

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за фенитоин, научните заключения са, както следва:

Употреба по време на бременност и при жени с детероден потенциал

Публикуван е метаанализ в рамките на периода, при който е изчислена степента на риска от вродени малформации, свързани с употребата на фенитоин по време на бременност. Естеството на малформациите, съобщени във връзка с употребата на фенитоин по време на бременност, трябва да бъде отразено в продуктовата информация въз основа на настоящите налични доказателства. Прегледани са и наличните данни, отнасящи се до нарушения на неврологичното развитие след експозиция *in utero* на фенитоин, но въпреки че резултатите от проучването са противоречиви, не може да се изключи риск, поради което се счита, че настоящите доказателства трябва да бъдат отразени в КХП. Освен това, включването на специфично предупреждение в точка 4.4 на КХП за всички продукти, съдържащи фенитоин, във връзка с употребата при жени с детероден потенциал, се счита за необходимо, за да се подчертае важната информация относно рисковете, свързани с употребата по време на бременност, както и необходимостта от ефективна контрацепция при жени с детероден потенциал и потенциала за взаимодействие с хормонални контрацептиви, което потенциално може да доведе до липса на ефикасност.

Актуализация на точки 4.4 и 4.6 на КХП за добавяне на предупреждение относно употребата при бременност и при жени с детероден потенциал. Листовката е актуализирана съответно.

Генетични фактори, свързани с риска от тежки кожни нежелани реакции и токсичност

С оглед на наличните данни за повишен риск от тежки кожни нежелани реакции при носители на CYP2C9*3 алела и риска от повишена токсичност при умерени или бавни метаболитори на CYP2C9 субстрати от литературата, водещата държава членка заключава, че продуктовата информация на продуктите, съдържащи фенитоин, трябва да бъде променена съответно.

Актуализация на точка 4.4 на КХП за добавяне на предупреждение относно повишения риск от кожни нежелани реакции при носители на CYP2C9*3 алел и риска от повишена токсичност при умерени или бавни метаболитори на CYP2C9 субстрати. Листовката е актуализирана съответно.

Взаимодействие с директно действащи перорални антикоагуланти

Въз основа на публикувани в литературата съобщения на случаи, в които се описват взаимодействия между фенитоин и дабигатран, и между фенитоин и ривароксабан, както и въз основа на механизма на възникване на взаимодействие, водещо до намалени плазмени концентрации на директните перорални антикоагуланти, водещата държава членка счита, че е необходимо актуализиране на продуктовата информация с цел привеждане в съответствие с продуктовата информация на директните перорални антикоагуланти, разрешени за употреба в Европейския съюз.

Актуализация на точка 4.5 на КХП за добавяне на взаимодействия с директни перорални антикоагуланти. Листовката е актуализирана съответно.

Взаимодействие с лакозамид

Въз основа на данни от фармакокинетични проучвания, при които е установено, че серумните концентрации на лакозамид се понижават от фенитоин и ензим-индуциращи антиепилептични лекарства, включително фенитоин, и с цел привеждане в съответствие с продуктовата информация за продукти, съдържащи лакозамид, разрешени за употреба в Европейския съюз, водещата държава членка счита, че е необходима актуализация на продуктовата информация.

Актуализация на точка 4.5 на КХП за добавяне на взаимодействие с лакозамид. Листовката е актуализирана съответно.

Взаимодействие с тикагрелор

В контекста на предупреждение относно СУРЗА индуктори в точка 4.5 на КХП за Brilique (тикагрелор) е включена препратка към фенитоин като пример за СУРЗА индуктор, от който ще се очаква да намали експозицията на тикагрелор, потенциално намалявайки ефикасността му. Фенитоин се счита за силен индуктор на СУРЗА4, поради което въз основа на биологична правдоподобност се счита, че актуализация на продуктовата информация за отразяване на това взаимодействие е необходима с цел привеждане в съответствие с продуктовата информация за продуктите, съдържащи тикагрелор, разрешени за употреба в Европейския съюз.

Актуализация на точка 4.5 на КХП за добавяне на взаимодействие с тикагрелор. Листовката е актуализирана съответно.

Взаимодействие с валпроат

В публикации в литературата е идентифицирана връзка между съпътстващата употреба на фенитоин с валпроат/валпроева киселина и повишен риск от хиперамиемия. Направени са редица предположения относно механизмите, по които фенитоин може да повиши риска от хиперамиемия, свързана с валпроат. Независимо че вероятността от взаимодействие между фенитоин и валпроат може да е посочена в продуктовата информация за отделните продукти, няма специфична препратка към вероятността от хиперамиемия, възникваща в резултат на това взаимодействие. Водещата държава членка счита, че въз основа на данните от клиничните проучвания и вероятните механизми, които са предложени, е необходима актуализация на продуктовата информация.

