

## **Bijlage II**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen**

## Wetenschappelijke conclusies

### Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van thiocolchicoside bevattende geneesmiddelen voor systemisch gebruik (zie bijlage I)

Thiocolchicoside (TCC) is een semisynthetisch zwavelhoudend colchicosidederivaat met een spierontspannende farmacologische werking. Spierontspanners vormen een van de vele behandelingen die thans worden toegepast bij de bestrijding van niet-specifieke lage rugpijn. TCC is geïndiceerd voor de behandeling van pijnlijke spiercontracturen in verschillende situaties. TCC bevattende geneesmiddelen worden algemeen gebruikt door voorschrijvers in de betrokken lidstaten (zie bijlage I) en de voordelen ervan worden erkend in de klinische praktijk.

Nadat een fase I klinische proef met TCC door een onderneming was stopgezet op grond van nieuwe, niet-klinische bevindingen, verzocht het Italiaanse geneesmiddelenbureau (AIFA) een van de houders van een vergunning voor het in de handel brengen van TCC om het genotoxisch potentieel van TCC en in het bijzonder de metabolieten ervan nader te onderzoeken; de houder van de handelsvergunning werd verzocht preklinische in-vivo- en in-vitro-onderzoeken uit te voeren naar de mogelijke genotoxiciteit van de metabolieten van TCC. De resultaten van onderzoeken naar een van de metabolieten (metaboliet SL59.0955, M2) gaven aanleiding tot bezorgdheid: nieuwe gegevens over het aneugenisch effect van de TCC-metaboliet M2 op basis van de ingediende preklinische onderzoeken wezen op een mogelijk genotoxisch potentieel.

Met het oog op het bovenstaande verzocht Italië het CHMP op 15 februari 2013 krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG om de bovengenoemde punten van zorg aangaande aneuploidie en de invloed ervan op de baten/risicoverhouding voor TCC bevattende geneesmiddelen voor systemisch gebruik te beoordelen. Het CHMP werd om een advies gevraagd over de vraag of de indicatie van TCC bevattende geneesmiddelen moest worden beperkt en/of of andere regelgevende maatregelen geboden waren. Op 21 februari 2013 leidde het CHMP een verwijzingsprocedure in voor TCC bevattende geneesmiddelen.

Aneuploidie (variatie in het aantal chromosomen en verlies van heterozygositeit) wordt in somatische cellen beschouwd als potentiële risicofactor voor kanker en in geslachtscellen als potentiële risicofactor voor teratogeniteit, embryotoxiciteit/miskraam en verminderde mannelijke fertiliteit<sup>1</sup>. Voor de beoordeling van dit risico verstrekten de houders van de handelsvergunningen een analyse van dit genotoxische potentieel voor elke systemische toedieningsweg, samen met een analyse van mogelijke risicofactoren, waaronder relevante criteria zoals dosering en behandelingsduur. Het CHMP heeft alle beschikbare gegevens uit preklinische en klinische onderzoeken, literatuur en ervaring na het in de handel brengen over aneuploidie voor TCC bevattende geneesmiddelen voor systemisch gebruik bestudeerd. Hieronder wordt een samenvatting gegeven van de relevante gegevens.

### Preklinische onderzoeken

De preklinische ontwikkeling van TCC heeft voornamelijk in de jaren 1980 plaatsgevonden en werd in de jaren 1990 aangevuld om te voldoen aan de Europese richtsnoeren voor niet-klinische documentatie voor gemengde vergunningaanvragen (CPMP/SWP/799/95) en om een toen ontdekte nieuwe werkzame metaboliet, SL18.0740 (M1), te onderzoeken. In 2001<sup>2</sup> en 2003<sup>3</sup> werden nadere veiligheidsbeoordelingen uitgebracht met betrekking tot het genotoxisch potentieel.

Na de stopzetting van bovengenoemde fase I klinische proef met TCC werd het genotoxisch potentieel van de metaboliet aglycon SL59.0955 (M2) nader onderzocht. In 2011 en 2012 werden nieuwe onderzoeken verricht naar de genotoxiciteit van de oorspronkelijke verbinding (TCC), de voornaamste circulerende metaboliet ervan SL18.0740 en de metaboliet aglycon SL59.0955.

