

## **Příloha I**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci**

## Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) fenytoinu byly přijaty tyto vědecké závěry:

### Používání v těhotenství a u žen ve fertilním věku

V rámci intervalu byla publikována metaanalýza, která odhadovala míru rizika vrozených malformací souvisejících s používáním fenytoinu v těhotenství. Povaha těchto malformací, které byly hlášeny v souvislosti s používáním fenytoinu v těhotenství, má být na základě aktuálně dostupných důkazů uvedena v informacích o přípravku. Byly rovněž přezkoumány dostupné údaje týkající se rizika poruch vývoje nervového systému po expozici fenytoinu *in utero*. Přestože jsou výsledky studie protichůdné, riziko nelze vyloučit, a proto se má za to, že stávající důkazy mají být uvedeny v souhrnu údajů o přípravku (SmPC). Dále se považuje za opodstatněné zařadit konkrétní upozornění do bodu 4.4 SmPC u všech léčivých přípravků obsahujících fenytoin v souvislosti s použitím u žen ve fertilním věku, aby byly zdůrazněny důležité informace o rizicích spojených s používáním v těhotenství a o nutnosti používat účinnou antikoncepci u žen ve fertilním věku a o potenciálu k interakci s hormonální antikoncepcí, která by mohla potenciálně vést k nedostatečné účinnosti.

Aktualizují se body 4.4 a 4.6 SmPC přidáním upozornění týkajícího se použití v těhotenství a u žen ve fertilním věku. Příbalová informace (PIL) má být odpovídajícím způsobem upravena.

### Genetické faktory spojené s rizikem závažných kožních nežádoucích účinků a toxicity

Na základě dostupných literárních dat popisujících zvýšené riziko závažných kožních nežádoucích účinků u nosičů alely CYP2C9\*3 a riziko zvýšené toxicity u středně rychlých nebo pomalých metabolizátorů substrátů CYP2C9 dospěl vedoucí členský stát zodpovědný za hodnocení této bezpečnostní zprávy (LMS) k závěru, že informace o přípravku u přípravků obsahujících fenytoin mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Aktualizuje se bod 4.4 SmPC přidáním upozornění o zvýšeném riziku závažných kožních nežádoucích účinků u nosičů alely CYP2C9\*3 a o riziku zvýšené toxicity u středně rychlých nebo pomalých metabolizátorů substrátů CYP2C9. Příbalová informace (PIL) má být odpovídajícím způsobem upravena.

### Interakce s přímými perorálními antikoagulancii

Na základě publikovaných hlášení o případech z literatury popisujících interakce mezi fenytoinem a dabigatranem a fenytoinem a rivaroxabanem a interakčnímu mechanismu vedoucímu ke snížení plazmatických koncentrací přímých perorálních antikoagulancii považuje LMS za opodstatněné aktualizovat informace o přípravku v souladu s informacemi o přípravcích obsahujících přímá perorální antikoagulancia schválenými v Evropské unii.

Aktualizuje se bod 4.5 SmPC přidáním interakcí s přímými perorálními antikoagulancii. Příbalová informace (PIL) má být odpovídajícím způsobem upravena.

### Interakce s lakosamidem

Na základě údajů zjištěných z farmakokinetických studií popisujících snížení sérové koncentrace lakosamidu fenytoinem a antiepileptiky, které indukují enzymy, včetně fenytoinu, a s cílem sjednotit tyto údaje se schválenými informacemi o přípravku u léčivých přípravků obsahujících lakosamid v Evropské unii, považuje LMS za opodstatněné aktualizovat informace o přípravcích obsahujících fenytoin.

Aktualizuje se bod 4.5 SmPC přidáním interakce s lakosamidem. Příbalová informace (PIL) má být odpovídajícím způsobem upravena.

