

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for phenytoin er de videnskabelige konklusioner følgende:

Anvendelse under graviditet og til kvinder i den fødedygtige alder

En metaanalyse blev offentliggjort inden for intervallet, som vurderede, hvor stor risikoen var for medfødte misdannelser i forbindelse med anvendelsen af phenytoin under graviditet. Karakteren af de misdannelser, der er blevet rapporteret i forbindelse med anvendelse af phenytoin under graviditet, bør afspejles i produktinformationen på grundlag af aktuelt tilgængelig evidens. Tilgængelige data vedrørende risikoen for neuroudviklingsforstyrrelser efter eksponering for phenytoin i uterus blev også gennemgået, og selv om studieresultaterne er uoverensstemmende, kan en risiko ikke udelukkes. Derfor blev det vurderet, at den aktuelle evidens burde afspejles i produktresuméet. Yderligere betragtes det som berettiget, at der inkluderes en specifik advarsel i pkt. 4.4 i produktresuméet for alle phenytoin-produkter i forbindelse med brug til kvinder i den fødedygtige alder med det formål at fremhæve vigtige oplysninger om risiciene ved anvendelse under graviditet og behovet for effektiv prævention til kvinder i den fødedygtige alder samt muligheden for interaktion med hormonel prævention, der potentielt kan føre til manglende effekt.

Opdatering af pkt. 4.4 og 4.6 i produktresuméet for at tilføje en advarsel om anvendelse under graviditet og til kvinder i den alder. Indlægssedlen opdateres i overensstemmelse med dette.

Genetiske faktorer, som forbindes med risikoen for alvorlige kutane bivirkninger og toksicitet

I lyset af tilgængelige data om en øget risiko for svære kutane bivirkninger hos bærere af CYP2C9*3-allelen og en risiko for øget toksicitet hos intermediære eller beskedne metabolisatorer af CYP2C9-substrater fra litteraturen konkluderede den ledende medlemsstat, at produktinformationen for produkter, der indeholder phenytoin, bør ændres i henhold til dette.

Opdatering af pkt. 4.4 i produktresuméet for at tilføje en advarsel om en øget risiko for svære kutane bivirkninger hos bærere af CYP2C9*3-allelen og en risiko for øget toksicitet hos intermediære eller dårlige metabolisatorer af CYP2C9-substrater. Indlægssedlen opdateres i overensstemmelse med dette.

Interaktion med direkte orale antikoagulantia

Baseret på offentliggjorte sagsrapporter i litteraturen, som beskriver interaktionerne mellem phenytoin og dabigatran og phenytoin og rivaroxaban, og et mekanistisk grundlag for en interaktion, som fører til reducerede plasmakoncentrationer af direkte orale antikoagulantia, vurderede den ledende medlemsstat, at en opdatering af produktinformationen i overensstemmelse med produktinformationen for direkte orale antikoagulantia, som er godkendt i Den Europæiske Union, er berettiget.

Opdatering af pkt. 4.5 i produktresuméet for at tilføje interaktionerne med direkte orale antikoagulantia. Indlægssedlen opdateres i overensstemmelse med dette.

Interaktion med lacosamid

Baseret på data fra farmakokinetiske studier, som viste, at serumlacosamidkoncentrationerne blev sænket af phenytoin og enzyminducerende antiepileptika, herunder phenytoin, og for at afstemme det med produktinformationen for lacosamid-produkter, som er godkendt i Den Europæiske Union, vurderede den ledende medlemsstat, at en opdatering af produktinformationen var berettiget.

Opdatering af pkt. 4.5 i produktresuméet for at tilføje interaktionen med lacosamid. Indlægssedlen opdateres i overensstemmelse med dette.

Interaktion med ticagrelor

I forbindelse med en advarsel om CYP3A-inducere i pkt. 4.5 i produktresuméet for Brilique (ticagrelor) inkluderes en henvisning til phenytoin som et eksempel på en CYP3A-inducer, der ville forventes at nedsætte eksponeringen for ticagrelor og dermed reducere dets effekt. Phenytoin betragtes som en stærk inducer af CYP3A4. Baseret på biologisk plausibilitet vurderes det derfor, at en opdatering af produktinformationen for at afspejle denne interaktion er berettiget i overensstemmelse med produktinformationen for ticagrelor-produkter, som er godkendt i Den Europæiske Union.

