

## **Anness I**

**Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet)  
għat-Tqeghid fis-Suq**

## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal phenytoin, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

### L-użu waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu jgħorġu tqal

Ġiet ippubblikata metaanalizi fl-intervall li stmat kemm hu kbir ir-riskju ta' malformazzjonijiet kongenitali assoċjati mal-użu ta' phenytoin waqt it-tqala. In-natura tal-malformazzjonijiet li ġew irrappurtati f'assoċjazzjoni mal-użu ta' phenytoin waqt it-tqala għandha tkun riflessa fl-informazzjoni dwar il-prodott fuq il-bażi tal-evidenza disponibbli bħalissa. Id-*data* disponibbli dwar ir-riskju ta' disturbi fl-iżvilupp newroloġiku wara esponiment *in utero* għal phenytoin giet rieżaminata wkoll u, għalkemm is-sejbiet tal-istudju huma konfliġġenti, ma jistax jiġi eskluż riskju, u għalhekk, ġie kkunsidrat li l-evidenza attwali għandha tkun riflessa fl-SmPC. Barra minn hekk, l-inkluzjoni ta' twissija speċifika f'sezzjoni 4.4 tal-SmPC għall-prodotti kollha li fihom phenytoin dwar l-użu f'nisa li jistgħu jgħorġu tqal hija kkunsidrata meħtieġa sabiex tenfasizza informazzjoni importanti dwar ir-riskji assoċjati mal-użu waqt it-tqala u l-ħtieġa li jintuza kontraċettivi effettivi f'nisa li jistgħu jgħorġu tqal u dwar il-potenzjal ta' interazzjoni ma' kontraċettivi ormonali li potenzjalment tista' twassal għal tnaqqis fl-effikaċja.

Aġġornament ta' sezzjonijiet 4.4 u 4.6 tal-SmPC biex tiżdied twissija dwar l-użu fit-tqala u f'nisa li jistgħu jgħorġu tqal. Il-Fuljett ta' Tagħrif jiġi aġġornat kif xieraq.

### Fatturi ġenetiċi assoċjati mar-riskju ta' reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda u tossiċità

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar riskju miżjud ta' reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda f'portaturi tal-allele CYP2C9\*3 u r-riskju ta' tossiċità miżjuda f'metabolizzaturi intermedji jew dgħajfa ta' substrati ta' CYP2C9 mil-letteratura, l-Istat Membru Ewlieni kkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom phenytoin għandha tiġi emendata kif xieraq.

Aġġornament ta' sezzjoni 4.4 tal-SmPC biex tiżdied twissija dwar riskju miżjud ta' reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda f'portaturi tal-allele CYP2C9\*3 u riskju ta' tossiċità miżjuda f'metabolizzaturi intermedji jew dgħajfa ta' substrati ta' CYP2C9. Il-Fuljett ta' Tagħrif jiġi aġġornat kif xieraq.

### Interazzjoni ma' Antikoagulanti Orali Diretti

Fuq il-bażi ta' rapporti ta' każijiet ippubblikati fil-letteratura li jiddeskrivu interazzjonijiet bejn phenytoin u dabigatran u phenytoin u rivaroxaban, u bażi mekkanistika għal interazzjoni li twassal għal konċentrazzjonijiet mnaqqsa ta' antikoagulanti orali diretti fil-plażma, l-Istat Membru Ewlieni kkunsidra li huwa meħtieġ aġġornament fl-informazzjoni dwar il-prodott f'konformità mal-informazzjoni dwar il-prodott ta' antikoagulanti orali diretti awtorizzati fl-Unjoni Ewropea.

Aġġornament ta' sezzjoni 4.5 tal-SmPC biex jiżdiedu l-interazzjonijiet ma' antikoagulanti orali diretti. Il-Fuljett ta' Tagħrif jiġi aġġornat kif xieraq.

### Interazzjoni ma' lacosamide

Fuq il-bażi ta' *data* minn studji farmakokinetiċi li sabu li l-konċentrazzjonijiet ta' lacosamide fis-serum tnaqqsu minn phenytoin u mediċini kontra l-epilessija li jinduċu l-enzimi, inkluz phenytoin, u biex ikun hemm konformità mal-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom lacosamide li

huma awtorizzati fl-Unjoni Ewropea, l-Istat Membru Ewlieni kkunsidra li huwa meħtieġ aġġornament tal-informazzjoni dwar il-prodott.

