

**Prilog I.**

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

## **Znanstveni zaključci**

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za fenitoin, znanstveni zaključci su sljedeći:

### Primjena tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi

Unutar intervala podnošenja izvješća objavljena je meta-analiza koja je procijenila veličinu rizika od urođenih malformacija povezanih s primjenom fenitoina tijekom trudnoće. Priroda malformacija koje su prijavljene u vezi s primjenom fenitoina tijekom trudnoće treba biti prikazana u informacijama o lijeku na temelju trenutno dostupnih dokaza. Ocijenjeni su i dostupni podaci koji se odnose na rizik od neurorazvojnih poremećaja nakon intrauterinog izlaganja fenitoinu i, iako su nalazi ispitivanja proturječni, rizik se ne može isključiti te se stoga smatralo da trenutno postojeći dokazi trebaju biti prikazani u sažetku opisa svojstava lijeka. Nadalje, uvrštavanje posebnog upozorenja u dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka za sve lijekove koji sadrže fenitoin u vezi s primjenom u žena reproduktivne dobi smatra se opravdanim radi naglašavanja važnih informacija o rizicima povezanim s primjenom tijekom trudnoće i potrebi za učinkovitom kontracepcijom u žena reproduktivne dobi te potencijalu za interakciju s hormonskom kontracepcijom što može dovesti do manjka djelotvornosti kontracepcije.

Ažuriraju se dijelovi 4.4 i 4.6 sažetka opisa svojstava lijeka kako bi se uvrstilo upozorenje o primjeni tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi. Shodno tome ažurira se uputa o lijeku.

### Genetski čimbenici povezani s rizikom od teških kožnih nuspojava i toksičnosti

S obzirom na dostupne podatke iz literature o povećanom riziku od teških kožnih nuspojava u nositelja alela CYP2C9\*3 i riziku od povećane toksičnosti u intermedijarnih ili slabih metabolizatora supstrata enzima CYP2C9, vodeća država članica zaključila je da je shodno tome potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže fenitoin.

Ažurira se dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka kako bi se uvrstilo upozorenje o povećanom riziku od teških kožnih nuspojava u nositelja alela CYP2C9\*3 i riziku od povećane toksičnosti u intermedijarnih ili slabih metabolizatora supstrata enzima CYP2C9. Shodno tome ažurira se uputa o lijeku.

### Interakcija s direktnim oralnim antikoagulansima

Na temelju prikaza slučajeva iz objavljene literature koji opisuju interakcije između fenitoina i dabigatrana te fenitoina i rivaroksabana odnosno mehanizma u osnovi interakcije koja dovodi do smanjenih koncentracija direktnih oralnih antikoagulansa u plazmi, vodeća država članica smatrala je da je opravdano ažuriranje informacija o lijeku u skladu s informacijama o lijeku za direktne oralne antikoagulanse odobrene u Europskoj uniji.

Ažurira se dio 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka kako bi se uvrstile interakcije s direktnim oralnim antikoagulansima. Shodno tome ažurira se uputa o lijeku.

### Interakcija s lakozamidom

Vodeća država članica smatra da je ažuriranje informacija o lijeku opravdano na temelju podataka iz farmakokinetičkih ispitivanja u kojima je utvrđeno da su fenitoin i antiepileptici koji induciraju enzime, uključujući fenitoin, smanjili koncentracije lakozamida u serumu te u svrhu usklađivanja s informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže lakozamid odobrene u Europskoj uniji.

Ažurira se dio 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka kako bi se uvrstila interakcija s lakozamidom. Shodno tome ažurira se uputa o lijeku.

### Interakcija s tikagrelorom

U kontekstu upozorenja za induktore enzima CYP3A u dijelu 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka za lijek Brilique (tikagrelor), uključen je navod o fenitoinu kao primjeru induktora enzima CYP3A za kojeg bi se očekivalo da će smanjiti izloženost tikagreloru, potencijalno smanjujući njegovu djelotvornost. Smatra se da je fenitoin snažni induktor enzima CYP3A4 te se stoga, na temelju biološke vjerojatnosti, smatra da je opravdano ažuriranje informacija o lijeku kako bi prikazale navedenu interakciju, u skladu s informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže tikagrelor odobrene u Europskoj uniji.

