Bijwerkingen na verpakkingswijziging Thyrax®

3 juli 2015

bijwerkingen centrumlareb

Bijwerkingen na verpakkingswijziging Thyrax®

Samenvatting 3

1 Wat vooraf ging 5

2 De bijwerkingen 8

3 Gevolgen van de bijwerkingen 10

4 Beschouwing 14

Referenties 15

Samenvatting

In december 2013 is de verpakking van het geneesmiddel Thyrax® (levothyroxine) gewijzigd van bruine glazen potjes naar een aluminium stripverpakking. De fabrikant geeft aan dat de samenstelling van het product niet is gewijzigd.

Na deze wijziging zijn er meldingen ontvangen door Bijwerkingencentrum Lareb waarin klachten die passen bij een te snel werkende schildklier (hyperthyreoïdie) worden gemeld die optraden na wisseling van het glazen potje naar de stripverpakking. In het najaar van 2014 signaleert Lareb dat na de verpakkingswijziging bijwerkingen kunnen optreden die gerelateerd zijn aan hyperthyreoïdie, en informeert het College ter Beoordeling Geneesmiddelen (CBG) hierover. Zonder de meldingen van patiënten was deze signalering er niet gekomen. Op verzoek van het CBG heeft de fabrikant, in een brief, artsen en apothekers geattendeerd op de mogelijke stijging van de dosering levothyroxine die kan ontstaan nadat een patiënt overgaat van de flesjes naar de stripverpakking. Apothekers werden erop gewezen patiënten met genoemde klachten door te verwijzen naar hun arts. Artsen werden erop gewezen adequate laboratorium monitoring toe te passen en indien nodig de dosis aan te passen [1].

Een groot deel van de patiënten gaf aan pas door de media hun ervaren klachten hiermee in verband te brengen. In totaal werden er meer dan 1800 meldingen over bijwerkingen ontvangen. Media-aandacht in februari 2015 is mede verantwoordelijk voor een forse toename in het aantal meldingen. Het merendeel van de meldingen is afkomstig van patiënten (93%). Na de melding ontvingen zij een vervolg-enquête om de bijwerkingen en diens gevolgen beter in kaart te brengen.

De meest gemelde bijwerkingen waren hartkloppingen, vermoeidheid en hoofdpijn. De meeste gemelde patronen van bijwerkingen passen bij een te snel werkende schildklier (hyperthyreoïdie) door een verhoogd schildklierhormoon, maar een deel ook bij een vertraagde werking van de schildklier (hypothyreoïdie) door een verlaagd schildklierhormoon, andere zijn minder duidelijk te interpreteren. Uit de meldingen en de enquête kan geconcludeerd worden dat er na de verpakkingswijziging bij patiënten 'ontregeling' is opgetreden. De fabrikant geeft aan dat de klachten mogelijk verklaard kunnen worden doordat de tabletten in de stripverpakking minder gevoelig zijn voor omgevingsfactoren die de actieve stof in de tablet kunnen afbreken. De actieve stof wordt daarmee minder snel afgebroken en kan daardoor leiden tot een hogere concentratie actieve levothyroxine in de tabletten in de stripverpakking. De fabrikant is momenteel bezig met een stabiliteitsonderzoek. Uitkomsten van dit onderzoek zullen hopelijk meer helderheid geven over de oorzaak van het ontstaan van de klachten.

Door de klachten hebben veel van de meldende patiënten de huisarts, specialist, apotheker of fysiotherapeut bezocht. Ook heeft een groot deel schildklierhormoonwaarden laten bepalen. Helaas zijn er relatief weinig uitslagen bekend van de meldende patiënten, en geven ze geen eenduidig beeld in waarden, waardoor er geen conclusies uit te trekken zijn. Meer zeggend is dat de klachten bij ongeveer de helft van de patiënten ertoe hebben geleid dat het gebruik van Thyrax® is aangepast. Ruim een derde (36%) gaf aan dat de dosering is verlaagd. Maar ook een deel gaf aan, namelijk 12%, dat deze is verhoogd. Slechts een klein deel gaf aan te zijn hersteld van de klachten op moment van invullen van de enquête. De

klachten hebben bij veel patiënten een negatieve invloed gehad op de kwaliteit van leven. Tevens is aan de patiënt gevraagd de hevigheid van de klachten aan te geven op een schaal van 1 (niet hevig) tot 10 (heel hevig). Gemiddeld werd de hevigheid met een 6,7 beoordeeld, de meest aangegeven score was een 8.

Meldingen van patiënten hebben een cruciale rol gespeeld bij het herkennen en erkennen van de problemen na de verpakkingswijziging. Ook waren ze erg bereid extra informatie te geven wat leidde tot een respons van 73% op de vervolg-enquête. Deze ervaring bevestigt het grote belang en de waarde van meldingen van patiënten.

