

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet fenütoiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Kasutamine raseduse ajal ja fertiilses eas naistel

Perioodilise ohutusaruande perioodil avaldati metaanalüüs, mis hindas fenütoiini rasedusaegse kasutamisega seotud kaasasündinud väärarendite tekkeriski suurusjärku. Ravimiteabes tuleb hetkel saadaolevatele tõenditele tuginedes kajastada fenütoiini rasedusaegse kasutamisega seoses teatatud väärarendite olemust. Lisaks vaadati läbi olemasolevad andmed fenütoiini emakasisesest ekspositsioonist põhjustatud närvisüsteemi arenguhäirete tekkeriski kohta ja ehkki uuringutulemused on vastuolulised, ei saa riski välistada, misõttu leiti, et hetkel olemasolevaid tõendeid tuleb kajastada ravimi omaduste kokkuvõttes. Samuti peetakse vajalikuks lisada kõigi fenütoiini sisaldavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõtete lõiku 4.4 spetsiifilised hoiatused seoses kasutamisega fertiilses eas naistel, et rõhutada olulist teavet rasedusaegse kasutamisega seotud riskide ning efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise vajaduse kohta fertiilses eas naistel ning hoiatada potentsiaalselt efektiivsust vähendava võimaliku koostoime eest hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõike 4.4 ja 4.6 tuleb täiendada hoiatusega kasutamise kohta raseduse ajal ja fertiilses eas naistel. Pakendi infolehte tehakse asjakohased muudatused.

Raskete nahaga seotud kõrvaltoimete ja toksilisuse tekkeriskiga seotud geneetilised tegurid

Võttes arvesse kirjanduses saadaolevaid andmeid raskete nahaga seotud kõrvaltoimete tekkeriski suurenemise kohta CYP2C9*3 alleeli kandjatel ja toksilisuse riski suurenemise kohta CYP2C9 substraate mõõduka kiirusega või aeglaselt metaboliseerijatel, järeldas juhtliikmesriik, et fenütoiini sisaldavate ravimite ravimiteabesse tuleb teha vastavad muudatused.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4 tuleb täiendada hoiatusega raskete kõrvaltoimete tekkeriski suurenemise kohta CYP2C9*3 alleeli kandjatel ja toksilisuse riski suurenemise kohta CYP2C9 substraate mõõduka kiirusega või aeglaselt metaboliseerijatel. Pakendi infolehte tehakse vastavad muudatused.

Koostoime otsese toimega suukaudsete antikoagulantidega

Tuginedes kirjanduses avaldatud üksikjuhtude andmetele, milles kirjeldatakse fenütoiini ja dabigatraani ning fenütoiini ja rivaroksabaani koostoimeid ning plasmas otsese toimega suukaudsete antikoagulantide kontsentratsiooni vähenemist põhjustava koostoime mehhanistlikku alust, leidis juhtliikmesriik, et ravimiteabe uuendamine kooskõlas Euroopa Liidus müügiluba omavate otsese toimega suukaudsete antikoagulantide ravimiteabega on põhjendatud.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.5 tuleb lisada koostoimed otsese toimega suukaudsete antikoagulantidega. Pakendi infolehte tehakse vastavad muudatused.

Koostoime lakosamiidiga

Tuginedes farmakokineetika uuringute andmetele, mis näitasid, et fenütoiin ja ensüüme indutseerivad epilepsiavastased ravimid, sh fenütoiin, vähendasid lakosamiidi kontsentratsiooni seerumis, leidis juhtliikmesriik, et ravimiteabe uuendamine kooskõlas Euroopa Liidus müügiluba omavate lakosamiidi sisaldavate ravimite ravimiteabega on põhjendatud.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.5 tuleb lisada koostoime lakosamiidiga. Pakendi infolehte tehakse vastavad muudatused.

Koostoime tikagrelooriga

Brilique'i (tikagreloor) ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.5 toodud hoiatusel CYP3A indutseerijate kohta on lisatud viide fenütoiinile kui CYP3A indutseerijale, mis eeldatavalt vähendab ekspositsiooni tikagreloorile, potentsiaalselt vähendades ka selle efektiivsust. Fenütoiini peetakse CYP3A4 tugevaks indutseerijaks ning arvestades bioloogilist usutavust peetakse seetõttu põhjendatuks ravimiteabe uuendamist nimetatud koostoime kajastamiseks kooskõlas Euroopa Liidus müügiluba omavate tikagreloori sisaldavate ravimite ravimiteabega.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.5 tuleb lisada koostoime tikagrelooriga. Pakendi infolehte tehakse vastavad muudatused.