Opdatering af pkt. 4.5 i produktresuméet for at tilføje interaktionen med ticagrelor. Indlægssedlen opdateres i overensstemmelse med dette.

Interaktion med valproat

Litteraturpublikationer har identificeret en forbindelse mellem brug af phenytoin samtidig med valproat/valproinsyre og en øget risiko for hyperammonæmi. Der er fremsat hypoteser om en række mekanismer, hvorigennem phenytoin kan forstærke risikoen for hyperammonæmi i forbindelse med valproat. Selvom der henvises til muligheden for en interaktion mellem phenytoin og valproat i produktinformationen for individuelle produkter, er der ingen specifik henvisning til muligheden for, at hyperammonæmi kan forekomme som følge af denne interaktion. Den ledende medlemsstat vurderede, at en opdatering af produktinformationen er berettiget baseret på dataene fra de kliniske studier og de plausible mekanismer, som er blevet foreslået.

Opdatering af pkt. 4.5 i produktresuméet for at tilføje interaktionen mellem phenytoin og valproat.

Pure red cell aplasia

I betragtning af tilgængelige data fra litteraturen og spontane rapporter om *pure red cell aplasia*, der i nogle tilfælde indeholder en tæt tidsmæssig sammenhæng, en positiv de-challenge (positivt udfald ved seponering) og/eller re-challenge (positivt udfald ved re-eksponering), vurderer den ledende medlemsstat, at en årsagssammenhæng mellem phenytoin og aplasi med umodne røde blodlegemer mindst er en rimelig mulighed. Den ledende medlemsstat konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder phenytoin, bør ændres som følge heraf.

Opdatering af afsnit 4.8 i produktresuméet for at tilføje bivirkningen *pure red cell aplasia* med hyppigheden 'Ikke kendt'. Indlægssedlen opdateres i overensstemmelse med dette.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for phenytoin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder phenytoin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende phenytoin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

[Denne opdatering er nødvendig for indehavere af markedsføringstilladelser, som ikke har lignende formuleringer (produktresumé og indlægsseddel)]

For orale phenytoinprodukter:

- Pkt. 4.4

En advarsel bør tilføjes, som følger:

...

Kvinder i den fertile alder

Phenytoin kan forårsage fosterskader, når det administreres til en gravid kvinde. Prænatal eksponering for phenytoin kan øge risikoen for alvorlige medfødte misdannelser og andre negative udviklingsresultater (se pkt. 4.6).

X bør ikke bruges til kvinder i den fertile alder, medmindre fordelene vurderes at opveje risiciene efter grundig overvejelse af passende alternative behandlingsmuligheder.

Før behandlingen med phenytoin påbegyndes hos en kvinde i den fertile alder, bør graviditetstest overvejes.

Kvinder i den fertile alder bør informeres udførligt om den mulige risiko for fosteret, hvis vedkommende tager phenytoin under graviditeten.

Kvinder i den fertile alder bør rådgives om behovet for at konsultere lægen, så snart hun planlægger en graviditet, for at drøfte muligheden for at skifte til alternative behandlinger før undfangelsen, og før prævention ophøres (se pkt. 4.6).

En kvinde i den fertile alder bør rådes til at kontakte lægen omgående, hvis hun bliver gravid eller tror, hun kan være gravid, og tager phenytoin.

Kvinder i den fertile alder bør anvende sikker kontraception under behandlingen og i en måned efter behandlingens ophør. På grund af enzyminduktion kan X resultere i et svigt af den terapeutiske effekt af hormonelle præventionsmidler. Derfor bør kvinder i den fertile alder vejledes vedrørende brugen af andre effektive præventionsmetoder (se pkt. 4.5 og 4.6).

...

- Pkt. 4.6

En advarsel bør tilføjes som følger:

Graviditet

...

Phenytoin krydser placenta hos mennesker.

