

# RISICOMINIMALISATIE- MATERIAAL VOOR ZORGVERLENERS OVER DE RISICO'S VAN SIPONIMOD

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van siponimod te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).



Versie 4, oktober 2023

Siponimod is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met secundaire progressieve multiple sclerose (SPMS) met actieve ziekte gedefinieerd door exacerbaties (relapses, schubs, opstoten) of kenmerken van ontstekingsactiviteit aangetoond door beeldvormende technieken.

### Samenvatting

- Het gebruik van siponimod kan mogelijk gevolgen hebben voor de veiligheid op lange termijn bij sterk vertraagde metabolisierders van CYP2C9. Meer informatie over de genotypering en de bepaling van de onderhoudsdosis staat beschreven in dit materiaal.
- Het gebruik van siponimod verhoogt het risico op bradyaritmie en onregelmatige hartslag bij start van de behandeling. Aanbevelingen voor de cardiovasculaire monitoring bij de eerste dosis en wanneer verlengde monitoring noodzakelijk is worden in dit materiaal weergegeven.
- De effecten van siponimod op het immuunsysteem kunnen het risico op infecties verhogen. Periodiek bepalen van een compleet bloedbeeld (CBC) vóór en tijdens de behandeling wordt aanbevolen. Patiënten moeten geïnstrueerd worden om onmiddellijk verschijnselen en klachten van infecties te melden tijdens en tot 1 maand na de behandeling met siponimod. Aanbevelingen voor controle of in het geval van verschijnselen van infecties, zoals cryptokokkenmeningitis, herpesvirusinfectie, progressieve multifocale leukencefalopathie (PML) of varicellazostervirusinfectie en met betrekking tot vaccinaties staan in dit materiaal beschreven.
- Het wordt aanbevolen om waakzaam te zijn voor het ontwikkelen van huidkanker. Patiënten moeten zorgvuldig gemonitord worden. Overwegingen en maatregelen staan beschreven in dit materiaal.
- Macula-oedeem met of zonder visuele symptomen is gemeld. Oogheelkundig onderzoek wordt aanbevolen bij risicogroepen en staat beschreven in dit materiaal.
- Verhoging van leverenzymen is gemeld. Aanbevelingen voor de controle van de leverfunctie wordt in dit materiaal beschreven.
- Gebruik siponimod niet tijdens de zwangerschap.
- Sluit zwangerschap uit met een negatieve zwangerschapstest voordat de behandeling wordt gestart.

- Vanwege het teratogeen risico van siponimod is er noodzaak om vrouwen die zwanger kunnen worden en/of verzorgers, te adviseren over:
  - het ernstige risico voor de foetus en
  - de noodzaak om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en tot ten minste 10 dagen na het stoppen van de behandeling met siponimod.
  - stop de behandeling met siponimod ten minste 10 dagen tevoren als een patiënte zwanger wil worden.
- Alertheid is geboden
  - bij convulsies tijdens de behandeling
  - bij oudere patiënten met meerdere comorbiditeiten of gevorderde ziekte/invaliditeit
  - op mogelijkheid van heroptreden van uitzonderlijk hoge ziekteactiviteit na het stoppen van de behandeling.

Er is extra materiaal voor de patiënt en/of verzorgers van de patiënt en voor vrouwen die zwanger kunnen worden. Zorgverleners worden verzocht dit materiaal vóór aanvang van de behandeling aan de patiënt of verzorgers mee te geven.

### Siponimod is gecontra-indiceerd bij:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor pinda's, soja of voor een van de hulpstoffen.
- Bekend immunodeficiëntiesyndroom.
- Voorgeschiedenis van progressieve multifocale leukencefalopathie of cryptokokkenmeningitis.
- Bekende actieve maligniteiten.
- Ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C).
- Myocardinfarct (MI), instabiele angina pectoris, beroerte/transiënte ischemische aanval (TIA), gedecompenseerd hartfalen (waarvoor ziekenhuisopname vereist was), of New York Heart Association (NYHA)-klasse III/IV hartfalen in de voorgaande 6 maanden.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van tweedegraads atrioventriculair (AV) blok type Mobitz-II of derdegraads AV-blok, sinoatriaal hartblok of sick sinus syndroom (bij patiënten die geen pacemaker dragen).
- Een homozygoot CYP2C9\*3 (CYP2C9\*3\*3) genotype (sterk vertraagde metaboliseerder).
- Zwangere vrouwen
- Vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen effectieve anticonceptie gebruiken.