Koostoime valproaadiga

Avaldatud kirjanduses on tuvastatud seos fenütoiini ja valproaadi/valproehappe samaaegse kasutamise ning hüperammoneemia tekkeriski suurenemise vahel. Hüpotese selle kohta, milliste mehhanismide vahendusel võib fenütoiin suurendada valproaadiga seotud hüperammoneemia tekkeriski, on mitmeid. Ehkki nii fenütoiini kui ka valproaadi ravimi omaduste kokkuvõtetes võivad olla viited ravimite koostoime tekkele, puuduvad konkreetset viited selle koostoime tagajärjel tekkida võivale hüperammoneemiale. Arvestades kliiniliste uuringute andmeid ja väljapakutud usutavaid mehhanisme, leidis juhtliikmesriik, et ravimiteabe uuendamine on põhjendatud.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.5 tuleb lisada fenütoiini ja valproaadi vaheline koostoime.

Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia

Võttes arvesse kirjandusest ja spontaansetest teadetest saadud andmeid isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia kohta, mis hõlmasid ajaliselt lähedaselt seotud juhtusid, kõrvaltoime taandumist pärast annuse vähendamist või ravi lõpetamist ja/või kõrvaltoime uuesti tekkimist ravi taasalustamisel, on juhtliikmesriik arvamusel, et põhjuslik seos fenütoiini ning isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia vahel on vähemalt põhjendatult võimalik. Juhtliikmesriik järeldas, et fenütoiini sisaldavate ravimite ravimiteabesse tuleb teha vastavad muudatused.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 tuleb lisada kõrvaltoime isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia, esinemissagedus teadmata. Pakendi infolehte tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Fenütoiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et fenütoiini sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele fenütoiini sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

[See uuendus on vajalik müügiloo hoidjatele, kelle ravimiteave ei sisalda sarnaseid sõnastusi (ravimi omaduste kokkuvõte ja pakendi infoleht)]

Fenütoiini sisaldavad suukaudsed ravimid

- Lõik 4.4

Lisada tuleb järgmine hoiatus:

...

Fertiilses eas naised

Rasedale naisele manustatud fenütoiin võib loodet kahjustada. Prenataalne ekspositsioon fenütoiinile võib suurendada raskete kaasasündinud väärarendite ja teiste arenguhäirete tekkeriski (vt lõik 4.6).

Fertiilses eas naised tohivad X'i kasutada vaid juhul, kui pärast teiste sobivate raviviiside hoolikat kaalumist otsustatakse, et ravimi kasutamisest saadav kasu ületab riskid.

Fertiilses eas naistel tuleb enne fenütoiiniga ravi alustamist kaaluda rasedustesti tegemist.

Fertiilses eas naistele tuleb põhjalikult selgitada, et fenütoiini võtmine raseduse ajal võib olla lootele kahjulik.

Fertiilses eas naisi tuleb nõustada pöörduma arsti poole kohe, kui nad kavatsesid rasestuda, et arutada üleminekut teisele ravile enne rasestumist ja enne rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist (vt lõik 4.6).

Fertiilses eas naistel, kes võtavad fenütoiini, tuleb soovitada pöörduda arsti poole kohe, kui nad rasestuvad või arvavad end olevat rase.

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja üks kuu pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Ensüüme indutseeriva toime tõttu võib X põhjustada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite toime kadumist, mistõttu tuleb fertiilses eas naisi nõustada teiste efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise osas (vt lõigud 4.5 ja 4.6).

...

- Lõik 4.6

Lisada tuleb järgmine hoiatus:

Rasedus

...

Fenütoiin läbib inimestel platsentabarjääri.