### Gegevens over de genotoxiciteit van TCC en de voornaamste circulerende metaboliet ervan SL18.0740 (M1)

Er werden uiteenlopende genotoxicologische onderzoeken gedaan naar TCC en de voornaamste gevonden metaboliet 3-O-geglucuronideerd aglycon (SL18.0740), de werkzame metaboliet.

Geconcludeerd werd dat het mutagene (genmutaties) of clastogene (structurele chromosoomafwijkingen) potentieel van M1 (SL18.0740) nihil is, maar dat M1 wel aneuploidie (numerieke chromosoomafwijkingen) kan veroorzaken. In een follow-uponderzoek (een in-

<sup>1</sup> Parry 2000 & 2002; Kirsch-Volders 2002.

<sup>2</sup> Kirkland DJ Et al. 2001.

<sup>3</sup> Gouy D., 2003.

vivomiconucleustest) werd evenwel een dosis zonder effect van 39,6 mg/kg vastgesteld. Dit ging gepaard met een plasma-AUC voor M1 van 4 073 ng.h/ml, wat twintigmaal hoger is dan de blootstelling aan M1 die werd waargenomen in het menselijk lichaam na een tweemaal daagse orale dosis van 8 mg TCC (175 ng.h/ml na 30 minuten).

Op basis van bovengenoemde beschikbare gegevens achtte het CHMP de veiligheidsmarges en de baten/risicoverhouding voor TCC en SL18.0740 (M1) dan ook aanvaardbaar.

#### Gegevens over de genotoxiciteit van de aglyconmetaboliet SL59.0955 (M2)

Aangezien er met de aglyconmetaboliet SL59.0955 (M2) nog geen eerdere relevante toxicologische onderzoeken waren gedaan, werden er aanvullende onderzoeken (tests op chromosoomafwijkingen) uitgevoerd naar het genotoxiciteitsprofiel van deze metaboliet en de mate waarin het aneuploidie kan veroorzaken, zowel niet-klinisch in vitro (tot 600 µg/ml) als in vivo (tot 150 mg/kg):

- een in-vivomiconucleustest in een primaire cultuur van humane lymfocyten met de metaboliet aglycon (SL59.0955) met centromeerkleuring (Whitwell J., 2012);
- een in-vivomiconucleustest in rattenbeenmerg na orale toediening van de metaboliet aglycon (SL59.0955) bij ratten met centromeerkleuring en met een volledige beoordeling van de blootstelling aan SL59.0955 en de metaboliet 3-O-geglucuronideerde aglycon (SL18.0740) voor een betere beoordeling van de blootstellingsdrempel (Wase K., oktober 2012).

De *in-vivomiconucleustest in humane lymfocyten* wees uit dat M2 in alle behandelingsomstandigheden de vorming van micronuclei veroorzaakte in gekweekte humane perifere lymfocyten. Vervolgens werd aan de hand van een mechanistische analyse door middel van fluorescentie in situ hybridisatie (FISH) met pancentromerische DNA-probes aangetoond dat de micronuclei onder alle behandelingsomstandigheden voornamelijk werden gegenereerd via een aneugenisch (numerieke chromosoomafwijking) mechanisme; centromeerkleuring leverde een duidelijke bevestiging van aneuploidie.

Onder de testomstandigheden werd eveneens gekeken naar de NOAEL (No Observed Adverse Effect Level – concentratie waarbij geen schadelijk effect werd vastgesteld) en de LOAEL (lowest-observed-adverse-effect level – laagste concentratie waarbij een schadelijk effect werd vastgesteld), maar hoewel werd erkend dat non-disjunctie van chromosomen (CND) het meest geschikte eindpunt is voor het onderzoeken van effecten bij lage doses van toxines die de spoelvorming beïnvloeden, was het niet mogelijk conclusies te trekken over drempeldoses voor het veroorzaken van aneuploidie.

