

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Nemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par fenitoīna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Lietošana grūtniecēm un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu

Ziņošanas laika periodā tika publicēta meta analīze, kurā bija novērtēts tādu iedzimtu malformāciju riska lielums, kuras saistītas ar fenitoīna lietošanu grūtniecības laikā. Pamatojoties uz pašreiz pieejamiem pierādījumiem, zāļu informācijā jāatspoguļo to malformāciju raksturs, par kurām ziņots saistībā ar fenitoīna lietošanu grūtniecības laikā. Tika pārskatīti arī pieejamie dati par nervu sistēmas attīstības traucējumu risku pēc fenitoīna iedarbības dzemdē, un, lai gan pētījuma rezultāti ir pretrunīgi, risku nevar izslēgt. Tāpēc tika nolemts, ka pašreizējie pierādījumi ir jāatspoguļo zāļu aprakstā. Turklāt, lai uzsvērtu svarīgu informāciju par riskiem, kas saistīti ar zāļu lietošanu grūtniecības laikā, un nepieciešamību lietot efektīvu kontracepciju sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kā arī iespējamo mijiedarbību ar hormonālo kontracepciju, kas var izraisīt efektivitātes zudumu, tiek uzskatīts par nepieciešamu visām fenitoīnu saturošām zālēm iekļaut īpašu brīdinājumu zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā.

Jāatjaunina zāļu apraksta 4.4. un 4.6. apakšpunkts, pievienojot brīdinājumu par zāļu lietošanu grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu. Attiecīgi ir jāatjaunina lietošanas instrukcija.

Ģenētiskie faktori, kas saistīti ar smagu ādas blakusparādību un toksicitātes risku

Pamatojoties uz literatūrā pieejamajiem datiem par palielinātu smagu ādas blakusparādību rašanās risku CYP2C9*3 alēles nēsātājiem un palielinātas toksicitātes risku vidēji spēcīgiem vai vājiem CYP2C9 substrātu metabolizētājiem, vadošā dalībvalsts secināja, ka ir attiecīgi jāgroza informācija par zālēm, kas satur fenitoīnu.

Jāatjaunina zāļu apraksta 4.4. apakšpunkts, lai pievienotu brīdinājumu par palielinātu smagu ādas blakusparādību rašanās risku CYP2C9*3 alēles nēsātājiem un palielinātu toksicitātes risku vidēji spēcīgiem vai vājiem CYP2C9 substrātu metabolizētājiem. Attiecīgi ir jāatjaunina lietošanas instrukcija.

Mijiedarbība ar tiešajiem perorālajiem antikoagulantiem

Pamatojoties uz literatūrā publicētajiem gadījumu ziņojumiem, kuros aprakstīta mijiedarbība starp fenitoīnu un dabigatranu, un fenitoīnu un rivaroksabānu, kā arī mijiedarbības mehānismu, kas izraisa tiešo perorālo antikoagulantu samazinātu koncentrāciju plazmā, vadošā dalībvalsts uzskatīja, ka ir pamatoti atjaunināt zāļu informāciju atbilstoši Eiropas Savienībā apstiprināto tiešo perorālo antikoagulantu zāļu informācijai.

Jāatjaunina zāļu apraksta 4.5. apakšpunkts, lai pievienotu mijiedarbību ar tiešajiem perorālajiem antikoagulantiem. Attiecīgi ir jāatjaunina lietošanas instrukcija.

Mijiedarbība ar lakozamīdu

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti farmakokinētikas pētījumos, kuros atklāja, ka fenitoīns un enzīmu inducējošās pretepilepsijas zāles, ieskaitot fenitoīnu, samazina lakozamīda koncentrāciju serumā un lai saskaņotu ar Eiropas Savienībā reģistrēto lakozamīdu saturošo zāļu informāciju, vadošā dalībvalsts uzskatīja, ka ir pamatoti atjaunināt zāļu informāciju.