### **Aanbevelingen voorafgaand aan de start van de behandeling met siponimod:**

- Laat vóór de start van de behandeling genotypering uitvoeren voor CYP2C9 om de onderhoudsdosis voor siponimod te kunnen bepalen.
- Voer controle van vitale lichaamsfuncties en ECG uit bij patiënten met bepaalde reeds bestaande hartaandoeningen.
- Controleer op aanwezigheid van antilichamen tegen het varicellazostervirus (VZV) bij patiënten die geen waterpokken of geen eerdere VZV-vaccinatie hebben gehad. Overweeg vaccinatie bij een negatief resultaat en stel vervolgens de behandeling met siponimod met 1 maand uit.
- Voer een compleet bloedbeeld (CBC) uit maximaal 6 maanden voorafgaand aan de start of na het stopzetten van een eerdere behandeling.
- Vermijd het gelijktijdig gebruik van antineoplastische, immuunmodulerende of immuunsuppressieve therapieën vanwege het risico van additieve effecten op het immuunsysteem.
- Stel de start van de behandeling met siponimod uit bij patiënten die lijden aan een ernstige actieve infectie tot deze is verdwenen.
- Laat oogheelkundige beoordeling plaatsvinden bij patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus, uveïtis of een onderliggende/ gelijktijdige retina aandoening.
- Start geen siponimod-behandeling bij patiënten met macula-oedeem totdat de aandoening verholpen is.
- Stel een negatief zwangerschapstestresultaat vast.
- Informeer vrouwen in de vruchtbare leeftijd aan de hand van de siponimod “Zwangerschapsbrochure voor patiënten” over de risico’s van siponimod voor de foetus en de noodzaak effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens en tot ten minste 10 dagen na de behandeling met siponimod.
- Overhandig de siponimod “Zwangerschapsbrochure voor patiënten” aan iedere vrouw die zwanger kan worden en die siponimod krijgt voorgeschreven of aan de verzorgers. Neem de brochure samen met hen door om er zeker van te zijn dat zij de informatie met betrekking tot de behandeling met siponimod begrijpen.
- Voer een leverfunctietest uit maximaal 6 maanden voorafgaand aan de start van de behandeling.
- Overhandig en bespreek de informatiebrochure(s) voor de patiënt of verzorgers van de patiënt en controleer of zij de informatie begrepen hebben.

### **Mogelijke gevolgen voor de veiligheid op lange termijn bij sterk vertraagde metabolisierders van CYP2C9**

- Patiënten die homozygoot zijn voor CYP2C9\*3 (CYP2C9\*3\*3 genotype: ongeveer 0,3 tot 0,4% van de populatie) mogen niet met siponimod behandeld worden. Het gebruik van siponimod bij deze patiënten leidt tot aanzienlijk verhoogde plasmawaarden van siponimod.
- Laat vóór de start van de behandeling genotypering uitvoeren voor CYP2C9 om de onderhoudsdosis voor siponimod te kunnen bepalen.
    - Voor de test is een DNA-monster nodig verkregen via bloed of speeksel (wangslimvlies).
    - De test kent twee verschillende allelen voor CYP2C9: CYP2C9\*2 (rs1799853, c.430C>T) en CYP2C9\*3 (rs1057910, c.1075A>C). Beide zijn polymorfismen van een enkelvoudig nucleotide.
    - Deze genotypering kan worden uitgevoerd met behulp van Sanger-sequencing of een assay op basis van PCR. Raadpleeg uw lokale laboratorium voor meer informatie.
  - Stel de onderhoudsdosis van 1 mg in bij patiënten met genotypen CYP2C9\*2\*3 of \*1\*3.