Aġġornament ta' sezzjoni 4.5 tal-SmPC biex tiżdied l-interazzjoni ma' lacosamide. Il-Fuljett ta' Tagħrif jiġi aġġornat kif xieraq.

#### Interazzjoni ma' ticagrelor

Fil-kuntest ta' twissija dwar indutturi ta' CYP3A f'sezzjoni 4.5 tal-SmPC għal Brilique (ticagrelor), ir-referenza għal phenytoin hija inkluża bħala eżempju ta' induttur ta' CYP3A li jkun mistenni li jnaqqas l-esponiment għal ticagrelor, biex potenzjalment inaqqas l-effikaċja tiegħu. Phenytoin huwa kkunsidrat bħala induttur qawwi ta' CYP3A4, u għalhekk, fuq il-bażi tal-plawżibbiltà bijoloġika, huwa kkunsidrat li huwa meħtieġ aġġornament fl-informazzjoni dwar il-prodott biex tiġi riflessa din l-interazzjoni, f'konformità mal-informazzjoni dwar il-prodott għal prodotti li fihom ticagrelor li huma awtorizzati fl-Unjoni Ewropea.

Aġġornament ta' sezzjoni 4.5 tal-SmPC biex tiżdied l-interazzjoni ma' ticagrelor. Il-Fuljett ta' Tagħrif jiġi aġġornat kif xieraq.

#### Interazzjoni ma' valproate

Pubblikazzjonijiet fil-letteratura identifikaw assoċjazzjoni bejn l-użu ta' phenytoin fl-istess hin ma' valproate/valproic acid u riskju miżjud ta' iperammonemija. Ġew ipotettizzati diversi mekkaniżmi li bihom phenytoin jista' jżid ir-riskju ta' iperammonemija assoċjata ma' valproate. Filwaqt li jista' jkun hemm referenza għall-possibbiltà ta' interazzjoni bejn phenytoin u valproate fl-informazzjoni dwar il-prodott għal prodotti individwali, m'hemm l-ebda referenza speċifika għall-possibbiltà ta' iperammonemija li sseħħ bħala konsegwenza ta' din l-interazzjoni. L-Istat Membru Ewlieni kkunsidra li fuq il-bażi tad-*data* mill-istudji kliniċi u l-mekkaniżmi plawżibbli li ġew proposti, huwa meħtieġ aġġornament fl-informazzjoni dwar il-prodott.

Aġġornament ta' sezzjoni 4.5 tal-SmPC biex tiżdied l-interazzjoni bejn phenytoin u valproate.

#### Aplasija pura taċ-ċelluli ħomor

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar aplasija pura taċ-ċelluli ħomor mil-letteratura u minn rapporti spontani, inklużi, f'xi każijiet, relazzjoni temporali mill-qrib, irtirar u/jew riesponiment pożittiv, l-Istat Membru Ewlieni jikkunsidra li relazzjoni kawżali bejn phenytoin u aplasija pura taċ-ċelluli ħomor hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. L-Istat Membru Ewlieni kkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom phenytoin għandha tiġi emendata kif xieraq.

Aġġornament ta' sezzjoni 4.8 tal-SmPC biex tiżdied ir-reazzjoni avversa bejn aplasija pura taċ-ċelluli ħomor bi frekwenza mhux magħruf. Il-Fuljett ta' Tagħrif jiġi aġġornat kif xieraq.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

#### **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq**

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal phenytoin is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom phenytoin mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom phenytoin huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma suġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li l-Istati Membri kkonċernati u l-applikant /d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq iqisu kif jixraq din il-pożizzjoni tas-CMDh.

## **Anness II**

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-**Informazzjoni dwar il-Prodott** (test ġdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)

## Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

[Dan l-aġġornament huwa meħtieġ għall-MAHs li m'għandhomx kliem simili (SmPC u PL)]

*Għal prodotti għal użu orali li fihom phenytoin:*

- Sezzjoni 4.4

Għandha tizzied twissija kif ġej:

...

### Nisa li jistghu jorhorgu tqal

Phenytoin jista' jikkawża hsara lill-fetu meta jinghata lil mara tqila. L-esponiment għal phenytoin qabel it-twelid jista' jżid ir-riskji ta' malformazzjonijiet konġenitali maġġuri u riżultati avversi ohra fl-iżvilupp (ara Sezzjoni 4.6).