### Interakce s tikagrelor

V kontextu upozornění na induktory CYP3A v bodě 4.5 SmPC přípravku Brilique (tikagrelor) je uveden fenytoin jako příklad induktoru CYP3A, u kterého lze očekávat snížení expozice tikagreloru a potenciální snížení jeho účinnosti. Fenytoin je považován za silný induktor CYP3A4, a proto se na základě biologické plauzibility považuje za opodstatněné aktualizovat informace o přípravku tak, aby odrážely tuto interakci, a to v souladu s informacemi o přípravku u přípravků obsahujících tikagrelor, které jsou schváleny v Evropské unii.

Aktualizuje se bod 4.5 SmPC přidáním interakce s tikagrelor. Příbalová informace (PIL) má být odpovídajícím způsobem upravena.

### Interakce s valproátem

V literatuře byla identifikována souvislost mezi souběžným užíváním fenytoinu s valproátem nebo kyselinou valproovou a zvýšeným rizikem hyperamonemie. Byla vytvořena řada hypotéz popisujících mechanismy, kterými fenytoin může zvyšovat riziko hyperamonemie spojené s valproátem. I přes to, že u jednotlivých přípravků může být v informacích o přípravku uvedena možnost interakce mezi fenytoinem a valproátem, neexistuje žádná konkrétní reference, která by popisovala výskyt hyperamonemie v důsledku této interakce. Na základě údajů z klinických studií a řady plauzibilních mechanismů, považuje LMS aktualizaci informace o přípravku za opodstatněnou.

Aktualizuje se bod 4.5 SmC přidáním interakce mezi fenytoinem a valproátem.

### Čistá aplazie červené krevní řady

Na základě dostupných literárních dat popisujících čistou aplazii červené krevní řady a spontánních hlášení, jež v některých případech zahrnují úzkou časovou souvislost, pozitivní dechallenge a/nebo rechallenge, považuje LMS kauzální souvislost mezi fenytoinem a čistou aplazií červené krevní řady za přinejmenším opodstatněně možnou. LMS dospěl k závěru, že informace o přípravku u přípravků obsahujících fenytoin mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Aktualizuje se bod 4.8 SmPC přidáním nežádoucího účinku čistá aplazie červené krevní řady s četností není známo. Příbalová informace (PIL) má být odpovídajícím způsobem upravena.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

### **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se fenytoinu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících fenytoin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem fenytoinu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

## **Příloha II**

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky  
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

## Souhrn údajů o přípravku

[Tato aktualizace je nutná pro držitele rozhodnutí o registraci, kteří nemají podobné znění (souhrn údajů o přípravku a příbalová informace)]

*Pro perorální přípravky obsahující fenytoin:*

- Bod 4.4

Má být přidáno následující upozornění:

...

### Ženy ve fertilním věku

**Fenytoin může při podávání těhotné ženě způsobit poškození plodu. Prenatální expozice fenytoinu může zvýšit riziko závažných vrozených malformací a dalšího nepříznivého ovlivnění vývoje plodu (viz bod 4.6).**

**Přípravek X se může používat u žen ve fertilním věku pouze tehdy, pokud se po pečlivém zvážení vhodných alternativních možností léčby má za to, že přínos převáží nad riziky.**

**Před zahájením léčby fenytoinem u ženy ve fertilním věku je nutné zvážit provedení těhotenského testu.**

**Ženy ve fertilním věku musí být nformovány v plném rozsahu o možných rizicích pro plod, pokud užívají fenytoin v průběhu těhotenství.**

**Ženy ve fertilním věku musí být informovány o nutnosti poradit se s lékařem v případě plánování těhotenství, aby se před početím a před vysazením antikoncepce zvážilo převedení na alternativní léčbu (viz bod 4.6).**

**Ženy ve fertilním věku musí být poučeny, aby v případě, že užívají fenytoin a otěhotní nebo se domnívají, že by mohly být těhotné, ihned kontaktovaly svého lékaře.**

**Ženy ve fertilním věku musí během léčby a jeden měsíc po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci. Vzhledem k indukci enzymů může přípravek X způsobit selhání terapeutického účinku hormonální antikoncepce, a proto ženy ve fertilním věku musí být poučeny o používání dalších účinných antikoncepčních metod (viz body 4.5 a 4.6).**

...

- Bod 4.6

Má být přidáno následující upozornění:

### Těhotenství

...

