublinguaal</i>
i.laes. = <i>intralaesionaal</i>	susp. = <i>suspensie</i>
i.m. = <i>intramusculair</i>	tabl. = <i>tablet</i>
inf. = <i>infusie</i>	TE = <i>tuberculine eenheid(in de prijsvergelijkingstabellen betekent TE = tarifieringseenheid)</i>



infiltr. = <i>infiltratie</i>	TMF = Therapeutisch Magistraal Formularium
inhal. = <i>inhalatie</i>	transderm. = <i>transdermaal</i>
inj. = <i>injectie</i>	urethr. = <i>urethraal</i>
instill. = <i>instillatie</i>	vag. = <i>vaginaal</i>
i.ocul. = <i>intra-oculair</i>	verl. = <i>verlengde</i>
i.oss. = <i>intra-ossaal</i>	vg = <i>vectorgenoom</i>
i.perit. = <i>intraperitoneaal</i>	vloeist. = <i>vloeistof</i>
i.pleur. = <i>intrapleuraal</i>	voorgev. = <i>voorgevulde</i>
i.putam. = <i>intraputaminaal</i>	vrijst. = <i>vrijstelling</i>

INL. 3. Generieken, biosimilars en voorschrijven op stofnaam

- De term "**generisch geneesmiddel**" is voor België wettelijk duidelijk omschreven. Een generisch geneesmiddel moet (1) hetzelfde actieve bestanddeel en dezelfde sterkte per eenheid bevatten als het referentiemiddel (d.w.z. chemisch equivalent zijn), (2) dezelfde farmaceutische vorm en toedieningsweg hebben, en (3) een gelijkwaardige biologische beschikbaarheid (d.w.z. hetzelfde plasmaconcentratie-tijdsprofiel) hebben als deze van het referentiemiddel (d.w.z. dat ze bio-equivalent zijn). Bio-equivalentie betekent in principe therapeutische equivalentie. *Zie ook Folia april 2012.*
- Een **biosimilar** is een biologisch geneesmiddel waarvan aangetoond is dat het "therapeutisch gelijkwaardig" is aan een biologisch referentieproduct. De klassieke benadering zoals voor generische geneesmiddelen waarbij therapeutische equivalentie enkel wordt aangetoond door middel van bio-equivalentiestudies, volstaat niet voor biosimilars. Het aantonen van therapeutische gelijkwaardigheid tussen een biosimilar en zijn referentieproduct berust op bijkomende klinische direct vergelijkende gegevens die tonen dat de farmacokinetiek, farmacodynamiek, werkzaamheid en veiligheid van de twee producten gelijk zijn. Biologische geneesmiddelen hebben doorgaans een complexere structuur dan chemisch gesynthetiseerde moleculen, en een zekere variabiliteit van de structuur van het actieve bestanddeel is mogelijk. Voor biosimilars gelden dezelfde eisen inzake geneesmiddelenbewaking als voor de biologische geneesmiddelen in het algemeen, met immunogeniteit als aandachtspunt [*zie Folia april 2014*].
- Overschakelen van de ene specialiteit naar de andere**
 - Originele specialiteiten en generieken met hetzelfde actieve bestanddeel en met dezelfde sterkte en farmaceutische vorm, zijn meestal zonder problemen onderling uitwisselbaar (van originele specialiteit naar generiek of omgekeerd, of van ene generiek naar andere generiek). Overschakelen kan echter bij patiënten op chronische medicatie tot verwarring leiden omwille van de andere benaming, kleur of smaak. Bij het overschakelen van de ene specialiteit naar de andere hebben de arts en de apotheker een belangrijke rol in het informeren en opvolgen van de patiënt om een correcte inname te garanderen. Zo kan vermeden worden dat de patiënt bijvoorbeeld eenzelfde geneesmiddel tweemaal inneemt onder verschillende benamingen.
 - Er zijn situaties waarbij overschakelen van de ene specialiteit naar de andere tijdens een chronische behandeling beter niet gebeurt of zeer voorzichtig moet gebeuren.** Het FAGG raadt voor volgende geneesmiddelen af om zomaar over te schakelen van de ene specialiteit naar de andere: geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge (*zie Inl.6.2.*), oncologische geneesmiddelen, anti-epileptica, transdermale preparaten, producten voor lokale toepassing, inhalatiegeneesmiddelen, orale anticonceptiva, mesalazine [*zie https://www.fagg.be/sites/default/files/NOTA_VOS_2023_DEF.pdf (07/07/2023)*]. Deze specialiteiten hebben de vermelding "no switch" ter hoogte van de groepsnaam.



- **Ook hulpstoffen (bv. bepaalde kleurstoffen of bewaarmiddelen, ethanol, aspartaam, gluten) kunnen een probleem stellen bij het overschakelen: het gaat om de zogenaamde “hulpstoffen met erkende werking”:** zie *Inl.2.11.6*.
- Het EMA stelt dat een biosimilar uitwisselbaar is met zowel het referentieproduct als met een andere biosimilar van hetzelfde referentieproduct (*EMA, 19/09/2022*). Biosimilars van eenzelfde referentieproduct zijn niet direct met elkaar vergeleken, waardoor waakzaamheid in verband met ongewenste immunogeniciteit geboden blijft [*Geneesmiddelenbulletin 2022;56:101-4*].
- Het FAGG vraagt om ongewenste effecten die optreden bij overschakelen (van originele specialiteit naar generiek/biosimilar of omgekeerd, of van ene generiek/biosimilar naar andere generiek), te melden: zie *Inl.6.2.1*.
- **Voorschriften op stofnaam (VOS)**
 - **Wat moet vermeld worden op een VOS-voorschrift?** Naast de gebruikelijke administratieve gegevens, ook: de stofnaam (“Algemene Internationale Benaming”) van het actieve bestanddeel of de actieve bestanddelen, de farmaceutische vorm of toedieningsweg, de sterkte, de dagdosering en de behandelingsduur in weken en/of dagen (met een maximum van 3 maanden) [*www.riziv.fgov.be*].
 - De **VOS-nota met voorschrijfgeregels** is beschikbaar via de FAGG-website: https://www.fagg.be/sites/default/files/NOTA_VOS_2023_DEF.pdf (07/07/2023). De nota bevat onder andere de lijst van geneesmiddelen waarvoor het FAGG voorschrijven op stofnaam afraadt (“no VOS”) en de lijst van geneesmiddelen waarvoor overschakeling van de ene specialiteit naar de andere best vermeden wordt (“no switch”). De vermeldingen “no VOS” en “no switch” worden in het Repertorium, waar van toepassing, vermeld in de prijsvergelijkingstabellen (weergave “per groepsnaam”).

INL. 4. Het voorschrift

Zonder bijkomende vermelding van de voorschrijver is een voorschrift 3 maanden geldig na de voorschrijfdatum, zowel voor uitvoerbaarheid als voor terugbetaling. Dit geldt zowel voor elektronische als voor papieren voorschriften. De voorschrijver kan door het vermelden van een “einddatum van de uitvoerbaarheid” in het daarvoor voorziene veld op het voorschrift een kortere of langere geldigheidstermijn bepalen, maar de einddatum kan nooit later zijn dan 1 jaar na de voorschrijfdatum [zie *Folia oktober 2019*].

Er wordt slechts 1 verpakking van een specialiteit terugbetaald per voorschrift (uitzonderingen: insuline, pancreasenzymen...). In geval van een geldig VOS-voorschrift (zie *Inl.3.*) mogen echter wel verschillende verpakkingen terugbetaald worden per voorschrift, voor zover het totaal aantal eenheden de vermelde behandelingsduur (maximum 3 maanden) niet overschrijdt.

INL. 5. Terugbetalingsmodaliteiten

INL. 5.1. Terugbetalingscategorieën

Er bestaan voor specialiteiten **7 terugbetalingscategorieën**: A, B, C, Cs, Cx, Fa en Fb. De toegekende RIZIV-terugbetalingscategorie geeft aan in welke mate de verplichte verzekering tussenkomt in de kosten.

- Categorie A (volledige terugbetaling) omvat “de levensnoodzakelijke specialiteiten”.
- Categorie B (grotendeels terugbetaald) omvat de “therapeutisch belangrijke farmaceutische specialiteiten”.
- Categorie C (slechts gedeeltelijk terugbetaald, in afnemende mate van C over Cs tot Cx) omvat de “geneesmiddelen bestemd voor symptomatische behandeling”.
- Categorieën Fa en Fb duiden geneesmiddelen aan waarvoor een forfaitair bedrag voorzien is voor terugbetaling. Fa en Fb terugbetalingscategorieën worden voorlopig alleen in ziekenhuismilieu gebruikt.

Soms verschilt de terugbetaling van een bepaalde specialiteit naargelang de indicatie (bijvoorbeeld statines bij patiënten met genetisch-gemedieerde hypercholesterolemie versus bij patiënten zonder genetische



voorbeschikbaar).

Meer informatie over de verschillende “hoofdstukken” waarin een geneesmiddel kan worden terugbetaald en over de *a priori* en de *a posteriori* controle is te vinden op de website van het RIZIV (www.riziv.fgov.be). De terugbetalingsvoorwaarden vastgelegd door het RIZIV voor de geneesmiddelen terugbetaald in hoofdstuk II, IV of VIII kunnen opgeroepen worden door aanklikken van het symbool  of  ter hoogte van de specialiteit in het Repertorium (zie *Inl.2.11.19*).

INL. 5.2. Remgeldplafonds

Het persoonlijk aandeel van de patiënt (remgeld) wordt berekend op basis van de “vergoedingsbasis niveau buiten bedrijf”. Het remgeldplafond is het maximumbedrag dat een patiënt aan remgeld betaalt voor een geneesmiddel terugbetaald in categorie B of C. In de tabel hieronder worden de remgeldplafonds getoond die gelden op 1 januari 2024.

Tabel Ia. Remgeldplafonds

Terugbetalingscategorie	Gewoon verzekerden	Verhoogde tegemoetkoming*
A	Geen remgeld	Geen remgeld
B	€ 12,50	€ 8,30
B - grote verpakkingen**	€ 15,50	€ 10,20
C	€ 15,50	€ 10,20
Cs en Cx	Geen plafond	Geen plafond

* Voor informatie betreffende “verhoogde tegemoetkoming”, zie *website RIZIV*

** Onder “grote verpakking” wordt hier verstaan elke publieksverpakking die meer dan 60 gebruikseenheden bevat. Onder “gebruikseenheid” wordt verstaan de unidosi of, in geval van multidosi, de standaardeenheid zijnde 1 g, 1 ml of 1 dosi.

INL. 5.3. Maximumfactuur

Voor sommige categorieën patiënten (bv. mensen met een laag inkomen, chronisch zieken...) geldt een **maximumfactuur** (MAF). Dit betekent dat voor deze patiënten en hun gezin de persoonlijke tussenkomst voor prestaties die door het RIZIV worden terugbetaald (o.a. terugbetaalbare geneesmiddelen), tot een maximum jaarlijks bedrag wordt beperkt. Van zodra het plafond is overschreden dienen deze patiënten geen persoonlijk aandeel meer te betalen voor terugbetaalbare geneesmiddelen van categorie A, B of C alsook voor het griepvaccin afgeleverd in een openbare apotheek. Meer informatie over de maximumfactuur vindt u via www.riziv.fgov.be (zoekterm: MAF).

INL. 5.4. Terugbetaling magistrale bereidingen

Bepaalde **magistrale bereidingen** worden terugbetaald door het RIZIV. Voor details, zie *website RIZIV*.

INL. 5.5. Tussenkomst bij gehospitaliseerde patiënten

Voor **gehospitaliseerde patiënten** is de persoonlijke tussenkomst voor terugbetaalbare farmaceutische specialiteiten forfaitair vastgelegd op € 0,62 per hospitalisatiedag (zie *website RIZIV*).

INL. 5.6. Tarifieren per eenheid

Voor **patiënten die in een woonzorgcentrum verblijven**, moeten in openbare apotheken sinds 1 april 2015 terugbetaalbare specialiteiten in orale vaste vorm verplicht **per eenheid** (bv. per tablet) worden getarifeerd. Het afleveren van geneesmiddelen per eenheid is niet verplicht. Voor de arts verandert dit niets: het klassieke



medicatievoorschrift blijft van toepassing. De tarifiering per eenheid vereist de vermelding van de dosering op het voorschrift en ook de duur van de behandeling. [Zie *website RIZIV, Inl.2.11.4.* en *Folia april 2015*]

INL. 5.7. “Goedkoop voorschrijven” en “goedkoopste geneesmiddel”

- Voor de **voorschrijver** is het begrip “**goedkoop voorschrijven**” belangrijk. De **voorschrijver** wordt aangemoedigd om “**goedkoop voor te schrijven**”. Hij/zij kan dit doen door ofwel een “goedkoop” geneesmiddel” voor te schrijven (deze geneesmiddelen worden in het Repertorium aangeduid met het symbool ) ofwel door het op stofnaam voorschrijven van een geneesmiddel dat opgenomen is in het referentietrugbetalingssysteem. Voor meer informatie: zie *RIZIV-website*.
- Voor de **apotheker** is het begrip “**goedkoopste geneesmiddelen**” belangrijk. De **apotheker** moet voor voorschriften op stofnaam (*voir Inl.3.*) en voor antibiotica of antimycotica voorgeschreven voor de behandeling van een acute aandoening, een specialiteit afleveren die behoort tot de “**goedkoopste**” geneesmiddelen. De “goedkoopste geneesmiddelen” worden met een lichtgroene achtergrond weergegeven op de website van het BCFI. Voor meer informatie: zie RIZIV-website, zoek op “*antibiotica-antimycotica-regels*” of op “*goedkoopste geneesmiddel*”.
- **Nota.** In het Repertorium zijn er ook geneesmiddelen die aangeduid zijn met het symbool  : dit zijn geneesmiddelen die niet behoren tot de categorie “goedkope” geneesmiddelen.

INL. 6. Goed en veilig gebruik van geneesmiddelen

Goed gebruik van een geneesmiddel houdt in dat de medicatieveiligheid wordt bewaakt, met oog voor de 5 J's

- Juiste patiënt
- Juiste geneesmiddel
- Juiste dosis
- Juiste toedieningsweg
- Juiste toedieningsmoment.

INL. 6.1. Doseringsaanpassing

De dosering van de meeste geneesmiddelen moet individueel worden aangepast onder meer in functie van leeftijd, ziekte-toestanden (nier- en leverinsufficiëntie) en soms van genetische aanleg. Ook bij andere ziekte-toestanden dan nier- en leverinsufficiëntie, bv. hartfalen, kan doseringsaanpassing nodig zijn, maar algemene regels zijn in dit verband niet te geven. Vanzelfsprekend kan dosisaanpassing van een geneesmiddel ook nodig zijn bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de afbraak inhiberen of induceren: zie *Inl.6.3.* > Farmacokinetische interacties.

INL. 6.1.1. Leeftijd

- **Kinderen:**
 - Bij de pasgeborene gebeuren afbraak en uitscheiding van geneesmiddelen zeer traag, maar normaliseren meestal binnen de eerste maanden.
 - De gevoeligheid van de eindorganen kan bij het jonge kind sterk verschillen van deze bij volwassenen.
 - Berekenen van de dosering voor kinderen:
 - Er bestaan geen goede formules voor het berekenen van de **dosering** aan de hand van de dosering voor volwassenen.
 - Het berekenen van de dosering op basis van het gewicht van het kind geeft een betere benadering dan op basis van de leeftijd van het kind, maar voorzichtigheid blijft geboden aangezien geen rekening wordt gehouden met bv. de maturiteit van de enzymen en organen.
 - Voor sommige, vooral oncologische geneesmiddelen wordt de lichaamsoppervlakte gebruikt.
 - De dosering voor kinderen wordt in dit Repertorium alleen vermeld voor geneesmiddelen die



frequent bij deze leeftijdsgroep worden gebruikt.

- Bronnen voor doseringen bij kinderen: SKP, *kinderformularium.nl* (website Nederland, vrij te consulteren), *British National Formulary (BNF) for children* (Verenigd Koninkrijk, betalend).
- **Ouderen:**
 - De gevoeligheid van de eindorganen verandert en neemt meestal toe. Ouderen kunnen een verstoorde homeostase minder goed compenseren, en zijn daardoor bijvoorbeeld gevoeliger voor orthostatische hypotensie, elektrolytenstoornissen of hypoglykemie.
 - Ook de dispositie van de geneesmiddelen verandert bij ouderen: er is voor vele middelen een vertraagde afbraak (meestal pas klinisch relevant bij bestaan van levercirrose), maar meest opvallend is de verminderde renale excretie (zie *Inl.6.1.2.*).

