

## Leidraad voor type II variaties met herziening van de rubrieken 4.6, 5.3 en 6.6 van de SKP

### Inleiding

Gezien de vaak terugkerende opmerkingen van de afgelopen maanden betreffende aanvragen voor type II variaties met een herziening van de rubrieken 4.6 en 5.3 van de SKP, werd er beslist om meer gedetailleerde richtsnoeren ter beschikking te stellen voor de niet-klinische dossiervereisten en de formulering van de rubrieken 4.6, 5.3 en 6.6 van de SKP en de PIL (risicobeoordeling voor het milieu).

De toepassing van deze leidraad moet toekomstige vertragingen bij het verlenen van een goedkeuring voor type II variaties met betrekking tot de aanpassing van de hierboven genoemde rubrieken van de SKP voorkomen.

### Dossiervereisten

De *Mededeling aan aanvragers* Deel 2B stelt voor variatieaanvragen overeenkomstig Verordening 1084/2003/EG en Verordening 1085/2003/EG (uittreksel van de *Mededeling aan aanvragers* Deel 2B) het volgende:

Type II variatieaanvragen en de ondersteunende documentatie - in voorkomend geval - moeten als volgt worden gepresenteerd (niet-exhaustieve lijst afhankelijk van de scope van de variatie en ondersteunende data):

**Module 2:**

Zoals vermeld in de variatieverordening moet **elke type II variatie worden vergezeld van de relevante Overzichten/Samenvattingen updates of addenda** (ook als de variatie wordt ingediend op verzoek van de Bevoegde Instantie/CHMP). Expertgegevens en -handtekening moeten in module 1.4 worden verstrekt.

**Module 3, 4, 5:**

Ondersteunende gegevens moeten worden opgenomen in de modules 3, 4 en/of 5 waarnodig en volgens de EU-CTD-structuur.

...

Bijgevolg moet voor type II variaties met wijzigingen aan de niet-klinische gegevens van de SKP, een niet-klinisch overzicht volgens de verplichtingen van Bijlage I van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, worden ingediend in module 2 met ondersteunende gegevens opgenomen in Module 4.

Dit is vooral belangrijk wanneer:

- nieuwe niet-klinische gegevens worden ingevoerd
- niet-klinische gegevens worden opgenomen in rubriek 5.3, waar voordien enkel de vermelding "niet van toepassing" stond.

# SKP

## Rubriek 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Deze rubriek moet worden opgesteld volgens de aanbevelingen gemaakt in:

- de *EMA Guideline on Risk assessment of medicinal products on human reproduction and*



data to labelling

*lactation: from data to labeling* (EMA/CHMP/203927/2005; July 2008), en

- de herziene *Guideline on summary of product characteristics (SmPC)* (EU Deel 2C



SmPC Guideline

*Mededeling aan aanvragers*, september 2009).

De *Guideline on summary of product characteristics (SmPC)* (EU Deel 2C Mededeling aan aanvragers, september 2009) stelt meer bepaald het volgende (uittreksels uit het richtsnoer):

In geval van contra-indicatie moet dit vermeld worden in rubriek 4.3.

### **Vrouwen in de vruchtbare leeftijd / Contraceptie bij mannen en vrouwen**

**Indien nodig** moeten aanbevelingen worden geformuleerd over het gebruik van het geneesmiddel bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd, met inbegrip van de noodzaak van een zwangerschapstest of anticonceptie maatregelen. Wanneer patiënten of hun partners effectieve anticonceptie moeten gebruiken tijdens de behandeling of een bepaalde periode vóór het starten of na het beëindigen van de behandeling, moeten de beweegredenen hiervoor worden opgenomen in deze rubriek. **Als contraceptieve maatregelen worden aanbevolen, moet ook verwezen worden naar artikel 4.5 (en eventueel 4.4) in geval van wisselwerking met orale anticonceptiemiddelen.**

### **Zwangerschap**

In het algemeen moeten klinische en niet-klinische gegevens worden gevolgd door aanbevelingen.

