

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor felbamaat heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Het PRAC heeft de beschikbare gegevens over het risico op misvormingen en het risico bij de neurologische ontwikkeling beoordeeld na in-utero blootstelling aan felbamaat. Het PRAC is overeengekomen dat, rekening houdend met het specifieke risico op hematotoxiciteit en hepatotoxiciteit, wijzigingen in de productinformatie noodzakelijk zijn om te informeren over gebruik tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding.

Klinische gegevens met betrekking tot felbamaat bij in-utero blootstelling zijn beperkt, waardoor geen conclusies kunnen worden getrokken met betrekking tot het risico op misvormingen en het risico bij de neurologische ontwikkeling. Gezien de specifieke toxiciteit van felbamaat, en rekening houdend met gegevens van spontane postmarketing meldingen, vond het PRAC dat de volgende wijzigingen in de productinformatie nodig zijn om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten te informeren:

- dat vrouwen in de vruchtbare leeftijd effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en worden geïnformeerd over de noodzaak een zwangerschap te plannen. Bovendien leidde behandeling met felbamaat tot een daling van 42 % van de AUC van gestodeen en van 13 % van de AUC van ethinylestradiol. Hiermee moet rekening worden gehouden bij de keuze van effectieve anticonceptie bij behandeling met felbamaat;
- om de noodzaak van een anti-epileptische behandeling te heroverwegen wanneer een vrouw zwanger wil worden en in het geval van zwangerschap;
- om de beweringen over mogelijke hematotoxiciteit, maar ook over het mogelijke risico op hepatotoxiciteit bij de foetus door overdracht via de placenta, aan te scherpen.
- om de informatie over excretie van felbamaat in de moedermelk aan te scherpen.
- om aan te geven de patiënt volledig te informeren in het geval de behandeling tijdens de zwangerschap moet worden voortgezet en de minimale effectieve dosis te gebruiken.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor felbamaat is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) felbamaat bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die felbamaat bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst doorgehaald)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.6

Deze rubriek dient als volgt te worden aangepast:

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten gedurende de behandeling en tot 1 maand na het einde van de behandeling een effectief anticonceptivum gebruiken (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

Risico gerelateerd aan epilepsie en anti-epileptica in het algemeen:

Aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet deskundig advies worden gegeven. De noodzaak van behandeling met anti-epileptica moet worden heroverwogen wanneer een vrouw van plan is zwanger te worden. Bij vrouwen die worden behandeld voor epilepsie, moet plotselinge stopzetting van de behandeling met anti-epileptica worden vermeden, aangezien dit kan leiden tot doorbraakaanvallen die ernstige gevolgen kunnen hebben voor de vrouw en het ongeboren kind.

Waar mogelijk heeft monotherapie met de minimale effectieve dosis de voorkeur, omdat therapie met meerdere anti-epileptica kan worden geassocieerd met een hoger risico op aangeboren afwijkingen dan monotherapie, afhankelijk van de keuze van de anti-epileptica.

Risico gerelateerd aan felbamaat:

De veiligheid van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld. Reproductiestudies bij ratten en konijnen hebben geen bewijs geleverd van verminderde fertiliteit of schade aan de foetus door felbamaat. Echter, felbamaat passeert de placenta (zie rubriek 5.3).

Aangezien reproductiestudies bij dieren niet altijd betrouwbare informatie geven voor de respons bij de mens en wegens het risico op beenmergsuppressie en hepatotoxiciteit bij de foetus, mag felbamaat niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap door vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen effectief anticonceptivum gebruiken en door zwangere vrouwen, tenzij absoluut noodzakelijk.

Borstvoeding

Felbamaat wordt uitgescheiden in moedermelk. Vanwege een mogelijk door felbamaat veroorzaakt risico op hepatotoxiciteit en beenmergsuppressie bij kinderen die borstvoeding krijgen, mag felbamaat niet worden toegediend aan moeders die borstvoeding geven.

Bijsluiter

Rubriek 2 – Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Een waarschuwing dient als volgt te worden opgenomen:

[...]

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, moet u tijdens de behandeling en tot 1 maand na het einde van de behandeling een effectief voorbehoedsmiddel gebruiken. Felbamaat kan de werkzaamheid van orale voorbehoedsmiddelen ('de pil') verminderen. Daarom moet een andere geschikte methode (bijvoorbeeld een condoom) worden gebruikt.

Rubriek 2 – Zwangerschap en borstvoeding

Deze rubriek dient als volgt te worden aangepast:

Felbamaat mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, **tenzij absoluut noodzakelijk. Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, moet u tijdens de behandeling en tot 1 maand na het einde van de behandeling een effectief voorbehoedsmiddel gebruiken. Felbamaat kan de werkzaamheid van orale voorbehoedsmiddelen ('de pil') verminderen. Daarom moet een andere geschikte methode (bijvoorbeeld een condoom) worden gebruikt.**

Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts ~~Als u zwanger bent of zwanger wilt worden, zal uw arts u adviseren of u door moet gaan met het gebruik van felbamaat.~~ **Stop niet met het gebruik van dit middel totdat u dit met uw arts heeft besproken. Uw arts kan beslissen om uw behandeling te veranderen.**

Felbamaat wordt niet aanbevolen voor vrouwen die borstvoeding geven. **Felbamaat komt in de moedermelk terecht. Dit kan schadelijk zijn voor uw baby. Vooral aantasting van het bloed of de lever komt voor.**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Juni 2017, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	11 september 2017 (<i>voorheen 5 augustus 2017</i>)
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	4 oktober 2017