

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto fenitoino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Vartojimas nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims

Paskelbta į intervalą įeinančių duomenų metaanalizė, kuria vertinta formavimosi ydų rizika, susijusi su fenitoino vartojimu nėštumo laikotarpiu. Remiantis šiuo metu turimais įrodymais, vaistinio preparato informacijoje turi būti nurodytas formavimosi ydų, apie kurias pranešta nėštumo laikotarpiu vartojant fenitoiną, pobūdis. Taip pat peržiūrėti turimi duomenys, susiję su neurologinio vystymosi sutrikimų rizika po fenitoino ekspozicijos *in utero* ir, nors tyrimo radiniai prieštaringi, rizikos atmesti negalima, todėl nuspręsta, kad dabartiniai įrodymai turi atsispindėti PCS. Be to, manoma, kad į visų fenitoino vaistinių preparatų, kurie gali būti skiriami vaisingo amžiaus moterims, PCS 4.4 skyrių reikia įtraukti ir pabrėžti svarbią informaciją apie vartojimo nėštumo laikotarpiu riziką ir apie poreikį vaisingo amžiaus moterims taikyti veiksmingus kontracepcijos metodus bei galimą sąveiką su hormoniniais kontraceptikais, dėl kurios šis metodas gali būti mažiau veiksmingas.

Atnaujinami PCS 4.4 ir 4.6 skyriai, įtraukiant įspėjimą dėl vartojimo nėštumo laikotarpiu ir vaisingo amžiaus moterims. Taip pat atitinkamai atnaujinamas pakuotės lapelis.

Genetiniai veiksniai, susiję su sunkių nepageidaujamų odos reakcijų ir toksiškumo rizika

Atsižvelgdamas į turimus mokslinės literatūros duomenis apie padidėjusią sunkių nepageidaujamų odos reakcijų riziką CYP2C9*3 alelio nešiotojams ir padidėjusio toksiškumo riziką asmenims, kurie vidutiniškai arba prastai metabolizuoja CYP2C9 substratus, vadovaujančioji valstybė narė padarė išvadą, kad reikia atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra fenitoino, informaciją.

Atnaujinamas PCS 4.4 skyrius, įtraukiant įspėjimą dėl padidėjusios sunkių nepageidaujamų odos reakcijų rizikos CYP2C9*3 alelio nešiotojams ir padidėjusios toksiškumo rizikos asmenims, kurie vidutiniškai arba prastai metabolizuoja CYP2C9 substratus. Taip pat atitinkamai atnaujinamas pakuotės lapelis.

Sąveika su tiesioginiais per burną vartojamais antikoaguliantais

Remiantis literatūroje paskelbtais atvejų aprašymais, kuriuose nagrinėjama fenitoino ir dabigatrano bei fenitoino ir rivaroksabano sąveika, ir atsižvelgiant į mechanistinę sąveikos pagrindą, dėl kurio sumažėja tiesioginių per burną vartojamų antikoaguliantų koncentracija plazmoje, vadovaujančioji valstybė narė nusprendė, kad vaistinio preparato informacijos atnaujinamas, suderinant su Europos Sąjungoje registruotų tiesioginių per burną vartojamų antikoaguliantų informacija, yra pagrįstas.

Atnaujinamas PCS 4.5 skyrius, įtraukiant informaciją apie sąveiką su tiesioginiais per burną vartojamais antikoaguliantais. Taip pat atitinkamai atnaujinamas pakuotės lapelis.

Sąveika su lakozamidu

Remiantis duomenimis, gautais farmakokinetikos tyrimais, kuriais rasta, kad, vartojant fenitoino ir fermentus sužadinančių antiepilepsinių vaistinių preparatų, įskaitant fenitoiną, sumažėja lakozamido koncentracija serume, ir siekiant suderinti su Europos Sąjungoje registruotais lakozamido vaistiniais preparatais, vadovaujančioji valstybė narė nusprendė, kad vaistinio preparato informacijos atnaujinimas pagrįstas.

Atnaujinamas PCS 4.5 skyrius, įtraukiant informaciją apie sąveiką su lakozamidu. Taip pat atitinkamai atnaujinamas pakuotės lapelis.

Sąveika su tikagreloru

Brilique (tikagreloro) PCS 4.5 skyriuje pateiktas įspėjimas dėl CYP3A induktorių, kur kaip CYP3A induktoriaus pavyzdys paminėtas fenitoinas, kurį vartojant kartu tikėtinas tikagreloro ekspozicijos sumažėjimas, dėl kurio gali susilpnėti jo veiksmingumas. Fenitoinas laikomas stipriu CYP3A4 induktoriumi, todėl, atsižvelgiant į biologinį tikėtinumą, nuspręsta, kad vaistinio preparato informacijos atnaujinimas pagrįstas, siekiant suderinti su Europos Sąjungoje registruotų tikagreloro vaistinių preparatų informacija.