1 Wat vooraf ging

- **Bijna 75% van de patiënten gaf aan zich geen zorgen te maken over de verpakkingswijziging**
- **Tijdens het gebruik van de tabletten uit het glazen potje had 56% geen last van bijwerkingen**
- **In het najaar van 2014 signaleert Bijwerkingencentrum Lareb dat na de verpakkingswijziging bijwerkingen kunnen optreden passend bij een te snel werkende schildklier**

Achtergrond

In Nederland heeft ongeveer een half miljoen mensen een schildkierafwijking. De meest voorkomende schildklieraandoening is een te traag werkende schildklier (hypothyreoïdie), gevolgd door een te snel werkende schildklier (hyperthyreoïdie), schildklierkanker en een vergroting van de schildklier (struma). Zowel hypo- als hyperthyreoïdie komen vijf keer zo vaak voor bij vrouwen als bij mannen. Verder stijgt de kans op het krijgen van schildklier-aandoeningen naar mate men ouder wordt [2].
Levothyroxine wordt gebruikt bij alle vormen van hypothyreoïdie [3]. In 2014 telde Nederland 452.240 levothyroxine gebruikers [4]. Er zijn verschillende merken levothyroxine op de markt, waaronder Thyrax®. Dit merk is in Nederland sinds 6 juni 1980 geregistreerd.
Zoals elk geneesmiddel kan ook levothyroxine bijwerkingen geven. In de officiële bijsluiter van levothyroxine wordt beschreven dat bijwerkingen over het algemeen alleen optreden als gevolg van te hoge doses (of te snelle verhoging van de doses). Symptomen van te hoge doses levothyroxine zijn onder andere: een versnelde hartslag, hartkloppingen, hoofdpijn en/of problemen bij het zien (verschijnselen van verhoogde druk in het hoofd), spierzwakte en spierkrampen, overmatig blozen, koorts, overgeven, onregelmatige menstruatie en trillen [3].

Verpakkingswijziging

In december 2013 is de verpakking van het geneesmiddel Thyrax® (levothyroxine) gewijzigd van bruine glazen potjes naar een aluminium stripverpakking. De fabrikant Aspen Pharma Trading Limited geeft aan dat de samenstelling van het product niet is gewijzigd. De stripverpakking beschermt de tabletten beter tegen omgevingsfactoren zoals licht, lucht en vocht.

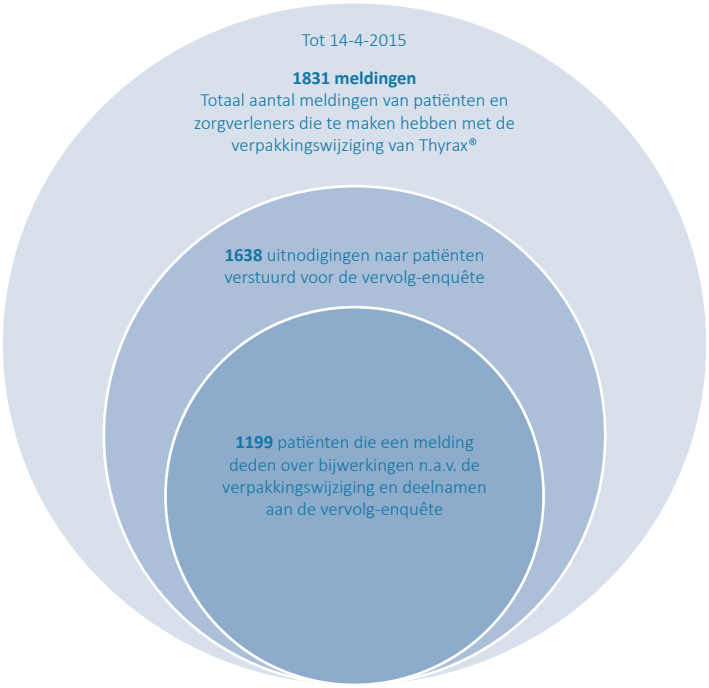
Meldingen en signalering

De eerste meldingen van het optreden van bijwerkingen, nadat patiënten Thyrax® uit de nieuwe verpakking gaan gebruiken, ontvangt Bijwerkingencentrum Lareb vanaf april 2014. Uit een analyse van de eerste 46 meldingen, voor het overgrote deel afkomstig van patiënten, blijkt dat het bij meer dan de helft ging over bijwerkingen die passen bij een (te) snel opgevoerde dosis. In het najaar van 2014 signaleert Lareb dat na de verpakkingswijziging bijwerkingen kunnen optreden die gerelateerd zijn aan hyperthyreoïdie en informeert het College ter Beoordeling Geneesmiddelen (CBG) hierover [5].

Op verzoek van het CBG en de Inspectie voor Gezondheidszorg heeft Aspen Pharma Trading Limited een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) uitgestuurd naar artsen en apothekers. In deze brief worden zij geattendeerd over de mogelijke hogere concentratie actieve levothyroxine in de tabletten in de doordrukstripverpakking in vergelijking met de glazen potjes [1]. De fabrikant geeft aan dat de klachten mogelijk verklaard kunnen worden doordat de tabletten in de stripverpakking minder gevoelig zijn voor omgevingsfactoren. Dit kan mogelijk leiden tot een hogere concentratie actieve levothyroxine in de tabletten in de stripverpakking. Het CBG heeft Aspen Pharma Trading Limited verzocht onderzoek te doen naar de tabletten om een verklaring te vinden voor de klachten [6,7]. Op dit moment zijn de resultaten van dit onderzoek nog niet bekend.