Ažurira se dio 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka kako bi se uvrstila interakcija s tikagrelorom. Shodno tome ažurira se uputa o lijeku.

### Interakcija s valproatom

U publiciranoj literaturi utvrdila se veza između istodobne primjene fenitoina s valproatom/valproatnom kiselinom i povećanog rizika od hiperamonemije. Postavljena je hipoteza za veliki broj mehanizama putem kojih fenitoin može povećati rizik od hiperamonemije povezane s valproatom. Dok se mogućnost interakcije između fenitoina i valproata može navesti u informacijama o lijeku za pojedine lijekove, nema posebne referencije na mogućnost pojave hiperamonemije kao posljedice ove interakcije. Vodeća država članica smatra da je opravdano ažuriranje informacija o lijeku na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja i predloženih vjerojatnih mehanizama.

Ažurira se dio 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka kako bi se uvrstila interakcija između fenitoina i valproata.

### Izolirana aplazija crvene krvne loze

S obzirom na dostupne podatke o izoliranoj aplaziji crvene krvne loze iz literature i spontanijih prijavljivanja uključujući, u nekim slučajevima, blisku vremensku povezanost, pozitivan *dechallenge* i/ili *rechallenge*, vodeća država članica smatra da je uzročni odnos između fenitoina i izolirane aplazije crvene krvne loze barem razumna mogućnost. Vodeća država članica zaključuje da je shodno tome potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže fenitoin.

Ažurira se dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka kako bi se uvrstila nuspojava izolirane aplazije crvene krvne loze s nepoznatom učestalošću. Shodno tome ažurira se uputa o lijeku.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

### **Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Na temelju znanstvenih zaključaka za fenitoin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) fenitoin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže fenitoin trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

**Prilog II.**

**Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)**

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

#### Sažetak opisa svojstava lijeka

[Ovo ažuriranje je potrebno za nositelje odobrenja za stavljanje lijeka u promet koji nemaju slične navode (u sažetku opisa svojstava lijeka i uputi o lijeku)]

*Za peroralne lijekove koji sadrže fenitoin:*

- Dio 4.4

Potrebno je uvrstiti sljedeće upozorenje:

...

#### Žene reproduktivne dobi

**Fenitoin može uzrokovati oštećenje fetusa kada se primjenjuje u trudnica. Prenatalna izloženost fenitoinu može povećati rizike od pojave velikih urođenih malformacija i drugih štetnih razvojnih ishoda (vidjeti dio 4.6).**

**X se ne smije primjenjivati u žena reproduktivne dobi osim ako se procijeni da korist premašuje rizike nakon pažljivog razmatranja prikladnih zamjenskih mogućnosti liječenja.**

**Prije početka liječenja fenitoinom potrebno je razmotriti testiranje na trudnoću u žena reproduktivne dobi.**

**Žene reproduktivne dobi treba u potpunosti informirati o mogućim rizicima za fetus ako uzimaju fenitoin tijekom trudnoće.**

**Žene reproduktivne dobi treba upozoriti na potrebu savjetovanja s njihovim liječnikom čim počnu planirati trudnoću kako bi razgovarali o prelasku na zamjensko liječenje prije začeća i prije prekida primjene kontracepcije (vidjeti dio 4.6).**

**Potrebno je savjetovati žene reproduktivne dobi da se odmah obrate svom liječniku ako zatrudne ili misle da bi mogle biti trudne, a uzimaju fenitoin.**

**Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još mjesec dana nakon prekida liječenja. Zbog indukcije enzima, X može dovesti do izostanka terapijskog učinka hormonskih kontraceptiva, stoga je potrebno savjetovati žene reproduktivne dobi o uporabi drugih učinkovitih kontracepcijskih metoda (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).**

...

- Dio 4.6

Potrebno je uvrstiti sljedeće upozorenje:

#### Trudnoća

...