### **Bradyaritmie (inclusief geleidingsdefecten) tijdens de start van de behandeling**

#### **Vóór aanvang van de behandeling**

Bij de start van de behandeling kan siponimod een voorbijgaand asymptomatische verlaging van de hartslag veroorzaken en in verband gebracht worden met atrioventriculaire (AV) geleidingsvertraging.

#### **Siponimod wordt niet aanbevolen bij patiënten met:**

- QTc-verlenging > 500 msec
- Ernstige onbehandelde slaapapneu
- Voorgeschiedenis van symptomatische bradycardie
- Voorgeschiedenis van terugkerende syncope
- Ongecontroleerde hypertensie

Behandeling met siponimod wordt ook niet aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig antiaritmica klasse Ia (zoals kinidine, procainamide) of klasse III (zoals amiodaron, sotalol), calciumkanaalblokkers (zoals verapamil, diltiazem) en andere geneesmiddelen (zoals ivabradine of digoxine) waarvan bekend is dat ze de hartslag verlagen gebruiken, vanwege het risico op additieve effecten.

Behandeling met siponimod dient voor deze patiënten alleen te worden overwogen, indien de verwachte voordelen opwegen tegen de potentiële risico's. Advies van een cardioloog dient te worden gezocht betreffende de omzetting naar geneesmiddelen die de hartslag niet verlagen of, indien niet mogelijk, om geschikte monitoring te bepalen. Verlengde monitoring gedurende ten minste een nacht wordt aanbevolen.

### Dosering bij start van de behandeling

- Start de behandeling met een titratieverpakking voor 5 dagen. Start de behandeling met 0,25 mg op dag 1, opgetitreerd tot de onderhoudsdosis van 2 mg of 1 mg op dag 6 afhankelijk van de status van CYP2C9-metabolisatie.
- Als tijdens de eerste 6 dagen van de behandeling een titratiedosis wordt overgeslagen, moet de dosistitratie opnieuw gestart worden met een nieuwe titratieverpakking.
- Als de onderhoudsdosis wordt onderbroken gedurende 4 of meer opeenvolgende dagelijkse doses, moet de behandeling opnieuw worden gestart met een nieuwe titratieverpakking.

### Aanbevelingen voor monitoring bij start van de behandeling

#### Voorafgaand aan de start van de behandeling

- Voer controle van vitale lichaamsfuncties en ECG uit bij patiënten met sinusbradycardie (hartslag < 55 bpm), voorgeschiedenis van eerste- of tweedegraads AV-blok [type Mobitz-I], of voorgeschiedenis van myocardinfarct of hartfalen (patiënten met New York Heart Association (NYHA)-klasse I en II).

#### Tot 6 uur na de eerste dosis

- Observeer patiënten met sinusbradycardie (hartslag < 55 bpm), voorgeschiedenis van eerste- of tweedegraads AV-blok [type Mobitz-I] of een voorgeschiedenis van myocardinfarct of hartfalen (patiënten met NYHA-klasse I en II) gedurende een periode van 6 uur na de eerste dosis siponimod op klachten en verschijnselen van bradycardie.
- Neem een ECG af aan het eind van de monitoringsperiode van 6 uur.
- Indien nodig, kan de afname van de hartslag, geïnduceerd door siponimod, worden tenietgedaan door parenterale doses atropine of isoprenaline.

#### Verlengde observatie (> 6 uur na de eerste dosis)

- Als na 6 uur de hartslag de laagste waarde heeft sinds de eerste dosis, verleng dan de monitoring van de hartslag nog eens minimaal 2 uur en tot de hartslag weer toeneemt.