De vervolg-enquête

Van 4 februari 2015 tot 10 april 2015 worden alle patiënten die een melding van een bijwerking na de verpakkingswijziging hadden gedaan, uitgenodigd om deel te nemen aan een vervolg-enquête. Doel van de enquête is om de bijwerkingen en diens gevolgen beter in kaart te brengen. De deelname aan de enquête is hoog (73%): 1199 van de in totaal 1638 patiënten hebben de vragenlijst ingevuld.



Figuur 1: Totaal aantal meldingen van zorgverleners en patiënten en deelname patiënten aan de vervolg-enquête

Aandacht in de media

Tot begin februari 2015 ontvangt Bijwerkingencentrum Lareb ruim 200 meldingen over klachten die optraden na de verpakkingswijziging. Op 13 februari 2015 besteedt de Telegraaf er aandacht aan en de daarop volgende dagen verschijnen verschillende (online) artikelen [8-10]. Op 16 februari 2015 besteedt Tros Radar in haar uitzending aandacht aan de klachten die in verband worden gebracht met de verpakkingswijziging van Thyrax® [11]. In de dagen na deze media-aandacht ontvangt Bijwerkingencentrum Lareb in totaal ruim 1600 meldingen. Het merendeel van alle meldingen gaat over bijwerkingen die optreden na de verpakkingswijziging van Thyrax®.
De invloed van de media heeft een grote impact: een derde van de respondenten aan de enquête geeft na de uitzending van Tros Radar aan hun klachten in verband te brengen met de verpakkingswijziging.

"(…) Het was net of het kwartje viel, zo herkenbaar en zoveel onverklaarbare klachten (…)."

"(…) En bij het programma Radar zat een dame die exact dezelfde klachten had als ik (…)."

Situatie voor de wijziging

Uit de enquête blijkt dat 97% (n=1162) van de respondenten de losse Thyrax® tabletten uit het glazen potje langer dan 1 jaar gebruikte. Tijdens het gebruik van de tabletten uit de het glazen potje had 56% (n=677) van de respondenten geen last van bijwerkingen. 36% (n=426) had alleen last van bijwerkingen bij instellen van de juiste dosering, maar daarna niet meer en 8% (n=96) had regelmatig klachten van bijwerkingen.

De verwachting van de wijziging

Van te voren waren weinig respondenten (4%; n=50) op de hoogte dat de verpakking van Thyrax® zou veranderen. Bijna 75% (n=892) van de respondenten gaf aan dat zij zich geen zorgen maakten over de verpakkingswijziging en 20% (n=236) van de respondenten gaf aan niet verwacht te hebben dat deze verpakkingswijziging zou kunnen leiden tot klachten. Het betrof immers alleen een andere verpakking waarbij de samenstelling van het geneesmiddel hetzelfde was gebleven.

"Het kwam zelfs niet bij mij op dat de verpakking invloed zou hebben op de werkzaamheid."

"(…) was blij met de nieuwe verpakking, veel gemakkelijker te vervoeren, heb er niet bij stilgestaan dat er bijwerkingen konden komen."

2 De bijwerkingen

- **Tot 14 april 2015 ontving Bijwerkingencentrum Lareb 1831 meldingen van bijwerkingen die in verband werden gebracht met de verpakkingswijziging van Thyrax®**
  - **93% van de meldingen was afkomstig van patiënten**
  - **In 4% van de gevallen betrof het een ernstige melding**
- **De meest gemelde bijwerkingen zijn hartkloppingen, vermoeidheid en hoofdpijn**

