

## **Bijlage I**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) voor fenytoïne, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

### Gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden

Er is een meta-analyse gepubliceerd over het interval waarin de omvang van het risico op congenitale misvormingen bij gebruik van fenytoïne tijdens de zwangerschap werd geschat. De aard van de misvormingen die zijn gemeld bij gebruik van fenytoïne tijdens de zwangerschap dient in de productinformatie te worden vermeld, gebaseerd op het momenteel beschikbare bewijs. Beschikbare gegevens over het risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen na blootstelling aan fenytoïne *in utero* zijn ook beoordeeld. Hoewel de bevindingen van het onderzoek elkaar tegenspreken, kan een risico niet worden uitgesloten. Daarom is het PRAC van mening dat het momenteel beschikbare bewijs in de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) moet worden vermeld. Daarnaast wordt de opname van een specifieke waarschuwing in rubriek 4.4 van de SmPC gerechtvaardigd geacht, voor alle fenytoïneproducten met betrekking tot het gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Dit om belangrijke informatie te benadrukken over de risico's bij gebruik tijdens de zwangerschap, de noodzaak van effectieve anticonceptie bij vrouwen die zwanger kunnen worden en de mogelijke interactie met hormonale anticonceptie die kan leiden tot onvoldoende werkzaamheid.

Bijwerken van rubriek 4.4 en 4.6 van de SmPC door een waarschuwing toe te voegen over het gebruik bij zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden. De bijsluiter wordt dienovereenkomstig bijgewerkt.

### Genetische factoren geassocieerd met risico op ernstige cutane bijwerkingen en toxiciteit

Met het oog op de beschikbare gegevens uit de literatuur over een verhoogd risico op ernstige cutane bijwerkingen bij dragers van het CYP2C9\*3-allel en het risico op verhoogde toxiciteit bij matige of trage metaboliseerders van CYP2C9-substraten, heeft de leidende lidstaat geconcludeerd dat de productinformatie van producten die fenytoïne bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Bijwerken van rubriek 4.4 van de SmPC door een waarschuwing toe te voegen over het verhoogde risico op ernstige cutane bijwerkingen bij dragers van het CYP2C9\*3-allel en het risico op verhoogde toxiciteit bij matige of trage metaboliseerders van CYP2C9-substraten. De bijsluiter wordt dienovereenkomstig bijgewerkt.

### Interactie met direct werkende orale anticoagulantia

Gebaseerd op in de literatuur gepubliceerde casussen waarin interacties worden beschreven tussen fenytoïne en dabigatran en fenytoïne en rivaroxaban, en op een mechanistische basis voor een interactie die leidt tot verlaagde plasmaconcentraties van direct werkende orale anticoagulantia, is de leidende lidstaat van mening dat het bijwerken van de productinformatie in lijn met de productinformatie van direct werkende orale anticoagulantia die in de Europese Unie zijn toegelaten, gerechtvaardigd is.

Bijwerken van rubriek 4.5 van de SmPC door de interacties met direct werkende orale anticoagulantia toe te voegen. De bijsluiter wordt dienovereenkomstig bijgewerkt.

### Interactie met lacosamide

Gebaseerd op gegevens uit farmacokinetische onderzoeken die aantoonen dat serumconcentraties lacosamide verlaagd werden door fenytoïne en enzyminducerende anti-epileptica, waaronder fenytoïne, is de leidende lidstaat van mening dat het bijwerken van de productinformatie in lijn met de productinformatie voor lacosamideproducten die in de Europese Unie zijn toegelaten, gerechtvaardigd is.

Bijwerken van rubriek 4.5 van de SmPC door de interactie met lacosamide toe te voegen. De bijsluiter wordt dienovereenkomstig bijgewerkt.

