

## **Παράρτημα Ι**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη φαινυτοΐνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

### Χρήση κατά την κύηση και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Δημοσιεύτηκε μια μετα-ανάλυση, εντός του διαστήματος η οποία εκτιμούσε το μέγεθος του κινδύνου συγγενών δυσπλασιών που σχετίζονται με τη χρήση της φαινυτοΐνης κατά τη διάρκεια της κύησης. Η φύση των δυσπλασιών που έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χρήση της φαινυτοΐνης κατά τη διάρκεια της κύησης θα πρέπει να αντικατοπτρίζονται στις πληροφορίες του προϊόντος, με βάση τις αποδείξεις που είναι διαθέσιμες επί του παρόντος. Εξετάστηκαν, επίσης, τα διαθέσιμα δεδομένα αναφορικά με τον κίνδυνο νευροαναπτυξιακών διαταραχών μετά την έκθεση στη φαινυτοΐνη εντός της μήτρας και, παρότι τα ευρήματα της μελέτης είναι αντικρουόμενα, δεν μπορεί να αποκλειστεί κάποιος κίνδυνος, συνεπώς, θεωρήθηκε ότι οι τρέχουσες ενδείξεις θα πρέπει να αντικατοπτρίζονται στην ΠΧΠ. Επιπροσθέτως, η συμπερίληψη μιας συγκεκριμένης προειδοποίησης στην παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ για όλα τα προϊόντα φαινυτοΐνης σε σχέση με τη χρήση σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θεωρείται αναγκαία, προκειμένου να συμπεριληφθούν σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους που σχετίζονται με τη χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης και την ανάγκη αποτελεσματικής αντισύλληψης σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και το ενδεχόμενο αλληλεπίδρασης με την ορμονική αντισύλληψη, που οδηγεί δυνητικά σε έλλειψη αποτελεσματικότητας.

Επικαιροποίηση των παραγράφων 4.4 και 4.6 της ΠΧΠ για την προσθήκη μιας προειδοποίησης σχετικά με τη χρήση κατά την κύηση και με τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. Το Φύλλο οδηγιών χρήσης επικαιροποιείται ανάλογα.

### Γενετικοί παράγοντες που σχετίζονται με τον κίνδυνο σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών και τοξικότητας

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών στους φορείς του αλληλόμορφου CYP2C9\*3 και κίνδυνο αυξημένης τοξικότητας σε ενδιάμεσους ή χαμηλούς μεταβολιστές υποστρωμάτων CYP2C9 από τη βιβλιογραφία, το Επικεφαλής Κράτος Μέλος κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν φαινυτοΐνη θα πρέπει να τροποποιηθούν αντίστοιχα.

Επικαιροποίηση της παραγράφου 4.4 της ΠΧΠ για την προσθήκη μιας προειδοποίησης σχετικά με έναν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε φορείς του αλληλόμορφου CYP2C9\*3 και κίνδυνο αυξημένης τοξικότητας σε ενδιάμεσους ή χαμηλούς μεταβολιστές υποστρωμάτων CYP2C9. Το Φύλλο οδηγιών χρήσης επικαιροποιείται ανάλογα.

### Αλληλεπίδραση με άμεσης δράσης αντιπηκτικά από του στόματος

Με βάση δημοσιευμένες στη βιβλιογραφία αναφορές περιπτώσεων στις οποίες περιγράφονται αλληλεπιδράσεις μεταξύ της φαινυτοΐνης και της δαβιγατράνης και της φαινυτοΐνης και της ριβαροξαμπάνης και μια μηχανιστική βάση αλληλεπίδρασης που οδηγεί σε μειωμένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα των άμεσης δράσης αντιπηκτικών από του στόματος, το Επικεφαλής Κράτος Μέλος θεώρησε ότι είναι αναγκαία μια επικαιροποίηση των πληροφοριών προϊόντος, σε ευθυγράμμιση με τις πληροφορίες προϊόντος των άμεσης δράσης αντιπηκτικών από του στόματος που έχουν εγκριθεί στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

Επικαιροποίηση της παραγράφου 4.5 της ΠΧΠ για την προσθήκη των αλληλεπιδράσεων με άμεσης δράσης αντιπηκτικά από του στόματος. Το Φύλλο οδηγιών χρήσης επικαιροποιείται ανάλογα.