**Met betrekking tot niet-klinische gegevens,**

- **enkel conclusies** van onderzoeken naar reproductietoxiciteit moeten in deze rubriek worden opgenomen. Verdere **details moeten worden verstrekt in rubriek 5.3.**

**Met betrekking tot klinische gegevens,**

- de rubriek moet, indien nodig, uitgebreide informatie bevatten over relevante bijwerkingen gerapporteerd bij het embryo, de foetus, pasgeborenen en zwangere vrouwen. De frequentie van dergelijke gebeurtenissen (bijvoorbeeld de frequentie van aangeboren afwijkingen) moet worden gepreciseerd indien beschikbaar.
- de rubriek moet de omvang van de ervaring bij de mens aangeven wanneer er geen bijwerkingen tijdens de zwangerschap werden gemeld.

**Met betrekking tot de aanbevelingen:**

- a) er moeten aanbevelingen worden gegeven over het gebruik van het geneesmiddel in de verschillende stadia van de zwangerschap, met inbegrip van de reden (en) voor deze aanbevelingen.
- b) indien nodig, moeten er aanbevelingen worden gegeven over de aanpak bij blootstelling tijdens de zwangerschap (met inbegrip van relevante specifieke controles zoals echografie, specifiek biologisch of klinisch toezicht op de foetus of de pasgeborene).

**In voorkomend geval kan een verwijzing gemaakt worden in de rubrieken 4.3, 4.4 en 4.8.**

Er dient ook gebruik te worden gemaakt van de voorbeeldformuleringen met betrekking tot zwangerschap, zoals opgenomen in *EMA Guideline on Risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labeling* (EMA/CHMP/203927/2005; July 2008). Voor voorbeelden in alle nationale talen, zie: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000267.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800b378b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000267.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800b378b)

Appendix I - Statements  
for use in Section 4.6  
'Pregnancy and lactation' of  
SmPC

EN = English GO 01/07/2008 04/11/2009

### Borstvoeding

Indien beschikbaar moeten **klinische gegevens** worden vermeld (blootgestelde zuigelingen via borstvoeding) als de conclusies van kinetische studies (plasmaconcentraties bij zuigelingen die borstvoeding kregen, overgang van de werkzame stof en/of zijn metaboliet(en) in de moedermelk...). Indien beschikbaar moet informatie over bijwerkingen bij zogende pasgeborenen worden opgenomen. **Conclusies uit niet-klinische studies** over de overgang van de werkzame stof en/of zijn metaboliet(en) in de moedermelk moeten enkel worden verstrekt wanneer geen gegevens bij de mens beschikbaar zijn.

Er moeten **aanbevelingen** worden verstrekt om de borstvoeding en/of de behandeling al dan niet stop te zetten in gevallen waar het aanbevolen is om de behandeling of borstvoeding stop te zetten, met vermelding van de reden hiervoor.

Er dient ook gebruik te worden gemaakt van de voorbeeldformuleringen met betrekking tot borstvoeding, zoals opgenomen in *EMA Guideline on Risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labeling* (EMA/CHMP/203927/2005; juli 2008). Voor voorbeelden in alle nationale talen, zie: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000267.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800b378b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000267.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800b378b)

Appendix I - Statements  
for use in Section 4.6  
'Pregnancy and lactation' of  
SmPC

EN = English GO 01/07/2008 04/11/2009

### Vruchtbaarheid

De belangrijkste informatie over de mogelijke effecten van het geneesmiddel op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid moeten worden opgenomen in rubriek 4.6. Deze rubriek moet de volgende elementen omvatten:

- Klinische gegevens** indien beschikbaar.
- Relevante **conclusies uit niet-klinische toxicologische studies**, indien beschikbaar. **Verdere details moeten worden opgenomen in rubriek 5.3.**
- Aanbevelingen** voor het gebruik van het geneesmiddel wanneer een zwangerschap gepland is en de vruchtbaarheid kan worden beïnvloed door de behandeling. **Verwijzingen kunnen worden toegevoegd aan rubriek 4.3** indien van toepassing. **Indien er geen gegevens omtrent de vruchtbaarheid zijn, moet dit duidelijk vermeld worden.**

## Rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Deze rubriek moet worden geformuleerd volgens de aanbevelingen van de herziene *Guideline on summary of product characteristics (SmPC)* (EU Deel 2C *Mededeling aan aanvragers*, september 2009).