INL. 6.1.2. Nierinsufficiëntie

- Bij patiënten met nierinsufficiëntie kunnen veranderingen optreden in de farmacokinetiek, maar ook in de gevoeligheid van de eindorganen.
- Men moet vooral letten op de **verminderde renale excretie van geneesmiddelen**. Dit kan leiden tot verhoogde toxiciteit, zeker wanneer het geneesmiddel (of zijn actieve metaboliet(en)) helemaal of grotendeels via de urine wordt uitgescheiden en een nauwe therapeutisch-toxische marge (zie *Inl.6.2.*).
- Het is belangrijk om rekening te houden met de nierfunctie bij het bepalen van de dosering van (voornamelijk renaal geklaarde) geneesmiddelen. Een overzichtsartikel over verminderde nierfunctie en geneesmiddelen verscheen in *Geneesmiddelenbulletin 2023;57(10):e2023.10.17*.
- Meting van de nierfunctie [La Revue Prescrire 2020;40:515-21; *Geneesmiddelenbulletin 2023;57(10):e2023.10.17*]
 - Er zijn verschillende formules om de nierfunctie te schatten, zoals Cockcroft-Gault, MDRD (*Modification of Diet in Renal Diseases*) en CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*).
 - De formule van Cockcroft-Gault werd klassiek gebruikt maar is nu verlaten.
 - Meer en meer wordt de CKD-EPI-formule gebruikt.
 - De formules baseren zich onder andere op de creatininemie. Het serumcreatinine is bij ouderen, niettegenstaande de ingekrompen nierfunctie, dikwijls misleidend normaal, wegens een verminderde creatinineproductie ten gevolge van de verminderde spiermassa. Vandaar dat wordt gecorrigeerd voor de leeftijd in de formules.
 - De formules hebben allemaal hun beperkingen.
- **In het Repertorium wordt bij nierinsufficiëntie een onderscheid gemaakt tussen**
 - “**lichte nierinsufficiëntie**” voor een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van 60 tot 90 ml/min/1,73m².
 - “**matige nierinsufficiëntie**” voor een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van 30 tot 60 ml/min/1,73m².
 - “**ernstige nierinsufficiëntie**” voor een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van 15 tot 30 ml/min/1,73m².
 - “nierfalen of ESRD (*End Stage Renal Disease*)” voor een creatinineklaring van minder dan 15 ml/min/1,73m².
- In verband met de niersymbolen ter hoogte van de specialiteiten en de melding van contra-indicatie of nood aan dosisreductie bij nierinsufficiëntie in het Repertorium, zie *Inl.2.4.* en *Inl.2.9.*

INL. 6.1.3. Leverinsufficiëntie

- Bij leverlijden kunnen zowel de farmacokinetiek als de farmacodynamiek van een geneesmiddel gewijzigd zijn, maar de graad daarvan is moeilijk voorspelbaar. De lever heeft een grote overcapaciteit om geneesmiddelen te metaboliseren, en men neemt aan dat dosisaanpassing pas noodzakelijk is wanneer een chronische leverziekte gevorderd is tot cirrose.
- Belangrijke farmacokinetische veranderingen als gevolg van levercirrose zijn een verminderd eerstestap-effect en verlengde halfwaardetijd door een verminderde leverenzymactiviteit. Daarnaast



ontstaat ook hypo-albuminemie en een verhoogd distributievolume ten gevolge van oedeem. Dikwijls is er bij patiënten met cirrose ook een zekere graad van nierinsufficiëntie (zie *Inl.6.1.2.*).

- Patiënten met levercirrose zijn vaak gevoeliger voor ongewenste effecten, zoals nierfunctiestoornissen door NSAID's of sedatieve effecten door opioïden en psychofarmaca.
- Sommige geneesmiddelen zijn prodrugs en worden in de lever omgezet tot een actieve molecule; zij kunnen minder werkzaam zijn bij ernstig leverlijden.
- In de rubriek "Contra-indicaties" van dit Repertorium wordt leverlijden slechts vermeld als dit expliciet vermeld wordt in de rubriek "Contra-indicaties" van de SKP of in het hoofdstuk "Levercirrose" van *Commentaren Medicatiebewaking*. In zeldzame gevallen is een middel volgens de SKP gecontra-indiceerd maar wordt het in de Nederlandse evaluatie beoordeeld als "veilig bij levercirrose". In dat geval wordt dit **expliciet** vermeld in onze rubriek "Contra-indicaties". Zie *Inl.2.4.*

INL. 6.1.4. Genetische aanleg

- Genetische verschillen komen voor ter hoogte van enzymen die een rol spelen in de afbraak van geneesmiddelen, maar ook ter hoogte van transporteiwitten en van receptoren betrokken bij de interactie van een geneesmiddel met het doelwitorgaan.
- In verband met genetische verschillen ter hoogte van enzymen die de afbraak en dus het antwoord op een geneesmiddel kunnen beïnvloeden, is vooral het genetische polymorfisme ter hoogte van bepaalde cytochroom P450-iso-enzymen (o.a. CYP2D6, CYP2C9 en CYP2C19, zie *Inl.6.3.*) goed bekend [zie *Folia augustus 2003 en december 2006*].
- Genetische verschillen ter hoogte van transporteiwitten (bv. P-gp) zijn beschreven maar de klinische relevantie blijft onduidelijk, tenzij voor de OATP1B1-transporter die tussenkomt in de opname van statines in de lever. Vooral voor simvastatine is een verhoogde plasmaconcentratie en een verhoogd risico van myopathie gevonden bij personen met verlaagde OATP1B1-functie.
- Genetische factoren kunnen een rol spelen in het ontstaan van ongewenste effecten ten gevolge van bepaalde geneesmiddelen [zie *Folia februari 2009*].

INL. 6.1.5. Plasmaconcentratiemonitoring (TDM)

- Het opvolgen of bepalen van de geneesmiddelenconcentratie in het plasma of in sommige gevallen in het bloed (Therapeutische Drug Monitoring of TDM) kan nuttig zijn wanneer aan elk van volgende voorwaarden is voldaan:
 - het gaat om een geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge;
 - er is een sterke interindividuele variabiliteit in de farmacokinetiek, of de farmacokinetiek wordt sterk beïnvloed door ziekte-toestanden of interacties;
 - er is een goede correlatie tussen enerzijds de concentratie en anderzijds het therapeutisch effect of de ongewenste effecten,
 - het effect is niet gemakkelijk meetbaar.
- TDM laat toe de dosering aan te passen op maat van de patiënt, en kan een instrument zijn om ondermeer therapietrouw of geneesmiddeleninteracties te beoordelen.
- Voor sommige geneesmiddelen, bv. de immunosuppressiva ciclosporine, everolimus, mycophenolaat, sirolimus en tacrolimus, variëren de gewenste concentraties in functie van de leeftijd, de indicatie en het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen.
- In het Repertorium worden de therapeutische plasmaconcentratiespiegels vermeld voor digoxine, lithium, theofylline en een aantal anti-epileptica (carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en valproïnezuur). Ook voor andere geneesmiddelen kan bepaling van de concentratie in plasma (of in sommige gevallen bloed) nuttig zijn, bv. adalimumab, aminoglycosiden, glycopeptiden, infliximab, lamotrigine, methotrexaat, oxcarbazepine, voriconazol.
- Bij de interpretatie van de concentratie in het plasma of het bloed is overleg met de klinisch bioloog vaak wenselijk.



INL. 6.2. Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten van geneesmiddelen zijn dikwijls weinig ernstig, maar zeer ernstige, soms levensbedreigende reacties zijn mogelijk. Sommige ongewenste effecten zijn voorspelbaar op basis van de farmacologische eigenschappen van het geneesmiddel of van de geneesmiddelenklasse; deze zijn meestal dosisafhankelijk. Andere ongewenste effecten zijn niet voorspelbaar ("idiosyncratisch"), met vaak een immunologische of genetische oorzaak; soms is het mechanisme van optreden niet gekend.
- In dit Repertorium worden enkel de belangrijkste ongewenste effecten vermeld (frequente of ernstige) met als belangrijkste bron o.a. Martindale (zie Inl.2.5.); voor meer details moeten de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) of gespecialiseerde werken geraadpleegd worden.
- Voor sommige geneesmiddelen is het verschil tussen werkzame en toxische dosis gering: het zijn **geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge**. Zelfs een beperkte toename van de plasmaconcentraties, bijvoorbeeld door interactie, kan leiden tot potentieel levensbedreigende ongewenste effecten. Het gaat om volgende geneesmiddelen.
 - Geneesmiddelen die vermeld worden in de lijst van "geneesmiddelen met nauwe therapeutische toxische marge", zoals opgesteld door het Belgische geneesmiddelenagentschap (FAGG): de aminoglycosiden, bepaalde anti-aritmica (amiodaron, disopyramide, flecaïnide, lidocaïne, propafenon, sotalol), bepaalde anti-epileptica (carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, oxcarbazepine, primidon, valproïnezuur), clozapine, colchicine, digoxine en methyldigoxine, bepaalde immunosuppressiva (azathioprine, ciclosporine, everolimus, mycofenolaat, sirolimus en tacrolimus), levothyroxine, lithium, theofylline en de vitamine K-antagonisten (acenocoumarol, fenprocoumon, warfarine) [zie https://www.fagg.be/sites/default/files/NOTA_VOS_2023_DEF.pdf (versie 07/07/2023)]. Voor deze geneesmiddelen wordt afgeraden om, zonder voorzorgsmaatregelen, over te schakelen van de ene specialiteit naar de andere specialiteit (vermelding "no switch" in de prijsvergelijkingstabellen (weergave "per groepsnaam")).
 - Geneesmiddelen die ernstige ongewenste effecten kunnen veroorzaken: de andere anti-epileptica dan deze vermeld in de lijst van het FAGG (zie hoger), immunosuppressiva en antiaritmica, de antitumorale middelen, de opioïden, de directe orale anticoagulantia (DOAC's), de insulines, de gliniden en de hypoglykemiërende sulfamiden (syn. sulfonylureumderivaten), en de geneesmiddelen die QT-verlenging en *torsades de pointes* kunnen veroorzaken.

INL. 6.2.1. Geneesmiddelenbewaking

Geneesmiddelenbewaking, d.w.z. het opsporen van ongewenste effecten van geneesmiddelen nadat deze op de markt zijn gebracht, is noodzakelijk gezien het risicoprofiel van een geneesmiddel op het ogenblik van commercialisering meestal nog onvoldoende bekend is.

- **Spontaan melden van ongewenste effecten:** zie *Folia september 2020* en de *Auditorium e-learning "Melden van ongewenste effecten"*.
 - Spontane meldingen aan een centrum voor geneesmiddelenbewaking zijn essentieel om in een vroeg stadium "signalen" van ongewenste effecten te detecteren. "Signalen" zijn ongewenste events die in verband zijn gebracht met een geneesmiddel, maar de informatie is nog nieuw of weinig gedocumenteerd, en bijkomend onderzoek is nodig, onder andere om causaliteit, frequentie en risicogroepen te definiëren.
 - Signalen kunnen leiden tot maatregelen die veiliger gebruik van een geneesmiddel moeten garanderen. In België wordt een systeem voor spontane meldingen beheerd door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking (de afdeling "Vigilantie") van het FAGG.
- **Wat melden?**
 - Ernstige effecten: levensbedreigende of fatale effecten; effecten met (verlengde) ziekenhuisopname of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid tot gevolg; aangeboren afwijkingen.
 - Onverwachte effecten: als de aard, de ernst en/of de evolutie niet overeenstemmen met wat



vermeld wordt in de SKP van het geneesmiddel.

- Bekende effecten, maar waarvan de frequentie, ernst en/of uitkomst onverwacht zijn.
- Effecten die optreden in specifieke situaties: na toediening aan kwetsbare groepen, bv. kinderen, zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, ouderen; na toediening van vaccins; bij overschakelen van een “origineel” naar een generisch geneesmiddel of omgekeerd; na toediening van een geneesmiddel dat onderworpen is aan aanvullende monitoring (aangeduid met het symbool ▼, zie onder), en in geval van oneigenlijk gebruik of off-label gebruik.
- “Medicatiefouten”: dit zijn onopzettelijke vergissingen die de patiënt schade berokkenen of kunnen berokkenen. Het gaat meestal om vergissingen bij het voorschrijven, afleveren, stockeren, bereiden en toedienen van een geneesmiddel.
- **Hoe melden?**
 - via <https://www.fagg.be/nl/bijwerking> voor het melden van vermoede ongewenste effecten en voor het melden van medicatiefouten met ongewenst effect tot gevolg;
 - via medication-errors@fagg.be voor het melden van medicatiefouten zonder ongewenste effecten tot gevolg.
- **Wie kan melden?** Artsen, apothekers, tandartsen, verpleegkundigen en vroedvrouwen, alsook patiënten zelf (en hun naasten) kunnen ongewenste effecten melden.
- **Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)** zijn rechtstreekse communicaties van de farmaceutische bedrijven aan de gezondheidszorgbeoefenaars over risico's en maatregelen om deze risico's te beperken, in het algemeen op vraag van het EMA of het FAGG. De DHPC's zijn te raadplegen via de website van het FAGG, en worden aangekondigd in de BCFI-nieuwsbrief “Weekly Folia”.
- Het symbool “zwarte driehoek” (▼) vestigt de aandacht op de specialiteiten die onderworpen zijn aan “aanvullende monitoring”. Het symbool wordt op Europees niveau toegekend aan “nationaal” en “centraal” vergunde geneesmiddelen (zie website *EMA: Medicines under additional monitoring* en *List of medicines under additional monitoring*). Het gaat om specialiteiten met een nieuw actief bestanddeel, biologische geneesmiddelen, geneesmiddelen vergund onder bepaalde voorwaarden of in uitzonderlijke omstandigheden, en geneesmiddelen waarvoor veiligheidsstudies zijn geëist bij de fabrikant. Het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking volgt deze middelen van nabij. Bij vermoede ongewenste effecten van deze middelen is rapporteren erg belangrijk, zelfs bij twijfel over een causaal verband. In principe behoudt een specialiteit gedurende 5 jaar de zwarte driehoek, maar de periode kan verlengd worden. Het symbool staat in de SKP en de bijsluiter voor het publiek van de betrokken specialiteiten, en wordt ook vermeld in het Repertorium ter hoogte van de betrokken specialiteiten. Een maandelijks bijgewerkte lijst van geneesmiddelen waarvoor het symbool wordt getoond, is te vinden op de website van het FAGG en op “Meld ongewenste effecten” op onze website.
- Het symbool ▼ vestigt de aandacht op de specialiteiten waarvoor **Risk Minimization Activities (RMA)** van toepassing zijn. Het gaat om risicobeperkende activiteiten zoals educatief materiaal en brochures, opgelegd door de vergunningsautoriteit [voor details, zie *Folia maart 2015*]. Bij klikken op dit symbool komt men op de website van het FAGG, waar de documenten voor de respectievelijke specialiteiten kunnen gedownload worden.
- In de Folia Pharmacotherapeutica verschijnt in principe 1 keer per maand een rubriek “Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking”.

INL. 6.2.2. QT-verlenging en torsades de pointes

Zie Folia september 2024.

Torsades de pointes zijn ventrikeltachycardiën die fataal kunnen aflopen. Ze zijn meestal geassocieerd aan een verlengd QT-interval op het elektrocardiogram (ECG). Er is daarom veel aandacht voor de QT-verlenging door geneesmiddelen.