Prenataalne ekspositsioon fenütoiinile võib suurendada kaasasündinud väärarendite ja teiste arenguhäirete tekkeriski. Inimestel on rasedusaegne ekspositsioon fenütoiinile seotud

väärarendite 2...3 korda suurema esinemissagedusega kui üldpopulatsioonis, kus väärarendeid esineb 2...3%. Raseduse ajal fenütoiini kasutataval epilepsiat põdevatel naistel sündinud lastel on kas eraldi või osana loote hüdantoiini sündroomist teatatud väärarenditest, nt orofatsiaalsed lõhed, südame väärarendid, kraniofatsiaalsed väärarendid, küüned ja sõrmede/varvaste hüpoplaasia ning kasvuanomaaliad (sh mikrotsefaalia ja prenataalne kasvupeetus). Raseduse ajal fenütoiini eraldi või koos teiste epilepsiaravimitega kasutanud, epilepsiaga naistel sündinud lastel on teatatud närvisüsteemi arenguhäiretest. Looteas fenütoiiniga kokku puutunud laste närvisüsteemi arenguhäiretega seotud uuringute tulemused on vastuolulised ja riski ei saa välistada.

Raseduse ajal tohib X'i kasutada vaid juhul, kui pärast teiste sobivate raviviiside hoolikat kaalumist otsustatakse, et ravimi kasutamisest saadav kasu ületab riskid. Naisele tuleb põhjalikult selgitada raseduse ajal fenütoiini võtmisega kaasnevaid riske ja ta peab neist täielikult aru saama.

Kui pärast riskide ja kasu hoolikat hindamist otsustatakse, et teised raviviisid ei sobi ja ravi X'iga tuleb jätkata, peab kasutama fenütoiini väikseimat efektiivset annust. Kui naine kavatseb rasestuda, tuleb teha kõik võimalik, et üleminek teisele ravile toimuks enne rasestumist ja enne rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist. Kui naine rasestub fenütoiini võtmise ajal, tuleb ta suunata eriarsti juurde, kes hindab uuesti üle ravivajaduse fenütoiiniga ja kaalub muid ravivõimalusi.

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised tohivad X'i kasutada vaid juhul, kui pärast teiste sobivate raviviiside hoolikat kaalumist otsustatakse, et ravimi kasutamisest saadav kasu ületab riskid. Naisele tuleb põhjalikult selgitada raseduse ajal fenütoiini võtmisega kaasnevaid lootekahjustuse riske ning ta peab neist täielikult aru saama ja mõistma sellest lähtuvat raseduse planeerimise vajadust. Fertiilses eas naistel tuleb enne X'iga ravi alustamist kaaluda rasedustesti tegemist.

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja üks kuu pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Ensüüme indutseeriva toime tõttu võib X põhjustada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite toime kadumist, mistõttu tuleb fertiilses eas naisi nõustada teiste efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise osas (vt lõik 4.5). Kasutada tuleb vähemalt ühte efektiivset rasestumisvastast vahendit (nt emakasisene vahend) või kahte teineteist täiendavat rasestumisvastast vahendit (sh barjäärimeetod). Rasestumisvastaste vahendite valimisel tuleb iga patsiendi puhul arvestada individuaalsete asjaoludega ja patsient arutellu kaasata.

...

Fenütoiini sisaldavad parenteraalsed ravimid

[See uuendus on vajalik müügiloa hoidjatele, kelle ravimiteave ei sisalda sarnaseid sõnastusi (ravimi omaduste kokkuvõte ja pakendi infoleht)]

- Lõik 4.4

...

Fertiilses eas naised

Rasedal naisel kasutatud fenütoiin võib loodet kahjustada. Prenataalne ekspositsioon fenütoiinile võib suurendada raskete kaasasündinud väärarendite ja teiste arenguhäirete tekkeriski (vt lõik 4.6). Lühiajaliselt (erakorralistes olukordades) kasutatud fenütoiini korral ei ole lootekahjustuste tekkeriski suurus teada.

Fertiilses eas naistel võib X'i kasutada ainult kliinilise vajaduse korral ning naisele tuleb võimalusel selgitada, et fenütoiini kasutamine raseduse ajal võib olla lootele kahjulik. Erakorralistes olukordades tuleb hinnata lootekahjustuse ohtu, võttes arvesse [näidustusega] seotud riski nii lootele kui ka rasedale.

Fertiilses eas naistel tuleb enne fenütoiiniga ravi alustamist kaaluda rasedustesti tegemist.