### Αλληλεπίδραση με τη λακοσαμίδα

Με βάση δεδομένα από μελέτες φαρμακοκινητικής στις οποίες βρέθηκε ότι οι συγκεντρώσεις λακοσαμίδης στον ορό μειώθηκαν από τη φαινυτοΐνη και τα αντιεπιληπτικά φάρμακα που προκαλούν ενζυμική επαγωγή, συμπεριλαμβανομένης της φαινυτοΐνης και προκειμένου να υπάρξει ευθυγράμμιση με τις πληροφορίες προϊόντος για τα προϊόντα λακοσαμίδης που έχουν εγκριθεί στην Ευρωπαϊκή Ένωση, το Επικεφαλής Κράτος Μέλος θεώρησε ότι ήταν αναγκαία μια επικαιροποίηση των πληροφοριών προϊόντος.

Επικαιροποίηση της παραγράφου 4.5 της ΠΧΠ για την προσθήκη της αλληλεπίδρασης με τη λακοσαμίδα. Το Φύλλο οδηγιών χρήσης επικαιροποιείται ανάλογα.

### Αλληλεπίδραση με την τικαγρελόρη

Στο πλαίσιο μιας προειδοποίησης που αφορά τους επαγωγείς του CYP3A στην παράγραφο 4.5 της ΠΧΠ για το Brilique (τικαγρελόρη), η αναφορά στη φαινυτοΐνη περιλαμβάνεται ως παράδειγμα ενός επαγωγέα του CYP3A που θα αναμενόταν να μειώνει την έκθεση στην τικαγρελόρη, μειώνοντας δυνητικά την αποτελεσματικότητά της. Η φαινυτοΐνη θεωρείται ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4, συνεπώς, με βάση τη βιολογική ευλογοφάνεια, θεωρείται ότι είναι αναγκαία μια επικαιροποίηση των πληροφοριών προϊόντος προκειμένου να αντικατοπτρίζεται αυτή η αλληλεπίδραση, σε ευθυγράμμιση με τις πληροφορίες προϊόντος για τα προϊόντα τικαγρελόρης που έχουν εγκριθεί στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

Επικαιροποίηση της παραγράφου 4.5 της ΠΧΠ για την προσθήκη της αλληλεπίδρασης με την τικαγρελόρη. Το Φύλλο οδηγιών χρήσης επικαιροποιείται ανάλογα.

### Αλληλεπίδραση με το βαλπροϊκό οξύ

Δημοσιεύσεις στη βιβλιογραφία έχουν εντοπίσει μια σχέση μεταξύ της ταυτόχρονης χρήσης φαινυτοΐνης με βαλπροϊκό οξύ και του αυξημένου κινδύνου υπεραμμοωναιμίας. Έχουν υποτεθεί ορισμένοι μηχανισμοί μέσω των οποίων η φαινυτοΐνη ενδέχεται να ενισχύει τον κίνδυνο υπεραμμοωναιμίας που σχετίζεται με το βαλπροϊκό οξύ. Αν και η πιθανότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ της φαινυτοΐνης και του βαλπροϊκού οξέος ενδέχεται να αναφέρεται στις πληροφορίες προϊόντος για μεμονωμένα προϊόντα, δεν υπάρχει καμία συγκεκριμένη αναφορά στο ενδεχόμενο υπεραμμοωναιμίας, η οποία θα προκύψει ως συνέπεια αυτής της αλληλεπίδρασης. Το ΕΚΜ θεώρησε ότι, με βάση τα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες και τους ευλογοφανείς μηχανισμούς που έχουν προταθεί, είναι αναγκαία μια ενημέρωση των πληροφοριών προϊόντος.

Επικαιροποίηση της παραγράφου 4.5 της ΠΧΠ για την προσθήκη της αλληλεπίδρασης μεταξύ φαινυτοΐνης και βαλπροϊκού οξέος.