De *in-vivomiconucleustest in rattenbeenmerg*, na eenmaal daagse orale toediening van M2 op twee opeenvolgende dagen in doses van 25, 50, 70, 100 of 150 mg/kg/d, was bij mannetjes negatief, terwijl bij vrouwtjes een positieve respons werd waargenomen bij doses van 25, 50, 70 en 100 mg/kg/d op basis van groepsgemiddelden en individuele gegevens. Van genotoxische mechanismen, zoals aneuploidie, waarbij celdeling en andere targets dan DNA betrokken zijn, is bekend dat ze optreden vanaf een bepaalde blootstellingsdrempel. In vrouwtjesratten werd evenwel geen NOAEL gevonden voor aneugenische effecten (LOEL = 25 mg/kg) en er werd geen duidelijk dosisgerelateerd effect waargenomen, omdat slechts kleine verschillen in blootstelling ( $AUC_{0-24}$  en  $C_{max}$ ) met 3-demethylthiocolchicine (SL59.0955) werden waargenomen tussen de verschillende doses bij mannetjes en vrouwtjes. Bovendien lieten mannetjes en vrouwtjes slechts een gering verschil in blootstelling tussen de seksen zien. Er werd daarom geen veiligheidsmarge berekend. Het aneugenische effect werd waargenomen bij een LOEL die overeenkomt met slechts 1,6 x humane  $C_{max}$  en 4,1 x AUC (8 mg tweemaal daags oraal).

Na parenteraal gebruik is de plasmaconcentratie van M2 naar verwachting veel lager, omdat de omzetting van M2 na orale toediening voornamelijk optreedt door het darmmetabolisme. Het is echter onbekend of de blootstelling aan M2 onder een drempelwaarde voor aneugeniciteit zou liggen (met een voldoende veiligheidsmarge), aangezien M2 in de beschikbare klinische kinetische onderzoeken niet is geanalyseerd.

Samenvattend lieten de resultaten van de bovenstaande preklinische onderzoeken zien dat M2 (SL59.0955) zowel in vitro als in vivo de vorming van micronuclei veroorzaakte, die onder alle behandelingsomstandigheden via een overwegend aneugenisch mechanisme werden gegenereerd. In de beide preklinische onderzoeken die werden uitgevoerd, in vitro en in vivo, werden de bevindingen (verhoging van de incidentie van cellen met micronuclei) waargenomen bij concentraties/blootstellingen die dicht bij de in mensen bij therapeutische doses gemeten blootstellingen liggen. Het CHMP was derhalve van mening dat op grond van de beschikbare

gegevens kan worden bevestigd dat sprake is van een duidelijk aneugenisch effect van de TCC-metaboliet M2 bij concentraties van viermaal de menselijke blootstelling in plasma na orale toediening van 8 mg TCC tweemaal daags (de aanbevolen dosis) en beginnend vanaf een dosis van 25 mg/kg. Op basis van de ingediende gegevens kon geen NOAEL worden vastgesteld voor aneuploidie, zodat een potentieel risico voor de mens niet is uitgesloten.

### **Klinische veiligheid**

De houders van de handelsvergunningen dienden klinische proeven en spontane meldingen na het in de handel brengen in.

#### Klinische onderzoeken

Bij de bestudering van klinische proeven en literatuur werden geen gevallen van kanker, aangeboren afwijkingen en verminderde mannelijke fertiliteit aangetroffen,

#### Ervaring na het in de handel brengen

Spontane gemelde gevallen na het in de handel brengen werden verzameld op basis van meldingen in de wereldwijde geneesmiddelenbewakingsdatabanken van twee houders van een handelsvergunning (einddata respectievelijk 15 februari 2013 en 29 april 2013).

In de eerste databank waren 11 gevallen gemeld die secundair waren aan blootstelling tijdens de zwangerschap:

- zes gevallen van aangeboren afwijkingen (te weten één geval van meervoudige deformaties met abortus tot gevolg, één longhypoplasie, één palatoschisis, één spina bifida, één syndroom van Poland, één persisterende ductus arteriosus),
- vier gevallen van miskraam,
- één geval van dreigende vroeggeboorte.