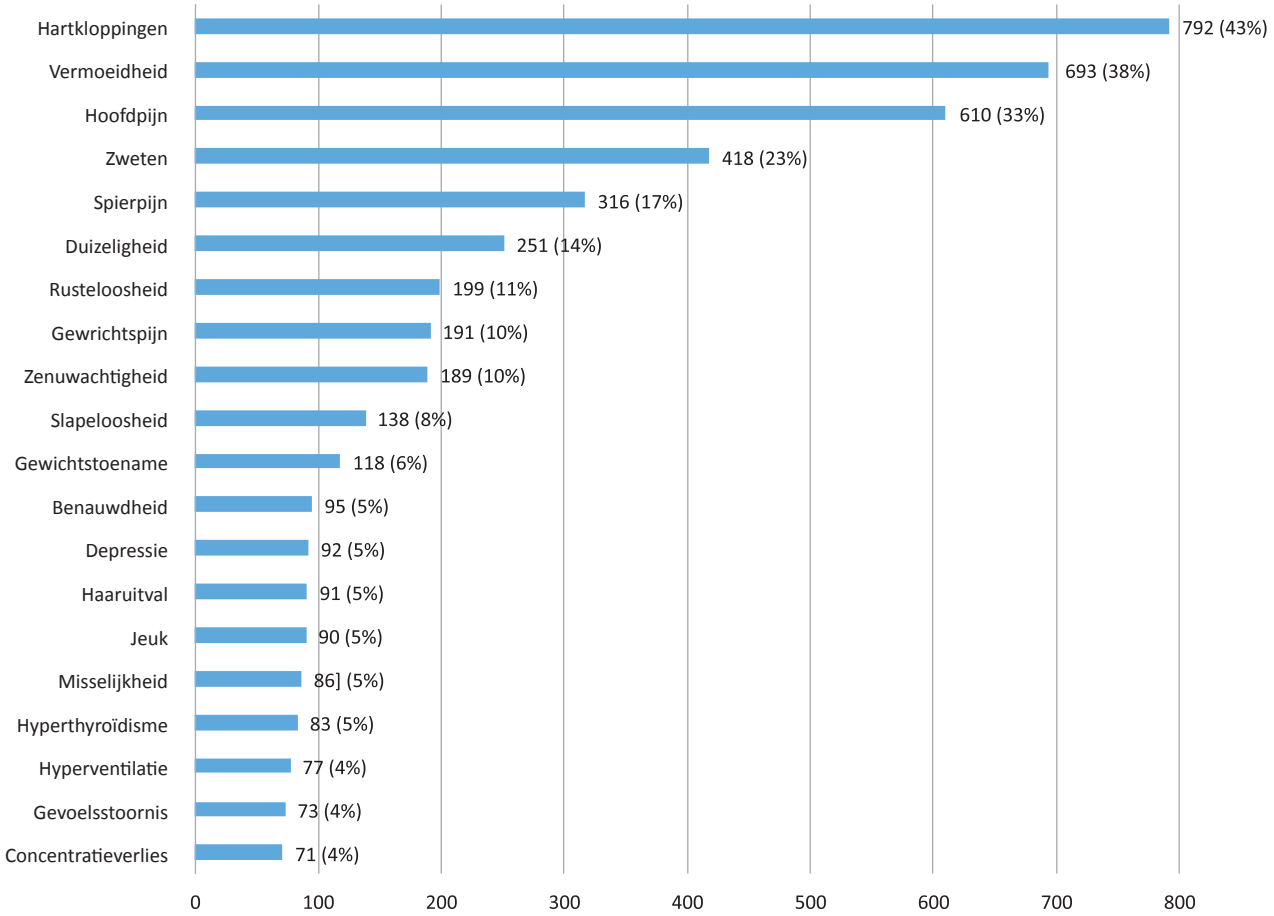
Tot 14 april 2015 ontving Bijwerkingencentrum Lareb 1831 meldingen van bijwerkingen die optraden na de verpakkingswijziging van Thyrax®. Maar liefst 93% (n=1711) van de meldingen waren van patiënten. De overige meldingen waren van apothekers (5%, n=89), huisartsen (1%, n=17) en van overige zorgverleners (1%, n=14).
Van de meldende patiënten is 89% (n=1629) vrouw en 11% (n=202) man. De gemiddelde leeftijd van de patiënten is 52 jaar.

Ernstige meldingen

Van de meldingen was 68 ernstig volgens de hiervoor internationaal geldende regels (CIOMS) [12]. Een melding wordt als ernstig beschouwd als deze heeft geleid tot een ziekenhuisopname of verlening hiervan (45 meldingen), een levensbedreigende situatie (8 meldingen), arbeidsongeschiktheid (6 meldingen), overlijden (1 melding) of overige ernstige situaties (9 meldingen). Bij één melding kunnen meerdere categorieën van toepassing zijn. Bij de melding waarbij is aangeven dat de patiënt is overleden, was een andere oorzaak meer waarschijnlijk als reden van overlijden.

Gemelde bijwerkingen

In één melding kunnen meerdere bijwerkingen gemeld worden. Er zijn in totaal 7007 bijwerkingen gemeld. De meest gemelde bijwerkingen waren hartkloppingen, vermoeidheid en hoofdpijn. Deze bijwerkingen werden ervaren door meer dan 30% van de patiënten. Bij de ernstige meldingen (4%, n=68) zijn hartkloppingen ervaren door 43% (n=29), vermoeidheid door 26% (n=18) en hoofdpijn door 25% (n=17). Zie Tabel 1 voor een overzicht van de 20 meest gemelde bijwerkingen.



Tabel 1: Overzicht van de 20 meest gemelde bijwerkingen (percentage van de melders dat deze bijwerking heeft ervaren).

De meeste gemelde patronen van bijwerkingen passen bij een te snel werkende schildklier (hyperthyreoïdie) door een verhoogd schildklierhormoon, maar een deel ook bij een vertraagde werking van de schildklier (hypothyreoïdie) door een verlaagd schildklierhormoon, andere zijn minder duidelijk te interpreteren.