Актуализация на точка 4.5 на КХП за добавяне на взаимодействие между фенитоин и валпроат.

Чиста аплазия на еритроцитите

С оглед на наличните данни за чиста аплазия на еритроцитите от литературата и спонтанни съобщения, включително в някои случаи тясна времева връзка, отшумяване на нежеланото събитие при спиране на приема и/или повторната му поява при възобновяване на приема, водещата държава членка счита, че причинно-следствена връзка между фенитоин и чиста аплазия на еритроцитите най-малкото е възможно да съществува. Водещата държава членка заключава, че продуктовата информация за продукти, съдържащи фенитоин, трябва да бъде променена съответно.

Актуализация на точка 4.8 на КХП за добавяне на нежеланата реакция чиста аплазия на еритроцитите с честота „с неизвестна честота“. Листовката е актуализирана съответно.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за фенитоин CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) фенитоин, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи фенитоин, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh

препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтрият текст е ~~задраскан~~)

Кратка характеристика на продукта

[Тази актуализация е необходима за ПРУ, които нямат включени сходни текстове (КХП и листовка)]

За перорални продукти, съдържащи фенитоин:

- Точка 4.4.

Трябва да бъде добавено предупреждение, както следва:

...

Жени с детероден потенциал

Фенитоин може да предизвика увреждане на фетуса, когато се прилага при бременни жени. Пренаталната експозиция на фенитоин може да увеличи рисковете от големи вродени малформации и други нежелани последствия за развитието (вж. точка 4.6).

Х не трябва да се използва при жени с детероден потенциал, освен ако не е преценено, че ползата превишава рисковете след внимателно разглеждане на алтернативните подходящи възможности за лечение.

Преди започване на лечение с фенитоин при жена с детероден потенциал трябва да се обмисли провеждане на тест за бременност.

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат напълно информирани за потенциалния риск за фетуса, ако приемат фенитоин по време на бременност.

На жените с детероден потенциал трябва да бъде обяснена необходимостта да се консултират с лекаря си възможно най-скоро след планиране на бременност с цел обсъждане на преминаване към алтернативни лечения преди зачеване и преди спиране на контрацепцията (вж. точка 4.6).

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да се свържат с лекаря си незабавно, ако забременеят или мислят, че са бременни и приемат фенитоин.

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение и в продължение на един месец след спиране на лечението. Поради ензимна индукция Х може да доведе до липса на терапевтичен ефект на хормоналните контрацептиви, следователно жените с детероден потенциал трябва да бъдат консултирани относно употребата на други ефективни контрацептивни методи (вж. точки 4.5 и 4.6).

...

- Точка 4.6

Трябва да бъде добавено предупреждение, както следва:

Бременност

...

Фенитоин преминава през плацентата при хора.

Пренаталната експозиция на фенитоин може да увеличи рисковете от вродени малформации и други нежелани последствия за развитието. При хора експозицията на фенитоин по време на бременност се свързва с честота на големи малформации от 2 до 3 пъти по-висока, отколкото в общата популация, при която честотата е 2–3%. Малформации, като орофациални цепнатини, сърдечни дефекти, черепно-лицеви дефекти, хипоплазия на ноктите и пръстите, както и нарушения в растежа (включително микроцефалия и пренатален растежен дефицит), се съобщават или индивидуално, или като част от фетален хидантоинов синдром при деца, родени от жени с епилепсия, които са използвали фенитоин по време на бременността. Съобщава се за нарушения на неврологичното развитие при деца, родени от жени с епилепсия, които са използвали фенитоин самостоятелно или в комбинация с други антиепилептични средства по време на бременността. Проучванията, свързани с риска от нарушения на неврологичното развитие при деца с експозиция на фенитоин по време на бременност, са противоречиви и не може да се изключи риск.

Х не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е преценено, че ползата превишава рисковете след внимателно разглеждане на алтернативните подходящи възможности за лечение. Жената трябва да бъде напълно информирана за и да разбира рисковете от приема на фенитоин по време на бременност.

Ако въз основа на внимателна оценка на рисковете и ползите се установи, че няма алтернативна подходяща възможност за лечение и лечението с Х бъде продължено, трябва да се използва най-ниската ефективна доза фенитоин. Ако жена планира бременност, трябва да бъдат положени всички усилия за преминаване към подходящо алтернативно лечение преди зачеване и преди спиране на контрацепцията. Ако жена забременее, докато приема фенитоин, тя трябва да бъде насочена към специалист за повторна оценка на лечението с фенитоин и обмисляне на алтернативни възможности за лечение.

Жени с детероден потенциал

Х не трябва да се използва при жени с детероден потенциал, освен ако не е преценено, че потенциалната полза превишава рисковете след внимателно разглеждане на алтернативните подходящи възможности за лечение. Жената трябва да бъде напълно информирана за и да разбира риска от потенциално увреждане на фетуса, ако по време на бременност се приема фенитоин, и следователно – важноста на планиране на бременност. Трябва да се обмисли провеждане на тест за бременност при жени с детероден потенциал преди започване на лечение с Х.