### Αμιγής ερυθροκυτταρική απλασία

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αμιγή ερυθροκυτταρική απλασία από τη βιβλιογραφία και από αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένης, σε ορισμένες περιπτώσεις, μιας στενής χρονικής σχέσης, μιας θετικής δοκιμασίας διακοπής χορήγησης ή/και θετικής δοκιμασίας επαναχορήγησης, το Επικεφαλής Κράτος Μέλος θεωρεί ότι η ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης μεταξύ της φαινυτοΐνης και της αμιγούς ερυθροκυτταρικής απλασίας είναι τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα. Το Επικεφαλής Κράτος Μέλος κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν φαινυτοΐνη θα πρέπει να τροποποιηθούν ανάλογα.

Επικαιροποίηση της παραγράφου 4.8 της ΠΧΠ για την προσθήκη της ανεπιθύμητης ενέργειας της αμιγούς ερυθροκυτταρικής απλασίας, με μη γνωστή συχνότητα. Το Φύλλο οδηγιών χρήσης επικαιροποιείται ανάλογα.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

### **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη φαινυτοΐνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) φαινυτοΐνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φαινυτοΐνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

## **Παράρτημα II**

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)  
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγράμμιση)

## Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

[Αυτή η επικαιροποίηση χρειάζεται για τους ΚΑΚ που δεν έχουν παρόμοιες διατυπώσεις (ΠΧΠ και ΦΟΧ)]

Για τα προϊόντα φαινυτοΐνης από του στόματος:

- Παράγραφος 4.4

Θα πρέπει να συμπεριληφθεί μια προειδοποίηση ως εξής:

...

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Η φαινυτοΐνη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Η προγεννητική έκθεση στη φαινυτοΐνη ενδέχεται να αυξήσει τους κινδύνους μειζόνων συγγενών δυσπλασιών και άλλων ανεπιθύμητων εκβάσεων στην ανάπτυξη (βλ. Παράγραφο 4.6).

Το Χ δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, παρά μόνον εάν το όφελος κρίνεται ότι είναι μεγαλύτερο από τους κινδύνους, κατόπιν προσεκτικής εξέτασης εναλλακτικών, κατάλληλων επιλογών θεραπείας.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με φαινυτοΐνη σε μια γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διεξαγωγής εξέτασης εγκυμοσύνης.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να ενημερώνονται πλήρως για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο, εάν λάβουν φαινυτοΐνη κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θα πρέπει να δίνονται συμβουλές στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία να συμβουλευόμαστε τον γιατρό τους όταν σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες, προκειμένου να συζητήσουν το ενδεχόμενο μετάβασης σε εναλλακτικές θεραπείες πριν από τη σύλληψη και πριν από τη διακοπή της αντισύλληψης (βλ. Παράγραφο 4.6).

Θα πρέπει να δίνονται συμβουλές στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία να επικοινωνούν αμέσως με τον γιατρό τους εάν μείνουν έγκυες ή πιστεύουν ότι ενδέχεται να είναι έγκυες και παίρνουν φαινυτοΐνη.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έναν μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Λόγω της ενζυμικής επαγωγής, το Χ ενδέχεται να καταλήξει σε αστοχία της θεραπευτικής επίδρασης των ορμονικών αντισυλληπτικών, συνεπώς, θα πρέπει να δίνονται συμβουλές στις γυναίκες με δυνατότητα αναπαραγωγής σχετικά με τη χρήση άλλων αποτελεσματικών μεθόδων αντισύλληψης (βλ. Παραγράφους 4.5 και 4.6).

...

- Παράγραφος 4.6

Θα πρέπει να συμπεριληφθεί μια προειδοποίηση ως εξής:

Κύηση

...

Η φαινυτοΐνη διαπερνά τον πλακούντα στους ανθρώπους.