3 Gevolgen van de bijwerkingen

- **Door het optreden van bijwerkingen hebben veel patiënten een zorgverlener geconsulteerd**
  - **79% van de respondenten heeft tenminste één bezoek aan de huisarts gebracht**
  - **85% van de respondenten heeft vaker dan normaal schildklierhormoonwaarden laten bepalen**
- **Bij 55% van de respondenten is het gebruik van Thyrax® aangepast na optreden van de klachten**
- **Bij 36% van de respondenten is de dosering verlaagd**
- **Bij 84% van de respondenten zijn de klachten niet hersteld op moment van invullen van de enquête**
- **De opgetreden klachten hebben een negatieve invloed gehad op de kwaliteit van leven van de patiënten**

Bezoek zorgverlener

Uit de enquête blijkt dat patiënten door het optreden van de bijwerkingen contact hebben gehad met hun zorgverlener. Van de respondenten gaf 79% (n=826) aan naar de huisarts te zijn gegaan, 55% (n=397) naar de specialist, 58% (n=407) naar de apotheek en 30% (n=160) naar de fysiotherapeut. 85% (n=920) heeft vaker schildklierhormoonwaarden laten bepalen dan normaal. Voor de consultaties van verschillende zorgverleners naar aanleiding van de bijwerkingen, zie figuren 2, 3, 4, 5 en 6.

"Internist nam de klachten serieus en stuurde me direct door naar een cardioloog."

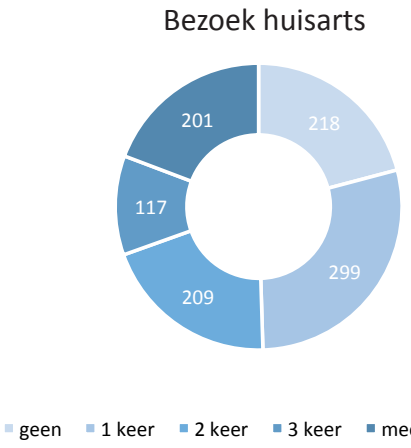
De helft van de respondenten (50%; n=501) gaf aan dat zij hun klachten goed met de arts hebben kunnen bespreken. Bij de respondenten die hun klachten hebben besproken met de apotheker, gaf 24% (n=162) aan dit goed te kunnen bespreken.

"Mijn huisarts was erg begripvol en volledig op de hoogte van de Thyrax-problematiek. Ik voel mij daar erg door gesteund."

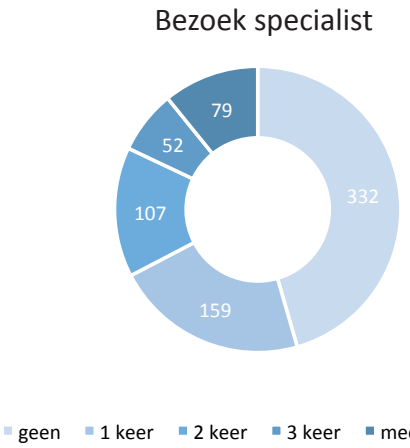
"Mijn arts was niet op de hoogte van de vele klachten van de verpakking wijziging."

Schildklierhormoonwaarden

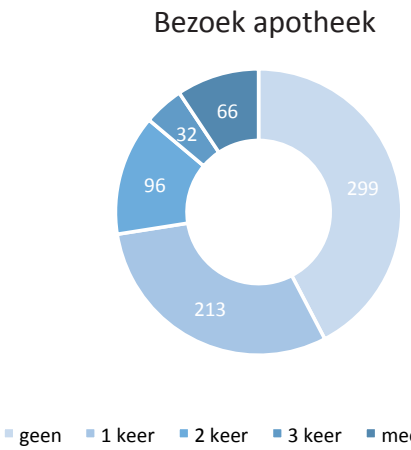
De aard van de klachten wordt mede bepaald door de hoogte van het vrij T4 (fT4). Bij slechts een klein deel van de meldingen is ook de uitslag van de bepaling van de schildklierhormoonwaarden bekend, dan wel doorgegeven. Van 30 patiënten is bekend dat de bloedspiegels van het vrij T4 zijn verlaagd. De meest gemelde klachten bij deze groep waren hartkloppingen, vermoeidheid, spierpijn, hoofdpijn, slapeloosheid en zweten. Van 41 patiënten is bekend dat de bloedspiegels van het vrij T4 zijn verhoogd na optreden van de bijwerking. De meest gemelde klachten bij deze groep waren vermoeidheid, palpitaties, hoofdpijn, spierpijn, zweten en concentratieverlies.



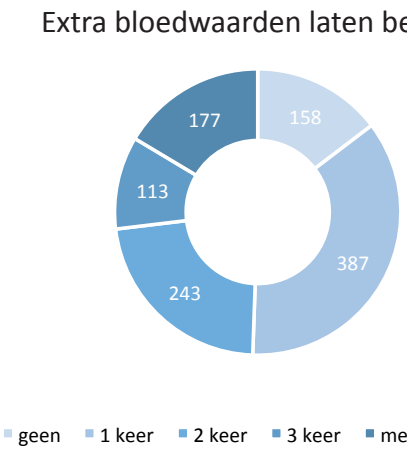
Figuur 2. Aantal respondenten dat aangaf of zij wel of niet een bezoek aan de huisarts bracht (n=1044).