Ensüüme indutseeriva toime tõttu võib X põhjustada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite toime kadumist (vt lõigud 4.5 ja 4.6).

...

- Lõik 4.6

...

Fenütoiin läbib inimestel platsentabarjääri.

Prenataalne ekspositsioon fenütoiinile võib suurendada kaasasündinud väärarendite ja teiste arenguhäirete tekkeriski. Inimestel on rasedusaegne ekspositsioon fenütoiinile seotud väärarendite 2...3 korda suurema esinemissagedusega kui üldpopulatsioonis, kus väärarendeid esineb 2...3%. Raseduse ajal fenütoiini kasutavatel epilepsiat põdevatel naistel sündinud lastel on kas eraldi või osana loote hüdantoiini sündroomist teatatud väärarenditest, nt orofatsiaalsed lõhed, südame väärarendid, kraniofatsiaalsed väärarendid, küünte ja sõrmede/varvaste hüpoplaasia ning kasvuanomaaliad (sh mikrotsefaalia ja prenataalne kasvupeetus). Raseduse ajal fenütoiini eraldi või koos teiste epilepsiaravimitega kasutanud, epilepsiaga naistel sündinud lastel on teatatud närvisüsteemi arenguhäiretest. Looteas fenütoiiniga kokku puutunud laste närvisüsteemi arenguhäiretega seotud uuringute tulemused on vastuolulised ja riski ei saa välistada.

Raseduse ajal võib X'i kasutada ainult kliinilise vajaduse korral ning naisele tuleb võimalusel selgitada, et see võib olla lootele kahjulik.

...

Pakendi infoleht

Fenütoiini sisaldavad suukaudsed ravimid

- Lõik 2

Alalõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”

...

X'i kasutamisega raseduse ajal kaasneb lootekahjustuste risk. Viljastumisvõimelised naised peavad X'iga ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt „Rasedus ja imetamine”).

...

Alalõik „Rasedus <ja> <, > imetamine <ja> viljakus>”

X võib põhjustada raskeid väärarendeid. Kui te võtate raseduse ajal X'i, on teie lapsel väärarendite tekkerisk kuni 3 korda suurem kui epilepsiavastaseid ravimeid mitte võtvate naiste lastel. Teatatud on rasketest väärarenditest, sealhulgas kasvuhäired ning kolju, näo, küünte, sõrmede/varvaste ja südame väärarendid. Mõned neist võivad tekkida samaaegselt, osana loote hüdantoiini sündroomist.

Raseduse ajal fenütoiini kasutanud emadel sündinud lastel on teatatud närvisüsteemi (aju) arenguhäiretest. Mõnedes uuringutes on näidatud, et fenütoiin avaldab negatiivset toimet üsas fenütoiiniga kokku puutunud laste närvisüsteemi arengule, samas kui teistes uuringutes seda toimet ei tuvastatud. Toimet närvisüsteemi arengule ei saa välistada.

Kui olete viljastumisvõimeline naine, aga ei kavatse rasestuda, peate X'iga ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. X võib avaldada toimet hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite, nt rasestumisvastaste tablettide toimele ja vähendada nende efektiivsust raseduse ennetamisel. Pidage nõu oma arstiga, kes arutab teiega, milline on X'i võtmise ajal kõige sobivam rasestumisvastane vahend.

Kui olete viljastumisvõimeline naine ja kavatsete rasestuda, pidage enne rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist ja rasestumist nõu oma arstiga teisele sobivale ravile ülemineku osas, et vältida loote kokkupuudet fenütoiiniga.

Kui te olete rase või arvate end olevat rase, teatage sellest kohe oma arstile. Ravimi võtmist ei tohi lõpetada enne, kui olete arstiga nõu pidanud. Ravi peatamine ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata võib põhjustada krampihooge, mis võivad ohustada nii teid kui ka teie sündimata last. Arst võib otsustada teie ravi muuta.

...

Pakendi infoleht

Fenütoiini sisaldad parenteraalsed ravimid

- Lõik 2

Alalõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”

...

X'i kasutamisega raseduse ajal kaasneb lootekahjustuste risk. Viljastumisvõimelised naised peavad X'iga ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt „Rasedus <ja> <> imetamine <ja viljakus>”).