X m'għandux jinghata f'nisa li jistghu jorhorgu tqal sakemm il-benefiċċju ma jitqiesx li huwa oghla mir-riskji wara li jiġu kkunsidrati bir-reqqa għazliet ta' trattament alternattivi li jkunu xierqa.

Qabel ma jinbeda t-trattament b'phenytoin f'mara li tista' tohrog tqila, għandu jiġi kkunsidrat li jsir test tat-tqala.

In-nisa li jistghu jorhorgu tqal għandhom jiġu infurmati b'mod shih dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu jekk jieħdu phenytoin waqt it-tqala.

In-nisa li jistghu jorhorgu tqal għandhom jinghataw parir dwar il-htieġa li jikkonsultaw lit-tabib tagħhom malli jibdeu jippjanaw li jkollhom it-tfal biex jiddiskutu l-qlib għal trattamenti alternattivi qabel il-konċepiment u qabel ma jitwaqqaf il-kontraċettiv (ara Sezzjoni 4.6).

In-nisa li jistghu jorhorgu tqal għandhom jinghataw parir biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom immedjatament jekk jorhorgu tqal jew jekk jahsbu li jistghu jkunu tqal u qed jieħdu phenytoin.

In-nisa li jistghu jorhorgu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għal mill-inqas xahar wara li jkun twaqqaf it-trattament. Minhabba l-induzzjoni tal-enzimi, X jista' jirriżulta f'nugqas tal-effett terapewtiku tal-kontraċettivi ormonali, u għalhekk, in-nisa li jistghu jorhorgu tqal għandhom jinghataw parir dwar l-użu minn metodi effettivi ohra ta' kontraċezzjoni (ara Sezzjonijiet 4.5 u 4.6).

...

- Sezzjoni 4.6

Għandha tizzied twissija kif ġej:

Tqala

...

### Phenytoin jghaddi mill-plaċenta fil-bnedmin.

L-esponiment għal phenytoin qabel it-twelid jista' jżid ir-riskji ta' malformazzjonijiet konġenitali u riżultati avversi oħra fl-iżvilupp. Fil-bnedmin, l-esponiment għal phenytoin waqt it-tqala huwa assoċjat ma' frekwenza ta' malformazzjonijiet maġġuri li tkun bejn darbtejn sa 3 darbiet oghla minn dik tal-popolazzjoni ġenerali, li għandha frekwenza ta' 2-3%. Ġew irrappurtati malformazzjonijiet bħal clefts tal-ħalq u tal-wieċ, difetti kardijaċi, difetti kranjali tal-wieċ, ipoplazja tad-dwiefer u tas-swaba', u anormalitajiet fit-tkabbir (inklużi mikroċefalija u defiċjenza fit-tkabbir ta' qabel it-twelid), individwalment jew bħala parti mis-Sindrome ta' Hydantoin Fetali fost tfal imwiċda minn nisa b'epilessija li użaw phenytoin waqt it-tqala. Ġie rrappurtat disturb fl-iżvilupp newroloġiku fost it-tfal imwiċda minn nisa b'epilessija li użaw phenytoin wahdu jew flimkien ma' AEDs oħra waqt it-tqala. L-istudji relatati mar-riskju ta' disturbi fl-iżvilupp newroloġiku fi tfal esposti għal phenytoin waqt it-tqala huma kontradittorji u r-riskju ma jistax jiġi eskluż.

X m'għandux jinghata waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju ma jitqiesx li huwa oghla mir-riskji wara li jiġu kkunsidrati bir-reqqa għażliet ta' trattament alternattivi li jkunu xierqa. Il-mara għandha tiġi infurmata dwar dan b'mod shih u għandha tifhem ir-riskji tat-tehid ta' phenytoin waqt it-tqala.

Jekk, fuq il-bażi ta' evalwazzjoni bir-reqqa tar-riskji u l-benefiċċji, l-ebda għażla ta' trattament alternattiva ma titqies xierqa, u jitkompla t-trattament b'X, għandha tintuża l-iktar doża baxxa ta' phenytoin li tkun effettiva. Jekk mara qed tippjana li jkollha tarbija, għandu jsir minn kollox biex din tinqaleb fuq trattament alternattiv xieraq qabel il-konċepiment u qabel ma jitwaqqaf il-kontraċettiv. Jekk mara tohroġ tqila waqt li tkun qed tiehu phenytoin, għandha tiġi riferuta għal speċjalista biex jivvaluta mill-ġdid it-trattament b'phenytoin u jikkunsidra għażliet ta' trattament alternattivi.