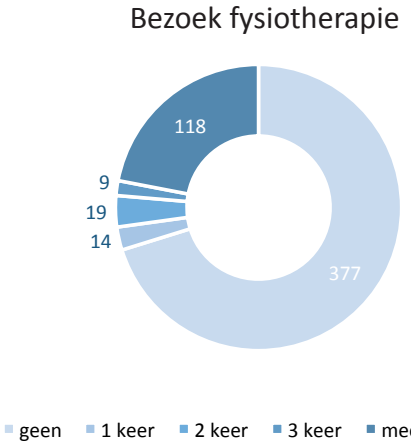
Figuur 3. Aantal respondenten dat aangaf of zij wel of niet een bezoek aan de specialist bracht (n=729).



Figuur 4. Aantal respondenten dat aangaf of zij wel of niet een bezoek aan de apotheek bracht (n=706).



Figuur 5. Aantal respondenten dat aangaf of zij wel of niet extra bloed heeft laten prikken om de schildklierhormoonwaarden te bepalen (n=1078).



Figuur 6. Aantal respondenten dat aangaf of zij wel of niet een bezoek aan de fysiotherapeut bracht (n=537).

De opgetreden bijwerkingen zouden bij een deel van de patiënten verklaard kunnen worden door verhoogde bloedspiegels van het vrij T4. Maar deze gegevens zijn te beperkt, en het beeld te diffuus om hieruit conclusies te kunnen trekken.

Aanpassing gebruik Thyrax®

Van de respondenten geeft 55% (n=650) aan dat de dosering van Thyrax® is aangepast. Daarvan geven 117 respondenten aan dit zelfstandig te hebben gedaan en 502 respondenten in overleg met een zorgverlener. Van de 650 respondenten waarbij een aanpassing van het gebruik heeft plaatsgevonden zien we een tendens voor een dosisverlaging. Bij 66% (n=428) van deze respondenten is de dosering verlaagd, dit komt overeen met 36% van het totale aantal respondenten (zie Tabel 2). Deze dosisverlaging past bij de hypothese dat een hogere concentratie actieve levothyroxine door betere stabiliteit in de stripverpakking zorgt voor de klachten.

"We zijn er nog mee bezig een goede dosering te vinden het lijkt wel of dit lastiger is als anders."

"Weer in potje gedaan en beetje van de Thyrax afgeschrapt om de hoeveelheid iets te verminderen."

Aanpassing gebruik Thyrax®*	Aantal *(% van totaal aantal patiënten)*	Hersteld *aantal (%)*
Geen aanpassing in gebruik	535 (45)	51 (10)
Dosering verlaagd	428 (36)	80 (19)
Dosering verhoogd	148 (12)	24 (16)
Gestopt en overgestapt op ander merk	21 (2)	5 (13)
Helemaal gestopt met schildklierhormonen	78 (7)	10 (24)

Tabel 2: Aanpassing gebruik Thyrax®. (Respondenten konden meerdere antwoorden geven wanneer zij bijvoorbeeld eerst een dosisverlaging kregen en daarna zijn overgegaan op een ander geneesmiddel.) (n=1185 respondenten; n=1210 antwoorden).

Herstel en duur van de klachten

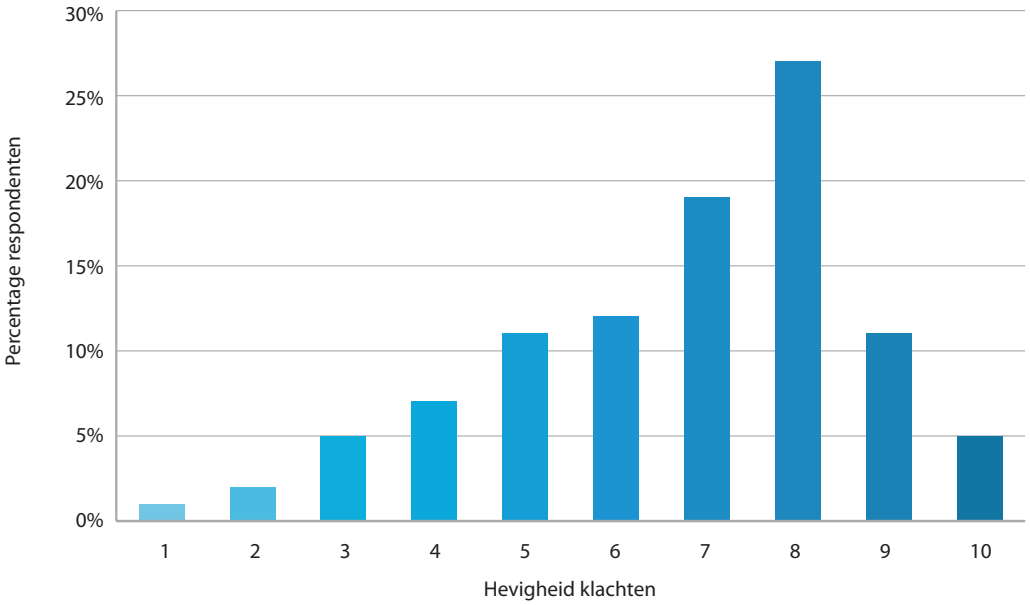
In totaal is 16% (n=184) van de respondenten hersteld en 84% (n=1001) niet hersteld van de klachten op het moment van invullen van de enquête.
Bij de respondenten die hebben aangegeven dat de klachten zijn hersteld, is nagevraagd hoe lang zij last hadden van de klachten. Bij 7% (n=13) van de respondenten duurden de klachten minder dan 1 week, bij 20% (n=36) 1 week tot 1 maand, bij 29% (n=53) 1 tot 3 maanden, bij 27% (50) 3 tot 6 maanden en bij 17% (n=31) langer dan 6 maanden.