- **Risicosituaties en risicofactoren voor torsades de pointes**
 - Of de QT-verlenging op ECG aanleiding zal geven tot aritmie is een complex proces, en aritmie treedt



meestal slechts op bij een combinatie van risicofactoren of in geval van risicosituaties:

- **Risicosituaties** zijn:
 - combineren van twee QT-verlengende geneesmiddelen,
 - associëren van een QT-verlengend geneesmiddel aan een geneesmiddel dat diens afbraak inhibeert,
 - associëren van een QT-verlengend geneesmiddel aan een bradycardiserend geneesmiddel (bv. ivabradine, cholinesterase-inhibitoren gebruikt bij ziekte van Alzheimer). De β -blokkers (uitgezonderd sotalol), diltiazem en verapamil stellen in dit verband waarschijnlijk geen probleem niettegenstaande hun bradycardiserend effect.
 - Associëren van een QT-verlengend geneesmiddel aan een geneesmiddel dat elektrolytenstoornissen kan veroorzaken (bv. kaliumverliezende diuretica).
- **Risicofactoren** zijn:
 - leeftijd > 65 jaar,
 - vrouwelijk geslacht,
 - hartlijden (hartfalen, ischemie, myocardi hypertrofie, bradycardie, tweede- en derdegraads atrioventriculair blok),
 - elektrolytenstoornissen (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, en in mindere mate hypocalciëmie). Wees erop bedacht dat deze elektrolytenstoornissen veroorzaakt kunnen worden door geneesmiddelen (diuretica, laxativa,...), diarree, braken of verminderde nier- of leverfunctie,
 - schildklierandoening,
 - congenitaal lang QT-syndroom of familiale **antecedenten** die wijzen op verlenging van het QT-interval.
- *Geneesmiddelen met risico van QT-verlenging: hoe definiëren we dit in het Repertorium?*
 - In *Tabel Ib*. zijn de geneesmiddelen opgenomen die een risico van QT-verlenging, en dus torsades de pointes geven.
 - De lijst is hoofdzakelijk gebaseerd op de lijst "Known risk of Tdp" op de website van CredibleMeds® (www.crediblemeds.org) en op de lijst "High risk" in *Stockley's Drug Interactions*; voor geneesmiddelen met symbool ▼, alsook voor de geneesmiddelen die specifiek zijn voor de Belgische markt wordt de SKP gevolgd.
 - Voor de geneesmiddelen waarvoor in de tabel een "mogelijk" risico wordt vermeld, werd QT-verlenging gerapporteerd, maar is de klinische relevantie minder duidelijk.
 - Voor vele geneesmiddelen ontbreken de gegevens om het risico van QT-verlenging te kunnen inschatten.
 - Het feit dat een geneesmiddel niet in deze tabel is opgenomen, betekent zeker niet dat een risico van QT-verlenging uitgesloten is.
 - De onafhankelijke onderzoeksgroep achter CredibleMeds® heeft een online decision support tool voor de inschatting van het risico van QT-verlenging bij individuele patiënten ontwikkeld: MedSafety Scan® (www.medsafetyscan.org). Op basis van patiëntkenmerken en de medicatielijst van de patiënt wordt een inschatting gemaakt van het risico van QT-verlenging bij deze patiënt. Naast de inschatting van het risico van een verlengd QT-interval identificeert de tool ook de geneesmiddelen en geneesmiddeleninteracties die bijdragen aan dit risico. Ten slotte stelt de tool ook acties voor die men kan ondernemen om het risico van verlengd QT-interval te verkleinen.

Tabel Ib. Geneesmiddelen met risico van QT-verlenging en torsades de pointes (niet-exhaustieve lijst)

1.2.3.: ivabradine 1.2.4.: ranolazine 1.8.: meerdere antiaritmica, vooral disopyramide, flecaïnide, sotalol en vernakalant; amiodaron veroorzaakt zelden torsades de pointes
3.4.1.: domperidon (vooral bij doses > 30 mg per dag)



3.4.2.: ondansetron (vooral bij hoge i.v. doses); mogelijk ook de andere 5HT ₃ -antagonisten
5.6.2.: terlipressine
8.3.: methadon
9.2.2.: hydroxychloroquine
10.2.: meerdere antipsychotica, vooral droperidol, levomepromazine, pimozide, sertindol, sulpiride, hoge doses haloperidol 10.3.: citalopram, escitalopram 10.4.: guanfacine, pitolisant 10.11.1.: donepezil; mogelijk ook galantamine en rivastigmine
11.1.2.: erythromycine (vooral i.v.), azithromycine, clarithromycine, roxithromycine 11.1.5.: ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin; mogelijk ook norfloxacin en ofloxacin 11.1.8.5.: bedaquiline 11.2.3.: fluconazol; mogelijk ook itraconazol, posaconazol, voriconazol 11.3.2.: arthemeter + lumefantrine, kinine 11.3.4.: pentamidine 11.4.3.: mogelijk voor atazanavir, fostemsavir, lopinavir, rilpivirine en associaties van deze middelen
12.4.1.: hydroxyzine
13.1.1.3.: oxaliplatin 13.2.1.: inotuzumab ozogamicine 13.2.3.: bosutinib, ceritinib, crizotinib, entrectinib, ivosidenib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, pralsetinib, quizartinib, ribociclib, selipercatinib, tepotinib, vandetanib, vemurafenib; mogelijk ook asciminib, cabozantinib, dabrafenib, dasatinib, encorafenib, gilteritinib, lapatinib, lorlatinib, midostaurine, pazopanib, sorafenib, sunitinib 13.4.: anagrelide, arseentrioxide, panobinostat
18.1.1.: propofol
20.2.: berotralstat

INL. 6.2.3. Anticholinerge ongewenste effecten

- **Wat zijn de “anticholinerge ongewenste effecten”?**
 - **Acute perifere ongewenste effecten:** vooral monddroogte (met op lange termijn verhoogd risico van tandcariës) ; droge ogen, mydriase en accommodatiestoornissen ; verminderde zweetsecretie ; nausea en braken, obstipatie ; urineretentie ; zelden tachycardie en ritmestoornissen.
 - **Acute centrale ongewenste effecten:** concentratieproblemen, sedatie; agitatie, hallucinaties; delier.
 - Er zijn aanwijzingen dat een **langdurige anticholinerge behandeling bij cognitief gezonde ouderen** het risico van **cognitieve achteruitgang of dementie** meer dan verdubbelt. Over het effect van een langdurige anticholinerge behandeling bij oudere personen met bestaande verminderde cognitie zijn geen conclusies te trekken. Voor details, zie *Folia november 2024*.
- **Welke geneesmiddelen? ***
 - Een aantal geneesmiddelen wordt in dit Repertorium als “anticholinergica” (syn. muscarinereceptorantagonisten of atropine-achtigen) aangeduid, gezien het beoogde effect berust op hun anticholinerge eigenschappen. Het gaat om:
 - butylhyoscinebromide (butylscopolamine) bij abdominale krampen (heel zelden centrale anticholinerge ongewenste effecten);
 - anticholinergica bij blaasfunctiestoornissen: darifenacine, fesoterodine, oxybutinine (vooral per os), solifenacine, tolterodine;



- anticholinergica via inhalatie bij astma en COPD (weinig systemische anticholinerge ongewenste effecten);
- anticholinergica bij de ziekte van Parkinson: biperideen, procyclidine, trihexyfenidyl,
- bepaalde mydriatica en cycloplegica,
- atropine.
- Heel wat andere geneesmiddelen hebben anticholinerge eigenschappen, maar worden niet omwille van deze eigenschappen gebruikt; ze geven echter wel anticholinerge ongewenste effecten. Het gaat vooral om:
 - bepaalde antidepressiva: tricyclische antidepressiva (amitriptyline, clomipramine, dosulepine, imipramine, nortriptyline) en het SSRI paroxetine;
 - bepaalde H₁-antihistaminica: chloorfenamine, difenhydramine, dimenhydrinaat, doxylamine, hydroxyzine en meclozine;
 - bepaalde antipsychotica: vooral de fenothiazines levomepromazine en prothipendyl, en de atypische antipsychotica clozapine, olanzapine, quetiapine; in mindere mate pimozide;
 - ook (in mindere mate): carbamazepine en oxcarbazepine.
- ***bronnen:** *Duran et al (2013), Martindale, GheOP3S-tool (versie 2; tabel A), Anticholinergic Cognitive Burden(ACB)-schaal.*
- **Contra-indicaties van geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen:** (risicofactoren van) gesloten-hoekglaucoom; refluxoesofagitis; prostaathypertrofie; intestinale atonie; paralytische ileus; ernstige *colitis ulcerosa*; *myasthenia gravis*.
- **Voorzichtigheid is vooral geboden bij kinderen en ouderen:** ze zijn gevoeliger voor de anticholinerge ongewenste effecten; verlagen van de dosis kan aangewezen zijn en combineren van verschillende middelen met anticholinerge werking is te mijden. **Andere risicosituaties zijn:** hyperthermie, pylorusstenose, tachycardie (bv. door hyperthyreïdie, hartfalen), hypertensie en acuut myocardiinfarct. Overdreven sedatie kan optreden bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.

INL. 6.2.4. Serotoninesyndroom

- **Het serotoninesyndroom ontstaat door een verhoogde serotonine-activiteit in het centraal zenuwstelsel. Het serotoninesyndroom kan ernstig verlopen, maar mildere vormen komen ook voor. De verschijningsvorm kan erg divers zijn.**
- Het serotoninesyndroom wordt gekenmerkt door volgende triade:
 - neuromusculaire agitatie (clonus, hyperreflexie, myoclonus, rigiditeit, tremor),
 - disfunctie van het autonome systeem (o.a. hyperthermie die soms fataal is, tachycardie), en
 - veranderde mentale status (o.a. agitatie, verwardheid).
- Bij vermoeden van een serotoninesyndroom moet de verantwoordelijke medicatie onmiddellijk gestopt worden. Meestal verdwijnen de symptomen binnen de 24 à 48 uur. **Ernstig serotoninesyndroom is een urgentie, met nood voor intensieve ondersteunende zorg in het ziekenhuis.**
- Het serotoninesyndroom treedt op **binnen de uren na inname** van serotonerge geneesmiddelen (zie verder). Ernstige gevallen van serotoninesyndroom worden meestal gezien bij inname van twee of meer serotonerge geneesmiddelen, waarvan meestal één **MAO-A-inhibitor of een niet-selectieve MAO-inhibitor**. In België zijn alleen de reversibele MAO-A-inhibitor moclobemide en de niet-psychotrope MAO-inhibitoren linezolid (een antibioticum) en methyleenblauw beschikbaar. **Zeker de associatie van deze MAO-inhibitoren met een SSRI moet vermeden worden.**
- Het serotoninesyndroom kan ook ontstaan als men een nieuw serotonerg geneesmiddel te snel start na het stoppen van het eerst gebruikte serotonerg middel (bijvoorbeeld onvoldoende lange wash-out periode tussen stoppen van fluoxetine dat een lange halfwaardetijd heeft, en starten van een ander SSRI). In zeldzame gevallen wordt het serotoninesyndroom veroorzaakt door overdosering van één serotonerg middel.
- **De belangrijkste serotoninerge geneesmiddelen* zijn:**



- Amfetaminen: dexamfetamine, lisdexamfetamine
- volgende antidepressiva:
 - de SSRI's (citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline)
 - de SNRI's (duloxetine, venlafaxine)
 - bepaalde TCA's: clomipramine, imipramine
 - de MAO-inhibitoren fenelzine, moclobemide
 - andere: vortioxetine, sint-janskruid (*hypericum perforatum*), trazodon
- chloorfenamine
- dapoxetine (SSRI)
- dextromethorfan
- linezolid (MAO-inhibitor)
- methyleenblauw (MAO-inhibitor)
- bepaalde opioïden: fentanyl, methadon, pethidine, tramadol
- drugs: cocaïne, ecstasy.
- **Andere geneesmiddelen waarvoor een risico van serotoninesyndroom is gesuggereerd, maar het mechanisme is onduidelijk of de evidentie is beperkt* :**
 - bupropion
 - lithium
 - methylfenidaat
 - mirtazapine
 - bepaalde opioïden: buprenorfine, codeïne, morfine, oxycodon, tapentadol (let op: andere opioïden worden vermeld bij de "belangrijkste serotonerge geneesmiddelen")
 - de tricyclische antidepressiva amitriptyline, dosulepine, nortriptyline (let op: clomipramine en imipramine worden vermeld bij de "belangrijkste serotonerge geneesmiddelen")
 - triptanen
 - MAO-B-inhibitoren: selegiline, rasagiline en safinamide.

* bron: Stockley Drug Interactions (tabel 36.3.).

INL. 6.2.5. Maligne antipsychoticasyndroom

- *Zie Folia de février 2008 en Folia d'avril 2021.*
- Het maligne antipsychoticasyndroom (vroeger maligne neurolepticasyndroom genoemd) is een zeldzaam maar zeer ernstig ongewenst effect van antipsychotica. Het syndroom is ook beschreven bij combineren van antipsychotica met lithium, en bij plots stoppen van levodopa, dopamine-agonisten en COMT-inhibitoren.
- Het risico is groter in het begin van de behandeling, na een dosisverhoging of bij gebruik van hoge, parenteraal toegediende doses. Risicofactoren zijn o.a. dehydratie en antecedenten van maligne antipsychoticasyndroom.
- Het syndroom wordt gekenmerkt door het vrij plots optreden van extrapiramidale rigiditeit, onwillekeurige bewegingen en hyperthermie, vaak gecombineerd met dysartrie, dysfagie en acute nierfunctiestoornis. Er kunnen ook bewustzijnsverandering en ontregeling van het autonome zenuwstelsel optreden. Het syndroom kan fataal aflopen door nierinsufficiëntie en hyperthermie met tachycardie.
- Dringende hospitalisatie, met nood voor intensieve ondersteunende zorg, is noodzakelijk.

INL. 6.2.6. Ernstige huidreacties door geneesmiddelen

Voor meer details, onder andere de meest betrokken geneesmiddelen: *zie Folia mei 2021.*

- Stevens-Johnson syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN, syn.: Lyell-syndroom), DRESS- (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*)-syndroom en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustuleuze dermatitis (AGEP) zijn de belangrijkste types van **ernstige huidreacties door geneesmiddelen**. Ze kunnen gepaard gaan met uitgesproken morbiditeit en zelfs mortaliteit.



- **Essentiële maatregelen om acute morbiditeit en mortaliteit te beperken of voorkomen, en langetermijnevolgen tegen te gaan zijn:** snel herkennen van het probleem, identificeren en stoppen van het verdachte geneesmiddel, en nooit meer opnieuw toedienen van het betreffende geneesmiddel. **Bij optreden ervan is een dringende, gespecialiseerde aanpak in het ziekenhuis vereist.**
- **SJS en TEN** zijn varianten van epidermale necrolyse (huidloslating < 10 % voor SJS; huidloslating > 30 % voor TEN). De huidreacties worden frequent voorafgegaan door achteruitgang van de algemene toestand, koorts, influenza-achtige symptomen, symptomen ter hoogte van de ogen, neus, keel en oren, en pijn ter hoogte van de huid.
- **DRESS-syndroom** omvat heterogene klinische symptomen, bestaande uit orgaanaantasting (vooral de lever), al dan niet met huidreacties en biologische afwijkingen. De prodromale fase (met koorts, lymfadenopathie, influenza-achtige symptomen, brandende pijn, jeuk) kan tot 2 weken voor de huidreacties optreden.
- **AGEP** wordt gekarakteriseerd door talrijke kleine, vooral niet-folliculaire steriele pustels. De huidreacties treden op gelijktijdig met hoge koorts en leukocytose.

INL. 6.2.7. Hyperkaliëmie

Zie Folia april 2010.

- Hyperkaliëmie (kaliumserumconcentratie of $K^+ > 5,5$ mmol/l) kan leiden tot ernstige cardiale problemen (gaande tot ventrikularitmieën) en neuromusculaire problemen (spierzwakte, gaande tot paralyse).
- Ernstige hyperkaliëmie ($K^+ > 6,5$ mmol/l, of $K^+ > 6,0$ mmol/l gepaard gaande met ECG-veranderingen) is een levensbedreigende situatie en vereist een dringende aanpak in hospitaalmilieu onder cardiale monitoring.
- Bij normale nierfunctie wordt overtollig kalium gemakkelijk uitgescheiden. Hyperkaliëmie wordt meestal veroorzaakt door een combinatie van factoren, met als belangrijkste nierinsufficiëntie (let op bij ouderen en diabetici) en inname van bepaalde geneesmiddelen.
- Geneesmiddelengroepen die hyperkaliëmie kunnen veroorzaken, zijn o.a. ACE-inhibitoren, sartanen (met inbegrip van sacubitril/valsartan complex), kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, heparines, NSAID's. Daarnaast komt hyperkaliëmie ook voor met ciclosporine, drospirenon, erythropoëties, tacrolimus, trimethoprim. Deze geneesmiddelen mogen niet gebruikt worden bij patiënten met voorafbestaande hyperkaliëmie. Sommige geneesmiddelen bevatten kaliumzouten (bv. kaliumsulfaat in Eziclen®, kaliumwaterstofcarbonaat in Gaviscon Advance Munt®, kaliumcitraat in Uralyt U®).
- Kaliumsupplementen en kaliumsparende diuretica moeten met de grootste voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met nierinsufficiëntie. Alle specialiteiten in deze groepen hebben symbool  of  (zie Inl.2.4.).
- Gelijktijdig gebruik van meerdere van bovenvermelde middelen (bv. lage doses spironolacton samen met een ACE-inhibitor bij hartfalen) dient voorzichtig te gebeuren. Gelijktijdig gebruik van kaliumsupplementen en kaliumsparende diuretica is te vermijden.

INL. 6.2.8. Convulsies en epileptische aanvallen uitgelokt door geneesmiddelen

- Geneesmiddelen die convulsies en epileptische aanvallen kunnen uitlokken zijn o.a. antidepressiva (TCA's en aanverwanten, SSRI's), antipsychotica (frequenter met clozapine), bupropion, middelen tegen ADHD en narcolepsie, chinolonen, theofylline, tapentadol, tramadol. Het risico is groter wanneer deze geneesmiddelen onderling worden gecombineerd. Bij patiënten met alcoholmisbruik kunnen deze geneesmiddelen het risico van convulsies bij plots stoppen van alcohol verder verhogen.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met antecedenten van convulsies.
- Ook bij hypoglykemie door antidiabetica kunnen convulsies optreden.
- Geneesmiddelen die convulsies kunnen uitlokken bij plotse onderbreking van chronisch gebruik zijn o.a. benzodiazepines, Z-producten, barbituraten.