Jāatjaunina zāļu apraksta 4.5. apakšpunkts, lai pievienotu mijiedarbību ar lakozamīdu. Attiecīgi ir jāatjaunina lietošanas instrukcija.

Mijiedarbība ar tikagreloru

Attiecībā uz Brilique (tikagrelora) zāļu apraksta 4.5. apakšpunktā minēto brīdinājumu par CYP3A induktoriem, fenitoīns ir norādīts kā CYP3A induktora piemērs, kas paredzami var samazināt tikagrelora iedarbību, potenciāli samazinot tā efektivitāti. Fenitoīns tiek uzskatīts par spēcīgu CYP3A4 induktoru, tāpēc, ņemot vērā bioloģisko ticamību, tiek uzskatīts, ka ir pamatoti atjaunināt zāļu informāciju, lai atspoguļotu šo mijiedarbību, saskaņojot ar Eiropas Savienībā apstiprināto tikagreloru saturošu zāļu informāciju.

Jāatjaunina zāļu apraksta 4.5. apakšpunkts, lai pievienotu mijiedarbību ar tikagreloru. Attiecīgi ir jāatjaunina lietošanas instrukcija.

Mijiedarbība ar valproātu

Publicētajā literatūrā tika noteikta saistība starp fenitoīna un valproāta/valproiskābes vienlaicīgu lietošanu un palielinātu hiperamonēmijas risku. Ir izteiktas vairākas hipotēzes par mehānismu, kādā fenitoīns var palielināt ar valproātu saistītu hiperamonēmijas risku. Lai gan atsevišķu zāļu informācijā varētu būt norādes par iespējamu mijiedarbību starp fenitoīnu un valproātu, nav konkrētas norādes par hiperamonēmijas iespējamību šīs mijiedarbības rezultātā. Vadošā dalībvalsts uzskatīja, ka, pamatojoties uz klīniskajos pētījumos iegūtajiem datiem un ticamiem mehānismiem, ir pamatoti atjaunināt zāļu informāciju.

Jāatjaunina zāļu apraksta 4.5. apakšpunkts, lai pievienotu mijiedarbību starp fenitoīnu un valproātu.

Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija

Ņemot vērā literatūrā un spontānajos ziņojumos pieejamos datus par izolētu sarkanās rindas šūnu aplāziju, ieskaitot dažos gadījumos ciešu saistību laikā, simptomu izzušanu pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas un/vai simptomu atjaunošanos pēc zāļu lietošanas atsākšanas, vadošā dalībvalsts uzskatīja, ka cēloniskā saistība starp fenitoīnu un izolētu sarkanās rindas šūnu aplāziju ir vismaz saprātīgi iespējama. Vadošā dalībvalsts secināja, ka ir attiecīgi jāgroza fenitoīnu saturošu zāļu informācija.

Jāatjaunina zāļu apraksta 4.8. apakšpunkts, lai pievienotu nevēlamo blakusparādību “izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija” ar biežumu “nav zināmi”. Attiecīgi ir jāatjaunina lietošanas instrukcija.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par fenitoīnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu fenitoīnu, paliek nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur fenitoīnu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

<Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts **pārsvītrots**)>

Zāļu apraksts

[Šis atjauninājums ir vajadzīgs reģistrācijas apliecībām, kurām nav līdzīgs teksts (zāļu apraksts un lietotāja instrukcija)]

Fenitoīna perorālām zāļu formām:

- 4.4. apakšpunkts

Ir jāpievieno šāds brīdinājums:

...

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Fenitoīns, ja to lieto grūtnieces, var radīt kaitējumu auglim. Fenitoīna iedarbība pirms dzimšanas var palielināt nozīmīgu iedzimtu malformāciju un citu nelabvēlīgu attīstības iznākumu risku (skatīt 4.6. apakšpunktu).

X nedrīkst lietot sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, ja vien pēc rūpīgas piemērotu alternatīvu ārstēšanas iespēju apsvēršanas netiek uzskatīts, ka ieguvums atsvēr risku.