Η προγεννητική έκθεση στη φαινυτοΐνη ενδέχεται να αυξήσει τους κινδύνους συγγενών δυσπλασιών και άλλων ανεπιθύμητων εκβάσεων στην ανάπτυξη. Στους ανθρώπους, η έκθεση στη φαινυτοΐνη κατά τη διάρκεια της κύησης σχετίζεται με μια συχνότητα μειζόνων δυσπλασιών 2 έως 3 φορές υψηλότερη από εκείνη του γενικού πληθυσμού, για τον οποίον η συχνότητα είναι 2-3%. Δυσπλασίες όπως οι στοματοπροσωπικές σχιστίες, τα καρδιακά ελλείμματα, τα κρανιοπροσωπικά ελλείμματα, η υποπλασία των ονύγων και των δακτύλων και οι ανωμαλίες της ανάπτυξης (συμπεριλαμβανομένης της μικροκεφαλίας και της καθυστέρησης της προγεννητικής ανάπτυξης), έχουν αναφερθεί είτε μεμονωμένα είτε ως μέρος του Εμβρυϊκού Συνδρόμου από Υδανοΐνη μεταξύ των παιδιών που γεννιούνται από γυναίκες με επιληψία που χρησιμοποίησαν φαινυτοΐνη κατά τη διάρκεια της κύησης. Έχει αναφερθεί νευροαναπτυξιακή διαταραχή μεταξύ των παιδιών που γεννιούνται από γυναίκες με επιληψία που χρησιμοποίησαν φαινυτοΐνη μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι μελέτες που σχετίζονται με τον κίνδυνο νευροαναπτυξιακών διαταραχών στα παιδιά που εκτίθενται στη φαινυτοΐνη κατά τη διάρκεια της κύησης έχουν αντιφατικά αποτελέσματα και δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος.

Το X δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, παρά μόνον εάν τα οφέλη κρίνεται ότι είναι μεγαλύτερα από τους κινδύνους, κατόπιν προσεκτικής εξέτασης εναλλακτικών, κατάλληλων επιλογών θεραπείας. Η γυναίκα θα πρέπει να ενημερώνεται πλήρως και να κατανοεί τους κινδύνους της λήψης φαινυτοΐνης κατά τη διάρκεια της κύησης.

Εάν, βάσει προσεκτικής εκτίμησης των κινδύνων και των οφελών, δεν είναι κατάλληλη καμία εναλλακτική επιλογή θεραπείας και η θεραπεία με το X συνεχιστεί, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση φαινυτοΐνης. Εάν μια γυναίκα προγραμματίζει να μείνει έγκυος, θα πρέπει να καταβάλλεται κάθε δυνατή προσπάθεια μετάβασης σε κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία, πριν από τη σύλληψη και πριν από τη διακοπή της αντισύλληψης. Εάν μια γυναίκα μείνει έγκυος ενόσω παίρνει φαινυτοΐνη, θα πρέπει να παραπεμφθεί σε ειδικό για την επαναξιολόγηση της θεραπείας με φαινυτοΐνη και την εξέταση των εναλλακτικών επιλογών θεραπείας.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Το X δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, παρά μόνον εάν το δυνητικό όφελος κρίνεται ότι είναι μεγαλύτερο από τους κινδύνους, κατόπιν προσεκτικής εξέτασης εναλλακτικών, κατάλληλων επιλογών θεραπείας. Η γυναίκα θα πρέπει να ενημερώνεται πλήρως και να κατανοεί τον κίνδυνο δυνητικής βλάβης στο έμβryo εάν πάρει φαινυτοΐνη κατά τη διάρκεια της κύησης και, συνεπώς, τη σημασία του προγραμματισμού τυχόν εγκυμοσύνης. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με X στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να εξετάζεται η διεξαγωγή εξέτασης εγκυμοσύνης.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έναν μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Λόγω της ενζυμικής επαγωγής, το X ενδέχεται να προκαλέσει αποτυχία της θεραπευτικής επίδρασης των ορμονικών αντισυλληπτικών, συνεπώς, θα πρέπει να δίνονται συμβουλές στις γυναίκες με δυνατότητα αναπαραγωγής σχετικά με τη χρήση άλλων αποτελεσματικών μεθόδων αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.5). Θα πρέπει να χρησιμοποιείται τουλάχιστον μία αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης (όπως ενδομήτριο σπείραμα) ή δύο συμπληρωματικές μορφές αντισύλληψης, συμπεριλαμβανομένης μιας μεθόδου φραγμού. Οι μεμονωμένες περιστάσεις θα πρέπει να αξιολογούνται σε κάθε περίπτωση, με τη συμμετοχή της ασθενούς στη συζήτηση, κατά την επιλογή της μεθόδου αντισύλληψης.

...

Για τα παρεντερικά προϊόντα φαιντοΐνης:

[Αυτή η επικαιροποίηση χρειάζεται για τους ΚΑΚ που δεν έχουν παρόμοιες διατυπώσεις (ΠΧΠ και ΦΟΧ)]

- Παράγραφος 4.4

...