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение и в продължение на един месец след спиране на лечението. Поради ензимна индукция Х може да доведе до липса на терапевтичен ефект на хормоналните контрацептиви, следователно жените с детероден потенциал трябва да бъдат консултирани относно употребата на други ефективни контрацептивни методи (вж. точка 4.5). Трябва да се използва поне един ефективен метод на контрацепция (като вътрематочно изделие) или две допълващи се форми на контрацепция, включително бариерен метод. Във всеки случай при избора на контрацептивен метод трябва да бъдат преценени индивидуалните обстоятелства, като в обсъждането се включи и пациентката.

...

За парентерални продукти, съдържащи фенитоин:

[Тази актуализация е необходима за ПРУ, които няма включени сходни текстове (КХП и листовка)]

- Точка 4.4.

...

Жени с детероден потенциал

Фенитоин може да предизвика увреждане на фетуса, когато се прилага при бременна жена. Пренаталната експозиция на фенитоин може да увеличи рисковете от големи вродени малформации и други нежелани последствия за развитието (вж. точка 4.6). Не е известна степента на риска за фетуса, когато употребата на фенитоин е с кратка продължителност (спешни ситуации).

Х не трябва да се използва при жени с детероден потенциал освен при клинична необходимост и, когато е възможно, жената трябва да бъде информирана за потенциалния риск за фетуса, свързан с употребата на фенитоин по време на бременност. В спешни случаи рискът от увреждане на фетуса трябва да бъде оценен с оглед на риска от [показание за употреба] както за фетуса, така и за бременната жена.

Преди започване на лечение с фенитоин при жена с детероден потенциал трябва да се обмисли провеждане на тест за бременност.

Поради ензимна индукция Х може да доведе до липса на терапевтичен ефект на хормоналните контрацептиви (вж. точки 4.5 и 4.6).

...

- Точка 4.6.

...

Фенитоин преминава през плацентата при хора.

Пренаталната експозиция на фенитоин може да увеличи рисковете от вродени малформации и други нежелани последствия за развитието. При хора експозицията на фенитоин по време на бременност се свързва с честота на големи малформации от 2 до 3 пъти по-висока, отколкото в общата популация, при която честотата е от 2 – 3%. Малформации, като орофациални цепнатини, сърдечни дефекти, черепно-лицеви дефекти, хипоплазия на ноктите и пръстите, както и нарушения в растежа (включително микроцефалия и пренатален растежен дефицит), се съобщават или индивидуално, или като част от фетален хидантоинов синдром при деца, родени от жени с епилепсия, които са използвали фенитоин по време на бременност. Съобщава се за нарушения на неврологичното развитие при деца, родени от жени с епилепсия, които са използвали фенитоин самостоятелно или в комбинация с други антиепилептични средства по време на бременността. Проучванията, свързани с риска от нарушения на неврологичното развитие при деца с експозиция на фенитоин по време на бременност, са противоречиви и не може да се изключи риск.

Х не трябва да се използва по време на бременност освен при клинична необходимост и, когато е възможно, жената трябва да бъде информирана за риска от потенциално увреждане на фетуса.

...

Листовка

За перорални продукти, съдържащи фенитоин

- Точка 2

Подточка: „Предупреждения и предпазни мерки“

...

Съществува риск от увреждане на нероденото дете, ако X се използва по време на бременност. Жените в детородна възраст трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с X (вижте „Бременност и кърмене“).

...

Подточка „Бременност <i><<> кърмене <i><< фертилитет>“

X може да предизвика големи вродени дефекти. Ако приемате X по време на бременност, Вашето бебе има до 3 пъти по-висок риск за поява на вроден дефект, отколкото при жени, които не приемат антиепилептични лекарства. Съобщава се за големи вродени дефекти, включително отклонения при растежа, черепа, лицето, ноктите, пръстите и сърцето. Някои от тези отклонения може да се появят заедно като част от фетален хидантоинов синдром.

Съобщени са проблеми в неврологичното развитие (т.е. на мозъка) при бебета, родени от майки, които са използвали фенитоин по време на бременност. Някои проучвания показват, че фенитоин оказва отрицателен ефект върху неврологичното развитие при деца с експозиция на фенитоин в утробата, докато при други проучвания не е установен такъв ефект. Не може да се изключи възможността от ефект върху неврологичното развитие.

Ако сте жена в детородна възраст и не планирате бременност, трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението с X. X може да окаже ефект върху това как действат хормоналните контрацептиви, като контрацептивни (противозачатъчни) хапчета, и да ги направи по-малко ефективни за предотвратяване на бременност. Говорете с Вашия лекар, който ще обсъди с Вас най-подходящия вид контрацепция, която да използвате, докато приемате X.