### Nisa li jistghu johorġu tqal

X m'għandux jinghata f'nisa li jistghu johorġu tqal sakemm il-benefiċċju potenzjali ma jitqiesx li huwa oghla mir-riskji wara li jiġu kkunsidrati bir-reqqa għażliet ta' trattament alternattivi li jkunu xierqa. Il-mara għandha tiġi infurmata dwar dan b'mod shih u għandha tifhem ir-riskju ta' hsara potenzjali lill-fetu jekk jittiehed phenytoin waqt it-tqala, u għalhekk l-importanza li kwalunkwe tqala tkun ippjanata. Għandu jiġi kkunsidrat li jsir test tat-tqala f'nisa li jistghu johorġu tqal qabel ma jinbeda t-trattament b'X.

Nisa li jistghu johorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għal mill-inqas xahar wara li jkun twaqqaf it-trattament. Minhabba l-induzzjoni tal-enzimi, X jista' jirriżulta f'nuqqas tal-effett terapewtiku tal-kontraċettivi ormonali, u għalhekk, in-nisa li jistghu johorġu tqal għandhom jinghataw parir dwar l-użu ta' metodi effettivi oħra ta' kontraċezzjoni (ara sezzjoni 4.5). Għandu jintuża mill-inqas metodu effettiv ta' kontraċezzjoni wiehed (bħal apparat ġol-utru) jew żewġ forom komplementari ta' kontraċezzjoni inkluż metodu ta' barriera. Iċ-ċirkostanzi individwali għandhom jiġu evalwati f'kull każ, u l-pazjenta għandha tkun involuta fid-diskussjoni meta jintgħażel il-metodu ta' kontraċezzjoni.

...

*Għal prodotti għal użu parenterali li fihom phenytoin:*

[Dan l-aġġornament huwa meħtieġ għall-MAHs li m'għandhomx kliem simili (SmPC u PL)]

- Sezzjoni 4.4

...

#### Nisa li jistgħu jgħorġu tqal

Phenytoin jista' jikkawża hsara lill-fetu meta jinghata lil mara tqila. L-esponiment għal phenytoin qabel it-twelid jista' jżid ir-riskji ta' malformazzjonijiet konġenitali maġġuri u riżultati avversi ohra fl-iżvilupp (ara Sezzjoni 4.6). Id-daqs tar-riskju għall-fetu mhux magħruf meta phenytoin jintuża għal żmien qasir (sitwazzjonijiet ta' emerġenza)

X m'għandux jinghata f'nisa li jistgħu jgħorġu tqal hlief fejn hemm hteġa klinika u meta jkun possibbli, il-mara għandha tiġi infurmata bir-riskju potenzjali għall-fetu assoċjat mal-użu ta' phenytoin waqt it-tqala. F'sitwazzjonijiet ta' emerġenza, ir-riskju ta' hsara lill-fetu għandu jiġi vvalutat fid-dawl tar-riskju ta' [indikazzjoni għall-użu] kemm għall-fetu kif ukoll għall-mara tqila.

Qabel ma jinbeda t-trattament b'phenytoin f'mara li tista' tohroġ tqila, għandu jiġi kkunsidrat li jsir test tat-tqala.

Minhabba l-induzzjoni tal-enzimi, X jista' jirriżulta f'nuqqas tal-effett terapewtiku tal-kontraċettivi ormonali (ara Sezzjonijiet 4.5 u 4.6).

...

- Sezzjoni 4.6

...

#### Phenytoin jgħaddi mill-plaċenta fil-bnedmin.

L-esponiment għal phenytoin qabel it-twelid jista' jżid ir-riskji ta' malformazzjonijiet konġenitali u riżultati avversi ohra fl-iżvilupp. Fil-bnedmin, l-esponiment għal phenytoin waqt it-tqala huwa assoċjat ma' frekwenza ta' malformazzjonijiet maġġuri li tkun bejn darbtejn sa 3 darbiet oġhla minn dik tal-popolazzjoni ġenerali, li għandha frekwenza ta' 2-3%. Ġew irrappurtati malformazzjonijiet bħal clefts tal-halq u tal-wieċ, difetti kardijaċi, difetti kranjali tal-wieċ, ipoplazja tad-dwiefer u tas-swaba', u anormalitajiet fit-tkabbir (inklużi mikroċefaliya u defiċjenza fit-tkabbir ta' qabel it-twelid), individwalment jew bħala parti mis-Sindrome ta' Hydantoin Fetali fost tfal imwiċda minn nisa b'epilessija li użaw phenytoin waqt it-tqala. Ġie rrappurtat disturb fl-iżvilupp newroloġiku fost it-tfal imwiċda minn nisa b'epilessija li użaw phenytoin wahdu jew flimkien ma' AEDs ohra waqt it-tqala. L-istudji relatati mar-riskju ta' disturbi fl-iżvilupp newroloġiku fi tfal esposti għal phenytoin waqt it-tqala huma kontradittorji u r-riskju ma jistax jiġi eskluż.