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Η φαιντοΐνη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Η προγεννητική έκθεση στη φαιντοΐνη ενδέχεται να αυξήσει τους κινδύνους μειζόνων συγγενών δυσπλασιών και άλλων ανεπιθύμητων εκβάσεων ανάπτυξης (βλ. Παράγραφο 4.6). Το μέγεθος του κινδύνου για το έμβryo είναι άγνωστο όταν η χρήση φαιντοΐνης έχει μικρή διάρκεια (καταστάσεις έκτακτης ανάγκης).

Το X δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, παρά μόνον σε περιπτώσεις όπου υπάρχει κλινική ανάγκη και, όποτε είναι δυνατό, η γυναίκα θα πρέπει να ενημερώνεται για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβryo που σχετίζεται με τη χρήση της φαιντοΐνης κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε περιπτώσεις έκτακτης ανάγκης, ο κίνδυνος βλάβης στο έμβryo θα πρέπει να αξιολογείται με δεδομένο τον κίνδυνο [ένδειξη χρήσης] τόσο για το έμβryo όσο και για την έγκυο γυναίκα.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με φαιντοΐνη σε μια γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διεξαγωγής τεστ εγκυμοσύνης.

Λόγω της ενζυμικής επαγωγής, το X ενδέχεται να προκαλέσει αποτυχία της θεραπευτικής επίδρασης των ορμονικών αντισυλληπτικών (βλ. Παραγράφους 4.5 και 4.6).

...

- Παράγραφος 4.6

...

Η φαιντοΐνη διαπερνά τον πλακούντα στους ανθρώπους.

Η προγεννητική έκθεση στη φαιντοΐνη ενδέχεται να αυξήσει τους κινδύνους συγγενών δυσπλασιών και άλλων ανεπιθύμητων εκβάσεων στην ανάπτυξη. Στους ανθρώπους, η έκθεση στη φαιντοΐνη κατά τη διάρκεια της κύησης σχετίζεται με μια συχνότητα μειζόνων δυσπλασιών 2 έως 3 φορές υψηλότερη από εκείνη του γενικού πληθυσμού, για τον οποίον η συχνότητα είναι 2-3%. Δυσπλασίες όπως οι στοματοπροσωπικές σχιστίες, τα καρδιακά ελλείμματα, τα κρανιοπροσωπικά ελλείμματα, η υποπλασία των νυχιών και των δακτύλων και οι ανωμαλίες της ανάπτυξης (συμπεριλαμβανομένης της μικροκεφαλίας και της καθυστέρησης της προγεννητικής ανάπτυξης), έχουν αναφερθεί είτε μεμονωμένα είτε ως μέρος Εμβρυϊκού Συνδρόμου από υδαντοΐνη μεταξύ των παιδιών που γεννιούνται από γυναίκες με επιληψία που χρησιμοποίησαν φαιντοΐνη κατά τη διάρκεια της κύησης. Έχει αναφερθεί νευροαναπτυξιακή διαταραχή μεταξύ των παιδιών που γεννιούνται από γυναίκες με επιληψία που χρησιμοποίησαν φαιντοΐνη μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι μελέτες που σχετίζονται με τον κίνδυνο νευροαναπτυξιακών διαταραχών στα παιδιά που εκτίθενται στη φαιντοΐνη κατά τη διάρκεια της κύησης έχουν αντιφατικά αποτελέσματα και δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος.

Το X δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, παρά μόνον σε περιπτώσεις όπου υπάρχει κλινική ανάγκη και, όποτε είναι δυνατό, η γυναίκα θα πρέπει να ενημερώνεται για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβryo.



...

## Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Για τα προϊόντα φαινυτοΐνης από του στόματος

- Παράγραφος 2

Υποπαράγραφος: «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»

...

Υπάρχει κίνδυνος βλάβης του αγέννητου παιδιού, εάν το X χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με X (βλ. Κύηση και γαλουχία).

...