### Fenitoin prolazi kroz placentu u ljudi.

Prenatalna izloženost fenitoinu može povećati rizik od urođenih malformacija i drugih štetnih razvojnih ishoda. U ljudi se izloženost fenitoinu tijekom trudnoće povezuje s 2 do 3 puta većom učestalošću velikih malformacija nego u općoj populaciji u kojoj je učestalost iznosila 2 do 3 %. Prijavljivane su malformacije kao što su orofacijalni rascjepi, srčane mane, kraniofacijalne mane, hipoplazija nokta i prsta te poremećaji rasta (uključujući mikrocefaliju i prenatalno zaostajanje u rastu), individualno ili kao dio fetalnog hidantoinskog sindroma među djecom koju su rodile žene s epilepsijom koje su koristile fenitoin tijekom trudnoće. Prijavljen je neurorazvojni poremećaj u djece koju su rodile žene s epilepsijom koje su koristile samo fenitoin ili fenitoin u kombinaciji s drugim antiepilepticima tijekom trudnoće. Ispitivanja vezano uz rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece izložene fenitoinu tijekom trudnoće su proturječna te se rizik ne može isključiti.

X se ne smije koristiti tijekom trudnoće osim ako se procijeni da korist premašuje rizike nakon pažljivog razmatranja prikladnih zamjenskih mogućnosti liječenja. Žene trebaju biti u potpunosti informirane i razumjeti rizike uzimanja fenitoina tijekom trudnoće.

Potrebno je koristiti najnižu učinkovitu dozu fenitoina ako je na temelju pažljive procjene rizika i koristi zaključeno da nije prikladna nijedna mogućnost zamjenskog liječenja, a liječenje lijekom X je nastavljeno. Ako žena planira trudnoću, potrebno je uložiti sve napore kako bi prešla na odgovarajuće zamjensko liječenje prije začeća i prije prekida primjene kontracepcije. Ako žena zatrudni tijekom liječenja fenitoinom, potrebno ju je uputiti u liječnika specijalista radi ponovne procjene liječenja fenitoinom i razmatranja mogućnosti zamjenskog liječenja.

### Žene reproduktivne dobi

X se ne smije primjenjivati u žena reproduktivne dobi osim ako se procijeni da moguća korist premašuje rizike nakon pažljivog razmatranja prikladnih zamjenskih mogućnosti liječenja. Žene trebaju biti u potpunosti informirane i razumjeti rizik od mogućeg oštećenja fetusa ako se fenitoin uzima tijekom trudnoće te stoga i važnost planiranja bilo kakve trudnoće. Prije početka liječenja lijekom X potrebno je razmotriti testiranje na trudnoću u žena reproduktivne dobi.

Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još mjesec dana nakon prekida liječenja. Zbog indukcije enzima, X može dovesti do izostanka terapijskog učinka hormonskih kontraceptiva te je stoga potrebno savjetovati žene reproduktivne dobi o uporabi drugih učinkovitih kontracepcijskih metoda (vidjeti dio 4.5). Potrebno je koristiti najmanje jednu učinkovitu metodu kontracepcije (kao što je intrauterini uložak) ili dva komplementarna oblika kontracepcije, uključujući mehaničku metodu kontracepcije. Prilikom odabira metode kontracepcije potrebno je u svakom od slučajeva procijeniti individualne okolnosti uključivanjem bolesnika u razmatranje.

...

*Za parenteralne lijekove koji sadrže fenitoin:*

[Ovo ažuriranje je potrebno za nositelje odobrenja za stavljanje lijeka u promet koji nemaju slične navode (u sažetku opisa svojstava lijeka i uputi o lijeku)]

- Dio 4.4

...

### Žene reproduktivne dobi

Fenitoin može uzrokovati oštećenje fetusa kada se primjenjuje u trudnica. Prenatalna izloženost fenitoinu može povećati rizike od pojave velikih urođenih malformacija i drugih štetnih

razvojnih ishoda (vidjeti dio 4.6). Nije poznata veličina rizika za fetus kada se fenitoin koristi kraće vrijeme (u hitnim situacijama).

X se ne smije primjenjivati u žena reproduktivne dobi osim ako postoji klinička potreba za to i, kada je to moguće, žena treba biti informirana o mogućim rizicima za fetus povezanim s primjenom fenitoina tijekom trudnoće. U hitnim situacijama je potrebno procijeniti rizik od oštećenja fetusa s obzirom na rizik od [indikacija za primjenu] za fetus i trudnicu.

Prije početka liječenja fenitoinom potrebno je razmotriti testiranje na trudnoću u žena reproduktivne dobi.