INL. 6.2.9. Porfyrie-aanvallen uitgelokt door geneesmiddelen

- Sommige geneesmiddelen kunnen een aanval van acute porfyrie uitlokken (met hevige buikklachten, pijnen, convulsies ...). Porfyrie is een groep aandoeningen berustend op een afwijking in de biosynthese van haem, een belangrijk bestanddeel van hemoglobine en van andere eiwitten zoals cytochroom P450-enzymen.
- Veel geneesmiddelen zijn onveilig bij patiënten met porfyrie. Het gaat bijvoorbeeld om sterke inductoren van het cytochroom P450-systeem die de synthese van het defecte haem ter hoogte van de lever stimuleren (b.v. barbituraten, fenytoïne). Van andere geneesmiddelen is niet gekend via welk mechanisme ze een acute aanval van porfyrie kunnen veroorzaken.
- Gezien de zeldzaamheid van deze aandoening en de tegenstrijdige informatie uit de literatuur wordt porfyrie in het Repertorium voor geen enkel geneesmiddel vermeld als contra-indicatie. Voor informatie over porfyrie verwijzen we naar de website van het *International Porphyrria Network* (<https://porphyrianet.org/en>). Op deze website wordt doorverwezen naar de Noorse databank www.drugs-porphyrria.org voor informatie over geneesmiddelen en acute hepatische porfyrie.

INL. 6.2.10. Extrapiramidale symptomen

Zie ook Folia april 2021.

- Extrapiramidale symptomen zijn vooral:
 - dystonie: aanhoudende of wisselend verhoogde spierspanning die resulteert in herhaalde draaiende of wringende bewegingen, bv. in oogleden of de nek;
 - acathisie: een onvrijwillige, continue motorische onrust;
 - parkinsonisme: het hypokinetisch-rigide syndroom.
- Extrapiramidale symptomen zijn vooral beschreven met antipsychotica (minder bij atypische antipsychotica) en met metoclopramide.
- De toediening van een anticholinergicum verbetert de dystonie symptomen.
- Kinderen en ouderen hebben een groter risico van extrapiramidale symptomen.

INL. 6.2.11. Hemolyse door glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie

- Glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie (favisme) is een erfelijke aandoening veroorzaakt door een afwijking (mutatie) in het G6PD-gen. De deficiëntie verhoogt de gevoeligheid van rode bloedcellen voor oxidatieve schade door geneesmiddelen, met risico van hemolyse en van anemie. Er bestaan veel varianten van G6PD-deficiëntie, met wisselende klinische gevolgen.
- De incidentie van G6PD-deficiëntie is laag onder de oorspronkelijke bevolking van de Noord-Europese landen (0,1%), maar is hoger in onder andere sub-Saharisch Afrika (8%; variërend van 3 tot 23%).
- Welke geneesmiddelen? (Bron: Commentaren Geneesmiddelenbewaking, laatst geraadpleegd op 04/04/2025)
 - **Een aantal geneesmiddelen zijn omwille van hemolyse te vermijden bij alle vormen van G6PD-deficiëntie:** methyleenblauw, rasburicase, zilversulfadiazine (crème). Dit wordt vermeld in het Repertorium, ofwel in de rubriek "Contra-indicaties" (wanneer G6PD-deficiëntie als contra-indicatie wordt vermeld in de SKP), ofwel in de rubriek "Bijzondere voorzorgen" (wanneer G6PD-deficiëntie niet als contra-indicatie wordt vermeld in de SKP).
 - **Andere geneesmiddelen zijn enkel te vermijden bij G6PD-deficiëntie met chronische hemolytische anemie, maar zijn in therapeutische dosering wel toepasbaar bij de minder ernstige varianten:** acetylsalicylzuur, ascorbinezuur (vitamine C), de chinolonen, co-trimoxazol, fytomenadion (vitamine K), glibenclamide, hydroxychloroquine, isoniazide, nitrofurantoïne, paracetamol, sulfasalazine, thiamfenicol. Dit wordt vermeld in de rubriek "Ongewenste effecten" en "Bijzondere voorzorgen" van het geneesmiddel in het Repertorium.
 - Chlooramfenicol oogdruppels zijn bij patiënten met G6PD-deficiëntie te vermijden in verband met



mogelijke toename van risico van cataract.

INL. 6.3. Interacties van geneesmiddelen

- Hier vindt u de algemene principes over interacties van geneesmiddelen. Hoe deze algemene principes in het Repertorium worden toegepast, vindt u in *Inl.2.8*.
- Zie ook de e-learnings
 - “Interacties – (niet) zo eenvoudig?”
 - “Interacties – de ‘usual suspects’”
 - *Interacties aanpakken in de praktijk*.
- Naast geneesmiddel-geneesmiddel-interacties, zijn er ook interacties van geneesmiddelen met voeding, alcohol en sigarettenrook. Voor de interacties van geneesmiddelen met alcohol verwijzen we naar *Folia maart 2017*.
- Toedienen van meerdere geneesmiddelen is vaak nuttig, en soms noodzakelijk om een additief effect te komen (bv. bij hypertensie). Soms is een interactie gewenst en worden geneesmiddelen in een vaste combinatie geassocieerd, waarbij het ene geneesmiddel de afbraak van het andere geneesmiddel inhibeert: voorbeelden zijn levodopa + dopa-decarboxylaseremmer; nirmatrelvir + ritonavir (een CYP3A4-inhibitor); elvitegravir of darunavir + cobicistat (een CYP3A4-inhibitor).
- Toedienen van twee of meer geneesmiddelen, en zeker polyfarmacie kan echter aanleiding geven tot ongewenste interacties en moeilijkheden met therapietrouw. Hieronder wordt vooral aandacht besteed aan ongewenste interacties, waarbij zowel de ernst als de frequentie van optreden belangrijk zijn bij het inschatten van de klinische relevantie. **Het is dikwijls niet gemakkelijk te voorspellen of een bepaalde interactie klinisch belangrijke gevolgen zal hebben.** Er is immers een uitgesproken interindividuele variabiliteit. Daarenboven wordt het optreden van interacties en de ernst ervan sterk beïnvloed door factoren zoals het onderliggend lijden, de leeftijd, de genetische aanleg, de comedicaatie en de dosis en duur van het gebruik.
- De risico's en de baten van het combineren van interagerende geneesmiddelen moeten steeds tegen elkaar afgewogen worden. Gelijktijdige toediening is zelden een contra-indicatie. Nauwgezette opvolging van de patiënt laat dikwijls toe om bepaalde geneesmiddelen toch samen toe te dienen, soms wel met doseringsaanpassing. Zeker als het gaat om geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge (zie *Inl.6.2*) is voorzichtigheid geboden. Een alternatief geneesmiddel gebruiken of een minder noodzakelijk geneesmiddel (tijdelijk) stoppen is vaak de beste optie wanneer klinisch belangrijke gevolgen mogelijk zijn.
- Voor bepaalde sterk gespecialiseerde geneesmiddelengroepen met zeer grote kans op interacties bestaan handige en vrij toegankelijke websites:
 - voor HIV medicatie www.hiv-druginteractions.org,
 - voor hepatitis B- en C- medicatie www.hep-druginteractions.org,
 - voor antitumorale middelen <https://www.cancer-druginteractions.org/> (wordt sinds juni 2022 niet meer geüpdated),
 - voor geneesmiddelen bij COVID-19 <https://www.covid19-druginteractions.org/>

Interacties kunnen zich afspelen op farmacodynamisch vlak en op farmacokinetisch vlak. Het belang van farmacodynamische interacties wordt vaak onderschat. Dit komt waarschijnlijk omdat ze, in tegenstelling tot farmacokinetische interacties, niet kunnen gedetecteerd worden door het meten van de plasmaconcentraties.

Farmacodynamische interacties

- Men spreekt van farmacodynamische interacties wanneer toediening van meerdere geneesmiddelen of toediening van geneesmiddelen samen met bv. voeding of alcohol, leidt tot een **verandering van het antwoord, zonder dat de concentraties van de betrokken geneesmiddelen in het organisme wijzigen**.
- Geneesmiddelen kunnen elkaars effect versterken of tegenwerken. Het kan bv. gaan om competitie t.h.v. een receptor (een agonist en een antagonist), om ingrijpen van meerdere geneesmiddelen op eenzelfde eindorgaan (bv. de hersenen, met overdreven sedatie), of om geneesmiddelen die ingrijpen op



verschillende niveaus van eenzelfde stelsel (bv. verstoren van de cardiovasculaire homeostase of van het normale stollingsproces).

- Farmacodynamische interacties zijn vaak een klasse-effect, terwijl farmacokinetische interacties vaker specifiek zijn voor één bepaald geneesmiddel.
- Zoals de farmacokinetische interacties zijn de farmacodynamische vooral belangrijk voor geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge (zie *Inl.6.2*).

Farmacokinetische interacties

- Farmacokinetische interacties kunnen zich afspelen t.h.v. de resorptie, de distributie, de afbraak en de excretie van een geneesmiddel. Het zijn interacties waarbij de **concentratie van een geneesmiddel in het organisme wordt gewijzigd** door een ander geneesmiddel of bv. voeding of alcohol.
- **Een verandering van de concentratie van een geneesmiddel (het “slachtoffergeneesmiddel”) in het organisme leidt niet noodzakelijk tot een klinisch relevante verandering van het antwoord**, en kleine veranderingen van de concentraties zullen meestal geen gevolg hebben.
- **Verhoging van de concentratie** heeft vanzelfsprekend meer belang als het “slachtoffergeneesmiddel” potentieel levensbedreigende ongewenste effecten kan veroorzaken, zoals de geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge (zie *Inl.6.2*). Bij deze geneesmiddelen moet men ook waakzaam zijn voor farmacodynamische interacties.
- **Verlaging van de plasmaconcentratie** kan tot therapiefalen leiden, wat erg belangrijk kan zijn voor de geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge en bijvoorbeeld de anticonceptiva.
- Veel aandacht gaat naar interacties die leiden tot versnellen of vertragen van de **afbraak** van het substraat (“slachtoffergeneesmiddel”) t.h.v. de lever.
 - Vertragen van de afbraak door enzyminhibitoren kan leiden tot een versterkt antwoord, en versnellen van de afbraak door enzyminductoren tot een verminderd antwoord.
 - Uitzonderingen hierop zijn mogelijk. Bij een aantal middelen is de omzetting tot een actieve metaboliet nodig voor het effect (bv. clopidogrel, codeïne, tamoxifen, prasugrel), het zijn “prodrugs”. Bij deze middelen is het effect van enzyminhibitie en -inductie omgekeerd: vertragen van de afbraak door enzyminhibitoren leidt tot verminderde omzetting naar het actief geneesmiddel en dus mogelijk tot verminderd antwoord. Voor geneesmiddelen met actieve metabolieten maar die zelf ook actief zijn (bv. tramadol) is de situatie complexer en is het gevolg van enzyminhibitie of -inductie moeilijk te voorspellen.
- **Interacties via CYP450-enzymen**
 - De afbraak van geneesmiddelen t.h.v. de lever gebeurt vooral onder invloed van het cytochroom P450(CYP)-systeem waarin verschillende CYP-iso-enzymen een rol spelen. Bij de mens zijn vooral de iso-enzymen CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4 belangrijk bij de afbraak van frequent gebruikte geneesmiddelen. In *Tabel 1c* en *Tabel 1e* worden de belangrijkste substraten, inhibitoren en inductoren van deze CYP-iso-enzymen vermeld.
 - Sommige geneesmiddelen worden uitsluitend of vooral door één van deze iso-enzymen afgebroken; dikwijls is een geneesmiddel echter substraat van meerdere iso-enzymen.
 - Geneesmiddelen, alcohol, roken, pompelmoessap/pomelo en kruiden/plantenextracten kunnen de activiteit van deze iso-enzymen versterken (induceren) of verminderen (inhiberen). Er bestaan minder en meer potente inhibitoren en inductoren, en hun effect hangt ook af van hun concentratie, en dus van de dosis die gebruikt wordt. Ook is er een belangrijke interindividuele variabiliteit. De invloed van een inhibitor of een inductor kan vanzelfsprekend groter zijn indien het slachtoffergeneesmiddel (het substraat) uitsluitend of vooral wordt afgebroken door één iso-enzym, en indien er een nauwe therapeutisch-toxische marge is.
 - Interacties t.h.v. de CYP-iso-enzymen kunnen bestudeerd worden *in vitro*, door meten van de plasmaconcentraties, of door het bestuderen van het antwoord op het geneesmiddel. Het vinden van een verandering *in vitro* of van een gewijzigde plasmaconcentratie betekent niet automatisch dat er ook een klinisch relevante verandering in antwoord zal zijn.
- **Interacties via membraangebonden transporteiwitten**



- **P-glycoproteïne (P-gp)** is een ATP-gelinkte pomp aanwezig in bepaalde celmembranen, en verwijdert vreemde stoffen uit de cellen. Het vermindert de intestinale resorptie van substraten, verhoogt hun hepatische en renale eliminatie, en vermindert ter hoogte van de bloed-hersenbarrière de opname van substraten in de hersenen. Inductoren van P-gp verlagen de plasmaconcentraties van hun substraten; inhibitoren verhogen de plasmaconcentratie van hun substraten. In *Tabel 1d* en *Tabel 1e* worden de belangrijkste substraten, inhibitoren en inductoren van P-gp vermeld. Voor vele van deze substraten, inhibitoren en inductoren, is er een overlap met het CYP-iso-enzym 3A4.
- In tegenstelling tot P-gp faciliteren de transporters **OAT (organic anion transporters)** en **OATP (organic anion transporting polypeptides)** de opname van substraten in de cel. Ze bevinden zich ter hoogte van de celmembranen van diverse organen. Ter hoogte van de nieren zijn deze transporters (vooral OAT1 en OAT3) betrokken bij de renale excretie van sommige geneesmiddelen: ze verlagen de plasmaconcentratie van het geneesmiddel. Probenicid is een inhibitor van OAT1 en OAT3, en kan op die manier de renale excretie van een aantal geneesmiddelen verminderen (bv. penicillines, sommige cefalosporines, methotrexaat). Daarentegen spelen ter hoogte van de lever OATP1B1 en OATP1B3 een belangrijke rol in de opname van sommige geneesmiddelen. Ciclosporine is een inhibitor van OATP1B1 en OATP1B3, en kan op die manier de plasmaconcentraties van statines en van bosentan en ambrisentan verhogen. Sommige HIV-protease-inhibitoren (atazanavir + ritonavir; lopinavir + ritonavir) en roxadustat en roxadustat zijn OATP-inhibitoren, en kunnen op die manier de plasmaconcentraties van statines verhogen. Interacties waar OATP-remming een rol speelt zijn vaak complex en daardoor onvoorspelbaar.

Tabel 1c. De CYP-iso-enzymen, met hun substraten, inhibitoren en inductoren

De substraten, inhibitoren en inductoren waarvan men verwacht dat ze de klinisch meest relevante interacties zullen geven, zijn in vetjes aangeduid. Uiteraard wil dit niet zeggen dat interacties met niet-vetjes aangeduide geneesmiddelen geen risico inhouden. Voor meer informatie, zie *Inl.6.3*.