"(…) zit al vanaf november in de ziektewet tot op heden en gaat nog steeds niet goed (…)."

"Ben er 4 maanden mee ziek thuis geweest (…)."

Kwaliteit van leven

In de enquête is de invloed van de bijwerkingen op de kwaliteit van leven van de patiënt nagevraagd. Hiervoor is de COOP/WONCA vragenlijst gebruikt [13]. Deze vragenlijst onderzoekt vijf aspecten van de kwaliteit van leven (lichamelijke fitheid, gemoedstoestand, dagelijkse bezigheden, sociale activiteiten, algehele gezondheid). In de oorspronkelijke set is een zesde item opgenomen betreft de verandering van de aandoening over de afgelopen twee weken. Gezien de veelal grote verschillen tussen het moment van omzetting en melden van de bijwerking is dit item niet voorgelegd aan de patiënten.
In deze studie is de COOP/WONCA lijst gebruikt om de patiënten te vragen hoe zij hun eigen kwaliteit van leven interpreteren, op een schaal van 1 (geen invloed) tot 5 (veel invloed), voordat de verpakking van Thyrax® is gewijzigd en nadat zij klachten hebben ervaren na de wijziging van de verpakking van Thyrax®. De bijwerkingen hebben een negatieve invloed gehad op de kwaliteit van leven van de patiënt. Op bovengenoemde aspecten werd een gemiddelde achteruitgang gemeld van 0,82 voor lichamelijke fitheid; 1,25 voor gemoedstoestand; 1,36 voor dagelijkse bezigheden; 1,27 voor sociale activiteiten en 1,25 punten voor algehele gezondheid.
Tevens is aan de patiënt gevraagd de hevigheid van de klachten aan te geven op een schaal van 1 (niet hevig) tot 10 (heel hevig). Gemiddeld werd de hevigheid met een 6,7 beoordeeld, de meest aangegeven score (modus) was een 8.



Figuur 7: Hevigheid van de klachten op een schaal van 1 (niet hevig) tot 10 (heel hevig) zoals aangegeven door de respondenten.

"Heb de afgelopen week mijn werk aan anderen moeten overdragen. Dat is in 25 jaar nog nooit eerder gebeurd."

"Inmiddels 6 weken thuis, (…) sinds februari door de pijn en vermoeidheid dus niet meer in staat om te werken."

4 Beschouwing

Sinds de wijziging van de verpakking van Thyrax® ontving Bijwerkingencentrum Lareb hierover meer dan 1800 meldingen. Media-aandacht in februari 2015 is mede verantwoordelijk voor het grote aantal meldingen, met name omdat het ertoe leidde dat veel patiënten hun klachten gingen relateren aan de verpakkingswijziging.

Weinig patiënten waren vooraf op de hoogte van de verpakkingswijziging, terwijl MSD voor het introduceren van de nieuwe verpakking wel een patiëntenkaart heeft ontworpen. Ook werd in december 2013 op de website van de Schildklierorganisatie Nederland (SON) in een blog aandacht besteed aan de aanstaande verpakkingswijziging [14]. Slechts een klein deel maakte zich zorgen over de verpakkingswijziging. Het betrof immers alleen een andere verpakking waarbij de samenstelling van het geneesmiddel hetzelfde was gebleven.

Uit de meldingen en de enquête kan geconcludeerd worden dat er na de verpakkingswijziging bij patiënten 'ontregeling' is opgetreden. De 'ontregeling' wijst vaak in de richting van een te snel werkende schildklier, maar soms juist een te langzaam werkende. Bij andere patiënten is het beeld diffuser. De fabrikant, Aspen Pharma Trading Limited, is op verzoek van het CBG momenteel bezig met een stabiliteitsonderzoek. Uitkomsten van dit onderzoek zullen hopelijk meer helderheid geven over de oorzaak van het ontstaan van de klachten.