Prænatal eksponering for phenytoin kan øge risikoen for alvorlige medfødte misdannelser og andre negative udviklingsresultater. Hos mennesker forbindes eksponering for phenytoin under graviditet med en hyppighed af alvorlige misdannelser, der er 2 til 3 gange større end, hvad der gælder for den almindelige befolkning, hvor hyppigheden er 2-3 %. Misdannelser som orofaciale spalter, hjertefejl, kraniofaciale defekter, negle- og fingerhypoplasi samt vækstabnormiteter (herunder mikrocefali og prænatal vækstmangel), er blevet rapporteret, enten individuelt eller som en del af et føtalt hydantoinyndrom, blandt børn, der er født af kvinder med epilepsi, som brugte phenytoin under graviditeten. Neuroudviklingsforstyrrelser er blevet rapporteret blandt børn født af kvinder med epilepsi, som brugte phenytoin alene eller i kombination med andre AED'er under graviditeten. Studier af risikoen for neuroudviklingsforstyrrelser hos børn, som er blevet eksponeret for phenytoin under graviditeten, er modstridende, og en risiko kan ikke udelukkes.

X bør ikke bruges under graviditet, medmindre fordelene vurderes at opveje risiciene efter grundig overvejelse af passende alternative behandlingsmuligheder. Kvinden bør informeres udførligt om og forstå risiciene ved at tage phenytoin under graviditeten.

Hvis det er baseret på en grundig vurdering af risici og fordele, hvis ingen alternativ behandlingsmetode er egnet, og behandlingen med X fortsættes, bør den laveste effektive dosis af phenytoin bruges. Hvis en kvinde planlægger at blive gravid, bør det tilstræbes på enhver tænkelig måde at skifte til en passende alternativ behandling før undfangelsen, og før præventionen afbrydes. Hvis en kvinde bliver gravid, mens hun tager phenytoin, bør hun henvises til en specialist for at genvurdere behandlingen med phenytoin og overveje alternative behandlingsmuligheder.

Kvinder i den fertile alder

X bør ikke bruges til kvinder i den fertile alder, medmindre fordelene vurderes at opveje risiciene efter grundig overvejelse af passende alternative behandlingsmuligheder. Kvinden bør informeres udførligt om og forstå risikoen for potentiel skade for fosteret, hvis phenytoin tages under graviditet, og derfor om vigtigheden af at planlægge enhver graviditet. Graviditetstestning af kvinder i den fertile alder bør overvejes, før behandlingen med X indledes.

Kvinder i den fertile alder bør anvende sikker kontraception under behandlingen og i en måned efter behandlingens ophør. På grund af enzyminduktion kan X resultere i et svigt af den terapeutiske effekt af hormonelle præventionsmidler. Derfor bør kvinder i den fertile alder vejledes vedrørende brugen af andre effektive præventionsmetoder (se pkt. 4.5). Mindst én effektiv præventionsmetode (såsom en spiral) eller to supplerende former for prævention, herunder en barrieremetode, bør bruges. De individuelle omstændigheder bør overvejes i hvert enkelt tilfælde, og patienten bør involveres i drøftelsen, når der skal vælges præventionsmetode.

...

For parenterale phenytoinprodukter:

[Denne opdatering er nødvendig for indehavere af markedsføringstilladelser, som ikke har lignende formuleringer (produktresumé og indlægsseddel)]

- Pkt. 4.4

...

Kvinder i den fertile alder

Phenytoin kan forårsage fosterskader, når det administreres til en gravid kvinde. Prænatal eksponering for phenytoin kan øge risikoen for alvorlige medfødte misdannelser og andre negative udviklingsresultater (se pkt. 4.6). Det vides ikke, hvor stor risikoen for fosteret er, når brugen af phenytoin er af kort varighed (nødsituationer).

X bør ikke bruges til kvinder i den fertile alder bortset fra tilfælde, hvor der er et klinisk behov, og så vidt muligt bør kvinden informeres om den potentielle risiko for fosteret i forbindelse med brugen af phenytoin under graviditet. I nødsituationer bør risikoen for fosterskade vurderes i forhold til risikoen ved [indikation for brug] for både foster og den gravide kvinde.