Atnaujinamas PCS 4.5 skyrius, įtraukiant informaciją apie sąveiką su tikagreloru. Taip pat atitinkamai atnaujinamas pakuotės lapelis.

Sąveika su valproatu

Paskelbtoje mokslinėje literatūroje nustatyta fenitoino vartojimo kartu su valproatu /valpro rūgštimi sąsaja su padidėjusia hiperamonemijos rizika. Pateiktos kelios hipotezės dėl galimo mechanizmo, kuriam veikiant fenitoinas gali padidinti hiperamonemijos riziką vartojant su valproatu. Fenitoino sąveikos su valproatu rizika minima atskirų vaistinių preparatų informacijoje, tačiau specifinės nuorodos į hiperamonemiją, galinčią išsivystyti dėl šios sąveikos, nėra. VVN nusprendė, kad, remiantis klinikinių tyrimų duomenimis ir tikėtinais pateiktais mechanizmais, vaistinio preparato informacijos atnaujinimas pagrįstas.

Atnaujinamas PCS 4.5 skyrius pridodant informaciją apie fenitoino sąveiką su valproatu.

Gryna eritropoezės ląstelių aplazija

Atsižvelgdamas į turimus mokslinės literatūros ir savanoriškų pranešimų duomenis, susijusius su gryna eritropoezės ląstelių aplazija, įskaitant kelis atvejus, kai nustatytas glaudus laikinas ryšys, simptomų dingimas nutraukus vaistinio preparato vartojimą ir (arba) jų pasikartojimas vėl pradėjus vartoti vaistinį preparatą, vadovaujančioji valstybė narė laikosi nuomonės, kad fenitoino ir grynos eritropoezės ląstelių aplazijos priežastinis ryšys bent jau pagrįstai galimas. Vadovaujančioji valstybė narė nusprendė, kad atitinkamai turi būti atnaujinta vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra fenitoino, informacija.

Atnaujinamas PCS 4.8 skyrius, įtraukiant nepageidaujamą reakciją gryną eritropoezės ląstelių aplaziją, jos dažnį nurodant kaip nežinomą. Taip pat atitinkamai atnaujinamas pakuotės lapelis.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl fenitoino, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra fenitoino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra fenitoino, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~pabrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

[Ši atnaujinimą turi įterpti registruotojai, kurių informacijoje (PCS ir PL) tokios informacijos nėra]

Per burną vartojamiems fenitoino vaistiniams preparatams:

- 4.4 skyrius

Reikia įtraukti šį įspėjimą:

...

Vaisingo amžiaus moterys

Fenitoinas gali pakenkti vaisiui, jeigu jo skiriama nėščiajai. Vartojant fenitoiną nėštumo laikotarpiu, gali padidėti sunkių formavimosi ydų ir kitų nepageidaujamų vystymosi baigčių rizika (žr. 4.6 skyrių).

X negalima vartoti vaisingo amžiaus moterims, išskyrus atvejus, kai atidžiai išnagrinėjus visus kitus galimus gydymo būdus manoma, kad nauda didesnė už riziką.

Prieš pradėdant vaisingo amžiaus moterų gydymą fenitoinu, reikia apsvarstyti galimybę atlikti nėštumo tyrimą.

Vaisingo amžiaus moteris reikia išsamiai informuoti apie galimą riziką vaisiui, jeigu jos vartos fenitoiną nėštumo laikotarpiu.

Vaisingo amžiaus moterims reikia nurodyti, kad jos privalo pasikonsultuoti su savo gydytoju, jeigu planuotų pastoti, kad būtų galima aptarti gydymo pakeitimą alternatyviu prieš pastojimą ir prieš nutraukiant kontracepciją (žr. 4.6 skyrių).

Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti nedelsiant kreiptis į gydytoją, jeigu pastotų ar manytu, kad galėjo pastoti fenitoino vartojimo metu.

Vaisingo amžiaus moterims reikia naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir dar 1 mėnesį po gydymo pabaigos. X sužadina fermentus, tad hormoniniai kontraceptikai gali neturėti terapinio poveikio. Todėl vaisingo amžiaus moterims reikia patarti naudoti kitus veiksmingus kontracepcijos metodus (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius).

...

- 4.6 skyrius

Reikia įtraukti šį įspėjimą:

Nėštumas

...