X m'għandux jinghata waqt it-tqala hlief fejn hemm hteġa klinika u meta jkun possibbli, il-mara għandha tiġi mgharrfa bir-riskju ta' hsara potenzjali lill-fetu.

...



## Fuljett ta' Tagħrif

*Għal prodotti għal użu orali li fihom phenytoin*

- Sezzjoni 2

Sottosezzjoni: “Twissijiet u prekawzjonijiet”

...

**Hemm riskju ta' hsara lit-tarbija fil-ġuf jekk X jintuża waqt it-tqala. In-nisa li jistgħu johorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'X (ara Tqala u treddigh).**

...

Sottosezzjoni “Tqala <u><, > treddigh <u> fertilità>”

**X jista' jikkawża difetti maġġuri tat-twelid. Jekk tiegħu X waqt it-tqala, it-tarbija tiegħek għandha riskju sa 3 darbiet aktar li jkollha difett tat-twelid meta mqabbla ma' nisa li ma jiehdu l-ebda medikazzjoni kontra l-epilessija. Ġew irrappurtati difetti maġġuri tat-twelid inkluż anormalitajiet tat-tkabbir, tal-kranju, tal-wieċ, tad-dwiefer, tas-swaba' u tal-qalb. Uħud minn dawn jistgħu jsehhu flimkien bhala parti mis-sindrome ta' hydantoin fetali.**

**Ġew irrappurtati problemi fl-iżvilupp newroloġiku (l-iżvilupp tal-moħħ) fi trabi mwielda minn nisa li kienu jużaw phenytoin waqt it-tqala. Xi studji wrew li phenytoin jaffettwa b'mod negattiv l-iżvilupp newroloġiku ta' tfal esposti għal phenytoin fil-ġuf, filwaqt li studji ohra ma identifikawx dan it-tali effett. Il-possibbiltà ta' effett fuq l-iżvilupp newroloġiku ma tistax tiġi eskluża.**

**Jekk inti mara li tista' tohroġ tqila u mhux qed tippjana li jkollok tarbija, għandek tuża kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'X. X jista' jaffettwa kif jaħdmu l-kontraċettivi ormonali, bhall-pillola kontraċettiva (birth control) u jagħmilhom inqas effettivi fil-prevenzjoni tat-tqala. Kellem lit-tabib tiegħek, li se jiddiskuti miegħek l-iktar tip ta' kontraċezzjoni xieraq li għandek tuża waqt li tkun qed tiegħu X.**

**Jekk inti mara li tista' tohroġ tqila u qed tippjana li jkollok tarbija, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma twaqqaf il-kontraċezzjoni u qabel ma tohroġ tqila dwar il-qlib għal trattamenti ohra xierqa sabiex tevita li tesponi lit-tarbija fil-ġuf għal phenytoin.**

**Jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila, għid lit-tabib tiegħek minnufih. M'għandekx tieqaf tiegħu l-mediċina tiegħek qabel ma tkun iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek. Jekk twaqqaf il-medikazzjoni tiegħek mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek, jista' jkollok aċċessjonijiet li jistgħu jkunu ta' periklu għalik u għat-tarbija tiegħek fil-ġuf. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jibdel it-trattament tiegħek.**

...

## Fuljett ta' Tagħrif

*Għal prodotti għal użu parenterali li fihom phenytoin*

- Sezzjoni 2

Sottosezzjoni: “Twissijiet u prekawzjonijiet”

...

**Hemm riskju ta’ hsara lit-tarbija fil-ġuf jekk X jintuża waqt it-tqala. In-nisa li jistgħu johorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b’X (ara Tqala <u><, > treddigh <u> fertilità>”).**

...