Før behandlingen med phenytoin påbegyndes hos en kvinde i den fertile alder, bør graviditetstestning overvejes.

På grund af enzyminduktion kan X resultere i et svigt af den terapeutiske effekt af hormonelle præventionsmidler (se pkt. 4.5 og 4.6).

...

- Pkt. 4.6

...

Phenytoin krydser placenta hos mennesker.

Prænatal eksponering for phenytoin kan øge risikoen for medfødte misdannelser og andre negative udviklingsresultater. Hos mennesker forbindes eksponering for phenytoin under graviditet med en hyppighed af alvorlige misdannelser, der er 2 til 3 gange større end det, der gælder for den almindelige befolkning, hvor hyppigheden er 2-3 %. Misdannelser som orofaciale spalter, hjertefejl, kraniofaciale defekter, negle- og fingerhypoplasi samt vækstabnormiteter (herunder mikrocefali og prænatal vækstmangel), er blevet rapporteret, enten individuelt eller som en del af et føtalt hydantoin syndrom, blandt børn født af kvinder med epilepsi, som brugte phenytoin under graviditeten. Neuroudviklingsforstyrrelser er blevet rapporteret blandt børn født af kvinder med epilepsi, som brugte phenytoin alene eller i kombination med andre AED'er under graviditeten. Forsøg vedrørende risikoen for neuroudviklingsforstyrrelser hos børn, som er blevet eksponeret for phenytoin under graviditeten, er modstridende, og en risiko kan ikke udelukkes.

X bør ikke bruges under graviditet, undtagen i tilfælde, hvor der er et klinisk behov, og om muligt, hvor kvinden er blevet gjort opmærksom på den potentielle fosterskade.

...

Indlægsseddel

For orale phenytoinprodukter

- Afsnit 2

Underafsnit: ”Advarsler og forsigtighedsregler”

...

Der er en risiko for skade på det ufødte barn, hvis X bruges under graviditet. Kvinder i den fødedygtige alder bør bruge effektiv prævention under behandlingen med X (se Graviditet og amning).

...

Underafsnittet "Graviditet <og><, > amning <og frugtbarhed>"

X kan forårsage alvorlige fødselsdefekter. Hvis du tager X under graviditet, har dit barn op til 3 gange større risiko for at få en fødselsdefekt, end hvad der gælder for kvinder, som ikke tager antiepileptisk medicin. Alvorlige fødselsdefekter som vækst-, kranie-, ansigts-, negle-, finger- og hjerteabnormiteter er blevet rapporteret. Nogle af disse kan forekomme sammen som en del af et føtalt hydantoin syndrom.

Problemer med neuroudviklingen (udvikling af hjernen) er blevet rapporteret hos spædbørn født af kvinder, som brugte phenytoin under graviditeten. Nogle studier har vist, at phenytoin har en negativ indvirkning på neuroudviklingen hos børn, der er blevet udsat for phenytoin i livmoderen, mens andre studier ikke har vist en sådan effekt. Muligheden for en effekt på neuroudviklingen kan ikke udelukkes.

Hvis du er kvinde i den fødedygtige alder og ikke planlægger en graviditet, bør du bruge effektiv prævention under behandlingen med X. X kan påvirke, hvordan hormonelle præventionsmidler såsom p-piller virker, og kan gøre dem mindre effektive til at forhindre en graviditet. Tal med din læge, som vil foreslå dig den mest velegnede præventionstype, mens du tager X.

Hvis du er kvinde i den fødedygtige alder og planlægger en graviditet, bør du tale med din læge, før du stopper præventionen, og før du bliver gravid, om at skifte til andre egnede behandlinger for at undgå at udsætte det ufødte barn for phenytoin.

Hvis du er eller tror, du kan være gravid, bør du omgående fortælle det til din læge. Du bør ikke holde op med at tage medicinen, før du har drøftet dette med din læge. Hvis du holder op med at tage din medicin uden at konsultere din læge, kan du få krampeanfald, som kan være farlige for dig og dit ufødte barn. Din læge kan beslutte at ændre din behandling.