	Substraten	Inhibitoren (↑ substraatplasmaconcentratie)	Inductoren (↓ substraatplasmaconcentratie)
CYP1A2	• Agomelatine, amitriptyline, anagrelide, asenapine, bendamustine, clomipramine, clozapine, coffeïne, dacarbazine, deferasirox, duloxetine, fezolinetant, flecainide, flutamide, frovatriptan, imipramine, leflunomide, lidocaïne, melatonine, olanzapine, ondansetron, pirfenidon,	• Aciclovir, ciprofloxacin, coffeïne, deferasirox, ethinylestradiol, fluvoxamine, givosiran, methoxsileen, oestrogenen en oestroprogestagenen, propafenon, ritlecitinib, rucaparib, stiripentol, ticlopidine, vemurafenib	• Acalabrutinib, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, momelotinib, primidon, rifampicine, sigarettenrook, teriflunomide



	pomalidomide, rasagiline, riluzol, ropinirol, ropivacaïne, rucaparib, theofylline, tizanidine, warfarine, zolmitriptan		
CYP2B6	Bupropion, cyclofosfamide, efavirenz, ifosfamide, methadon, nevirapine, propofol, thiotepa, tramadol	Clopidogrel, mometotinib, ticlopidine, voriconazol	Carbamazepine, cenobamaat, efavirenz, ivosidenib, mometotinib, rifampicine, ritonavir
CYP2C8	Amiodaron, carbamazepine, clonazepam, dabrafenib, enzalutamide, etrasimod, fluvastatine, ibuprofen, imatinib, loperamide, montelukast, ozanimod, paclitaxel, pioglitazon, remdesivir, repaglinide, riociguat, roxadustat, selexipag, treprostinil, tucatinib, zopiclon	Abirateron, clopidogrel, co- trimoxazol, deferasirox, linzagolix, selpercatinib, teriflunomide, trimethoprim	Ivosidenib, rifampicine
CYP2C9	Abrocitinib, acenocoumarol, avatrombopag, bosentan, candesartan, carvedilol, celecoxib, co- trimoxazol, diclofenac, erdaftinib,	Amiodaron, asciminib, capecitabine, ceritinib, co- trimoxazol, fluconazol, fluorouracil, fluoxetine, fluvastatine, fluvoxamine,	Apalutamide, aprepitant, bosentan, carbamazepine, dabrafenib, enzalutamide, fenobarbital, fentyoïne, fosaprepitant, ivosidenib,



	etrasimod, fenobarbital , fenprocoumon , fenytoïne , fluconazol, flurbiprofen, fluvastatine, glibenclamide , gliclazide , glimepiride , glipizide , gliquidon , ibuprofen, indometacine, irbesartan, losartan, meloxicam, naproxen, nitisinon, piroxicam, rosuvastatine, siponimod, sulfamethoxazol, tetrahydrocannabinol, torasemide, valproïnezuur , valsartan, vismodegib, warfarine	ivacaftor, miconazol , noscapine, rucaparib, sulfamethoxazol, tegafur, voriconazol	letermovir, primidon , rifampicine , ritonavir
CYP2C19	Abrocitinib, ambrisentan, brivaracetam, cannabidiol, citalopram, clopidogrel (prodrug), trimoxazol, diazepam, escitalopram, esomeprazol, etravirine, fedratinib, fenfluramine, fenobarbital, fenytoïne, fluconazol, labetalol, lansoprazol, leflunomide,	Cenobamaat, esomeprazol, etravirine, fedratinib, fluconazol, fluoxetine, fluvoxamine, givosiran, isoniazide, moclobemide, modafinil, omeprazol, rucaparib, ticlopidine, topiramaat, voriconazol	Apalutamide, efavirenz, enzalutamide, ivosidenib, letermovir, rifampicine



	mavacamten, moclobemide, omeprazol, pantoprazol, pentamidine, proguanil, rabeprazol, sertraline, terbinafine, thalidomide, ticlopidine, trimethoprim, valproïnezuur, voriconazol, zonisamide		
CYP2D6	Almotriptan, amitriptyline, aripiprazol, atomoxetine, carvedilol, clomipramine, clonidine, clozapine, codeïne (prodrug), dapoxetine, darifenacine, dextromethorfan, difenhydramine, dihydrocodeïne, donepezil, duloxetine, eliglustat, ethylmorphine (prodrug), fingolimod, flecaïnide, fluoxetine, fluvoxamine, galantamine, haloperidol, imipramine, metoclopramide, metoprolol, mianserine, nebivolol, nortriptyline, oxycodon, paliperidon, palonosetron,	Abirateron, amiodaron, berotralsat, bupropion, celecoxib, cinacalcet, citalopram, cobicistat, difenhydramine, duloxetine, escitalopram, fedratinib, fluoxetine, fluvoxamine, givosiran, mirabegron, moclobemide, panobinostat, paroxetine, pitolisant, propafenon, ranolazine, ritonavir, sertraline, terbinafine, vemurafenib, venlafaxine	



	paroxetine, pitolisant, promethazine, propafenon, propranolol, ranolazine, remdesivir, risperidon, rucaparib, sertindol, tamoxifen (prodrug), tamsulosine, tetrabenazine, timolol, tolterodine, tramadol, venlafaxine, vortioxetine, yohimbine		
CYP3A4	• Abemaciclib, abirateron, acalabrutinib, alectinib, alfentanil, alfuzosine, almotriptan, alpelisib, alprazolam, ambrisentan, amiodaron, amlodipine, anastrozol, apixaban, apremilast, aprepitant, aripiprazol, artemether, asciminib, atazanavir, atogepant, atorvastatine, avanafil, avatrombopag, axitinib, bedaquiline, betamethason, bexaroteen, bictegravir,	• Acalabrutinib, amiodaron, aprepitant (tijdens de 3 dagen durende behandeling), asciminib, atazanavir, berotralsat, capiwasertib, ceritinib, ciprofloxacine, clarithromycine, cobicistat, crizotinib, darunavir, diltiazem, entrectinib, erythromycine, fedratinib, fluconazol, fluoxetine, fluvoxamine, fosamprenavir, fosaprepitant (tijdens de 3 dagen durende behandeling), givosiran,	• Apalutamide, aprepitant (na afloop van de behandeling), bosentan, carbamazepine, cenobamaat, dabrafenib, efavirenz, enzalutamide, etravirine, fenobarbital, fentyoïne, fosaprepitant (na afloop van de behandeling), ivosidenib, lorlatinib, lumacaftor, mitotaan, modafinil, nevirapine, oxcarbazepine, pitolisant, primidon, rifabutine, rifampicine, rifamycine, rufinamide,



	bortezomib, bosentan, bosutinib, brentuximab vedotin, brigatinib, bromocriptine, budesonide, bupivacaïne, buprenorfine, cabazitaxel, cabergoline, cabozantinib, capivasertib, cannabidiol, carbamazepine, cariprazine, chloorfenamine, chloormadinon, cerinitib, ciclosporine, clarithromycine, clindamycine, clobazam, clonazepam, clopidogrel, cobicistat, cobimetinib, colchicine, co- trimoxazol, crizotinib, cyclofosfamide, dabrafenib, darifenacine, darolutamide, darunavir, dasatinib, desfesoterodine, desogestrel, dexamethason, diënogest, dihydro- ergotamine, diltiazem, disopyramide, disulfiram, docetaxel, dolutegravir, domperidon, donepezil,	idebenon, idelalisib, imatinib, isavuconazol, itraconazol, ivacaftor, ketoconazol, lapatinib, larotrectinib, lenacapavir, letermovir, lopinavir, netupitant, nilotinib, pazopanib, pompelmoes/pom elo, posaconazol, ranolazine, ribociclib, ritlecitinib, ritonavir, roxithromycine, rucaparib, saquinavir, selpercatinib, stiripentol, ticagrelor, tipranavir, tucatinib, verapamil, voriconazol	topiramaat (hoge dosis), sint- janskruid, vemurafenib, zanubritinib
--	---	---	---



	doxorubicine, droperidol, drospirenon, dutasteride, ebastine, elbasvir, eletriptan, elxacaftor, eliglustat, elvitegravir, encorafenib, enfortumab vedotin, entrectinib, eplerenon, eravacycline, ergotamine, erlotinib, erdafitinib, erythromycine, esketamine, estradiol, estriol, ethinylestradiol, ethosuximide, etonogestrel, etoposide, etrasimod, everolimus, exemestan, fedratinib, felodipine, fentanyl, fesoterodine, finasteride, finerenon, fingolimod, flurazepam, fluticason, fosamprenavir, fosaprepitant, fostemsavir, galantamine, gefitinib, gestodeen, gilteritinib, granisetron, grazoprevir, guanfacine, haloperidol, hydrocortison,		
--	--	--	--



	ibrutinib, idelalisib, ifosfamide, imatinib, indacaterol, irinotecan, isavuconazol, isradipine, itraconazol, ivabradine, ivacaftor, ivermectine, ivosidenib, ixazomib, ketamine, ketoconazol, kinidine, kinine, lapatinib, lansoprazol, larotrectinib, lenacapavir, lenvatinib, lercanidipine, letrozol, levonorgestrel, lidocaïne, loperamide, lopinavir, loratadine, lorlatinib, lumefantrine, macitentan, maraviroc, maribavir, mavacamten, mefloquine, methadon, methylprednisolone, midazolam, midostaurine, mifepriston, mirabegron, modafinil, mometason, naldemedine, naloxon, netupitant, nevirapine, nicardipine,		
--	--	--	--



	nifedipine, nilotinib, nimodipine, nirmatrelvir, nomegestrol, norelgestromin, oestrogenen, oestroprogestagen en, olaparib, osimertinib, oxybutynine, oxycodon, paclitaxel, palbociclib, panobinostat, pazopanib, perampanel, pimozide, pitolisant, ponatinib, prednison, prednisolon, progestagenen, quetiapine, ranolazine, reboxetine, regorafenib, remdesivir, rilpivirine, ribociclib, rifabutine, rifaximine, rimegepant, riociguat, ripretinib, risperidon, ritonavir, rivaroxaban, ruxolitinib, salmeterol, saquinavir, saxagliptine, selpercatinib, selumetinib, sertindol, sildenafil, silodosine, simvastatine, siponimod,		
--	---	--	--



	sirolimus, sitagliptine, solifenacine, sonidegib, sorafenib, sufentanil, sunitinib, tacrolimus, tadalafil, tamoxifen, tamsulosine, terbinafine, temsirolimus, testosteron, tezacaftor, ticagrelor, thiotepa, tiagabine, ticlopidine, tinidazol, tipranavir, tofacitinib, tolterodine, tolvaptan, topiramaat, trabectedine, trastuzumab- emtansine, trazodon, triamcinolon, triazolam, trimethoprim, tucatinib, ulipristal, upadacitinib, vandetanib, varденафил, velpatasvir, vemurafenib, venetoclax, verapamil, vibegron, vilanterol, vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine, vismodegib, voclosporine,		
--	--	--	--



	voriconazol, voxilaprevir, yohimbine, zanubrutinib, zolpidem, zonisamide, zopiclon		
--	--	--	--

Tabel Id. De substraten, inhibitoren en inductoren van P-glycoproteïne (P-gp)

De substraten, inhibitoren en inductoren waarvan men verwacht dat ze de klinisch meest relevante interacties zullen geven, zijn in vetjes aangeduid. Uiteraard wil dit niet zeggen dat interacties met niet-vetjes aangeduide geneesmiddelen geen risico inhouden. Voor meer informatie, zie *Inl.6.3*.

Substraten	Inhibitoren substraatplasmaconcentratie) (↑	Inductoren substraatplasmaconcentratie) (↓
Acalabrutinib, afatinib, alfentanil, ambrisentan, amisulpride, amitriptyline, apixaban, atazanavir, atogepant, atorvastatine, azithromycine, berotralsat, binimetinib, brentuximab vedotin, budesonide, canagliflozine, carvedilol, ceritinib, cetirizine, ciclosporine, citalopram, clopidogrel, cobimetinib, colchicine, dabigatran, dabrafenib, darolutamide, dasatinib, daunorubicine, desloratidine, dexamethason, digoxine, diltiazem, docetaxel, domperidon, doxorubicine, droperidol, edoxaban, elbasvir, eletriptan, eliglustat, emtricitabine, erlotinib, erythromycine, ethinylestradiol, etoposide, everolimus, fentanyl, fexofenadine, fidaxomicine, fostemsavir, gefitinib, gilteritinib, glecaprevir, grazoprevir, imatinib, indacaterol, irinotecan, itraconazol, lapatinib, larotrectinib, ledipasvir, lenacapavir, lenvatinib, linagliptine, loperamide, loratadine, maraviroc, mefloquine, methylprednisolon, mirabegron, mitomycine, morfine, naldemedine, naloxon, nilotinib, niraparib, nintedanib, nortriptyline, ondansetron, odevixibat, oseltamivir, paclitaxel, paroxetine, pibrentasvir, pralsetinib, pomalidomide, posaconazol, prednison, raltegravir, ranolazine, relugolix, remdesivir,	Amiodaron, azithromycine, berotralsat, ciclosporine, clarithromycine, diltiazem, erdafitinib, erythromycine, glecaprevir, idebenon, isavuconazol, itraconazol, ivacaftor, ivosidenib, ketoconazol, lapatinib, ledipasvir, lenacapavir, momelotinib, pibrentasvir, propafenon, ranolazine, ritonavir, rucaparib, saquinavir, tepotinib, ticagrelor, tucatinib, vandetanib, velpatasvir, venetoclax, verapamil, vibegron, voclosporine, voxilaprevir	Carbamazepine, ivosidenib, lorlatinib, rifampicine, sint-janskruid



rifaximine, rifampicine, rimegepant, riociguat, ripretinib, risperidon, ritonavir, rivaroxaban , saquinavir , saxagliptine, sertraline, silodosine, sirolimus , sitagliptine, sofosbuvir, sorafenib , sunitinib , tacrolimus , talazoparib , temsirolimus , tenofovir, tepotinib , ticagrelor, tipranavir, tolvaptan, topotecan , trabectedine , tucatinib , umecclidinium, velpatasvir, vibegron, venetoclax , venlafaxine, verapamil, vilanterol, vinblastine , vincristine , vinorelbine , vismodegib , voxilaprevir		
---	--	--

Tabel 1e. (Alfabetische lijst van substraten, inhibitoren en inductoren van de CYP-iso-enzymen en van P-gp)

De substraten, inhibitoren en inductoren waarvan men verwacht dat ze de klinisch meest relevante interacties zullen geven, zijn in vetjes aangeduid. Uiteraard wil dit niet zeggen dat interacties met niet-vetjes aangeduide geneesmiddelen geen risico inhouden. Voor meer informatie, zie *Inl.6.3*.

	Substraat van	Inhibitor van	Inductor van
abemaciclib	3A4		
abirateron	3A4	2D6	
abrocitinib	2C9 2C19		
acalabrutinib	3A4 P-gp	3A4	1A2
acenocoumarol	2C9		
afatinib	P-gp		
agomelatine	1A2		
alectinib	3A4		
alfentanil	3A4 P-gp		
alfuzosine	3A4		
almotriptan	2D6 3A4		
alpelisib	3A4		
alprazolam	3A4		
ambrisentan	2C19 3A4 P-gp		
amiodaron	2C8 3A4	2C9 2D6 3A4 P-gp	
amisulpiride	P-gp		
amitriptyline	1A2 2D6 P-gp		
amlodipine	3A4		
anagrelide	1A2		
anastrozol	3A4		



apalutamide			2C9 2C19 3A4
apixaban	3A4 P-gp		
apremilast	3A4		
aprepitant	3A4	3A4 (tijdens de 3 dagen durende behandeling)	2C9 3A4 (na afloop van de behandeling)
aripiprazol	2D6 3A4		
artemether	3A4		
asciminib	3A4	3A4 2C9	
asenapine	1A2	3A4	
atazanavir	3A4 P-gp		
atogepant	3A4 P-gp		
atomoxetine	2D6		
atorvastatine	3A4 P-gp		
avanafil	3A4		
avatrombopag	2C9 3A4		
axitinib	3A4		
azithromycine	P-gp	P-gp	
bedaquiline	3A4		
bendamustine	1A2		
berotralstat	P-gp	2D6 3A4 P-gP	
betamethason	3A4		
bexaroteen	3A4		
bictegravir	3A4		
binimetinib	P-gp		
bortezomib	3A4		
bosentan	2C9 3A4		2C9 3A4
bosutinib	3A4		
brentuximab vedotin	3A4 P-gp		
brigatinib	3A4		
brivaracetam	2C19		
bromocriptine	3A4		
budesonide	3A4 P-gp		
bupivacaïne	3A4		
buprenorfine	3A4		



bupropion	2B6	2D6	
cabazitaxel	3A4		
cabergoline	3A4		
cabozantinib	3A4		
canagliflozine	P-gp		
candesartan	2C9		
cannabidiol	2C19, 3A4		
capiwasertib	3A4	3A4	
capecitabine		2C9	
carbamazepine	2C8 3A4		1A2 2B6 2C9 3A4 P-gp
cariprazine	3A4		
carvedilol	2C9 2D6 P-gp		
celecoxib	2C9	2D6	
cenobamaat		2C19	2B6 3A4
ceritinib	3A4 P-gp	2C9 3A4	
cetirizine	P-gp		
chloorfenamine	3A4		
chloormadinon	3A4		
ciclosporine	3A4 P-gp	P-gp	
cinacalcet		2D6	
ciprofloxacin		1A2 3A4	
citalopram	2C19 P-gp	2D6	
clarithromycin	3A4	3A4 P-gp	
clindamycin	3A4		
clobazam	3A4		
clomipramine	1A2 2D6		
clonazepam	2C8 3A4		
clonidine	2D6		
clopidogrel (prodrug)	2C19 3A4 P-gp	2B6 2C8	
clozapine	1A2 2D6		
cobicistat	3A4	2D6 3A4	
cobimetinib	3A4 P-gp		
codeïne (prodrug)	2D6		
coffeïne	1A2	1A2	