Υποπαράγραφος «Κύηση <και><, > θηλασμός <και> γονιμότητα»

Το X μπορεί να προκαλέσει μείζονες συγγενείς ανωμαλίες. Εάν πάρετε το X κατά τη διάρκεια της κύησης, το μωρό σας διατρέχει τον 3πλάσιο κίνδυνο να έχει κάποια συγγενή ανωμαλία σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν παίρνουν αντιεπιληπτική φαρμακευτική αγωγή. Έχουν αναφερθεί μείζονες γενετικές ανωμαλίες, μεταξύ των οποίων ανωμαλίες ανάπτυξης, κρανίου, προσώπου, νυχιών, δακτύλων και καρδιάς. Ορισμένες από αυτές ενδέχεται να προκύψουν μαζί, ως μέρος του εμβρυϊκού συνδρόμου από υδαντοΐνη.

Έχουν αναφερθεί προβλήματα με τη νευροανάπτυξη (ανάπτυξη του εγκεφάλου) σε βρέφη που γεννιούνται από μητέρες που χρησιμοποίησαν φαινυτοΐνη κατά τη διάρκεια της κύησης. Ορισμένες μελέτες κατέδειξαν ότι η φαινυτοΐνη επηρεάζει δυσμενώς τη νευροανάπτυξη στα παιδιά που εκτίθενται στη φαινυτοΐνη στη μήτρα, ενώ άλλες μελέτες δεν έχουν βρει τέτοια επίδραση. Το ενδεχόμενο επίδρασης στη νευροανάπτυξη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία και δεν προγραμματίζετε εγκυμοσύνη, θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το X. Το X ενδέχεται να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο λειτουργούν τα ορμονικά αντισυλληπτικά, όπως το αντισυλληπτικό χάπι (έλεγχος γεννήσεων) και να τα κάνει λιγότερο αποτελεσματικά για την πρόληψη της εγκυμοσύνης. Μιλήστε με τον γιατρό σας, ο οποίος θα συζητήσει μαζί σας τον καταλληλότερο τύπο αντισύλληψης για να χρησιμοποιήσετε ενόσω παίρνετε το X.

Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία και προγραμματίζετε εγκυμοσύνη, μιλήστε με τον γιατρό σας προτού διακόψετε την αντισύλληψη και προτού μείνετε έγκυος σχετικά με τη μετάβαση σε άλλες κατάλληλες θεραπείες, προκειμένου να αποφύγετε την έκθεση του αγέννητου μωρού σας στη φαινυτοΐνη.

Εάν είστε ή πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακό σας χωρίς να το συζητήσετε με τον γιατρό σας. Η διακοπή του φαρμάκου σας χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας θα μπορούσε να προκαλέσει επιληπτικές κρίσεις, οι οποίες θα μπορούσαν να είναι επικίνδυνες για εσάς και για το αγέννητο παιδί σας. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να αλλάξει τη θεραπεία σας.

...

## Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Για τα παρεντερικά προϊόντα φαιντοΐνης

- Παράγραφος 2

Υποπαράγραφος: «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»

...

**Υπάρχει κίνδυνος βλάβης του αγέννητου παιδιού, εάν το X χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με X (βλ. Κύηση <και><, > θηλασμός <και γονιμότητα>>).**

...

Υποπαράγραφος «Κύηση <και><, > θηλασμός <και γονιμότητα>»

**Το X μπορεί να προκαλέσει μείζονες συγγενείς ανωμαλίες. Εάν πάρετε το X κατά τη διάρκεια της κύησης, το μωρό σας διατρέχει τον 3πλάσιο κίνδυνο να έχει κάποια συγγενή ανωμαλία σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν παίρνουν αντιεπιληπτική φαρμακευτική αγωγή. Έχουν αναφερθεί μείζονες συγγενείς ανωμαλίες, μεταξύ των οποίων ανωμαλίες ανάπτυξης, κρανίου, προσώπου, νυχιών, δακτύλων και καρδιάς. Ορισμένες από αυτές ενδέχεται να προκύψουν μαζί, ως μέρος του εμβρυϊκού συνδρόμου από υδαντοΐνη.**

**Έχουν αναφερθεί προβλήματα με τη νευροανάπτυξη (ανάπτυξη του εγκεφάλου) σε βρέφη που γεννιούνται από μητέρες που χρησιμοποίησαν φαιντοΐνη κατά τη διάρκεια της κύησης. Ορισμένες μελέτες κατέδειξαν ότι η φαιντοΐνη επηρεάζει δυσμενώς τη νευροανάπτυξη στα παιδιά που εκτίθενται στη φαιντοΐνη στη μήτρα, ενώ άλλες μελέτες δεν έχουν βρει τέτοια επίδραση. Το ενδεχόμενο επίδρασης στη νευροανάπτυξη δεν μπορεί να αποκλειστεί.**

...