- Verleng de monitoring van de hartslag met minstens een nacht in een ziekenhuis en tot de problemen zijn opgelost voor patiënten die farmacologische interventie nodig hebben tijdens de controle bij de (her)start van de behandeling. Herhaal de monitoring van de eerste dosis na de tweede dosis siponimod.
- Passende behandeling dient te worden ingesteld en observatie dient te worden voortgezet tot de symptomen/bevindingen zijn verdwenen als zich de volgende voorvallen voordoen:
  - a. Nieuwe start van derdegraads AV-blok op elk willekeurig moment
  - b. Waar na 6 uur het ECG het volgende laat zien: Nieuwe start van tweedegraads of hoger AV-blok of QTc-interval  $\geq$  500 msec
- Als farmacologische behandeling nodig is, dient de monitoring gedurende de nacht te worden vervolgd en dient de monitoring van 6 uur na de tweede dosis te worden herhaald.

### **Infecties, zoals reactivering van varicella zoster, reactivering van andere virusinfecties, progressieve multifocale leukencefalopathie en andere zeldzame opportunistische infecties**

Siponimod geeft een reversibele dosis-afhankelijke afname van het aantal perifere bloedlymfocyten tot 20-30% van de uitgangswaarden, wat bijdraagt aan de effectiviteit. De lymfocytenreductie is het gevolg van de selectieve isolatie van de lymfocyten in het lymfweefsel, en niet een absolute vermindering. De effector geheugen T-cellen, belangrijk voor de immuunbewaking, blijven in de perifere circulatie. De effecten van siponimod op het immuunsysteem kunnen het risico op infecties, met inbegrip van ernstige infecties, verhogen. Om dit risico te beperken wordt het volgende aanbevolen:

- Periodiek bepalen van het CBC 3-4 maanden na de start van de behandeling en minstens jaarlijks daarna, en in geval van verschijnselen van infectie.
  - Een bevestigd absoluut lymfocytenaantal  $< 0,2 \times 10^9/l$  moet leiden tot een dosisverlaging tot 1 mg, omdat in klinische studies de dosis siponimod verlaagd werd bij patiënten met absolute aantallen lymfocyten  $< 0,2 \times 10^9/l$ .
  - Bevestigde absolute aantallen lymfocyten  $< 0,2 \times 10^9/l$  bij een patiënt die al siponimod 1 mg krijgt, dient te leiden tot onderbreking van de behandeling met siponimod. Wanneer een lymfocytenaantal van  $0,6 \times 10^9/l$  wordt bereikt, kan herstart van siponimod overwogen worden.
- Tijdens en na behandeling met siponimod dienen patiënten nauwkeurig te worden onderzocht op klachten en verschijnselen van infecties:
  - Patiënten met klachten en verschijnselen die passen bij encefalitis,

meningitis of meningo-encefalitis moeten onmiddellijk diagnostisch worden onderzocht. De behandeling met siponimod moet worden uitgesteld totdat deze infecties zijn uitgesloten. Als een dergelijke infectie wordt vastgesteld, dan moet siponimod gestaakt worden en een passende behandeling gestart worden.

- Gevallen van een herpesvirusinfectie (waaronder gevallen van meningitis of meningo-encefalitis veroorzaakt door varicellazostervirussen) zijn op elk moment tijdens de behandeling met siponimod opgetreden.
- Gevallen van cryptokokkenmeningitis (CM) zijn gemeld voor siponimod.
- Gevallen van PML zijn gemeld voor S1P-receptormodulatoren, waaronder siponimod, en voor andere therapieën tegen multiple sclerose. Wanneer klinische symptomen (zoals zwakte, veranderingen in het gezichtsvermogen of nieuwe/verslechterende MS-symptomen) of MRI-bevindingen PML doen vermoeden, moet de behandeling worden gestaakt totdat PML is uitgesloten. Als PML bevestigd wordt, moet de behandeling met siponimod worden stopgezet.
- Tijdens en tot 4 weken na behandeling met siponimod kunnen vaccinaties minder effectief zijn. Het gebruik van levende afgezwakte vaccins kan een infectierisico met zich meebrengen en moet daarom worden vermeden.
- Instrueer patiënten om klachten en verschijnselen van infecties onmiddellijk aan hun arts te melden tijdens en tot gedurende 1 maand na de behandeling met siponimod. Onderbreking van de behandeling met siponimod moet worden overwogen als een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt.
- Gelijktijdige behandeling met immunosuppressieve (waaronder corticosteroïden), antineoplastische of immuunmodulerende geneesmiddelen moet worden vermeden vanwege het risico van additieve effecten op het immuunsysteem.