Fenitoinas pereina per placentos barjerą.

Vartojant fenitoiną nėštumo laikotarpiu, gali padidėti formavimosi ydų ir kitų nepageidaujamų vystymosi baigčių rizika. Žmonėms fenitoino ekspozicija nėštumo laikotarpiu susijusi su sunkiu formavimosi ydų dažnio padidėjimu 2–3 kartais, palyginti su bendrąja populiacija, kuriai nustatytas 2–3 % dažnis. Vaikams, gimusiems epilepsija sergančioms ir fenitoiną nėštumo laikotarpiu vartojusioms moterims, apie formavimosi ydas (kaip antai gomurio ir veido plyšiai, širdies ydos, kaukolės ir veido kaulų defektai, nagų bei pirštų hipoplazija) ir augimo patologijas (įskaitant mikrocefaliją ir prastą augimą prenataliniu laikotarpiu), pranešta kaip apie individualius atvejus arba kaip apie Vaisiaus hidantoininio sindromo dalį. Apie neurologinio vystymosi sutrikimą pranešta vaikams, gimusiems epilepsija sergančioms ir fenitoiną vieną arba kartu su kitais AEV nėštumo laikotarpiu vartojusioms moterims. Tyrimų, susijusių su neurologinio vystymosi sutrikimo rizika vaikams, paveiktiems fenitoino motinos nėštumo laikotarpiu, duomenys prieštaringi ir rizikos atmeti negalima.

X negalima vartoti nėštumo laikotarpiu, išskyrus atvejus, kai atidžiai išnagrinėjus visus kitus galimus gydymo būdus manoma, kad nauda didesnė už riziką. Moteris turi būti išsamiai informuota apie galimą riziką, kylančią vartojant fenitoiną nėštumo laikotarpiu, ir ją suprasti.

Jeigu, kruopščiai įvertinus visą riziką ir naudą, alternatyvaus gydymo nerandama ir gydymas X tęsiamas, reikia skirti mažiausią veiksmingą fenitoino dozę. Jeigu moteris ketina pastoti, reikia imtis visų priemonių, kad gydymas tinkamu alternatyviu metodu būtų pakeistas prieš pastojant ir prieš nutraukiant kontracepciją. Jeigu moteris pastoja fenitoino vartojimo metu, ją reikia nusiusti pas specialistą, galintį iš naujo įvertinti gydymą fenitoinu ir apsvarstyti alternatyvaus gydymo galimybes.

Vaisingo amžiaus moterims

X negalima vartoti vaisingo amžiaus moterims, išskyrus atvejus, kai atidžiai išnagrinėjus visus kitus galimus gydymo būdus manoma, kad tikėtina nauda didesnė už riziką. Moteris turi būti išsamiai informuota apie galimą riziką vaisiui, kylančią vartojant fenitoiną nėštumo laikotarpiu, ir ją suprasti bei suvokti nėštumo planavimo svarbą. Prieš pradėdant gydymą X reikia apsvarstyti galimybę vaisingo amžiaus moterims atlikti nėštumo testus.

Vaisingo amžiaus moterims reikia naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir dar 1 mėnesį po gydymo pabaigos. X sužadina fermentus, tad hormoniniai kontraceptikai gali neturėti terapinio poveikio. Todėl vaisingo amžiaus moterims reikia patarti naudoti kitus veiksmingus kontracepcijos metodus (žr. 4.5 skyrių). Reikia naudoti bent vieną veiksmingą kontracepcijos metodą (pvz., intrauterinę priemonę) arba du papildomo pobūdžio kontracepcijos metodus, įskaitant barjerinį metodą. Kiekvienu atveju, parenkant kontracepcijos metodą reikia įvertinti individualias aplinkybes, įtraukiant į pokalbį pacientę.

...

Parenteriniamis fenitoino vaistiniams preparatams:

[Šį atnaujinimą turi įterpti registruotojai, kurių informacijoje (PCS ir PL) tokios informacijos nėra]

- 4.4 skyrius

...

Vaisingo amžiaus moterys

Fenitoinas gali pakenkti vaisiui, jeigu jo skiriama nėščiajai. Vartojant fenitoiną nėštumo laikotarpiu, gali padidėti sunkių formavimosi ydų ir kitų nepageidaujamų vystymosi baigčių rizika (žr. 4.6 skyrių). Rizikos vaisiui lygis vartojant fenitoiną trumpai (kritinėms situacijoms) nežinomas.