In rapporten over individuele gevallen van 2004 tot 29 april 2013 in de tweede databank werden 23 gevallen gemeld die secundair waren aan blootstelling tijdens de zwangerschap en/of blootstelling in utero:

- twintig gevallen als gevolg van blootstelling tijdens de embryonale periode, waarvan:
  - twee gevallen van teratogene effecten (deformaties) samenhangend met blootstelling in de vroege zwangerschap (het eerste kwartaal is de periode waarin het risico het grootst is),
  - vier gevallen die leidden tot afbreken van de zwangerschap (drie miskramen en één abortus provocatus zonder medische noodzaak),
  - vijf gevallen met een gunstige ontwikkeling (geen effect op de pasgeborene),
  - negen gevallen met een onbekende ontwikkeling van de zwangerschap wegens gebrek aan documentatie.
- één geval als gevolg van blootstelling tijdens de foetale periode (te weten één geval van foetoxische effecten die leidden tot een foetaal of neonataal effect op de groei, of histologische of functionele rijping van aangelegde organen (de periode waarin het risico het grootst is begint in het tweede kwartaal van de zwangerschap),
- en twee gevallen met een onbekende blootstellingsperiode:
  - één geval van teratogene effecten (deformaties) in verband met blootstelling in de vroege zwangerschap,
  - één geval met een onbekende ontwikkeling van de zwangerschap wegens gebrek aan documentatie.

Er waren geen gevallen geregistreerd van neonatale effecten in verband met blootstelling tijdens de late zwangerschap of bij de bevalling.

Het CHMP is van oordeel dat op grond van het klinische bewijs in de door de houders van de handelsvergunningen gemelde gevallen met betrekking tot de gevolgen van aneuploidie bij mensen geen definitieve conclusies kunnen worden getrokken. Aneuploidie is een gangbaar kenmerk van kankercellen. Er is evenwel nog geen consensus over de vraag of aneuploidie een mede-oorzaak is of slechts een gevolg van neoplastische transformatie. Bovendien kan het gebrek aan bewijs voor de correlatie tussen het gebruik van TCC en kanker te wijten zijn aan de moeilijkheid om een causaal verband aan te tonen tussen het geneesmiddel en het effect, dat pas jaren na inname kan optreden. In de meeste gevallen is de behandeling voor kortdurend gebruik en gaat deze voor zowel artsen als patiënten niet gepaard met de perceptie van een verhoogd kankerrisico, zodat een causaal verband tussen het optreden van kanker en de behandeling moeilijk valt aan te tonen.

Het CHMP merkte bovendien op dat het beperkte aantal gevallen van deformaties/embryofoetale toxiciteiten toe te schrijven kan zijn aan het feit dat het geneesmiddel in de meeste lidstaten gecontra-indiceerd is tijdens de zwangerschap.

Rekening houdend met alle gegevens was het CHMP van oordeel dat een causaal verband niet kan worden uitgesloten en dat aneuploidie op theoretische gronden als een risicofactor voor kanker moet worden beschouwd.

Het CHMP was daarom van mening dat risicobeperkende maatregelen genomen moeten worden om rekening te houden met de risico's van teratogeniciteit, embryotoxiciteit/miskramen, verminderde mannelijke fertiliteit en kanker.