colchicine	3A4 P-gp		
co-trimoxazol	2C9 2C19 3A4	2C8 2C9	
crizotinib	3A4	3A4	
cyclofosfamide	2B6, 3A4		
dabigatran	P-gp		
dabrafenib	2C8 3A4 P-gp		2C9, 3A4
dacarbazine	1A2		
dapoxetine	2D6		
darifenacine	2D6 3A4		
darunavir	3A4	3A4	
darolutamide	3A4 P-gp		
dasatinib	3A4 P-gp		
daunorubicine	P-gp		
deferasirox	1A2	1A2 2C8	
desfesoterodine	3A4		
desloratadine	P-gp		
desogestrel	3A4		
dexamethason	3A4 P-gp		
dextromethorfan	2D6		
diazepam	2C19		
diclofenac	2C9		
diënogest	3A4		
difenhydramine	2D6	2D6	
digoxine	P-gp		
dihydro-ergotamine	3A4		
dihydrocodeïne	2D6		
disufiram	3A4		
diltiazem	3A4	3A4 P-gp	
disopyramide	3A4		
docetaxel	3A4 P-gp		
dolutegravir	3A4		
domperidon	3A4 P-gp		
donepezil	2D6 3A4		
doxorubicine	3A4 P-gp		



droperidol	3A4 P-gp		
drospirenon	3A4		
duloxetine	1A2 2D6	2D6	
dutasteride	3A4		
ebastine	3A4		
edoxaban	P-gp		
efavirenz	2B6		2B6 2C19 3A4
elbasvir	3A4 P-gp		
eletriptan	3A4 P-gp		
elexacaftor	3A4		
eliglustat	2D6 3A4 P-gp		
elvitegravir	3A4		
emtricitabine	P-gp		
encorafenib	3A4		
enfortumab vedotin	3A4		
entrectinib	3A4	3A4	
enzalutamide	2C8		2C9 2C19 3A4
eplerenon	3A4		
eravacycline	3A4		
erdafitinib	2C9 3A4	P-gp	
ergotamine	3A4		
erlotinib	3A4 P-gp		
erythromycine	3A4 P-gp	3A4 P-gp	
escitalopram	2C19	2D6	
esketamine	3A4		
esomeprazol	2C19	2C19	
estradiol	3A4		
estriol	3A4		
ethinylestradiol	3A4 P-gp	1A2	
ethosuximide	3A4		
ethylmorphine (prodrug)	2D6		
etonogestrel	3A4		
etoposide	3A4 P-gp		
etrasimod	2C8 2C9 3A4		



etravirine	2C19	2C19	3A4
everolimus	3A4 P-gp		
exemestan	3A4		
fedratinib	3A4	2C19 2D6 3A4	
felodipine	3A4		
fenfluramine	2C19		
fenobarbital	2C9 2C19		1A2 2C9 3A4
fenprocoumon	2C9		
fentanyl	3A4 P-gp		
fenytoïne	2C9 2C19		1A2 2C9 3A4
fesoterodine	3A4		
fexofenadine	P-gp		
fezolinetant	1A2		
fidaxomicine	P-gp		
finasteride	3A4		
finerenon	3A4		
fingolimod	2D6 3A4		
flecaïnide	1A2 2D6		
fluconazol	2C9, 2C19	2C9 2C19 3A4	
fluoxetine	2D6	2C9 2C19 2D6 3A4	
fluorouracil		2C9	
flurazepam	3A4		
flurbiprofen	2C9		
flutamide	1A2		
fluticason	3A4		
fluvastatine	2C8 2C9	2C9	
fluvoxamine	2D6	1A2 2C9 2C19 2D6 3A4	
fosamprenavir	3A4	3A4	
fosaprepitant	3A4	3A4 (tijdens de 3 dagen durende behandeling)	2C9 3A4(na afloop van de behandeling)
fostemsavir	3A4 P-gp		
frovatriptan	1A2		
galantamine	2D6 3A4		
gefitinib	3A4		



gestodeen	3A4		
gilteritinib	3A4 P-gp		
givosiran		1A2 2C19 2D6 3A4	
glecaprevir	P-gp	P-gp	
glibenclamide	2C9		
gliclazide	2C9		
glimepiride	2C9		
glipizide	2C9		
gliquidon	2C9		
granisetron	3A4		
grazoprevir	3A4 P-gp		
guanfacine	3A4		
haloperidol	2D6 3A4		
hydrocortison	3A4		
ibuprofen	2C8 2C9		
ibrutinib	3A4		
idebenon		3A4 P-gp	
idelalisib	3A4	3A4	
ifosfamide	3A4 2B6		
imatinib	2C8 3A4 P-gp	3A4	
imipramine	1A2 2D6		
indacaterol	3A4 P-gp		
indometacine	2C9		
irbesartan	2C9		
irinotecan	3A4 P-gp		
isavuconazol	3A4	3A4 P-gp	
isoniazide		2C19	
isradipine	3A4		
itraconazol	3A4 P-gp	3A4 P-gp	
ivabradine	3A4		
ivacaftor	3A4	2C9 3A4 P-gp	
ivermectine	3A4		
ivosidenib	3A4	P-gp	2B6 2C8 2C9 2C19 3A4 P-gp



ixazomib	3A4		
ketamine	3A4		
ketoconazol	3A4	3A4 P-gp	
kinidine	3A4		
kinine	3A4		
labetalol	2C19		
lansoprazol	2C19 3A4		
lapatinib	3A4 P-gp	CYP3A4 P-gp	
larotrectinib	3A4 P-gp	CYP3A4	
ledipasvir	P-gp	P-gp	
leflunomide	1A2 2C19		
lenacapavir	3A4 P-gp	3A4 P-gp	
lenvatinib	3A4 P-gp		
lercanidipine	3A4		
letermovir		3A4	2C9, 2C19
letrozol	3A4		
levonorgestrel	3A4		
lidocaïne	1A2, 3A4		
linagliptine	P-gp		
linzagolix		2C8	
loperamide	2C8 3A4 P-gp		
lopinavir	3A4	3A4	
loratidine	3A4 P-gp		
lorlatinib	3A4		3A4 P-gp
losartan	2C9		
lumacaftor			3A4
lumefantrine	3A4		
macitentan	3A4		
maraviroc	3A4 P-gp		
maribavir	3A4	P-gp	
mavacamten	2C19 3A4		
mefloquine	3A4 P-gp		
melatonine	1A2		
meloxicam	2C9		



methadon	2B6 3A4		
methoxsaleen		1A2	
methylprednisolon	3A4 P-gp		
metoclopramide	2D6		
metoprolol	2D6		
mianserine	2D6		
miconazol		2C9	
midazolam	3A4		
midostaurine	3A4		
mifepriston	3A4		
mirabegron	3A4 P-gp	2D6	
mitomycine	P-gp		
mitotaan			3A4
moclobemide	2C19	2C19 2D6	
modafinil	3A4	2C19	3A4
momelotinib		2B6 P-gp	1A2 2B6
mometason	3A4		
montelukast	2C8		
morfine	P-gp		
naldemedine	3A4 P-gp		
naloxon	3A4 P-gp		
naproxen	2C9		
nebivolol	2D6		
netupitant	3A4	3A4	
nevirapine	2B6 3A4		3A4
nicardipine	3A4		
nifedipine	3A4		
nilotinib	3A4 P-gp	3A4	
nimodipine	3A4		
nintedanib	P-gp		
niraparib	P-gp		
nirmatrelvir	3A4		
nitisinon	2C9		
nomegestrol	3A4		



norelgestromin	3A4		
norfloxacin		1A2	
nortriptyline	2D6 P-gp		
noscapine		2C9	
odevixibat	P-gp		
oestrogenen	3A4	1A2	
oestroprogestagenen	3A4	1A2	
olanzapine	1A2		
olaparib	3A4		
omeprazol	2C19	2C19	
ondansetron	1A2 P-gp		
oseltamivir	P-gp		
osimertinib	3A4		
ozanimod	2C8		
oxcarbazepine			3A4
oxybutynine	3A4		
oxycodon	2D6 3A4		
paclitaxel	2C8 3A4 P-gp		
palbociclib	3A4		
panobinostat	3A4	2D6	
paliperidon	2D6		
palonosetron	2D6		
pantoprazol	2C19		
paroxetine	2D6 P-gp	2D6	
pazopanib	3A4	3A4	
pentamidine	2C19		
perampanel	3A4		
pibrentasvir	P-gp	P-gp	
pimozide	3A4		
pioglitazon	2C8		
pirfenidon	1A2		
piroxicam	2C9		
pitolisant	3A4 2D6	2D6	3A4
pomalidomide	1A2 P-gp		



pomelo		3A4	
pompelmoes		3A4	
ponatinib	3A4		
posaconazol	P-gp	3A4	
pralsetinib	P-gp		
prednison	3A4 P-gp		
prednisolon	3A4		
primidon			1A2 2C9 3A4
progestagenen	3A4		
proguanil	2C19		
promethazine	2D6		
propafenon	2D6	1A2 2D6 P-gp	
propofol	2B6		
propranolol	2D6		
quetiapine	3A4		
rabeprazol	2C19		
raltegravir	P-gp		
ranolazine	2D6 3A4 P-gp	2D6 3A4 P-gp	
rasagiline	1A2		
repaglinide	2C8		
reboxetine	3A4		
regorafenib	3A4		
relugolix	P-gp		
remdesivir	2C8 2D6 3A4		
ribociclib	3A4	3A4	
rifabutine	3A4		3A4
rifampicine	P-gp		1A2 2B6 2C8 2C9 2C19 3A4 P-gp
rifamycine			3A4
rifaximine	3A4 P-gp		
riluzol	1A2		
rilpivirine	3A4		
rimegepant	3A4 P-gp		
riociguat	2C8 3A4 P-pg		



ripretinib	3A4 P-gp		
risperidon	2D6 3A4 P-gp		
ritlecitinib	1A2 3A4		
ritonavir	3A4 P-gp	2D6 3A4 P-gp	2B6 2C9
rivaroxaban	3A4 P-gp		
ropinirol	1A2		
ropivacaïne	1A2		
rosuvastatine	2C9		
roxadustat	2C8		
roxithromycine		3A4	
rucaparib	1A2 2D6	1A2 2C9 2C19 3A4 P-gp	
rufinamide			3A4
ruxolitinib	3A4		
salmeterol	3A4		
saquinavir	3A4 P-gp	3A4 P-gp	
saxagliptine	3A4 P-gp		
selexipag	2C8		
selpercatinib	3A4	2C8 3A4	
selumetinib	3A4		
sertindol	2D6 3A4		
sertraline	2C19 P-gp	2D6	
sigarettenrook			1A2
sildenafil	3A4		
silodosine	3A4 P-gp		
simvastatine	3A4		
sint-janskruid			3A4 P-gp
siponimod	2C9 3A4		
sirolimus	3A4 P-gp		
sitagliptine	3A4 P-gp		
sofosbuvir	P-gp		
solifenacine	3A4		
sonidegib	3A4		
sorafenib	3A4 P-gp		
stiripentol		1A2 3A4	



sufentanil	3A4		
sulfamethoxazol	2C9	2C9	
sunitinib	3A4 P-gp		
tacrolimus	3A4 P-gp		
tadalafil	3A4		
tamoxifen (prodrug)	2D6 3A4		
talazoparib	P-gp		
tamsulosine	2D6 3A4		
tegafur		2C9	
temsirolimus	3A4 P-gp		
tenofovir	P-gp		
tepotinib	P-gp	P-gp	
terbinafine	2C19 3A4	2D6	
teriflunomide		2C8	1A2
testosteron	3A4		
tetrabenazine	2D6		
tetrahydrocannabinol	2C9		
tezacaftor	3A4		
thalidomide	2C19		
theophylline	1A2		
thiotepa	2B6 3A4		
tiagabine	3A4		
ticagrelor	3A4 P-gp	3A4 P-gp	
ticlopidine	2C19 3A4	1A2 2B6 2C19	
timolol	2D6		
tinidazol	3A4		
tipranavir	3A4 P-gp	3A4	
tizanidine	1A2		
tofacitinib	3A4		
tolterodine	2D6 3A4		
tolvaptan	3A4 P-gp		
topiramaat	3A4	2C19	
topotecan	P-gp		
torasemide	2C9		



trabectedine	3A4 P-gp		
tramadol	2B6 2D6		
trastuzumab-emtansine	3A4		
trazodon	3A4		
treprostinil	2C8		
triamcinolon	3A4		
triazolam	3A4		
trimethoprim	2C19 3A4	2C8	
tucatinib	2C8 3A4 P-gp	3A4 P-gp	
ulipristal	3A4		
umeclidinium	P-gp		
upadacitinib	3A4		
valproïnezuur	2C9 2C19		
valsartan	2C9		
vandetanib	3A4	P-gp	
vardeanafil	3A4		
velpatasvir	3A4 P-gp	P-gp	
vemurafenib	3A4	2D6	3A4
venetoclax	3A4 P-gp	P-gp	
venlafaxine	2D6 P-gp	2D6	
verapamil	3A4 P-gp	3A4 P-gp	
vibegron	3A4 P-gp	P-gp	
vilanterol	3A4 P-gp		
vinblastine	3A4 P-gp		
vincristine	3A4 P-gp		
vindesine	3A4		
vinorelbine	3A4 P-gp		
vismodegib	2C9 3A4 P-gp		
voriconazol	2C19 3A4	2B6 2C9 2C19 3A4	
vismodegib	3A4 P-gp		
voclosporine	3A4	P-gp	
vortioxetine	2D6		
voxilaprevir	3A4 P-gp	P-gp	
warfarine	1A2 2C9		



yohimbine	2D6 3A4		
zanubritinib	3A4		3A4
zolmitriptan	1A2		
zolpidem	3A4		
zonisamide	2C19 3A4		
zopiclon	2C8 3A4		

INL. 6.4. Geneesmiddelen bij zwangerschap

- Hieronder vindt u de algemene principes over het gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap. Hoe deze algemene principes in het Repertorium worden toegepast, vindt u in *Inl.2.6*.
- *Zie ook Folia december 2006 en Folia februari 2019.*
- **Foliumzuur** wordt pre- en periconceptioneel (tot op het einde van het 1ste trimester) toegediend ter preventie van neuraalbuisdefecten (*zie 14.2.2.6*).
- **Sommige vaccins** worden door de Hoge Gezondheidsraad (HGR) expliciet aanbevolen aan zwangere vrouwen: vaccin tegen influenza (*zie 12.1.1.5*), vaccin tegen kinkhoest (*zie 12.1.2.3*) en, indien geen eerdere vaccinatie, tetanus-primovaccinatie (*zie 12.1.2.1*). De HGR vaccinatie tegen COVID-19 aan bij zwangere vrouwen met comorbiditeit of met een verwachte hoogrisicozwangerschap, ongeacht de fase van de zwangerschap (*zie 12.1.1.16*). In verband met RSV-vaccinatie van de zwangere vrouw ter bescherming van de zuigeling, *zie 12.1.1.18*.
- **Steeds de voor- en nadelen voor moeder en (ongeboren) kind afwegen** indien bij een zwangere vrouw een geneesmiddel werkelijk aangewezen is. Hierbij moet ook rekening gehouden worden met de risico's van het niet behandelen van de moeder voor moeder en kind. In een aantal gevallen zijn de voordelen van (chronische) behandelingen groter dan de mogelijke nadelen (bv bij epilepsie of ernstig astma).
- Waar mogelijk zal men een geneesmiddel kiezen dat reeds sinds lange tijd en frequent gebruikt is en waarvoor geen aanwijzingen voor schadelijkheid zijn naar voren gekomen. Tijdens de zwangerschap worden bijvoorbeeld paracetamol bij koorts en pijn, en penicillines bij infecties als de meest veilige keuze beschouwd. In ieder geval dient steeds gezocht te worden naar de laagst mogelijke effectieve dosis en gestreefd te worden naar de kortst mogelijke behandelingsduur.
- In de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) wordt dikwijls een defensieve houding aangenomen (bv. "niet gebruiken bij gebrek aan voldoende gegevens"). In de SKP's van de verschillende specialiteiten met eenzelfde actief bestanddeel worden op basis van dezelfde gegevens soms verschillende standpunten ingenomen (gaande van een absolute contra-indicatie tot "gebruik als de verwachte voordelen opwegen tegen het risico"). Het BCFI gebruikt daarom andere bronnen dan de SKP als primaire bron voor de waarschuwingen in het Repertorium (*zie Inl.2.6*).
- **Terminologie.** Met de term "teratogeen" wordt klassiek bedoeld dat er een risico is van structurele aangeboren afwijkingen (ontbreken of verkeerde aanleg van een orgaan), maar meer en meer wordt de term gebruikt voor alle mogelijke negatieve uitkomsten van blootstelling aan een geneesmiddel tijdens de zwangerschap: gaande van structurele aangeboren afwijkingen tot miskraam of doodgeboorte, vroeggeboorte, groeivertraging, farmacologische effecten bij de pasgeborene en ontwikkelingsstoornissen bij het opgroeiende kind.
- **Basisrisico.** Bij elke zwangerschap, dus ook als er geen geneesmiddelen gebruikt worden, is er een risico van 10 tot 15% op een miskraam en een risico van 2 tot 4 % op het krijgen van een baby met aangeboren afwijkingen. De vraag is dan ook of een geneesmiddel dit risico verhoogt.
- **Probleemstelling.** Slechts voor een aantal geneesmiddelen is een nadelig effect op het ongeboren kind onomstotelijk bewezen (*zie verder*). Voor de meeste geneesmiddelen is de situatie niet duidelijk, en kan de veiligheid niet worden gegarandeerd: er bestaat bijvoorbeeld geen of onvoldoende gedocumenteerde ervaring bij de mens (zeker voor recent geïntroduceerde geneesmiddelen), of er zijn slechts anekdotisch



afwijkingen gerapporteerd, wat geen conclusies toelaat. Vaak is er alleen informatie uit dierstudies: deze kan slechts zeer beperkt geëxtrapoleerd worden naar de mens, maar kan wel inzicht geven in de mechanismen van toxiciteit. In het algemeen geldt voor een teratogene stof dat bij een verhoging van de dosering en/of de duur van de behandeling het risico op aangeboren afwijkingen en functionele stoornissen ook toeneemt. Sommige geneesmiddelen of hun metabolieten kunnen schadelijk zijn als ze vóór de conceptie zijn gebruikt. Dit kan het geval zijn bij geneesmiddelen met een lange halfwaardetijd (bv. acitretine, amiodaron).