De *Guideline on summary of product characteristics (SmPC)* (EU Deel 2C *Mededeling aan aanvragers*, september 2009) stelt meer bepaald het volgende (uittreksels uit het richtsnoer):

Er moet informatie worden gegeven over alle **bevindingen in de niet-klinische testen die van belang kunnen zijn voor de voorschrijver**, in het herkennen van het **veiligheidsprofiel van het geneesmiddel voor de toegelaten indicatie(s)**, en die nog niet zijn opgenomen in andere relevante rubrieken van de SKP.

Indien de resultaten van de niet-klinische studies niets toevoegen aan de informatie die nodig is door de voorschrijver, hoeven de resultaten (positief of negatief) niet herhaald te worden in de SKP.

Bevindingen van niet-klinische testen moeten kort worden beschreven met **kwalitatieve formuleringen**, zoals beschreven in het volgende voorbeeld:

- Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van**

veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

- Niet-klinische effecten werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze niet relevant zijn voor klinische doeleinden.
- Bijwerkingen die niet werden waargenomen in klinische onderzoeken maar wel bij dieren bij soortgelijke blootstellingsniveaus en die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden zijn de volgende: ... .

Gegevens uit niet-klinische studies die relevant zijn voor het gebruik bij pediatrische patiënten, waaronder studies bij jonge dieren en peri- of postnatale studies, moeten worden opgenomen met een bespreking van hun klinische relevantie; onder een subrubriek indien nodig.

<Risicobeoordeling voor het milieu>

Indien relevant moeten de conclusies van de risicobeoordeling voor het milieu worden vermeld, met verwijzing een naar rubriek 6.6.

## Rapportage over de risicobeoordeling voor het milieu: SKP Rubriek 6.6 en PIL

### **SKP rubriek 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van een gebruikt geneesmiddel of het afvalmateriaal ervan en andere instructies voor het gebruik van het product**

Het gedeelte van deze rubriek over de risicobeoordeling voor het milieu moet worden geformuleerd rekening houdend met de aanbevelingen uit:

- de *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal product for human use*



ERA

(EMA/CHMP/SWP/4447/00), en

- de herziene *Guideline on summary of product characteristics (SmPC)* (EU Deel 2C



SmPC Guideline

*Mededeling aan aanvragers*, september 2009).

De *Guideline on summary of product characteristics (SmPC)* (EU Deel 2C *Mededeling aan aanvragers*, september 2009) stelt meer bepaald het volgende (uittreksels uit het richtsnoer):

Instructies voor het verwijderen van het product dienen hier te worden opgenomen, indien van toepassing.

Indien speciale voorzorgsmaatregelen voor de hantering en verwijdering van bepaalde producten zoals cytostatica en sommige biologische producten of afgeleide afvalmaterialen worden geadviseerd, bijvoorbeeld in het geval van producten die levende organismen bevatten, moeten deze worden vermeld in deze rubriek, evenals, in voorkomend geval, de verwijdering van voorwerpen die in contact komen met het product, zoals luiers, of lepels gebruikt voor de toediening van orale vaccins. Indien relevant kan een verwijzing naar de conclusies over de milieurisicobeoordeling beschreven in rubriek 5.3 worden opgenomen.

Indien van toepassing, bijvoorbeeld voor cytostatica, moet de volgende standaardformule worden opgenomen: 'Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.'

Indien er geen bijzondere gebruiks- of hanteringsinstructies zijn voor de apotheker of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, moet de standaardformule "Geen bijzondere vereisten." worden opgenomen.

In geval van contra-indicatie moet dit vermeld worden in rubriek 4.3.

## **PIL**

Wat de PIL betreft, stelt de *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal product for human use* (EMA/CHMP/SWP/4447/00) het volgende (uittreksels uit het richtsnoer):

Met het oog op de bescherming van het milieu wordt aanbevolen om, **zelfs voor geneesmiddelen waarvoor geen speciale vernietigingsmaatregelen of voorzorgen gelden, de volgende algemene vermelding in de bijsluiter op te nemen:**

"Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu."

**Aanvullende etikettering moet enkel worden gebruikt indien verantwoord** (bijvoorbeeld bereidingen met radioactieve isotopen of geneesmiddelen geconcentreerd in hulpmiddelen); in voorkomend geval moeten de te treffen maatregelen praktisch en realistisch zijn, gezien het verwachte gebruik van het product.