Door de klachten hebben veel melders de huisarts, specialist, apotheker of fysiotherapeut bezocht. Ook heeft een groot deel vaker dan normaal schildklierhormoonwaarden laten bepalen. Helaas zijn er relatief weinig uitslagen hiervan bekend bij de melders, en geven ze een te diffuus beeld om daar conclusies uit te kunnen trekken. Meer zeggend is dat de klachten bij ongeveer de helft van de patiënten hebben geleid tot aanpassing van het gebruik van Thyrax®. Ruim een derde (36%) gaf aan dat de dosering is verlaagd en 12% gaf aan dat dat de dosering is verhoogd. Slechts een klein deel gaf aan te zijn hersteld van de klachten op moment van invullen van de enquête. De klachten hebben een negatieve invloed gehad op de kwaliteit van leven van de patiënten.

Meldingen van patiënten hebben een cruciale rol gespeeld bij het herkennen en erkennen van de problemen na de verpakkingswijziging. Ook waren ze erg bereid extra informatie te geven wat leidde tot een respons van 73% op de vervolg-enquête. Deze ervaring bevestigt het grote belang en de waarde van meldingen van patiënten.

Referenties

1. Aspen Pharma Trading ltd. DHPC: Toename van het aantal meldingen van bijwerkingen die indicatief zijn voor hyperthyreoïdie voor levothyroxine, Thyrax® Duotab® tabletten in Nederland na de verandering van de verpakking van glazen flessen in aluminium doordrukverpakkingen. (version date: 12-11-2014, access date: 16-6-2015) http://www.cbg-meb.nl/binaries/college-ter-beoordeling-van-geneesmiddelen/documenten/brieven/2014/11/12/dhpc-thyrax/141112-DHPC-Thyrax.pdf

2. NHG-standaard Schildklieraandoeningen. (version date: 2013, access date: 16-6-2015) https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-schildklieraandoeningen#Achtergronden

3. Officiële bijsluiter Thyrax® (levothryoxine). (version date: 1-12-2014, access date: 16-6-2015) http://db.cbg-meb.nl/Bijsluiters/h08389.pdf

4. Aantal gebruikers 2010-2014 voor ATC-subgroep H03AA: Schildklierhormonen. (version date: 2015, access date: 16-6-2015) https://www.gipdatabank.nl/databank.asp

5. Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Overview of reports of adverse drug reactions associated with changes of the package of Thyrax® (levothyroxine) from a bottle to a blister. (version date: 1-11-2015, access date: 16-6-2015) http://www.lareb.nl/Signalen/KWB_2014_4_Thyrax_bottle_2

6. Openbaar verslag van de 819e vergadering van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. (version date: 27-11-2014, access date: 16-6-2015) http://www.cbg-meb.nl/binaries/college-ter-beoordeling-van-geneesmiddelen/documenten/vergaderstukken/2014/11/12/collegevergadering-818-verslag/141127-collegevergadering-819-verslag.pdf

7. Informatiebrief: Wees alert op bijwerkingen bij gebruik van Thyrax duetab in doordrukstrips. (version date: 11-2-2015, access date: 16-6-2015) http://www.cbg-meb.nl/binaries/college-ter-beoordeling-van-geneesmiddelen/documenten/brieven/2015/02/11/thyrax-informatiebrief/150211thyraxinformatiebrief.pdf

8. Zelfde pil, ander doosje, meer bijwerkingen. De Telegraaf. 2015 Feb 13 http://www.telegraaf.nl/gezondheid/23681550/__Zelfde_pil__meer_bijwerkingen__.html

9. Thyrax-gebruiker snakt naar erkenning. De Telegraaf. 2015 Feb 16 http://www.telegraaf.nl/gezondheid/23690100/__Thyrax-gebruiker_snakt_naar_erkenning__.html

10. Ziek van pil in strip. De Telegraaf. 2015 Feb 15 http://www.telegraaf.nl/gezondheid/23686277/__Ziek_van_pil_in_strip__.html

11. AvroTros. RADAR: Bijwerkingen schildkliermedicijn thyrax. (version date: 16-2-2015, access date: 16-6-2015) http://www.radartv.nl/uitzending/archief/detail/aflevering/16-02-2015/bijwerkingen-schildkliermedicijn-thyrax/

12. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). European Medicines Agency (EMA). 2015

13. Measuring functional status with the COOP/WONCA Charts. van Weel C, König-Zahn C, Touw-Otten FWMM, van Duin NP, and Meyboom-de Jong B. 2012

14. Schildklier Organisatie Nederland. Bruine Thyraxflesjes verdwijnen. (version date: 9-12-2013, access date: 26-6-2015) https://www.schildklier.nl/blogs/entry/bruine-thyrax-flesjes-verdwijnen

bijwerkingen centrumlareb

Goudsbloemvallei 7

5237 MH 's-Hertogenbosch

Tel. 073 646 97 00

Fax 073 642 61 36

info@lareb.nl

www.lareb.nl