Zbog indukcije enzima, X može dovesti do izostanka terapijskog učinka hormonskih kontraceptiva (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).

...

- Dio 4.6

...

Fenitoin prolazi kroz placentu u ljudi.

Prenatalna izloženost fenitoinu može povećati rizik od urođenih malformacija i drugih štetnih razvojnih ishoda. U ljudi se izloženost fenitoinu tijekom trudnoće povezuje s 2 do 3 puta većom učestalošću velikih malformacija nego u općoj populaciji u kojoj je učestalost iznosila 2 do 3 %. Prijavljivane su malformacije kao što su orofacijalni rascjepi, srčane mane, kraniofacijalne mane, hipoplazija nokta i prsta te poremećaji rasta (uključujući mikrocefaliju i prenatalno zaostajanje u rastu), individualno ili kao dio fetalnog hidantoinskog sindroma među djecom koju su rodile žene s epilepsijom koje su koristile fenitoin tijekom trudnoće. Prijavljen je neurorazvojni poremećaj u djece koju su rodile žene s epilepsijom koje su koristile samo fenitoin ili fenitoin u kombinaciji s drugim antiepilepticima tijekom trudnoće. Ispitivanja vezano uz rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece izložene fenitoinu tijekom trudnoće su proturječna te se rizik ne može isključiti.

X se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako postoji klinička potreba za to i, kada je to moguće, žena treba biti informirana o rizicima mogućeg oštećenja fetusa.

...

Uputa o lijeku

*Za peroralne lijekove koji sadrže fenitoin*

- Dio 2.

Odlomak: „Upozorenja i mjere opreza“

...

Postoji rizik od oštećenja nerođenog djeteta ako se lijek X koristi tijekom trudnoće. Žene koje mogu zatrudnjeti trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom X (vidjeti dio „Trudnoća i dojenje“).

...

Odlomak „Trudnoća <i><, dojenje <i> plodnost>“

X može uzrokovati velike urodene mane. Ako uzimate lijek X tijekom trudnoće, Vaša beba će biti izložena do 3 puta većem riziku od dobivanja urodene mane nego što je to slučaj u žena koje

**ne uzimaju antiepileptik. Prijavljene su velike urođene mane, uključujući abnormalnosti rasta, lubanje, lica, nokta, prsta i srca. Neke od njih se mogu pojaviti zajedno kao dio fetalnog hidantoinskog sindroma.**

**Prijavljeni su problemi s neurorazvojem (razvoj mozga) u beba koje su rodile majke koje su koristile fenitoin tijekom trudnoće. Neka ispitivanja su pokazala da fenitoin negativno utječe na neurorazvoj djece koja su bila izložena fenitoinu u maternici, dok druga ispitivanja nisu utvrdila takav učinak. Ne može se isključiti mogućnost učinka na neurorazvoj.**

**Ako ste žena koja može zatrudnjeti i ne planirate trudnoću, trebate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom X. Lijek X može utjecati na djelovanje hormonskih kontraceptiva, kao što su kontracepcijske pilule (tablete za sprječavanje začeća), i smanjiti njihovu učinkovitost u sprječavanju trudnoće. Obratite se svom liječniku koji će s Vama razmotriti najprikladniju vrstu kontraceptiva koju ćete koristiti dok uzimate lijek X.**

**Ako ste žena koja može zatrudnjeti i planirate trudnoću, prije nego prekinete koristiti kontracepciju i prije nego zatrudnite razgovarajte sa svojim liječnikom o prelasku na drugu prikladnu terapiju kako biste izbjegli izlaganje nerođene bebe fenitoinu.**

**Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Ne smijete prekinuti uzimati svoj lijek dok niste o tome razgovarali sa svojim liječnikom. Ako prekinete uzimati svoj lijek bez savjetovanja s liječnikom, možete dobiti napadaje koji mogu biti opasni za Vas i Vaše nerođeno dijete. Liječnik može odlučiti promijeniti Vašu terapiju.**

...

#### Uputa o lijeku

*Za parenteralne lijekove koji sadrže fenitoin*

- Dio 2.

Odlomak: „Upozorenja i mjere opreza“

...

**Postoji rizik od oštećenja nerođenog djeteta ako se lijek X koristi tijekom trudnoće. Žene koje mogu zatrudnjeti trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom X (vidjeti dio „Trudnoća <i><<> dojenje <i> plodnost >“).**

...