Sottosezzjoni “Tqala <u><, > treddigh <u> fertilità>”

**X jista’ jikkawża difetti maġġuri tat-twelid. Jekk tiegħu X waqt it-tqala, it-tarbija tiegħek għandha riskju sa 3 darbiet aktar li jkollha difett tat-twelid meta mqabbla ma’ nisa li ma jiehdu l-ebda medikazzjoni kontra l-epilessija. Ġew irrappurtati difetti maġġuri tat-twelid inkluż anormalitajiet tat-tkabbir, tal-kranju, tal-wiċċ, tad-dwiefer, tas-swaba’ u tal-qalb. Uħud minn dawn jistgħu jsehhu flimkien bħala parti mis-sindrome ta’ hydantoin fetali.**

**Ġew irrappurtati problemi fl-iżvilupp newroloġiku (l-iżvilupp tal-mohh) fi trabi mwielda minn nisa li kienu jużaw phenytoin waqt it-tqala. Xi studji wrew li phenytoin jaffettwa b’mod negattiv l-iżvilupp newroloġiku ta’ tfal esposti għal phenytoin fil-ġuf, filwaqt li studji oħra ma identifikawx dan it-tali effett. Il-possibbiltà ta’ effett fuq l-iżvilupp newroloġiku ma tistax tiġi eskluża.**

...

*Għall-formulazzjonijiet kollha (jiġifieri għal prodotti għal użu orali u parenterali li fihom phenytoin)*

#### Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

•

Sezzjoni 4.4

...

**Studji ta’ assoċjazzjoni tal-kontroll tal-każ, tal-ġenoma kollha f’pazjenti Tajwaniżi, Ġappuniżi, Malasjani u Tajlandiżi identifikaw riskju miżjud ta’ SCARs f’portaturi tal-varjant CYP2C9\*3 b’funzjoni mnaqqsqa.**

...

#### Metabolizmu ta’ CYP2C9

**Phenytoin huwa metabolizzat mill-enzima CYP450 CYP2C9. Pazjenti li huma portaturi tal-varjanti CYP2C9\*2 jew CYP2C9\*3 b’funzjoni mnaqqsqa (metabolizzaturi intermedji jew dgħajfa ta’ substrati ta’ CYP2C9) jistgħu jkun f’riskju ta’ konċentrazzjonijiet miżjuda ta’ phenytoin fil-plażma u tossiċità sussegwenti. F’pazjenti li huma maghrufa li huma portaturi tal-alleli CYP2C9\*2 jew \*3 b’funzjoni mnaqqsqa, huwa rakkomandat li jkun hemm monitoraġġ mill-qrib tar-rispons kliniku u jista’ jkun meħtieġ il-monitoraġġ tal-konċentrazzjonijiet ta’ phenytoin fil-plażma.**

• Sezzjoni 4.5

L-interazzjoni għandha tiżdied kif ġej:

**L-għoti fl-istess hin ta' phenytoin u valproate kien assoċjat ma' riskju miżjud ta' iperammonemija assoċjata ma' valproate. Pazjenti li jingħataw trattament b'dawn iż-żewġ mediċini fl-istess hin għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' iperammonemija.**

...

Mediċini li l-livelli tagħhom fis-serum u/jew l-effetti tagħhom jistgħu jitnaqqsu b'phenytoin

...

**Antikoagulanti orali (eż. rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban)**

**lacosamide**

**ticagrelor**

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tiżdied taħt l-SOC Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika bi frekwenza mhux magħruf:

**Aplasija pura taċ-ċelluli homor**

**Fuljett ta' Tagħrif**

Sezzjoni 2. X'għandek tkun taf qabel ma <tiehu> <tuża> X

Sottosezzjoni: "Twissijiet u prekawzjonijiet"

Kellem lit-tabib tiegħek qabel <tiehu> <tuża> X

...

**Jekk inti ta' oriġini Tajwaniza, Ġappuniza, Malasjana jew Tajlandiza u t-testijiet urew li għandek il-varjant ġenetiku CYP2C9\*3.**

Sottosezzjoni: Mediċini oħra u X

Għid <lit-tabib> <jew> <lill-ispizjar> tiegħek jekk qed <tiehu> <tuża>, <hadt> <użajt> dan l-aħħar jew tista' <tiehu> <tuża> xi mediċini oħra.

...

**- antikoagulanti eż. rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban**

**- lacosamide**

**- ticagrelor**

Sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli

...

**tnaqqis fin-numru ta' tip ta' ċellula hamra tad-dem (aplasija pura ta' ċelluli ħomor).**

### **Anness III**

**Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni**

### Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh April 2021
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	06/06/2021
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	05/08/2021