...

Indlægsseddel

For parenterale phenytoinprodukter

- Afsnit 2

Underafsnit: "Advarsler og forsigtighedsregler"

...

Der er en risiko for skade på det ufødte barn, hvis X bruges under graviditet. Kvinder i den fødedygtige alder bør bruge effektiv prævention under behandlingen med X (se "Graviditet <og><, > amning <og frugtbarhed>").

...

Underafsnittet "Graviditet <og><, > amning <og frugtbarhed>"

X kan forårsage alvorlige fødselsdefekter. Hvis du tager X under graviditet, har dit barn op til 3 gange større risiko for at få en fødselsdefekt, end hvad der gælder for kvinder, som ikke tager antiepileptisk medicin. Alvorlige fødselsdefekter som vækst-, kranie-, ansigts-, negle-, finger- og hjerteabnormiteter er blevet rapporteret. Nogle af disse kan forekomme sammen som en del af et føtalt hydantoin syndrom.

Problemer med neuroudviklingen (udvikling af hjernen) er blevet rapporteret hos spædbørn født af kvinder, som brugte phenytoin under graviditeten. Nogle studier har vist, at phenytoin

har en negativ indvirkning på neuroudviklingen hos børn, der er blevet udsat for phenytoin i livmoderen, mens andre studier ikke har vist en sådan effekt. Muligheden for en effekt på neuroudviklingen kan ikke udelukkes.

...

For alle formuleringer (dvs. for orale og parenterale phenytoin-produkter)

Produktresumé

- Pkt. 4.4

...

Genomdækkende associationundersøgelser i case control-studier med taiwanesiske, japanske, malaysiske og thailandske patienter har identificeret en øget risiko for alvorlige kutane bivirkninger hos bærere af CYP2C9*3-varianten med nedsat funktion.

...

CYP2C9-metabolisme

Phenytoin metaboliseres af CYP450 CYP2C9-enzymet. Patienter, som er bærere af CYP2C9*2- eller CYP2C9*3-varianten med nedsat funktion (intermediære eller beskedne metabolisatorer af CYP2C9-substrater) kan have en risiko for øgede phenytoin-plasmakoncentrationer og efterfølgende toksicitet. For patienter, som vides at være bærere af CYP2C9*2- eller *3-allelen med nedsat funktion, tilrådes nøje overvågning af den kliniske respons, og overvågning af plasma-phenytoinkoncentrationerne kan være påkrævet.

- Pkt. 4.5

Interaktionen bør tilføjes, som følger:

Samtidig administration af phenytoin og valproat er blevet forbundet med en øget risiko for hyperammonæmi i forbindelse med valproat. Patienter, som behandles sammenfaldende med disse to lægemidler, bør overvåges for tegn og symptomer på hyperammonæmi.

...

Lægemidler, hvis serumniveauer og/eller virkninger kan nedsættes af phenytoin

...

Orale antikoagulantia (fx rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban)

lacosamid

ticagrelor

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkninger bør tilføjes under systemorganklassen "Blod- og lymfesystem" med hyppigheden "Ikke kendt":

Aplasi med umodne røde blodlegemer

Indlægsseddel

Afsnit 2. Det skal du vide, før du <tager> <bruger> X

Underafsnit: ”Advarsler og forsigtighedsregler”

Tal med din læge, før du <tager> <bruger> X

...

Hvis du er af taiwansk, japansk, malaysisk eller thailandsk herkomst, og tests har vist, at du bærer den genetiske variant CYP2C9*3.

Underafsnit: Brug af anden medicin sammen med X

<Fortæl <altid> <det altid til> <lægen> <eller apotekspersonalet>, hvis <De> <du> <tager> <bruger> anden medicin, for nylig har <taget> <brugt> anden medicin eller planlægger at <tage> <bruge> anden medicin.>

...

- blodfortyndende medicin, fx rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban

- lacosamid

- ticagrelor

Afsnit 4 Bivirkninger

...

et fald i antallet af en type røde blodlegemer (pure red cell aplasia).

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde april 2021
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	6. juni 2021
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	5. august 2021