- Ten eerste was het CHMP van oordeel dat, omdat is aangetoond dat TCC-metaboliet M2 aneugenisch is bij blootstellingsniveaus die dicht bij de menselijke therapeutische blootstelling liggen, de dosering beperkt moet blijven (tot tweemaal daags 8 mg oraal en tweemaal daags 4 mg intramusculair) en langdurig gebruik vermeden moet worden. Wat dat betreft was het CHMP van mening dat de indicatie "*Ziekte van Parkinson en parkinsonisme door medicatie, in het bijzonder het neurodyslectisch syndroom*" verwijderd moet worden omdat dit een indicatie is voor chronisch gebruik. Het CHMP was bovendien van oordeel dat het gebruik van TCC tijdens de puberteit (12 tot 16-18 jaar) vermeden moet worden wegens een potentieel risico voor de fertiliteit. Het gebruik van het geneesmiddel moet derhalve beperkt worden tot acute aandoeningen bij patiënten ouder dan 16 jaar; dienovereenkomstig werd een bijgewerkte samenvatting van de productkenmerken met beperkingen aan het gebruik en behandelingsduur goedgekeurd. Op basis van algemeen gebruik in acute situaties werden verdere aanbevelingen voor de dosering opgenomen, zoals beperking van de behandelingsduur tot 7 dagen bij orale toediening en 5 dagen bij intramusculaire toediening. Ten slotte werd, met het oog op de eliminatiehalfwaardetijd van de metaboliet M2, om een tussentijd van 12 uur tussen twee opeenvolgende toedieningen verzocht. De betreffende rubrieken van de productinformatie werden dienovereenkomstig bijgewerkt. Voorts was het CHMP van mening dat de verpakkingsgrootte moet worden beperkt overeenkomstig het nieuw aanbevolen schema van behandelingsdagen (tot 30 tabletten of capsules/4 mg verpakking, tot 14 tabletten of capsules/8 mg verpakking en tot 10 injectieflacons/ampullen).
- Teratogeniciteit wordt aangemerkt als een belangrijk vastgesteld risico. Ten aanzien van het risico van teratogeniciteit en embryotoxiciteit/miskramen besloot het CHMP tot contra-indicatie van TCC tijdens de gehele zwangerschapsperiode, tijdens de borstvoeding, en bij vruchtbare vrouwen die geen contraceptie gebruiken. Daarnaast werden wijzigingen in de rubrieken van de productinformatie met waarschuwingen en over zwangerschap en borstvoeding goedgekeurd.
- Carcinogeniciteit en verminderde fertiliteit worden aangemerkt als belangrijke potentiële risico's. Wat het risico van infertiliteit bij de man betreft: er is een bekend verband tussen verhoogde aneuploidie van zaadcelchromosomen en mannelijke infertiliteit. Het potentiële risico van foetale afwijkingen als gevolg van verhoogde sperma-aneuploidie werd evenwel zorgwekkender geacht dan de mannelijke infertiliteit op zich. Gegeven de behandelingsomstandigheden met TCC (kortdurend gebruik, potentieel aneugenisch bij maximale doses) zullen de effecten op de mannelijke fertiliteit gering zijn en is een snel herstel tot het normale niveau te verwachten. Een wijziging van de productinformatie ten aanzien van dit punt van zorg werd goedgekeurd.
- Ten slotte is het bewijs voor carcinogeniciteit van aneugenen beperkt. Een significant verhoogd kankerrisico zou over het algemeen afhankelijk zijn van een langdurige/chronische blootstelling aan/dosering van het aneugeen. Carcinogeniciteit is een belangrijk potentieel risico. De voorgestelde risicobeperkende maatregelen ten aanzien hiervan (indicatie beperkt tot acute aandoeningen, behandelingsduur beperkt tot zeven opeenvolgende dagen, vermindering van langdurig gebruik) werden door het CHMP afdoende geacht.

Het CHMP was van oordeel dat er een brief naar behandelaars en apothekers (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) nodig was om informatie te verstrekken over de uitkomst van deze herziening, waaronder de bijgewerkte indicatie en het klinisch gebruik voor deze geneesmiddelen (kortdurend) en om te wijzen op het risico van genotoxiciteit. Er zal een risicobeheerplan (RMP, Risk Management Plan) worden ingediend bij de nationale bevoegde instanties overeenkomstig de afgesproken termijnen en er zullen elke drie jaar periodieke

veiligheidsupdates (PSUR's, Periodic Safety Update Reports) worden ingediend. Bovendien heeft het CHMP de PSUR-frequentie voor TCC bevattende geneesmiddelen voor systemisch gebruik herzien en verzocht om een driejaarlijkse indiening van PSUR's (in plaats van elke 13 jaar zoals momenteel wordt aanbevolen). Er moet voortdurend worden toegezien op veiligheidssignalen in verband met aneuploidie (d.w.z. teratogeniciteit, embryofetale toxiciteit/miskraam, verminderde mannelijke fertiliteit en kanker) en zwangerschappen moeten worden gemeld om gestructureerde gegevens te verzamelen over onbedoelde blootstelling aan het geneesmiddel. In het RMP moet een model van bovengenoemd meldingsformulier voor zwangerschappen worden opgenomen en in de PSUR's moet een rapport over deze verzamelde gegevens worden ingediend.

Bovendien verzocht het CHMP om uitvoering van een onderzoek naar geneesmiddelgebruik (DUS, drug utilisation study) om een beter inzicht te krijgen in de voorschrijfpraktijk voor deze geneesmiddelen tijdens typisch klinisch gebruik in representatieve groepen voorschrijvers en om de hoofdredenen voor het voorschrijven ervan te evalueren. Dit DUS moet een periode van drie jaar bestrijken. Het onderzoeksprotocol moet worden opgenomen in het RMP.