## Fenytoin prochází u člověka placentou.

Prenatální expozice fenytoinu může zvýšit riziko vrozených malformací a dalšího nepříznivého ovlivnění vývoje plodu. U člověka je expozice fenytoinu v těhotenství spojena s 2 až 3krát vyšší četností závažných malformací než u běžné populace, kde je četnost 2–3 %. Malformace, jako jsou orofaciální rozštěpy, srdeční vady, kraniofaciální defekty, hypoplazie nehtů a prstů a abnormality růstu (včetně mikrocefalie a prenatálního růstového deficitu), byly hlášeny buď samostatně nebo jako součást fetálního hydantoinového syndromu u dětí narozených ženám s epilepsií, které v těhotenství užívaly fenytoin. U dětí narozených ženám s epilepsií, které v těhotenství užívaly fenytoin samostatně nebo v kombinaci s jinými antiepileptiky, byla hlášena porucha vývoje nervového systému. Studie týkající se rizik poruch vývoje nervového systému u dětí vystavených fenytoinu během těhotenství jsou protichůdné a riziko nelze vyloučit.

Přípravek X se může používat v těhotenství pouze tehdy, pokud se po pečlivém zvážení vhodných alternativních možností léčby má za to, že přínos převáží nad riziky. Žena musí být informována v plném rozsahu o rizicích spjatých s užíváním fenytoinu v těhotenství a dostatečně jim porozumět.

Pokud se na základě pečlivého vyhodnocení rizik a přínosů zjistí, že není žádná vhodná alternativní možnost léčby a bude se pokračovat v léčbě přípravkem X, musí se použít nejnižší účinná dávka fenytoinu. Pokud žena plánuje otěhotnět, musí se vyvinout veškeré úsilí k převedení na vhodnou alternativní léčbu před početím a před vysazením antikoncepce. Pokud žena během užívání fenytoinu otěhotní, musí být odeslána ke specialistovi, který znovu posoudí léčbu fenytoinem a zváží alternativní možnosti léčby.

## Ženy ve fertilním věku

Přípravek X se může používat u žen ve fertilním věku pouze tehdy, pokud se po pečlivém zvážení vhodných alternativních možností léčby má za to, že potenciální přínos převáží nad riziky. Žena musí být informována v plném rozsahu a dostatečně porozumět riziku možného poškození plodu během užívání fenytoinu v těhotenství, a o tom, jak je důležité plánovat případné těhotenství. U žen ve fertilním věku je nutné zvážit provedení těhotenského testu před zahájením léčby přípravkem X.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a jeden měsíc po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci. Vzhledem k indukci enzymů může přípravek X způsobit selhání terapeutického účinku hormonální antikoncepce, a proto ženy ve fertilním věku musí být poučeny o používání dalších účinných metod antikoncepce (viz bod 4.5). Musí být používána alespoň jedna účinná metoda antikoncepce (jako je nitroděložní tělísko) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce včetně bariérové metody. Při výběru metody antikoncepce se musí u každého případu posuzovat individuální okolnosti a zahrnout do diskuse pacientka.

...

*Pro parenterální přípravky obsahující fenytoin:*

[Tato aktualizace je nutná pro držitele rozhodnutí o registraci, kteří nemají podobné znění (souhrn údajů o přípravku a příbalová informace)]

- Bod 4.4

...

## Ženy ve fertilním věku

Fenytoin může při podávání těhotné ženě způsobit poškození plodu. Prenatální expozice fenytoinu může zvýšit riziko závažných vrozených malformací a dalšího nepříznivého ovlivnění

vývoje plodu (viz bod 4.6). Při krátkodobém používání fenytoinu (akutní stavy) není míra rizika pro plod známa.

Přípravek X se nemá používat u žen ve fertilním věku s výjimkou případů, kdy je to klinicky nezbytné, a pokud je to možné, žena musí být informována o možném riziku pro plod v souvislosti s použitím fenytoinu v těhotenství. U akutních stavů je třeba posoudit riziko poškození plodu vzhledem k riziku [indikace pro použití] jak pro plod, tak pro těhotnou ženu.