X vaisingo amžiaus moterims vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai yra klinikinis poreikis ir, jeigu įmanoma, moterį reikia informuoti apie galimą riziką vaisiui, susijusią su fenitoino vartojimu nėštumo metu. Kritiniais atvejais reikia įvertinti riziką vaisiui, atsižvelgiant į [skyrimo indikacijos] riziką vaisiui ir nėščiajai.

Prieš pradėdant vaisingo amžiaus moterų gydymą fenitoinu, reikia apsvarstyti galimybę atlikti nėštumo tyrimą.

X sužadina fermentus, tad hormoniniai kontraceptikai gali neturėti terapinio poveikio (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius).

...

- 4.6 skyrius

...

Fenitoinas pereina per placentos barjerą.

Vartojant fenitoiną nėštumo laikotarpiu, gali padidėti formavimosi ydų ir kitų nepageidaujamų vystymosi baigčių rizika. Žmonėms fenitoino ekspozicija nėštumo laikotarpiu susijusi su sunkių formavimosi ydų dažnio padidėjimu 2–3 kartais, palyginti su bendrąja populiacija, kuriai nustatytas 2–3 % dažnis. Vaikams, gimusiems epilepsija sergančioms ir fenitoiną nėštumo laikotarpiu vartojusioms moterims, apie formavimosi ydas (kaip antai gomurio ir veido plyšiai, širdies ydos, kaukolės ir veido kaulų defektai, nagų bei pirštų hipoplazija) ir augimo patologijas (įskaitant mikrocefaliją ir prastą augimą prenataliniu laikotarpiu), pranešta kaip apie individualius atvejus arba kaip apie Vaisiaus hidantoininio sindromo dalį. Apie neurologinio vystymosi sutrikimą pranešta vaikams, gimusiems epilepsija sergančioms ir fenitoiną vieną arba kartu su kitais AEV nėštumo laikotarpiu vartojusioms moterims. Tyrimu, susijusių su neurologinio vystymosi sutrikimo rizika vaikams, paveiktiems fenitoino motinos nėštumo laikotarpiu, duomenys prieštaringi ir rizikos atmesti negalima.

X nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai yra klinikinis poreikis ir, jeigu įmanoma, reikia atkreipti moters dėmesį į galimą žalą vaisiui.

...

Pakuotės lapelis

Per burną vartojamiems fenitoino vaistiniams preparatams

- 2 skyrius

Poskyris „Ispėjimai ir atsargumo priemonės“:

...

Vartojant X nėštumo metu kyla žalos negimusiam vaikui rizika. Vaisingo amžiaus moterims gydymo X metu reikia naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“).

...

Poskyris „Nėštumas <ir><, > žindymo laikotarpis <ir vaisingumas>“

X gali sukelti sunkių apsigimimų. Jeigu vartosite X nėštumo metu, Jūsų kūdikiui kils iki 3 kartų didesnė rizika apsigimti, palyginti su moterimis, nevartojančiomis vaistų nuo epilepsijos. Gauta pranešimų apie sunkius apsigimimus, pvz., augimo, kaukolės, veido, nagų, pirštų ir širdies anomalijas. Kai kurios jų gali pasireikšti kaip vaisiaus hidantoininio sindromo dalis.

Gauta pranešimų apie neurologinio (smegenų) vystymosi sutrikimus, pasireiškusius vaikams, kurie gimė fenitoiną nėštumo laikotarpiu vartojusioms moterims. Kai kurie tyrimai parodė, kad fenitoinas neigiamai veikia neurologinį vaikų, paveiktų fenitoino gimdoje, vystymąsi, tačiau kitais tyrimais tokio poveikio nenustatyta. Poveikio neurologiniam vystymuisi atmesti negalima.

Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris ir neplanuojate pastoti, vartodama X turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. X gali pakeisti hormoninių kontraceptikų, tokių kaip kontraceptinės (nėštumo kontrolės) tabletės, veikimą, todėl jų veiksmingumas saugant nuo nėštumo bus mažesnis. Kreipkitės į gydytoją, kuris aptars su Jumis tinkamiausią kontracepcijos metodą, kuri galėsite taikyti vartodama X.

Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris ir planuojate pastoti, prieš nutraukdama kontracepciją ir prieš mėgindama pastoti pasitarkite su gydytoju dėl gydymo pakeitimo kitu tinkamu gydymu, siekiant išvengti fenitoino poveikio negimusiam kūdikiui.

Jeigu esate arba manote, kad galbūt esate nėščia, nedelsdama pasakykite gydytojui. Nenutraukite vaisto vartojimo nepasitarusi su gydytoju. Nutraukus vaisto vartojimą nepasitarus su gydytoju gali kilti traukulių priepuolių, kurie gali būti pavojingi Jums ir negimusiam kūdikiui. Gali būti, kad gydytojas nutars Jums skirti kitokį gydymą.