Pirms fenitoīna terapijas uzsākšanas sievietei ar reproduktīvo potenciālu ir jāapsver grūtniecības testa veikšana.

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ir jāsniedz pilna informācija par iespējamo risku auglim, ja grūtniecības laikā lieto fenitoīnu.

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu ir jāinformē par nepieciešamību konsultēties ar ārstu, tiklīdz tās plāno grūtniecību, lai pirms bērna ieņemšanas un kontracepcijas pārtraukšanas apspriestu zāļu nomaiņu uz alternatīvu terapiju (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Sieviete ar reproduktīvo potenciālu ir jāinformē, ka viņai ir nekavējoties jāsaazinās ar ārstu, ja viņai iestājas grūtniecība vai viņa domā, ka viņai varētu būt grūtniecība, un viņa lieto fenitoīnu.

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā un vienu mēnesi pēc ārstēšanas pārtraukšanas ir jālieto efektīva kontracepcija. Enzīmu indukcijas dēļ X var izraisīt hormonālās kontracepcijas terapeitiskā efekta zudumu, tāpēc sievietes ar reproduktīvo potenciālu ir jākonsultē par citu efektīvu kontracepcijas līdzekļu lietošanu (skatītu 4.5. un 4.6. apakšpunktu).

...

- 4.6. apakšpunkts

Ir jāpievieno šāds brīdinājums:

Grūtniecība

...

Fenitoīns šķērso cilvēka placentāro barjeru.

Fenitoīna iedarbība pirms dzemdībām var palielināt iedzimtu malformāciju un citu nevēlamu attīstības iznākumu risku. Cilvēkiem fenitoīna ietekme grūtniecības laikā ir saistīta ar nozīmīgu malformāciju rašanās biežumu, kas ir 2 līdz 3 reizes lielāks nekā vispārējā populācijā, kurā biežums ir 2–3%. Ir zināts par tādām malformācijām kā mutes un sejas šķeltnes, sirds defekti, galvaskausa un sejas defekti, nagu un pirkstu hipoplāzija, un augšanas traucējumi (tostarp mikrocefālija un prenatalās augšanas deficīts) gan atsevišķi, gan kā daļa no fetālā hidantoīna sindroma bērniem, kas dzimuši sievietēm ar epilepsiju, kuras lietoja fenitoīnu grūtniecības laikā. Bērniem, kas dzimuši sievietēm ar epilepsiju, kuras grūtniecības laikā lietoja fenitoīnu monoterapijā vai kopā ar citiem pretepilepsijas līdzekļiem, ir zināts par nervu sistēmas attīstības traucējumiem. Pētījumi par nervu sistēmas attīstības traucējumu risku bērniem, kuri grūtniecības laikā tika pakļauti fenitoīna iedarbībai, ir pretrunīgi, un risku nevar izslēgt.

X nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad pēc rūpīgas piemērotu alternatīvu ārstēšanas iespēju izvērtēšanas tiek izlemts, ka ieguvums atsvēr risku. Sievietēm ir jāsniedz pilna informācija par fenitoīna lietošanas risku grūtniecības laikā un jāapzinās šis risks.

Ja pēc rūpīgas riska un ieguvumu izvērtēšanas, alternatīvas terapijas izvēle nav piemērota un tiek turpināta ārstēšana ar X, jālieto mazākā efektīvā fenitoīna deva. Ja sieviete plāno grūtniecību, ir jāpieliek visas pūles, lai pirms bērna ieņemšanas un kontracepcijas pārtraukšanas ārstēšanu zāles nomainītu uz piemērotu alternatīvu terapiju. Ja fenitoīna lietošanas laikā sievietei iestājas grūtniecība, viņa ir jānosūta pie speciālista fenitoīna terapijas atkārtotai izvērtēšanai un alternatīvu ārstēšanas iespēju apsvēršanai.