- De kans op het ontstaan van schade door geneesmiddelen is afhankelijk van **het moment in de zwangerschap waarop het geneesmiddel wordt gebruikt**. Men dient er wel op bedacht te zijn dat embryo/foetotoxische geneesmiddelen met lange halfwaardetijd (bv. acitretine, amiodaron) geruime tijd vóór de conceptie moeten worden gestopt, met eventueel overschakelen naar een ander geneesmiddel.
 - In het **eerste trimester van de zwangerschap** zijn er twee belangrijke periodes.
 - **Periode tussen de conceptie en volledige implantatie** (periode van ongeveer twee weken na de conceptie, dus tot ongeveer 28 dagen na de eerste dag van de laatste menstruatie). Als er in deze periode blootstelling aan een teratogene stof plaatsvindt, geldt waarschijnlijk altijd een alles-of-niets-principe: ofwel volgt er een miskraam, ofwel een zwangerschap waarbij het basisrisico op een kind met aangeboren afwijkingen hetzelfde is als bij een niet-blootgestelde zwangerschap.
 - **Vervolg van het eerste trimester van de zwangerschap (in principe tot en met 12 weken na de eerste dag van de laatste menstruatie)**. Bij toediening in die periode bestaat voor een aantal geneesmiddelen een bewezen risico van structurele afwijkingen, bijvoorbeeld bepaalde anti-epileptica (met het hoogste risico voor valproïnezuur, maar ook bv. topiramaat), meerdere antitumorale geneesmiddelen, methotrexaat (ook in de lage dosering gebruikt bij inflammatoire aandoeningen), vitamine K-antagonisten, geslachtshormonen, bepaalde immunosuppressiva (bv. antilymfocytair immunoglobulinen, mycofenolzuur, everolimus en sirolimus), misoprostol, de orale retinoiden (bv. acitretine, isotretinoïne), thalidomide (en naar analogie ook lenalidomide en pomalidomide), hooggedoseerd vitamine A, finasteride en dutasteride, en lithium. Voor meer details, zie de rubrieken “Zwangerschap” bij deze geneesmiddelen in het Repertorium.
 - Toegediend in de loop van het tweede **trimester (in principe van 13 weken tot en met 26 weken zwangerschap)** en derde trimester (in principe van 27 weken tot en met 40 weken zwangerschap), kunnen sommige geneesmiddelen aanleiding geven tot functionele stoornissen. Het gaat bijvoorbeeld om ACE-inhibitoren, sartanen, vitamine K-antagonisten, β -blokkers, NSAID's, salicylaten, tetracyclines, thyreostatica, amiodaron. Voor meer details, zie de rubrieken “Zwangerschap” bij deze geneesmiddelen in het Repertorium. Bijvoorbeeld, acetylsalicylzuur in hoge dosis en NSAID's zijn gecontra-indiceerd vanaf de 20ste zwangschapsweek.
 - Gebruik in **de laatste weken van de zwangerschap** van benzodiazepines en Z-drugs, opioïden, antidepressiva en antipsychotica kan leiden tot nadelige farmacologische effecten bij de pasgeborene, onder andere onthoudingsverschijnselen. Voor meer details, zie de rubrieken “Zwangerschap” bij deze geneesmiddelen in het Repertorium.
 - Bij toediening **kort vóór de bevalling** kunnen geneesmiddelen invloed hebben op de weeën (bv. weeënremmend effect door β_2 -mimetica) en het bloedverlies (bv. toename door SSRI's, SNRI's, vortioxetine, acetylsalicylzuur en NSAID's). Voor meer details, zie de rubrieken “Zwangerschap” bij deze geneesmiddelen in het Repertorium.
 - Geneesmiddelen die worden toegediend aan de moeder **tijdens de bevalling** kunnen acute problemen stellen bij de pasgeborene. Het gaat bijvoorbeeld om opioïden en lokale en systemische anesthetica. Voor meer details, zie de rubrieken “Zwangerschap” bij deze geneesmiddelen in het Repertorium.
- Er is ook toenemende aandacht voor de mogelijkheid van *behavioural teratology*, d.w.z. langetermijneffecten op de hersenen en het gedrag, bij gebruik van medicatie tijdens de zwangerschap. Tot nu toe is dit vooral beschreven met bepaalde anti-epileptica (vooral valproïnezuur, fenobarbital, fenytoïne en topiramaat), waarbij met valproïnezuur het grootste risico lijkt te bestaan [zie *Folia maart*



2015 en *Folia april 2023*]. In verband met topiramaat: zie *Folia februari 2024*

- Risico's van geneesmiddelen bij mannen met kinderwens [zie ook *Folia mei 2024*]
 - Bepaalde geneesmiddelen, zoals finasteride en SSRI's, kunnen de spermakwaliteit beïnvloeden. Dit is meestal reversibel na stopzetting van de behandeling.
 - Beperkt onderzoek wijst niet op een verhoogd teratogeen risico van geneesmiddelen gebruikt door de vader in de periode vlak voor de conceptie, behalve mogelijk bij valproïnezuur. Een studie suggereert dat er mogelijk een verhoogd risico is op ontwikkelingsstoornissen bij kinderen wiens vader in de drie maanden vóór de bevruchting valproaat gebruikte [zie *Folia mei 2024*], al tonen recente gegevens deze risicotoename niet (*Jama Network Open, juni 2024*).
- De gezondheidsinstanties hebben voor een aantal geneesmiddelen **risicobeperkende maatregelen genomen om blootstelling in utero te vermijden**: zie het **symbool ▼ ter hoogte van de specialiteiten**. Het gaat om de specialiteiten op basis van valproïnezuur, topiramaat, acitretine, isotretinoïne, thalidomide, pomalidomide, lenalidomide, mycofenolzuur, macitentan, mavacamten, vismodegib, sonidegib, fingolimod, ozanimod, ponesimod, siponimod, hydroxycarbamide (bij sikkelcelziekte), leflunomide, teriflunomide (de lijst is mogelijk niet exhaustief).

INL. 6.5. Geneesmiddelen bij borstvoeding

- Hierna volgen de algemene principes over het gebruik van geneesmiddelen tijdens de periode van borstvoeding. Hoe deze algemene principes in het Repertorium worden toegepast, vindt u in *Inl.2.6*.
- Een aantal geneesmiddelen met **intrinsieke orgaantoxiciteit** die in hoge concentraties in de moedermelk worden uitgescheiden zijn in principe gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding: bv. antitumorale middelen, lithium.
- Daarnaast moet men ook voorzichtig zijn met geneesmiddelen die een **sederend effect** hebben: bv. opioïden (zie *Folia december 2006* in verband met codeïne), benzodiazepines en Z-producten, en sederende antihistaminica.
- De meeste geneesmiddelen kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden gebruikt mits **observatie** van het kind; het is belangrijk, waar mogelijk, de borstvoeding voort te zetten.
- **Het tijdstip van geneesmiddelname heeft belang, vooral bij eenmalig of occasioneel gebruik**. Voor kortwerkende geneesmiddelen (korte halfwaardetijd of geen vertraagde vrijstelling) wordt geadviseerd om het geneesmiddel, indien mogelijk, te geven onmiddellijk na een borstvoeding: aangezien de geneesmiddelenconcentratie in de moedermelk meestal de concentratie in het plasma volgt, wordt hierdoor bij de volgende borstvoeding de piekconcentratie vermeden.
- Een aantal geneesmiddelen **stimuleren de lactatie** (dopamine-antagonisten zoals domperidon, metoclopramide, antipsychotica). Domperidon wordt soms gebruikt om de lactatie te bevorderen, maar of dit klinisch relevante voordelen biedt, is controversieel [zie *Folia november 2017*].
- Sommige geneesmiddelen kunnen **de lactatie remmen**: vooral geneesmiddelen met dopaminerg effect, geneesmiddelen met vasoconstrictorische eigenschappen en mogelijk ook diuretica en antihistaminica [zie *Folia mei 2023*].
- Voor de ergotderivaten **bromocriptine en cabergoline** wordt lactatieremming als **indicatie vermeld in de SKP**. Bromocriptine en cabergoline kunnen gebruikt worden wanneer lactatieremming gewenst is door de vrouw of om medische redenen, en niet-medicamenteuze maatregelen onvoldoende zijn (voor bromocriptine is indicatie in SKP beperkt tot vrouwen bij wie borstvoeding moet vermeden worden). Postpartum zijn bij de moeder zeer zelden ernstige cardiovasculaire, neurologische en psychiatrische ongewenste effecten gerapporteerd *Repertorium hoofdstuk 6.8.* en *Folia november 2014*.

INL. 6.6. Geneesmiddelen bij oudere patiënten - Formularium Ouderenzorg - Selecties 80+

Ouderen: een kwetsbare groep die veel geneesmiddelen gebruikt

- Hoewel ouderen een zeer heterogene groep vormen, zijn ze over het algemeen kwetsbaarder als het gaat



om geneesmiddelen. Bij ouderen spelen verschillende factoren een rol: multimorbiditeit en daaraan verbonden polyfarmacie, alsook een verhoogd risico op geneesmiddeleninteracties en een verhoogde gevoeligheid voor ongewenste effecten, door farmacodynamische en farmacokinetische wijzigingen (o.a. door een verminderde nier- en leverfunctie).

- Oudere patiënten en patiënten met multimorbiditeit worden bovendien vaak uitgesloten van klinische studies, waardoor de beschikbare gegevens om de risico-batenverhouding van een geneesmiddel voor deze populatie correct te beoordelen, beperkt zijn.

Gepast voorschrijven: uitdagingen en hulpmiddelen

- Een **voorschrift** voor een patiënt wordt **beschouwd als gepast wanneer** de risico-batenverhouding van elk geneesmiddel bekend is en aanvaardbaar wordt geacht, de voorgeschreven doses correct zijn en de farmaceutische vorm van het geneesmiddel aangepast is om de therapietrouw te bevorderen.
- Verschillende soorten problemen kunnen zich voordoen:
 - Er is sprake van overmedicatie en het onnodig voortzetten van een chronische behandeling.
 - Er is sprake van ondermedicatie, waarbij een risico of pathologie niet wordt behandeld, hoewel een passende behandeling gerechtvaardigd zou zijn.
 - De vorm en/of dosering is niet afgestemd op de patiënt.
 - Er zijn ongewenste effecten en/of interacties tussen geneesmiddelen.
 - Therapeutische cascades: een ongewenst effect wordt geïnterpreteerd als een nieuw medisch probleem, waarvoor dan een nieuw geneesmiddel wordt voorgeschreven.
 - Er zijn problemen met de therapietrouw.
- De veiligheid van de geneesmiddelen is een bijzonder cruciaal criterium voor de kwetsbare ouderen, die vaak te maken hebben met multimorbiditeit en polyfarmacie. Een **regelmatig medicatienazicht** wordt aanbevolen, vooral bij oudere patiënten die meer dan vijf geneesmiddelen chronisch gebruiken, en bij voorvallen die kunnen wijzen op ongepast gebruik (een val, een malaise,...). In dergelijke situaties is een klein potentieel voordeel op het vlak van de symptomen of het risico op langere termijn niet altijd voldoende om de nadelen van de behandeling te rechtvaardigen. Dan moet het stopzetten van bepaalde geneesmiddelen soms worden overwogen (*Deprescribing*; zie *Inl.6.7.*), maar het is essentieel om dat vooraf te bespreken met de patiënt (en eventueel met de mensen in de naaste omgeving van de patiënt). Er bestaan hulpmiddelen zoals de STOPP/START-criteria, de Beers-lijst, de MAI of de GheOPS-tool, om de geschiktheid van elk geneesmiddel voor een bepaalde patiënt te beoordelen (zie ook *Inl.6.7.*).
- Het **Therapeutisch formularium**, waarin de geneesmiddelen worden geselecteerd voor een specifieke patiëntenpopulatie, is ook een middel om het rationeel gebruik van geneesmiddelen te bevorderen. Verschillende organisaties, waaronder de Wereldgezondheidsorganisatie (*WHO*), raden het gebruik van zo'n formularium aan.

Het Formularium Ouderenzorg: een hulpmiddel voor rationeel voorschrijven

- Het "Formularium Ouderenzorg" werd opgestart in 2003 in het kader van een nationaal project dat wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties en universiteiten verenigt, met de financiële steun van het RIZIV. De bedoeling van het project was om te voldoen aan de criteria van het koninklijk besluit van 24 juni 1999, dat de normen voor de erkenning van woonzorgcentra vastlegde. Dat koninklijk besluit beschreef meer bepaald de opdrachten van de Coördinerend en raadgevend arts (CRA), waaronder het opstellen en gebruiken van een "Therapeutisch formularium". De uitwerking van dat formularium werd toevertrouwd aan de vzw Farmaka, met als inspiratiebron het "Huisartsen Geneesmiddelenformularium" van het OCMW van Gent. Sinds 2018 heeft het BCFI de opvolging van het project "Formularium Ouderenzorg" overgenomen.
- Het "Formularium Ouderenzorg" is een **lijst met geneesmiddelen** die speciaal geselecteerd zijn voor zeer oude personen, hier willekeurig gedefinieerd als mensen ouder dan 80 jaar ("80+"). Het formularium is gericht op de behandeling van de vaakst voorkomende pathologieën in de huisartspraktijk (eerstelijnszorg). Een werkgroep, bestaande uit artsen en apothekers uit de praktijk, zowel Franstalige als Nederlandstalige, komt regelmatig samen om de selecties bij te werken en aan te passen op basis van nieuwe relevante publicaties, volgens een vooraf bepaald besluitvormingsproces en in samenwerking met



redacteurs van het BCFI. De geraadpleegde bronnen zijn dezelfde als die van het Repertorium (zie Inl.2.1.) met bijkomend 3 geriatrie tijdschriften: *Age and Ageing*, *Journal of the American Medical Directors Association* (JAMDA) en *Journal of the American Geriatrics Society* (JAGS).

- De selectie is niet exhaustief of bindend, maar moedigt rationeel voorschrijven aan. In het algemeen wordt slechts één geneesmiddel uit een therapeutische groep gekozen. Als er voor bepaalde vaak voorkomende pathologieën geen selectie wordt voorgesteld, dan is dat omdat de risico-batenverhouding bij ouderen als ongunstig wordt beschouwd.
- De selecties zijn gebaseerd op de WHO-criteria voor goed voorschrijven:
 - werkzaamheid (zoveel mogelijk gebaseerd op studies waaraan voldoende ouderen deelnamen),
 - veiligheid,
 - afstemming op de individuele patiënt (o.a. contra-indicaties en farmaceutische vorm)
 - en kostprijs. Soms, wanneer sterke evidentie ontbreekt, wordt de selectie gemaakt op basis van consensus over goede medische praktijk.
- In het Repertorium worden de selecties aangeduid met het symbool naast de overeenkomstige specialiteiten.
- Voor elk geselecteerd geneesmiddel is er een **geneesmiddelenfiche** beschikbaar op onze website, via het symbool 80+ naast de betrokken specialiteiten. De volledige geneesmiddelenselectie van het Formularium Ouderenzorg is te vinden *op deze pagina van onze website* (via het tabblad publicaties>formularium ouderenzorg). Elke fiche bevat de volgende gegevens:
 - de indicaties, met eventueel bijkomende voorwaarden, waarvoor het geneesmiddel wordt geselecteerd,
 - de motivatie voor die keuze,
 - aandachtspunten bij het voorschrijven van dit geneesmiddel of deze geneesmiddelenklasse bij oudere patiënten:
 - specifieke doseringen, aangepast aan de leeftijd of aan een verminderde nierfunctie;
 - praktisch advies voor het innemen (of toedienen) van het middel, de deelbaarheid;
 - voorzorgen voor het gebruik, vooral bij ouderen.
 - de rubrieken ongewenste effecten, contra-indicaties en interacties met andere geneesmiddelen: het gaat om de rubrieken van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (voor de therapeutische groep waartoe het geselecteerde geneesmiddel behoort).