...

Pakuotės lapelis

Parenteriniams fenitoino vaistiniams preparatams

- 2 skyrius

Poskyris „Išspėjimai ir atsargumo priemonės“:

...

Vartojant X nėštumo metu kyla žalos negimusiam vaikui rizika. Vaisingo amžiaus moterims gydymo X metu reikia naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (žr. skyrių „Nėštumas <ir><, > žindymo laikotarpis <ir vaisingumas>“).

...

Poskyris „Nėštumas <ir><, > žindymo laikotarpis <ir vaisingumas>“

X gali sukelti sunkių apsigimimų. Jeigu vartosite X nėštumo metu, Jūsų kūdikiui kils iki 3 kartų didesnė rizika apsigimti, palyginti su moterimis, nevartojančiomis vaistų nuo epilepsijos. Gauta pranešimų apie sunkius apsigimimus, pvz., augimo, kaukolės, veido, nagų, pirštų ir širdies anomalijas. Kai kurios jų gali pasireikšti kaip vaisiaus hidantoininio sindromo dalis.

Gauta pranešimų apie neurologinio (smegenų) vystymosi sutrikimus, pasireiškusius vaikams, kurie gimė fenitoiną nėštumo laikotarpiu vartojusioms moterims. Kai kurie tyrimai parodė, kad fenitoinas neigiamai veikia neurologinį vaikų, paveiktų fenitoino gimdoje, vystymąsi, tačiau kitais tyrimais tokio poveikio nenustatyta. Poveikio neurologiniam vystymuisi atmesti negalima.

...

Visoms formoms (t. y. per burną ir parenteriškai vartojamiems fenitoino vaistiniams preparatams)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

...

Atvejų kontrolės, sąsajos su genomu tyrimais, atliktais su pacientais Taivane, Japonijoje, Malaizijoje ir Tailande, nustatyta padidėjusi SNO reakcijų rizika silpniau veikiančio CYP2C9*3 varianto nešiotojams.

...

CYP2C9 metabolizmas

Fenitoiną metabolizuoja CYP450 fermentas CYP2C9. Pacientams, kurie yra silpniau veikiančių CYP2C9*2 arba CYP2C9*3 variantų nešiotojai (vidutiniškai arba prastai metabolizuojantys CYP2C9 substratus), gali kilti fenitoino koncentracijos padidėjimo plazmoje ir pasekminio toksiškumo rizika. Patartina atidžiai stebėti pacientams, apie kuriuos žinoma, kad jie yra silpniau veikiančių CYP2C9*2 arba CYP2C9*3 alelių nešiotojai, klinikinį atsaką ir gali reikėti stebėti fenitoino koncentraciją plazmoje.

- 4.5 skyrius

Reikia įtraukti šią informaciją apie sąveiką:

Fenitoino vartojimas kartu su valproatu susietas su padidėjusia su valproatu susijusios hiperamonemijos rizika. Pacientus, kartu vartojančius šiuos du vaistinius preparatus, reikia stebėti, ar neatsiranda hiperamonemijos požymių ir simptomų.

...

Vaistiniai preparatai, kurių koncentracija serume ir (arba) poveikis gali sumažėti vartojant fenitoiną:

...

Per burną vartojami antikoagulantai (pvz., rivaroksabanas, dabigatranas, apiksabanas, edoksabanas)

lakozamidas

tikagreloras

- 4.8 skyrius

Į OSK „Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai“ reikia įtraukti toliau išvardytas nepageidaujamas reakcijas, jų dažnį nurodant kaip nežinomą:

Gryna eritropoezės ląstelių aplazija

Pakuotės lapelis

2 skyrius „Kas žinotina prieš vartojant X“

Poskyris „Ispėjimai ir atsargumo priemonės“:

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti X

...

Jeigu esate kilę iš Taivano, Japonijos, Malaizijos arba Tailando ir testai parodė, kad esate genetinio varianto CYP2C9*3 nešiotojai.

Poskyris „Kiti vaistai ir X“

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite <gydytojui> arba ><vaistininkui>.

...

- **kraujo krešėjimą mažinančius vaistus (antikoagulantus, pvz., rivaroksabaną, dabigatraną, apiksabaną, edoksabaną)**

- **lakozamidą**

- **tikagrelora**

4 skyrius. Galimas šalutinis poveikis

...

tam tikros rūšies raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas (gryna eritropoetinės ląstelių aplazija).

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2021 m. balandžio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2021 m. birželio 6 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2021 m. rugpjūčio 5 d.