### Huidkanker

Het immunosuppressieve effect van siponimod verhoogt ook het risico op het ontwikkelen van huidkanker.

- Wees alert op vormen van huidkanker (zoals basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom en melanoom) tijdens de behandeling met siponimod.
- Voer huidonderzoek uit voordat de behandeling wordt gestart en vervolgens elke 6 tot 12 maanden met inachtneming van klinische beoordeling. Zorgvuldige huidonderzoeken moeten ook bij een langere behandelingsduur worden voortgezet.
- Verwijs patiënten naar een dermatoloog als verdachte huidlaesies worden gedetecteerd.
- Waarschuw patiënten die worden behandeld met siponimod om zich niet

zonder bescherming bloot te stellen aan zonlicht.

- Patiënten mogen geen gelijktijdige fotherapie met UV-B-straling of PUVA-fotochemotherapie krijgen.

### Macula-oedeem

Macula-oedeem kwam voor bij 1,8% van de patiënten die siponimod gebruikten in klinische onderzoeken, overwegend in de eerste 3 tot 4 maanden van de therapie. Macula-oedeem verdween in de regel geheel of gedeeltelijk spontaan na het staken van de therapie. Patiënten met een voorgeschiedenis van uveïtis of diabetes mellitus lopen een verhoogd risico. Om het risico op geneesmiddel-geïnduceerd macula-oedeem te beperken, wordt het volgende aanbevolen:

- Plan een oogheelkundig onderzoek voorafgaand aan de start van de behandeling en vervolgevaluaties tijdens de behandeling voor patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus, uveïtis of onderliggende/gelijktijdige netvliesandoening.
- Laat 3 tot 4 maanden na aanvang van de behandeling een oogheelkundig onderzoek uitvoeren bij alle patiënten voor een vroegtijdige detectie van visuele stoornissen ten gevolge van geneesmiddel-geïnduceerd macula-oedeem.
- Instrueer de patiënt dat visusstoornissen op elk moment gemeld moeten worden.
- Onderzoek bij klachten de fundus, inclusief de macula, en stop de behandeling als macula-oedeem wordt vastgesteld.

### Reproductietoxiciteit

Siponimod is teratogeen. Het gebruik van siponimod is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, en bij vrouwen die zwanger kunnen worden maar geen effectieve anticonceptie gebruiken. Het volgende wordt aanbevolen:

- Stel een negatief zwangerschapstestresultaat vast voorafgaand aan de start van de behandeling. Herhaal de test met passende tussenpozen.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken wanneer zij behandeld worden met siponimod.
- Informeer vrouwen die zwanger kunnen worden of verzorgers over het ernstige risico van siponimod voor de foetus via de siponimod “Zwangerschapsbrochure voor patiënten” of als de patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik. Het gebruik van effectieve anticonceptie moet worden aanbevolen tijdens en tot ten minste 10 dagen na het stoppen van de behandeling met siponimod.
- Vrouwen mogen niet zwanger worden tijdens het gebruik van siponimod.
- Stop met siponimod indien een vrouw zwanger wordt tijdens de behandeling.

- Wanneer de siponimod-behandeling wordt gestopt vanwege een zwangerschap of voor het plannen van een zwangerschap, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid op terugkeer van de ziekteactiviteit. Geef medisch advies met betrekking tot het risico van schadelijke effecten voor de foetus geassocieerd met de behandeling met siponimod en voer echografieën uit.
- Stop de behandeling met siponimod ten minste 10 dagen tevoren als een patiënte zwanger wil worden.

Mocht een zwangerschap optreden tijdens de behandeling of binnen 10 dagen na beëindiging van de behandeling met siponimod, dan dient u dit te melden bij Novartis door 088-04 52 243 te bellen of een email te sturen naar [bijwerkingen.nederland@novartis.com](mailto:bijwerkingen.nederland@novartis.com), ongeacht de waargenomen negatieve uitkomsten.