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

X nedrīkst lietot sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, ja vien pēc rūpīgas piemērotu alternatīvu ārstēšanas iespēju apsvēršanas netiek uzskatīts, ka iespējamais ieguvums atsvēr risku. Sievietēm ir jāsniedz pilna informācija par iespējamo kaitējumu auglim un jāapzinās risks, ja fenitoīnu lieto grūtniecības laikā, un attiecīgi par grūtniecības plānošanas svarīgumu. Pirms X terapijas uzsākšanas sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ir jāapsver grūtniecības testa veikšana.

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā un vienu mēnesi pēc ārstēšanas pārtraukšanas ir jālieto efektīva kontracepcija. Enzīmu indukcijas dēļ X var izraisīt hormonālās kontracepcijas terapeitiskā efekta zudumu, tāpēc sievietes ar reproduktīvo potenciālu ir jākonsultē par citu efektīvu kontracepcijas līdzekļu lietošanu (skatītu 4.5. apakšpunktu). Ir jālieto vismaz viena efektīva kontracepcijas metode (piemēram, dzemdes spirāle) vai divi papildinoši kontracepcijas veidi, ieskaitot barjeras metodi. Katrā gadījumā ir jāizvērtē individuāli apstākļi, kontracepcijas metodes izvēles diskusijā iesaistot pacientu.

...

Fenitoīna parenterālām zāļu formām:

[Šis atjauninājums ir vajadzīgs reģistrācijas apliecībām, kurām nav līdzīgs teksts (zāļu apraksts un lietotāja instrukcija)]

- 4.4. apakšpunkts

...

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Lietojot fenitoīnu grūtniecēm, var tikt nodarīts kaitējums auglim. Fenitoīna iedarbība pirms dzimšanas var palielināt nozīmīgu iedzimtu malformāciju un citu nevēlamu attīstības iznākumu

risku (skatīt 4.6. apakšpunktu). Lietojot fenitoīnu īstermiņā (ārkārtas gadījumos), nav zināms, cik liels ir risks auglim.

X nedrīkst lietot sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, izņemot gadījumus, kad pēc tā ir klīniska vajadzība, un, kad vien iespējams, sieviete ir jāinformē par iespējamo risku auglim, kas ir saistīts ar fenitoīna lietošanu grūtniecības laikā. Ārkārtas gadījumos kaitējuma risks auglim ir jāizvērtē, ņemot vērā [lietošanas indikācijas] risku auglim un grūtniecei.

Pirms fenitoīna terapijas uzsākšanas sievietei ar reproduktīvo potenciālu ir jāapsver grūtniecības testa veikšana.

Enzīmu indukcijas dēļ X var izraisīt hormonālās kontracepcijas terapeitiskā efekta zudumu (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu).

...

- 4.6. apakšpunkts

...

Fenitoīns šķērso cilvēka placentāro barjeru.

Fenitoīna iedarbība pirms dzemdībām var palielināt iedzimtu malformāciju un citu nevēlamu attīstības iznākumu risku. Cilvēkiem fenitoīna ietekme grūtniecības laikā ir saistīta ar nozīmīgu malformāciju rašanās biežumu, kas ir 2 līdz 3 reizes lielāks nekā vispārējā populācijā, kurā biežums ir 2–3%. Ir ziņots par tādām malformācijām kā mutes un sejas šķeltnes, sirds defekti, galvaskausa un sejas defekti, nagu un pirkstu hipoplāzija un augšanas patoloģijas (tostarp mikrocefālija un prenatalās augšanas deficīts) gan atsevišķi, gan kā daļa no fetālā hidantoīna sindroma bērniem, kas dzimuši sievietēm ar epilepsiju, kuras lietoja fenitoīnu grūtniecības laikā. Bērniem, kas dzimuši sievietēm ar epilepsiju, kuras grūtniecības laikā lietoja fenitoīnu monoterapijā vai kopā ar citiem pretepilepsijas līdzekļiem, ir ziņots par nervu sistēmas attīstības traucējumiem. Pētījumi par nervu sistēmas attīstības traucējumu risku bērniem, kuri grūtniecības laikā tika pakļauti fenitoīna iedarbībai, ir pretrunīgi un risku nevar izslēgt.

X nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad pēc tā ir klīniska vajadzība, un, kad iespējams, sieviete tiek informēta par iespējamo kaitējuma risku auglim.

...

Lietošanas instrukcija

Fenitoīna perorālām formām

- 2. punkts

Apakšpunkts: “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”

...

Lietojot X grūtniecības laikā, pastāv risks nodarīt kaitējumu nedzimušam bērnam. Sievietēm reproduktīvajā vecumā X ārstēšanas laikā ir jālieto efektīva kontracepcija (skatīt sadaļu “Grūtniecība un barošana ar krūti”).

...

Apakšpunkts “Grūtniecība <un> <, > barošana ar krūti <un fertilitāte>”

X var izraisīt nozīmīgus iedzimtus defektus. Ja grūtniecības laikā lietojat X, Jūsu bērnam ir 3 reizes lielāks risks iegūt iedzimtus defektus nekā sievietēm, kas nelieto pretepilepsijas zāles. Ir

zinots par nozīmīgiem iedzimtiem defektiem, ieskaitot augšanas, galvaskausa, sejas, nagu, pirkstu un sirds patoloģijām. Dažas no šīm patoloģijām var izpausties kā daļa no fetālā hidantoīna sindroma.

Bērniem, kas dzimuši mātēm, kas grūtniecības laikā lietoja fenitoīnu, ir zinots par problēmām ar nervu sistēmas (smadzeņu) attīstības traucējumiem. Dažos pētījumos ir demonstrēts, ka fenitoīns negatīvi ietekmē nervu sistēmas attīstību bērniem, kas dzemdē ir bijuši pakļauti fenitoīna iedarbībai, bet citos pētījumos šāda ietekme nav atrasta. Nevar izslēgt fenitoīna varbūtējo ietekmi uz nervu sistēmas attīstību.

Ja Jūs esat sieviete reproduktīvā vecumā un neplānojat grūtniecību, Jums ir jālieto efektīva kontracepcija laikā, kad saņemat ārstēšanu ar X. X var ietekmēt hormonālo kontraceptīvo līdzekli, piemēram, kontracepcijas (pretapauglošanās) tablešu, darbību un samazināt to efektivitāti grūtniecības novēršanā. Konsultējieties ar ārstu, kurš ar Jums pārrunās piemērotāko kontracepcijas veidu, kuru izmantot X lietošanas laikā.

Ja Jūs esat sieviete reproduktīvā vecumā un plānojat grūtniecību, pirms kontracepcijas pārtraukšanas un grūtniecības iestāšanās konsultējieties ar ārstu par pāreju uz citu piemērotu ārstēšanu, lai izvairītos no nedzimušā bērna pakļaušanas fenitoīna iedarbībai.

Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, nekavējoties pastāstiet ārstam. Jūs nedrīkstat pārtraukt lietot savas zāles, kamēr neesat to apspriedusi ar ārstu. Zāļu lietošanas pārtraukšana, nekonsultējoties ar ārstu, var izraisīt krampjus, kas var būt bīstami Jums un Jūsu nedzimušajam bērnam. Ārsts var izlemt nomainīt Jūsu zāles.

...

Lietošanas instrukcija

Fenitoīna zāļu parenterālām formām

- 2. punkts

Apakšpunkts: "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā"

...

Lietojot X grūtniecības laikā, pastāv risks nodarīt kaitējumu nedzimušam bērnam. Sievietēm reproduktīvajā vecumā X ārstēšanas laikā ir jālieto efektīva kontracepcija (skatīt sadaļu "Grūtniecība <un> <, > barošana ar krūti <un fertilitāte>").

...