Odlomak „Trudnoća <i><<> dojenje <i> plodnost>“

**X može uzrokovati velike urođene mane. Ako uzimate lijek X tijekom trudnoće, Vaša beba će biti izložena do 3 puta većem riziku od dobivanja urođene mane nego što je slučaj u žena koje ne uzimaju antiepileptik. Prijavljene su velike urođene mane, uključujući abnormalnosti rasta, lubanje, lica, nokta, prsta i srca. Neke od njih se mogu pojaviti zajedno kao dio fetalnog hidantoinskog sindroma.**

**Prijavljeni su problemi s neurorazvojem (razvoj mozga) u beba koje su rodile majke koje su koristile fenitoin tijekom trudnoće. Neka ispitivanja su pokazala da fenitoin negativno utječe na neurorazvoj djece koja su bila izložena fenitoinu u maternici, dok druga ispitivanja nisu utvrdila takav učinak. Ne može se isključiti mogućnost učinka na neurorazvoj.**

...



Za sve formulacije (tj. za peroralne i parenteralne lijekove koji sadrže fenitoin)

## Sažetak opisa svojstava lijeka

•

Dio 4.4

...

**Cjelogenomska ispitivanja slučajeva i kontrola (case-control) u bolesnika s Tajvana, iz Japana, Malezije i Tajlanda utvrdila su postojanje povećanog rizika od teških kožnih nuspojava u nositelja varijante CYP2C9\*3 sa smanjenom funkcijom.**

...

### **Metabolizam enzima CYP2C9**

**Fenitoin se metabolizira putem enzima CYP450 CYP2C9. Bolesnici koji su nositelji varijanata CYP2C9\*2 ili CYP2C9\*3 sa smanjenom funkcijom (intermedijarni ili slabi metabolizatori supstrata enzima CYP2C9) mogu biti izloženi riziku od pojave povećanih koncentracija fenitoina u plazmi i naknadne toksičnosti. U bolesnika za koje je poznato da su nositelji alela CYP2C9\*2 ili \*3 sa smanjenom funkcijom, savjetuje se pomno praćenje kliničkog odgovora i može biti potrebno praćenje koncentracija fenitoina u plazmi.**

• Dio 4.5

Potrebno je uvrstiti interakciju kako slijedi:

**Istodobna primjena fenitoina i valproata povezana je s povećanim rizikom od hiperamonemije povezane s valproatom. Bolesnike koji su liječeni istodobno s ta dva lijeka treba pratiti radi moguće pojave znakova i simptoma hiperamonemije.**

...

Lijekovi čije se razine u serumu i/ili učinci mogu smanjiti primjenom fenitoina

...

**Oralni antikoagulansi (npr. rivaroksaban, dabigatran, apiksaban, edoksaban)**

**lakoamid**

**tikagrelor**

• Dio 4.8

Sljedeću nuspojavu treba dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji krvi i limfnog sustava“ s učestalošću „nepoznato“:

**Izolirana aplazija crvene krvne loze**

## Uputa o lijeku

Dio 2. Što morate znati prije nego počnete <uzimati> <primjenjivati> X

Odlomak: „Upozorenja i mjere opreza“

Obratite se svom liječniku prije nego <uzmete> <primijenite> X

...

**Ako ste tajvanskog, japanskog, malezijskog ili tajlandskog porijekla i testovi su pokazali da nosite CYP2C9\*3 genetsku varijantu enzima.**

Odlomak: Drugi lijekovi i X

Obavijestite svog <liječnika> <ili> <ljekarnika> ako <uzimate> <primjenjujete>, nedavno ste <uzeli> <primijenili> ili biste mogli <uzeti> <primijeniti> bilo koje druge lijekove.

...

- **antikoagulansi npr. rivaroksaban, dabigatran, apiksaban, edoksaban**

- **lakozamid**

- **tikagrelor**

Dio 4. Moguće nuspojave

...

**smanjenje broja vrste crvenih krvnih stanica (izolirana aplazija crvene krvne loze).**

**Prilog III.**

**Raspored provedbe ovog stajališta**

## Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u travnju 2021.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	6. lipnja 2021.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	5. kolovoza 2021.