### **Voor meer informatie kunt u contact opnemen met de Teratologie Informatie Service (TIS), een onderdeel van Lareb.**

Om de effecten van de blootstelling aan siponimod bij zwangere vrouwen met MS en bij baby's 12 maanden na de bevalling beter in kaart te brengen is er een intensieve monitoring voor zwangerschapsuitkomsten (PRegnancy outcomes Intensive Monitoring, PRIM) opgezet. Dit programma is gebaseerd op aanvullende geneesmiddelenbewakingsprocessen.

Bij vragen kunt u contact opnemen met de afdeling Patient Safety van Novartis op telefoonnummer 088 04 52 243 of via [bijwerkingen.nederland@novartis.com](mailto:bijwerkingen.nederland@novartis.com).

### **Leverfunctie**

Tijdens de behandeling kunnen verhogingen van leverenzymen voorkomen. Het volgende wordt aanbevolen:

- Laat de leverenzymen controleren als patiënten symptomen ontwikkelen die kunnen wijzen op een gestoorde leverfunctie tijdens de behandeling met siponimod, zoals onverklaarbare misselijkheid, braken, buikpijn, vermoeidheid, anorexia, uitslag met eosinofilie of geelzucht en/of donkere urine.
- Stop de behandeling bij vaststelling van significante leverbeschadiging.
- Adviseer patiënten om klachten of verschijnselen van een gestoorde leverfunctie te melden.

### **Ouderen met meerdere comorbiditeiten of gevorderde ziekte/invaliditeit**

Vanwege mogelijk verhoogde risico's op bijvoorbeeld infecties of bradyaritmische gebeurtenissen tijdens het begin van de behandeling is voorzichtigheid geboden bij oudere patiënten met meerdere comorbiditeiten of gevorderde ziekte/invaliditeit.

### **Terugkeer van ziekteactiviteit**

Als siponimod wordt stopgezet, dient de mogelijkheid van opnieuw optreden van hoge ziekteactiviteit overwogen te worden.

### **Onverwachte neurologische of psychische klachten en verschijnselen**

In klinische studies zijn gevallen van convulsies gemeld bij het gebruik van siponimod. Als een patiënt onverwachte neurologische of psychische klachten en verschijnselen of versnelde neurologische achteruitgang ontwikkelt, moet onmiddellijk een volledig lichamelijk en neurologisch onderzoek worden gepland en moet een MRI-scan worden overwogen.

### **Informatie voor patiënten/verzorgers**

Overhandig de folder voor de patiënt en/of verzorgers aan iedere patiënt die siponimod krijgt voorgeschreven of aan de verzorgers. Indien van toepassing, overhandig de siponimod "Zwangerschapsbrochure voor patiënten" aan de patiënt of verzorgers van patiënten die zwanger kunnen worden. Neem de folder(s) samen met hen door om er zeker van te zijn dat zij de informatie met betrekking tot de behandeling met siponimod begrijpen.

U kunt extra materiaal opvragen bij Novartis Pharma B.V., te bereiken via telefoonnummer 088-04 52 100 of via [info.nederland@novartis.com](mailto:info.nederland@novartis.com). Aanvullende informatie betreffende siponimod is beschikbaar in de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en de bijsluiter op

[www.geneesmiddeleninformatiebank.nl](http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl).

Het additioneel risicominimalisatie-materiaal is online beschikbaar op [www.novartis.nl/medicijnen/rmm/mayzent](http://www.novartis.nl/medicijnen/rmm/mayzent) of via het scannen van deze QR-code:



**Mocht u nog medisch inhoudelijke vragen hebben dan kunt u zich wenden tot de Medische Informatiedienst van Novartis via telefoonnummer 088-04 52 111 of via email [info.farma@novartis.com](mailto:info.farma@novartis.com).**

### **Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb; website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl). Bijwerkingen kunnen ook gemeld worden bij Novartis Pharma B.V. E-mail: [bijwerkingen.nederland@novartis.com](mailto:bijwerkingen.nederland@novartis.com)