Před zahájením léčby fenytoinem u ženy ve fertilním věku je nutné zvážit provedení těhotenského testu.

Vzhledem k indukci enzymů může přípravek X způsobit selhání terapeutického účinku hormonální antikoncepce (viz body 4.5 a 4.6).

...

- Bod 4.6

...

Fenytoin prochází u člověka placentou.

Prenatální expozice fenytoinu může zvýšit riziko vrozených malformací a dalšího nepříznivého ovlivnění vývoje plodu. U člověka je expozice fenytoinu v těhotenství spojena s 2 až 3krát vyšší četností závažných malformací než u běžné populace, kde je četnost 2–3 %. Malformace, jako jsou orofaciální rozštěpy, srdeční vady, kraniofaciální defekty, hypoplazie nehtů a prstů a abnormality růstu (včetně mikrocefalie a prenatálního růstového deficitu), byly hlášeny buď samostatně, nebo jako součást fetálního hydantoinového syndromu u dětí narozených ženám s epilepsií, které v těhotenství používaly fenytoin. U dětí narozených ženám s epilepsií, které v těhotenství používaly fenytoin samostatně nebo v kombinaci s jinými antiepileptiky, byla hlášena porucha vývoje nervového systému. Studie týkající se rizik poruch vývoje nervového systému u dětí vystavených fenytoinu během těhotenství jsou protichůdné a riziko nelze vyloučit.

Přípravek X se nemá používat v těhotenství s výjimkou případů, kdy je to klinicky nezbytné, a pokud je to možné, žena musí být upozorněna na riziko možného poškození plodu.

...

**Příbalová informace**

*Pro perorální přípravky obsahující fenytoin*

- Bod 2

Podbod: „Upozornění a opatření“

...

V případě užívání přípravku X v průběhu těhotenství existuje riziko poškození nenarozeného dítěte. Ženy v plodném věku musí během léčby přípravkem X používat účinnou antikoncepci (viz bod Těhotenství a kojení).

...

Podbod „Těhotenství <a><, > kojení <a> plodnost“

Přípravek X může způsobit závažné vrozené vady. Pokud užíváte přípravek X v průběhu těhotenství, Vaše dítě má 3krát větší riziko vrozených vad než u žen, které neužívají přípravky k léčbě epilepsie. Byly hlášeny závažné vrozené vady včetně abnormalit růstu, lebky, obličeje,

**nehtů, prstů a srdce. Některé z nich se mohou vyskytnout společně jako součást fetálního hydantoinového syndromu.**

**U dětí narozených matkám, které v těhotenství užívaly fenytoin, byly hlášeny problémy s vývojem nervové soustavy (vývojem mozku). Některé studie ukázaly, že fenytoin negativně ovlivňuje vývoj nervové soustavy u dětí vystavených fenytoinu v děloze, zatímco jiné studie takový účinek nezjistily. Možnost účinku na vývoj nervové soustavy nelze vyloučit.**

**Pokud jste žena v plodném věku a neplánujete otěhotnět, musíte během léčby přípravkem X používat účinnou antikoncepci. Přípravek X může ovlivnit působení hormonální antikoncepce, jako je antikoncepční pilulka, a snížit její účinnost při předcházení těhotenství. Promluvte si se svým lékařem, který s Vámi probere nejvhodnější typ antikoncepce, který můžete používat během užívání přípravku X.**

**Pokud jste žena v plodném věku a plánujete otěhotnět, před vysazením antikoncepce a otěhotněním se poraďte se svým lékařem o převedení na jinou vhodnou léčbu, aby se předešlo vystavení nenarozeného dítěte fenytoinu.**

**Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, sdělte to ihned svému lékaři. Nesmíte přestat užívat své léky, dokud se o tom neporadíte se svým lékařem. Vysazení léků bez porady s lékařem může způsobit epileptické záchvaty, které mohou být nebezpečné pro Vás i pro Vaše nenarozené dítě. Váš lékař může rozhodnout o změně léčby.**

...