Για όλες τις φαρμακοτεχνικές μορφές (δηλαδή για προϊόντα φαιντοΐνης από του στόματος και παρεντερικά)

### Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

•

Παράγραφος 4.4

...

**Μελέτες ασθενών-μαρτύρων, συστέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος σε Ταϊβανέζους, Ιάπωνες, Μαλαισιανούς και Ταϊλανδούς ασθενείς εντόπισαν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών στους φορείς της παραλλαγής CYP2C9\*3 μειωμένης λειτουργίας.**

...

### Μεταβολισμός CYP2C9

**Η φαιντοΐνη μεταβολίζεται από το ένζυμο CYP450 CYP2C9. Οι ασθενείς που είναι φορείς των παραλλαγών CYP2C9\*2 ή CYP2C9\*3 μειωμένης λειτουργίας (ενδιάμεσοι ή χαμηλοί μεταβολιστές υποστρωμάτων CYP2C9) ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο υψηλών συγκεντρώσεων φαιντοΐνης στο πλάσμα και συνακόλουθης τοξικότητας. Στους ασθενείς που**

**είναι γνωστό ότι είναι φορείς των αλληλόμορφων CYP2C9\*2 ή \*3 μειωμένης λειτουργίας, συνιστάται στενή παρακολούθηση της κλινικής ανταπόκρισης και ενδέχεται να απαιτηθεί παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της φαινοτοΐνης στο πλάσμα.**

- Παράγραφος 4.5

Η αλληλεπίδραση θα πρέπει να προστίθεται ως εξής:

**Η ταυτόχρονη χορήγηση της φαινοτοΐνης και του βαλπροϊκού οξέος έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο υπεραμμονιαμίας που σχετίζεται με το βαλπροϊκό οξύ. Ο ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με συγχορήγηση αυτών των δύο φαρμάκων, θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα υπεραμμονιαμίας.**

...

Φάρμακα των οποίων τα επίπεδα στον ορό ή/και οι επιδράσεις ενδέχεται να μειωθούν από τη φαινοτοΐνη

...

**Αντιπηκτικά από του στόματος (π.χ. ριβαροξαμπάνη, δαβιγατράνη, απιξαμπάνη, εδοξαμπάνη)**

**λακοσαμίδη**

**τικαγρελόρη**

- Παράγραφος 4.8

Η παρακάτω ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να προστεθεί στη στήλη κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος, με συχνότητα «μη γνωστή»:

**Αμυγής ερυθροκυτταρική απλασία**

**Φύλλο Οδηγιών Χρήσης**

Παράγραφος 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X

Υποπαράγραφος: «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X

...

**Εάν είστε ταϊβανέζικης, ιαπωνικής, μαλαισιανής ή ταϊλανδικής καταγωγής και οι εξετάσεις έχουν καταδείξει ότι είστε φορέας της γενετικής παραλλαγής CYP2C9\*3.**

Υποπαράγραφος: Άλλα φάρμακα και X

Ενημερώστε <τον γιατρό> <ή> <τον φαρμακοποιό> σας εάν <παίρνετε> <χρησιμοποιείτε>, έχετε πρόσφατα <πάρει> <χρησιμοποιήσει> ή μπορεί να <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> άλλα φάρμακα.

...

**- αντιπηκτικά, π.χ. ριβαροξαμπάνη, δαβιγατράνη, απιξαμπάνη, εδοξαμπάνη**

**- λακοσαμίδη**

- τικαγρελόρη

Παράγραφος 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

...

**μια μείωση στον αριθμό ενός τύπου ερυθρών αιμοσφαιρίων (αμυγής ερυθροκυτταρική απλασία).**

### **Παράρτημα ΙΙΙ**

#### **Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης**

## Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Απρίλιος 2021
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	6 Ιουνίου 2021
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	5 Αυγούστου 2021