...

Alalõik „Rasedus <ja> <> imetamine <ja viljakus>”

X võib põhjustada raskeid väärendeid. Kui te võtate raseduse ajal X'i, on teie lapsel väärendite tekkerisk kuni 3 korda suurem kui epilepsiavastaseid ravimeid mitte võtvate naiste lastel. Teatatud on rasketest väärenditest, sealhulgas kasvuhäired ning kolju, näo, küünte, sõrmede/varvaste ja südame väärendid. Mõned neist võivad tekkida samaaegselt, osana loote hüdatooni sündroomist.

Raseduse ajal fenütoiini kasutanud emadel sündinud lastel on teatatud närvisüsteemi (aju) arenguhäiretest. Mõnedes uuringutes on näidatud, et fenütoiin avaldab negatiivset toimet üsas fenütoiiniga kokku puutunud laste närvisüsteemi arengule, samas kui teistes uuringutes seda toimet ei tuvastatud. Toimet närvisüsteemi arengule ei saa välistada.

...

Kõik ravimvormid (st nii suukaudsed kui ka parenteraalsed fenütoiini sisaldavad ravimid)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

...

Juhtkontrolliga ülegenoomsetes seose uuringutes Taiwani, Jaapani, Malaisia ja Tai päritoluga patsientidel on tuvastatud raskete nahaga seotud kõrvaltoimete tekkeriski suurenemine halvenenud funktsiooniga CYP2C9*3 variandi kandjatel.

...

CYP2C9 vahendatud metabolism

Fenütoiini metaboliseeritakse ensüümi CYP450 CYP2C9 vahendusel. Vähenenud funktsiooniga CYP2C9*2 või CYP2C9*3 variantide kandjatel (CYP2C9 substraate mõõduka kiirusega või aeglaselt metaboliseerijatel) võib olla risk fenütoiini kontsentratsiooni suurenemiseks plasmas ja selle tagajärjel tekkivaks toksilisuseks. Patsientidel, kes on teadaolevalt vähenenud funktsiooniga CYP2C9*2 või *3 alleelide kandjad, soovitatakse hoolikalt jälgida kliinilist ravivastust ja vajalik võib olla fenütoiini kontsentratsiooni jälgimine plasmas.

- Lõik 4.5

Lisada tuleb järgmine koostoime.

Fenütoiini ja valproaadi samaaegset kasutamist on seostatud valproaadiga seotud hüperammoneemia tekkeriski suurenemisega. Nende kahe ravimiga samaaegselt ravitavaid patsiente tuleb jälgida hüperammoneemia nähtude ja sümptomite suhtes.

...

Ravimid, mille sisaldust seerumis ja/või toimet võib fenütoiin vähendada

...

Suukaudsed antikoagulandid (nt rivaroksabaan, dabigatraan, apiksabaan, edoksabaan)

lakosamiid

tikagreloor

- Lõik 4.8

Järgmine kõrvaltoime tuleb lisada organsüsteemi klassi „Vere ja lümfisüsteemi häired” alla esinemissagedusega „teadmata”.

Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia

Pakendi infoleht

Lõik 2. „Mida on vaja teada enne X'i <võtmist> <kasutamist>”

Alalõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”

Enne X'i <võtmist> <kasutamist> pidage nõu oma arstiga

...

Kui olete Taiwani, Jaapani, Malaisia või Tai päritolu ja analüüsid on näidanud, et olete geenivariandi CYP2C9*3 kandja.

Alalõik „Muud ravimid ja X”

Teatage oma <arstile> <või> <apteekrile>, kui te <võtate> <kasutate> või olete hiljuti <kasutanud> <võtnud> või kavatsete <kasutada> <võtta> mis tahes muid ravimeid.

...

- antikoagulandid, nt rivaroksabaan, dabigatraan, apiksabaan, edoksabaan

- lakosamiid

- tikagreloor

Lõik 4. „Võimalikud kõrvaltoimed”

...

teatud tüüpi punaverelibledede arvu vähenemine (isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia)

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek aprillis 2021
Kokkuleppe lisade tõlgete üleandmine liikmesriikide pädevatele ametiasutustele:	6. juuni 2021
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatused):	5. august 2021