Apakšpunkts "Grūtniecība <un> <, > barošana ar krūti <un fertilitāte>"

X var izraisīt nozīmīgus iedzimtus defektus. Ja grūtniecības laikā lietojat X, Jūsu bērnam ir 3 reizes lielāks risks iegūt iedzimtus defektus nekā sievietēm, kas nelieto pretepilepsijas zāles. Ir zinots par nozīmīgiem iedzimtiem defektiem, ieskaitot augšanas, galvaskausa, sejas, nagu, pirkstu un sirds patoloģijām. Dažas no šīm patoloģijām var izpausties kā daļa no fetālā hidantoīna sindroma.

Bērniem, kas dzimuši mātēm, kuras grūtniecības laikā lietoja fenitoīnu, ir zinots par problēmām ar nervu sistēmas (smadzeņu) attīstības traucējumiem. Dažos pētījumos ir demonstrēts, ka fenitoīns negatīvi ietekmē nervu sistēmas attīstību bērniem, kas dzemdē ir bijuši pakļauti fenitoīna iedarbībai, bet citos pētījumos šāda ietekme nav atrasta. Nevar izslēgt iespējamību par fenitoīna ietekmi uz nervu sistēmas attīstību.

...

Visām zāļu formām (piemēram, perorālām un parenterālām fenitoīna zālēm)

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

...

Genoma mēroga saistības pētījumos ar gadījumu kontroli taivāniešu, japāņu, malaiziešu un tajū pacientiem ir konstatēts palielināts smagu nevēlamu ādas blakusparādību risks CYP2C9*3 samazinātas funkcijas varianta nēsātājiem.

...

CYP2C9 metabolisms

Fenitoīnu metabolizē CYP450 CYP2C9 enzīms. Pacientiem, kas ir CYP2C9*2 vai CYP2C9*3 samazinātas funkcijas variantu nēsātāji (vidēji spēcīgi vai vāji CYP2C9 substrātu metabolizētāji) var būt palielinātas fenitoīna koncentrācijas plazmā un sekojošas toksicitātes risks. Pacientiem, kas ir zināmi kā CYP2C9*2 vai *3 samazinātas funkcijas alēlu nēsātāji, ir ieteikta rūpīga klīniskās atbildes reakcijas novērošana un var būt nepieciešams uzraudzīt fenitoīna koncentrāciju plazmā.

- 4.5. apakšpunkts

Ir jāpievieno šāda mijiedarbība:

Vienlaicīga fenitoīna un valproāta lietošana ir saistīta ar palielinātu risku, ka pacientam var rasties ar valproāta saistīta hiperamonēmija. Pacienti, kas vienlaicīgi lieto šīs abas zāles, ir jāuzrauga, lai novērotu, vai neparādās hiperamonēmijas pazīmes un simptomi.

...

Zāles, kuru koncentrāciju serumā un/vai iedarbību var samazināt fenitoīns

...

Perorālie antikoagulanti (piemēram, rivaroksabāns, dabigatrans, apiksabāns, edoksabāns)

lakozamīds

tikagrelors

- 4.8. apakšpunkts

Orgānu sistēmu klasifikācijas sadaļā “Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi” ir jāpievieno šāda nevēlama blakusparādība ar biežumu “nav zināmi”:

Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija

Lietošanas instrukcija

2. punkts. Kas Jums jāzina pirms X lietošanas

Apakšpunkts: “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”

Pirms X lietošanas konsultējieties ar ārstu

...

Ja Jums ir taivāniešu, japāņu, malaiziešu vai tajiešu izcelsme un ir veikti testi, kas parāda, ka Jūs esat CYP29*3 ģenētiskā varianta nēsātājs.

Apakšpunkts: Citas zāles un X

<Pastāstiet <ārstam> <vai> <farmaceitam> par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.>

...

- **antikoagulanti, piemēram, rivaroksabāns, dabigatrāns, apiksabāns, edoksabāns**

- **lako zamīds**

- **tikagrelors**

4. punkts. Iespējamās blakusparādības

...

samazināts noteikta veida sarkano asins šūnu skaits (izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija).

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2021. gada aprīļa <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2021. gada 6. jūnijs
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2021. gada 5. augusts