Tot slot zal via het RMP ook voorlichtingsmateriaal voor voorschrijvers en patiënten aan de nationale bevoegde instanties worden voorgelegd waarin wordt gewezen op de risico's en waarschuwingen met betrekking tot genotoxische reacties.

### **Baten/risicoverhouding**

Het bovenstaande in aanmerking nemende concludeerde het CHMP dat de baten/risicoverhouding van TCC bevattende geneesmiddelen geïndiceerd als adjuvante behandeling voor pijnlijke spiercontracturen bij acute spinale pathologie bij volwassenen en adolescenten vanaf 16 jaar gunstig blijft op voorwaarde van de goedgekeurde beperkingen, waarschuwingen, andere wijzigingen van de productinformatie, aanvullende maatregelen ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking en risicobeperkende maatregelen.

## Redenen voor handhaving van de vergunningen voor het in de handel brengen

Overwegende dat

- het Comité de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, voor thiocolchicoside bevattende geneesmiddelen voor systemisch gebruik in acht heeft genomen (zie bijlage I);
- het Comité alle beschikbare gegevens uit preklinische onderzoeken, klinische onderzoeken, farmaco-epidemiologische onderzoeken, gepubliceerde literatuur en ervaringen na het in de handel brengen over de veiligheid van thiocolchicoside bevattende geneesmiddelen voor systemisch gebruik heeft bestudeerd;
- het Comité van oordeel was dat thiocolchicoside bevattende geneesmiddelen voor systemisch gebruik een effectieve adjuvante behandeling voor pijnlijke spiercontracturen bij acute spinale pathologie blijven, maar dat, gezien de risico's, thiocolchicoside bevattende geneesmiddelen voor systemisch gebruik uitsluitend mogen worden toegediend aan patiënten vanaf 16 jaar bij acute aandoeningen, met een behandelingsduur die beperkt blijft tot 7 (oraal) en 5 (intramusculair) opeenvolgende dagen; dat het CHMP wat dat betreft van mening was dat de indicatie "*Ziekte van Parkinson en parkinsonisme door medicatie, in het bijzonder het neurodyslectisch syndroom*" verwijderd moet worden, omdat dit een chronische aandoening is die langdurige behandeling vereist; en dat de verpakkingsgrootte moet worden aangepast aan het nieuwe aanbevolen aantal behandelingsdagen;
- het Comité bovendien van oordeel was dat thiocolchicoside bevattende geneesmiddelen voor systemisch gebruik gecontra-indiceerd moesten worden gedurende de gehele zwangerschapsperiode, alsmede voor vruchtbare vrouwen die geen contraceptie gebruiken en tijdens de borstvoeding; en dat het CHMP daarnaast verdere wijzigingen in de productinformatie heeft aanbevolen, waaronder de informatie over fertiliteit;
- het CHMP voorts heeft besloten dat een RMP nodig was en dat driejaarlijkse PSUR's moeten worden ingediend door alle houders van de vergunningen voor het in de handel brengen van deze geneesmiddelen; en dat deze PSUR's een rapport moeten bevatten over een voortdurend toezicht op veiligheidssignalen in verband met aneuploidie en zwangerschap bij onbedoelde blootstelling aan het geneesmiddel;
- het Comité geconcludeerd heeft dat er verdere risicobeperkende maatregelen nodig zijn, zoals een onderzoek naar geneesmiddelengebruik om inzicht te krijgen in de voorschrijfpraktijk tijdens typisch klinisch gebruik en te ontwikkelen passend voorlichtingsmateriaal voor patiënten en voorschrijvers, die moeten worden opgenomen in het RMP,

heeft het CHMP geconcludeerd dat de baten/risicoverhouding van thiocolchicoside bevattende geneesmiddelen voor systemisch gebruik als adjuvante behandeling voor pijnlijke spiercontracturen bij acute spinale pathologie bij volwassenen en adolescenten vanaf 16 jaar gunstig blijft op voorwaarde van de goedgekeurde beperkingen, waarschuwingen, andere wijzigingen van de productinformatie, aanvullende maatregelen ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking en risicobeperkende maatregelen.