Ако сте жена в детородна възраст и планирате бременност, говорете с Вашия лекар, преди да спрете противозачатъчните средства и преди да забременеете, относно преминаване към друго подходящо лечение, за да се избегне излагане на нероденото бебе на фенитоин.

Ако сте или мислите че може да сте бременна, трябва незабавно да кажете на Вашия лекар. Не трябва да спирате приема на Вашето лекарство, докато не сте обсъдили това с Вашия лекар. Спирането на лекарството, без да се консултирате с Вашия лекар, може да предизвика гърчове, което може да е опасно за Вас и Вашето неродено дете. Вашият лекар може да реши да промени Вашето лечение.

...

Листовка

За парентерални продукти, съдържащи фенитоин

- Точка 2.

Подточка: „Предупреждения и предпазни мерки“

...

Съществува риск от увреждане на нероденото дете, ако X се използва по време на бременност. Жените в детородна възраст трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с X (вижте „Бременност <i><<> кърмене <i> фертилитет>“).

...

Подточка „Бременност <i><<> кърмене <i> фертилитет>“

X може да предизвика големи вродени дефекти. Ако приемате X по време на бременност, Вашето бебе има до 3 пъти по-висок риск за поява на вроден дефект, отколкото при жени, които не приемат антиепилептични лекарства. Съобщава се за големи вродени дефекти, включително отклонения при растежа, черепа, лицето, ноктите, пръстите и сърцето. Някои от тези отклонения може да се появят заедно като част от фетален хидантоинов синдром.

Съобщени са проблеми с неврологичното развитие (т.е. на мозъка) при бебета, родени от майки, които са използвали фенитоин по време на бременност. Някои проучвания показват, че фенитоин оказва отрицателен ефект върху неврологичното развитие при деца с експозиция на фенитоин в утробата, докато при други проучвания не е установен такъв ефект. Не може да се изключи възможността от ефект върху неврологичното развитие.

...

За всички форми (т.е. за перорални и парентерални продукти, съдържащи фенитоин)

Кратка характеристика на продукта

•

Точка 4.4

...

При пълногеномни корелационни проучвания случай-контрола при пациенти от тайвански, японски, малайски и тайландски произход е идентифициран повишен риск от кожни нежелани реакции при носители на CYP2C9*3 вариант с намалена функция.

...

CYP2C9 метаболизъм

Фенитоин се метаболизира от CYP450 CYP2C9 ензим. Пациентите, които са носители на CYP2C9*2 или CYP2C9*3 варианти с намалена функция (умерени или бавни метаболитори на CYP2C9 субстрати), може да са изложени на риск от повишени плазмени концентрации на фенитоин и последваща токсичност. При пациентите, за които е известно, че са носители на CYP2C9*2 или *3 алели с намалена функция, се препоръчва внимателно наблюдение на клиничния отговор и може да е необходимо проследяване на плазмените концентрации на фенитоин.

• Точка 4.5

Взаимодействието трябва да бъде добавено, както следва:

Съпътстващото приложение на фенитоин и валпроат се свързва с повишен риск от свързана с валпроат хиперамониемия. Пациентите, лекувани съпътстващо с тези две лекарства, трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хиперамониемия.

...

Лекарства, чиито серумни нива и/или ефекти могат да бъдат намалени от фенитоин

...

Перорални антикоагуланти (напр. ривароксабан, дабигатран, апиксабан, едоксабан)

лакозамид

тикагрелор

- Точка 4.8

Следната нежелана реакция трябва да бъде добавена в СОК „Нарушения на кръвта и лимфната система“ с честота „с неизвестна честота“:

Чиста аплазия на еритроцитите

Листовка

Точка 2. Какво трябва да знаете, преди да <приемете> <използвате> X

Подточка: „Предупреждения и предпазни мерки“

Говорете с Вашия лекар, преди да <приемете> <използвате> X

...

Ако сте от тайвански, японски, малайски или тайландски произход и тестовете показват, че носите генетичния вариант CYP2C9*3.

Подточка: Други лекарства и X

Трябва да кажете на Вашия <лекар> <или> <фармацевт>, ако <приемате> <използвате>, наскоро сте <приемали> <използвали> или е възможно да <приемате> <използвате> други лекарства.

...

- **антикоагуланти, напр. ривароксабан, дабигатран, апиксабан, едоксабан**

- **лакозамид**

- **тикагрелор**

Точка 4 Възможни нежелани реакции

...

понижаване на броя на вид червени кръвни клетки (чиста аплазия на еритроцитите).

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

| | |
|--|-------------------------------------|
| Приемане на становището на CMDh: | Април 2021 г., на заседание на CMDh |
| Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи: | 6 юни 2021 г. |
| Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба): | 5 август 2021 г. |