INL. 6.7. “Deprescribing”

- “Deprescribing” is een integraal onderdeel van het voorschrijfproces. Wanneer een geneesmiddel ongeschikt of onnodig is geworden, moet worden overwogen om het te verminderen of stop te zetten. Het is essentieel om dat vooraf te bespreken met de patiënt (en eventueel met de mensen in de naaste omgeving van de patiënt).
- Een **regelmatig medicatienazicht** wordt aanbevolen voor patiënten die meer dan vijf geneesmiddelen chronisch gebruiken, en bij voorvallen die kunnen wijzen op ongepast gebruik (een val, een malaise,...). Voor meer informatie hierover, zie *Folia september 2024* (de verschillende begeleidingsgesprekken Goed Gebruik van Geneesmiddelen, GGG) en *Folia april 2023* (Medicatie nazicht door de huisapotheeker: een nieuw initiatief).
- Er bestaan hulpmiddelen zoals de STOPP/START-criteria, de Beers-lijst, de MAI of de GheOPS-tool, om de geschiktheid van elk geneesmiddel voor een bepaalde patiënt te beoordelen.
- Wanneer wordt overwogen om met geneesmiddelen te stoppen, is het best om, indien mogelijk:
 - slechts één geneesmiddel tegelijk af te bouwen of stop te zetten, afhankelijk van de prioriteit van de problemen,
 - het geneesmiddel geleidelijk en stapsgewijs af te bouwen (behalve in geval van gevaarlijke ongewenste effecten), met aandacht voor het optreden van onttrekkingsverschijnselen en het opnieuw optreden van het probleem dat door het geneesmiddel werd behandeld.



- Zie ook *GGG Medicatienazicht* en Auditorium (e-learning):
 - *Geneesmiddelen bij ouderen - Geneesmiddelennazicht*
 - *Geneesmiddelen bij ouderen - Deprescribing*
 - *Afbouwen van benzodiazepines*
 - *Afbouwen van opioïden*
 - *Afbouwen van antidepressiva*
 - *Geneesmiddelen en valrisico*

INL. 7. Geneesmiddelenintoxicaties en medische urgenties

INL. 7.1. Geneesmiddelenintoxicaties

Zie 20.1. (voor de antidota) en Folia januari 2011.

Men kan steeds informatie vragen bij het Antigifcentrum (**tel. 070 245 245**). Het Antigifcentrum heeft ook een aantal antidota in voorraad (meer informatie via www.antigifcentrum.be).

Planmatige aanpak en behandeling zijn belangrijk.

- In de eerste plaats dient men de *vitale functies* te beoordelen en zo nodig de klassieke maatregelen voor ondersteuning te nemen. Gedaald bewustzijn door hypoglykemie, koolstofmonoxide of opiaten dient onmiddellijk opgespoord en adequaat behandeld te worden. Dit geldt eveneens voor convulsies uitgelokt door intoxicaties.

- Vervolgens moet de *ernst* van de intoxicatie worden ingeschat: over welke geneesmiddelen gaat het?, in welke hoeveelheid en wanneer werden ze ingenomen?, is er co-ingestie van andere middelen zoals drugs of alcohol? De anamnese kan echter onbetrouwbare gegevens opleveren, zeker bij intentionele auto-intoxicatie, met onderschatting van de ernst van de toestand. Ook gegevens uit klinisch onderzoek zijn belangrijk. Men dient echter voor ogen te houden dat de afwezigheid van symptomen misleidend geruststellend kan zijn (bv. bij paracetamolintoxicatie). In geval van intentionele intoxicatie mogen dringende psychiatrische evaluatie en hulpverlening niet vergeten worden.

- *Specifieke antidota* zijn beschikbaar voor een beperkt aantal intoxicaties. Specifieke antidota worden toegediend in hospitaalmilieu, zelden in de eerste lijn. Een ziekenhuis dat patiënten met een acute intoxicatie opvangt, dient uiteraard een reeks antidota in voorraad te hebben. Het Antigifcentrum kan de ziekenhuisapotheker helpen om een lijst op te stellen van de meest geschikte antidota voor de behandeling van acute intoxicaties. In 20.1. worden de als geneesmiddel vergunde antidota vermeld.

- Bepaalde technieken laten toe de gastro-intestinale resorptie van geneesmiddelen te beperken of de eliminatie ervan te versnellen. Bij gebrek aan gerandomiseerde, gecontroleerde studies werden op basis van consensus van experts de volgende richtlijnen opgesteld. Het Belgisch Antigifcentrum geeft adviezen voor medische professionals: “*Algemene aanpak bij behandeling van acute intoxicaties*” (laatst geraadpleegd op 04/03/2024).

- *Actieve kool*, als adsorberend middel, is zinvol bij orale inname van een potentieel gevaarlijke hoeveelheid toxisch product indien het binnen het uur na de intoxicatie wordt toegediend; een mogelijk nut bij latere toediening is niet uitgesloten. Bij intoxicatie met een geneesmiddel in de vorm van tabletten met verlengde afgifte, kan actieve kool nog meerdere uren na de inname nuttig zijn. Er dient rekening te worden gehouden met een risico van aspiratiepneumonie door de actieve kool bij patiënten met verminderd bewustzijn of patiënten die braken.
- *Maagspoeling* mag niet routinematig worden toegepast. Factoren zoals de ernst van de intoxicatie, de kans dat een maagspoeling een klinisch belangrijke hoeveelheid van het geneesmiddel zal verwijderen (o.a. afhankelijk van de tijd sinds de inname) en het risico van de procedure (o.a. aspiratie, trauma van de slokdarm), moeten in rekening worden gebracht.
- **Uitlokken van braken met ipecasiroop** heeft geen plaats meer.
- *Darmlavage* met polyethyleenglycol wordt soms toegepast bij sommige intoxicaties met middelen met verlengde afgifte.
- Voor het gebruik van *laxativa* bij intoxicaties zijn er geen argumenten.
- *Geforceerde diurese* door gebruik van lisdiuretica (zie 1.4.1.2.) of **alkalische diurese** is zelden aangewezen,



en enkel voor producten die als dusdanig door de nieren worden geklaard en tubulaire reabsorptie ondergaan (alkalische diurese kan bijvoorbeeld aangewezen zijn bij bepaalde patiënten met salicylaatintoxicatie).

- *Hemodialyse en andere epuratietechnieken* kunnen in een beperkt aantal intoxicaties nuttig zijn.
- *Intraveneuze toediening van een lipidenemulsie* kan nuttig zijn bij ernstige intoxicaties door lokale anesthetica; de plaats bij andere intoxicaties is niet duidelijk.
- Bij sommige intoxicaties kan ook **hypertone glucose met insuline** gebruikt worden.

INL. 7.2. Geneesmiddelen in de urgentietrouse van de huisarts

Het is niet gemakkelijk uit te maken wat de verantwoorde samenstelling van een urgentietrouse is. Zo zullen de eisen voor een arts met een praktijk dicht bij een ziekenhuis met een gespecialiseerde spoedgevallendienst en een mobiele urgentiegroep (MUG), anders zijn dan voor een arts op grote afstand van een dergelijk ziekenhuis. Ook moet rekening gehouden worden met de eisen in verband met de bewaring van bepaalde geneesmiddelen en met de te respecteren vervaldata.

De werkgroep “ontwikkeling richtlijnen eerste lijn” (WOREL) heeft richtlijnen gepubliceerd voor de behandeling van urgente aandoeningen in de eerste lijn, **met aanbevelingen over de samenstelling van de urgentietrouse voor de huisarts (zie ook Tabel If.)**

- “Richtlijnen voor de behandeling van urgente aandoeningen in de eerste lijn (deel 1) (Cloetens H et al., 13/11/2020; klik [hier](#)):
 - *Convulsies bij kinderen en volwassenen*;
 - *Anafylaxie bij kinderen en volwassenen*;
 - *Agitatie bij volwassenen: vermoedelijk door psychose*;
 - *Agitatie bij volwassenen: zonder tekenen van psychose of vermoeden van psychose*.
- “Richtlijnen voor de behandeling van urgente aandoeningen in de eerste lijn (deel 2) (Cloetens H et al., 21/09/2022; klik [hier](#)):
 - *Acuut cardiogeen longoedeem in een urgente situatie (in afwachting van hospitalisatie)*;
 - *Acuut coronair syndroom in een urgente situatie (in afwachting van hospitalisatie)*;
 - *Acute hypoglykemie met verminderd bewustzijn*.

Nota: De apotheker mag geneesmiddelen voor menselijk gebruik afleveren voor de urgentietrouse van een voorschrijver indien ze zijn voorgeschreven op een origineel, gedateerd en ondertekend papieren document, dat de naam en het adres van de voorschrijver evenals de vermelding “urgentietrouse” draagt (KB 21 januari 2009).

Tabel If. Wat in de urgentietrouse van de huisarts? (bron: WOREL)

1. Convulsies bij kinderen en volwassenen (via <i>ebpracticenet</i>)
• midazolam-ampullen voor intramusculair gebruik: midazolam 15 mg/3 ml en eventueel ook een specifieke ampul voor kinderen tot 25 kg: midazolam 5 mg/5 ml • eventueel een ampul diazepam en een rectiole (CNK1717602) • eventueel vloeibare zuurstof met zuurstofmasker
2. Anafylaxie bij kinderen en volwassenen (via <i>ebpracticenet</i>)
• adrenaline (syn. epinefrine): auto-injector voor kinderen en auto-injector voor volwassenen OF adrenaline amp. 1 mg/1 ml (1/1.000). Opgelet in verband met de houdbaarheid bij kamertemperatuur: • de auto-injectoren: 2 jaar (Epipen®) of 22 maanden (Jext®) • de ampullen adrenaline: 6 maanden • salbutamol doseeraerosol 100 µg • methylprednisolon 40 mg/ml • methylprednisolon 125 mg/2 ml • methylprednisolon 32 mg tabletten • voorzetkamer



• voorzetskamer voor kinderen Babyhaler) • eventueel vloeibare zuurstof met zuurstofmasker
3. Agitatie bij volwassenen: zonder tekenen van psychose of vermoeden van psychose (via <i>ebpracticenet</i>)
• tabletten lorazepam 1 mg en 2,5 mg (expidetvorm of eventueel gewone sliktabletten) • ampullen: midazolam 15 mg/3 ml (of 5 mg/5 ml) of eventueel ampullen lorazepam (4 mg/4 ml)* *De ampullen lorazepam moeten koel bewaard worden.
4. Agitatie bij volwassenen: vermoedelijk door psychose (via <i>ebpracticenet</i>)
• (smelt)tabletten risperidon 1 mg of 2 mg; of tabletten haloperidol 5 mg • tabletten lorazepam 1 mg en 2,5 mg (expidetvorm of eventueel gewone sliktabletten) • ampullen midazolam 15 mg/3 ml (of 5 mg/5 ml) of eventueel ampullen lorazepam (4 mg/ml)* • ampullen haloperidol 5 mg/ml * De ampullen lorazepam moeten koel bewaard worden.
5. Acuut cardiogeen longoedeem in een urgente situatie (in afwachting van hospitalisatie) (via <i>ebpracticenet</i>)
• tabletten sublinguaal isosorbidedinitraat 5 mg, • ampullen furosemide 20 mg/2ml, • ampullen morfine 10 mg/ml, • eventueel vloeibare zuurstof met zuurstofmasker.
6. Acuut coronair syndroom in een urgente situatie (in afwachting van hospitalisatie) (via <i>ebpracticenet</i>)
• tabletten acetylsalicylzuur, voorkeur voor oplosbare vorm, minimaal 160 mg (maximaal 325 mg), • ampullen morfine 10 mg/ml, • eventueel vloeibare zuurstof, neusbril en zuurstofmasker.
7. Acute hypoglykemie met verminderd bewustzijn (via <i>ebpracticenet</i>)
• glucose i.v. (eerste keuze): minimaal 5 g als aanvangsdosis, 10-15 g in totaal is normaliter voldoende. Beschikbare ampullen zijn 10%, 20%, 30% of 50%; • materiaal voor intraveneuze toediening; • eventueel glucagon (hypokit): 1 ampul van 1 mg + 1 ml oplosmiddel OF nasaal poeder van 3 mg.

INL. 7.3. Behandeling van anafylactische reacties in de eerste lijn

- Anafylactische reacties zijn altijd potentieel levensbedreigend. Wanneer een anafylactische reactie optreedt, moet dit beschouwd worden als een urgentie, en moet in de ambulante zorg de Noodcentrale 112 worden gebeld.
- **Geneesmiddelen die anafylactische reacties kunnen uitlokken**, zijn o.a. ACE-inhibitoren en sartanen, penicillines, cefalosporines, acetylsalicylzuur, NSAID's, chemotherapeutica, contraststoffen, lokale anesthetica, vaccins (zie 12.1. > Bijzondere voorzorgen). Kruisreacties zijn mogelijk, bijvoorbeeld tussen penicillines onderling, tussen NSAID's onderling en tussen penicillines en bepaalde cefalosporines.
- Bèta-blokkers kunnen het verloop van een anafylactische reactie verergeren en het antwoord op adrenaline verminderen.
- **Aanpak van anafylaxie** [bron: "Richtlijnen voor de behandeling van urgente aandoeningen in de eerste lijn" (deel 1, 2020, WOREL, via *ebpracticenet*)]:
 - **Bij hemodynamische problemen of ademhalingsproblemen is een spoedeisende aanpak noodzakelijk.**
 - **Adrenaline (syn. epinefrine) is de hoeksteen van de behandeling en moet onmiddellijk worden toegediend bij vermoeden van anafylaxie.**
 - **Dosis adrenaline:** zie Tabel Ig.
 - **Farmaceutische vormen:** adrenaline is beschikbaar in auto-injectoren en in ampullen:



- Auto-injectoren (voorgevulde pen) voor intramusculaire toediening met 0,15 mg adrenaline/dosis (voor gebruik bij kinderen < 20 kg) of met 0,3 mg adrenaline/dosis (voor gebruik bij kinderen > 20 kg en volwassenen): zie 1.9.1. Houdbaarheid bij kamertemperatuur: 22 maanden (Jext®), 2 jaar (Epipen®).
- Ampullen 1 mg adrenaline/ml: zie 1.9.1.. Houdbaarheid bij kamertemperatuur: 6 maanden.
- **Conclusie WOREL in verband met keuze auto-injectoren of ampullen:** “De auto-injectoren kunnen zowel door patiënten als hulpverleners worden gebruikt. Ze zijn gebruiksvriendelijk en bestaan in een aangepaste dosering voor kinderen (0,15 mg/dosis) en voor volwassenen (0,30 mg/dosis). Aangezien huisartsen minder dan 1 maal per 10 jaar adrenaline moeten toedienen (voor anafylaxie), is kiezen voor de meest gebruiksvriendelijke oplossing zeker te overwegen, maar wel duur.”
- **Ongewenste effecten:** ongewenste effecten zoals myocardischemie, hartritmestoornissen en hypertensieve crisis zijn mogelijk, maar deze zijn bij intramusculaire toediening van de correcte dosis zeldzaam.
- **Toedieningsweg:**
 - De intramusculaire toediening in de laterale zijde van de dij heeft de voorkeur boven de subcutane, gezien de betere resorptie in geval van hypotensie.
 - Intraveneuze toediening wordt slechts toegepast door een gespecialiseerd team.

Tabel Ig. Dosis adrenaline (syn. epinefrine)

- *Zuurstof* wordt met hoog debiet via een mondmasker toegediend indien beschikbaar.
- *Kortwerkende β_2 -mimetica via inhalatie* zijn aangewezen ter verlichting van de ademhalingsklachten door bronchoconstrictie wanneer adrenaline hierop onvoldoende werkzaam is.
- *Corticosteroïden* worden niet meer beschouwd als een essentieel onderdeel van de acute aanpak van anafylaxie. Een gunstig effect op de mortaliteit is onvoldoende bewezen en de evidentie dat corticosteroïden de duur van de anafylactische reactie verkorten en laattijdige verslechtering tegengaan is zwak. De WOREL-richtlijn besluit dat de toediening van een corticosteroïd kan “overwogen” worden, maar ziet toediening door de huisarts als niet prioritair. Wanneer toch beslist wordt om een corticosteroïd toe te dienen, wordt methylprednisolon in een dosis van 2 mg/kg tot maximum 125 mg intramusculair (bij voorkeur zonder bewaarmiddel), of 32 mg per os aanbevolen.
- De WOREL-richtlijn selecteert geen H_1 -antihistaminicum voor de urgentietrouse.

INL. Referentielijst