#### **Příbalová informace**

*Pro parenterální přípravky obsahující fenytoin*

– Bod 2

Podbod: „Upozornění a opatření“

...

**V případě používání přípravku X v průběhu těhotenství existuje riziko poškození nenarozeného dítěte. Ženy v plodném věku musí během léčby přípravkem X používat účinnou antikoncepci (viz bod Těhotenství <a><, >kojení <a plodnost>).**

...

Podbod „Těhotenství <a><, >kojení <a plodnost>“

**Přípravek X může způsobit závažné vrozené vady. Pokud používáte přípravek X v průběhu těhotenství, Vaše dítě má 3krát větší riziko vrozených vad než u žen, které neužívají přípravky k léčbě epilepsie. Byly hlášeny závažné vrozené vady včetně abnormalit růstu, lebky, obličeje, nehtů, prstů a srdce. Některé z nich se mohou vyskytnout společně jako součást fetálního hydantoinového syndromu.**

**U dětí narozených matkám, které v těhotenství používaly fenytoin, byly hlášeny problémy s vývojem nervové soustavy (vývojem mozku). Některé studie ukázaly, že fenytoin negativně ovlivňuje vývoj nervové soustavy dětí vystavených fenytoinu v děloze, zatímco jiné studie takový účinek nezjistily. Možnost účinku na vývoj nervové soustavy nelze vyloučit.**

...



Pro všechny přípravky (tj. pro perorální a parenterální přípravky obsahující fenytoin)

## Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

...

**V celogenomových asociačních studiích případů a kontrol u pacientů tchajwanského, japonského, malajského a thajského původu bylo zjištěno zvýšené riziko závažných kožních nežádoucích účinků (SCARs) u nosičů varianty CYP2C9\*3 se sníženou aktivitou.**

...

## **Metabolismus CYP2C9**

**Fenytoin je metabolizován enzymem CYP2C9 cytochromu P450. Pacienti, kteří jsou nosiči variant CYP2C9\*2 nebo CYP2C9\*3 se sníženou aktivitou (středně rychlí nebo pomalí metabolizátoři substrátů CYP2C9), mohou být vystaveni riziku zvýšených plazmatických koncentrací fenytoinu a následné toxicity. U pacientů, kteří jsou známí nosiči alel CYP2C9\*2 nebo \*3 se sníženou aktivitou, se doporučuje pečlivé monitorování klinické odpovědi a může být nutné monitorování plazmatických koncentrací fenytoinu.**

- Bod 4.5

Má být přidána následující interakce:

**Souběžné podávání fenytoinu a valproátu bylo spojeno se zvýšeným rizikem hyperamonemie související s valproátem. Pacienti léčení současně těmito dvěma léky mají být sledováni, zda se u nich neobjeví známky a příznaky hyperamonemie.**

...

Léky, jejichž hladiny v séru a/nebo účinky mohou být sníženy fenytoinem

...

## **Perorální antikoagulancia (např. rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban)**

### **lakosamid**

### **tikagrelor**

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů Poruchy krve a lymfatického systému má být přidán následující nežádoucí účinek s četností není známo:

### **Čistá aplazie červené krevní řady**

## **Příbalová informace**

Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <přípravek> X <užívat> <používat>

Podbod: „Upozornění a opatření“

Před <užitím> <použitím> <přípravku> X se poradte se svým lékařem.

...

**Pokud jste tchajwanského, japonského, malajského nebo thajského původu a testy ukázaly, že jste nosičem genetické varianty CYP2C9\*3.**

Podbod: Další léčivé přípravky a <přípravek> X

Informujte svého <lékaře> <nebo> <lékárníka> o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

...

- **přípravky snižující srážlivost krve, např. rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban**

- **lakosamid**

- **tikagrelor**

Bod 4 Možné nežádoucí účinky

...

**snížení počtu určitého typu červených krvinek (čistá aplazie červené krevní řady).**

### **Příloha III**

#### **Harmonogram pro implementaci závěrů**

## Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v dubnu 2021
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	6. června 2021
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	5. srpna 2021