#### Interactie met ticagrelor

In de context van een waarschuwing voor CYP3A-inductoren in rubriek 4.5 van de SmPC voor Brilique (ticagrelor) wordt een verwijzing naar fenytoïne opgenomen als voorbeeld van een CYP3A-inductor waarvan wordt verwacht dat deze de blootstelling aan ticagrelor zal verlagen, waardoor de werkzaamheid ervan mogelijk vermindert. Fenytoïne wordt beschouwd als een sterke inductor van CYP3A4. Gebaseerd op biologische plausibiliteit is het PRAC daarom van mening dat het bijwerken van de productinformatie waarbij deze interactie wordt vermeld gerechtvaardigd is, in lijn met de productinformatie voor ticagrelorproducten die in de Europese Unie zijn toegelaten.

Bijwerken van rubriek 4.5 van de SmPC door de interactie met ticagrelor toe te voegen. De bijsluiter wordt dienovereenkomstig bijgewerkt.

#### Interactie met valproaat

In literatuurpublicaties is een verband vastgesteld tussen gelijktijdig gebruik van fenytoïne en valproaat/valproïnezuur en een verhoogd risico op hyperammoniëmie. Er zijn een aantal hypothesen opgesteld over het mechanisme waardoor fenytoïne in combinatie met valproaat het risico op hyperammoniëmie kan verhogen. Hoewel de mogelijkheid van een interactie tussen fenytoïne en valproaat wellicht in de productinformatie van afzonderlijke producten wordt vermeld, wordt de mogelijkheid van het optreden van hyperammoniëmie als gevolg van deze interactie niet specifiek vermeld. De leidende lidstaat is van mening dat, gebaseerd op de gegevens uit de klinische onderzoeken en de plausibele mechanismen die zijn voorgesteld, het bijwerken van de productinformatie gerechtvaardigd is.

Bijwerken van rubriek 4.5 van de SmPC door de interactie tussen fenytoïne en valproaat toe te voegen.

#### Erythrocytaire aplasie (*pure red cell aplasia, PRCA*)

Gezien de beschikbare gegevens over erythrocytaire aplasie in de literatuur en spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen meldingen van een nauw verband in de tijd, een positieve eliminatie en/of herprovocatie, is de leidende lidstaat van mening dat een causaal verband tussen fenytoïne en erythrocytaire aplasie op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. De leidende lidstaat concludeert dat de productinformatie van producten die fenytoïne bevatten dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

Bijwerken van rubriek 4.8 van de SmPC door de bijwerking erythrocytaire aplasie toe te voegen met een frequentie 'Niet bekend'. De bijsluiter wordt dienovereenkomstig bijgewerkt.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

#### **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor fenytoïne is de CMD(h) van mening dat de batenrisicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) fenytoïne bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die fenytoïne bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn,

adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

## **Bijlage II**

### **Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

### Samenvatting van de productkenmerken

[Deze wijziging is nodig voor handelsvergunninghouders die geen gelijksoortige bewoordingen hebben (SmPC en bijsluiter)]

*Voor orale fenytoïneproducten:*

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing als hieronder dient te worden toegevoegd:

...

#### **Vrouwen die zwanger kunnen worden**

**Wanneer fenytoïne aan een zwangere vrouw wordt toegediend, kan dit schadelijke effecten bij de foetus veroorzaken. Prenatale blootstelling aan fenytoïne kan de risico's op ernstige congenitale misvormingen en andere ongewenste effecten op de ontwikkeling verhogen (zie rubriek 4.6).**

**X dient niet te worden gebruikt bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij na zorgvuldige overweging van andere geschikte behandelopties wordt geoordeeld dat het voordeel opweegt tegen de risico's.**

**Bij een vrouw die zwanger kan worden dient te worden overwogen om vóór aanvang van de behandeling met fenytoïne een zwangerschapstest uit te voeren.**

**Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen volledig te worden geïnformeerd over het potentiële risico voor de foetus als zij fenytoïne innemen tijdens de zwangerschap.**

**Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen informatie te krijgen over de noodzaak om hun arts te raadplegen zodra zij zwanger willen worden, om te bespreken of ze moeten overstappen op andere behandelingen voordat ze zwanger worden en voordat ze stoppen met anticonceptie (zie rubriek 4.6).**

**Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen te worden geïnformeerd dat zij onmiddellijk contact moeten opnemen met hun arts als zij zwanger worden of denken zwanger te zijn en fenytoïne gebruiken.**

**Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende één maand na het stoppen met de behandeling. Door enzyminductie kan het gebruik van X leiden tot het falen van de therapeutische effecten van hormonale anticonceptiva. Daarom dienen vrouwen die zwanger kunnen worden te worden geïnformeerd over het gebruik van andere effectieve anticonceptiemethoden (zie rubriek 4.5 en 4.6).**

...

- Rubriek 4.6

Een waarschuwing als hieronder dient te worden toegevoegd:

...

**Fenytoïne passeert bij mensen de placenta.**

**Prenatale blootstelling aan fenytoïne kan de risico's op congenitale misvormingen en andere ongewenste effecten op de ontwikkeling verhogen. Bij mensen wordt blootstelling aan fenytoïne tijdens de zwangerschap geassocieerd met een 2 tot 3 keer hogere frequentie van ernstige misvormingen dan die in de algemene populatie, waarin de frequentie 2-3% bedraagt. Misvormingen zoals orofaciale schisis, hartafwijkingen, craniofaciale afwijkingen, hypoplasie van nagels en vingers, en groei-afwijkingen (inclusief microcefalie en prenatale groeiachterstand) zijn gemeld, ofwel afzonderlijk, of als onderdeel van een foetaal hydantoïnesyndroom bij kinderen van vrouwen met epilepsie die fenytoïne hadden gebruikt tijdens de zwangerschap. Neurologische ontwikkelingsstoornissen zijn gemeld bij kinderen van vrouwen met epilepsie die tijdens de zwangerschap fenytoïne hadden gebruikt, alleen of in combinatie met andere anti-epileptica. Resultaten van onderzoeken naar het risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die tijdens de zwangerschap aan fenytoïne werden blootgesteld, spreken elkaar tegen. Een risico kan echter niet worden uitgesloten.**

**X dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij na zorgvuldige overweging van andere geschikte behandelopties wordt geoordeeld dat het voordeel opweegt tegen de risico's. De vrouw dient volledig te worden geïnformeerd over de risico's van het innemen van fenytoïne tijdens de zwangerschap en zij moet deze risico's begrijpen.**

**Indien, gebaseerd op een zorgvuldige beoordeling van de risico's en voordelen, er geen andere geschikte behandeloptie is en de behandeling met X wordt voortgezet, dient de laagste effectieve dosis fenytoïne te worden gebruikt. Als een vrouw zwanger wil worden, moet alles in het werk worden gesteld om haar te laten overstappen op een geschikte andere behandeling voordat ze zwanger wordt en voordat ze stopt met anticonceptie. Als een vrouw zwanger wordt terwijl ze fenytoïne inneemt, dient ze naar een specialist te worden verwezen om de behandeling met fenytoïne opnieuw te beoordelen en andere behandelopties te overwegen.**

**Vrouwen die zwanger kunnen worden**

**X dient niet te worden gebruikt bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij na zorgvuldige overweging van andere geschikte behandelopties wordt geoordeeld dat het voordeel opweegt tegen de risico's. De vrouw dient volledig te worden geïnformeerd over de risico's van mogelijke schadelijke effecten bij de foetus als zij fenytoïne inneemt tijdens de zwangerschap, en dat daarom het plannen van een zwangerschap belangrijk is. De vrouw moet deze risico's en de gevolgen daarvan begrijpen. Er dient te worden overwogen om vóór de aanvang van de behandeling met X een zwangerschapstest af te nemen bij vrouwen die zwanger kunnen worden.**

**Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende één maand na het stoppen met de behandeling. Door enzyminductie kan het gebruik van X leiden tot het falen van de therapeutische effecten van hormonale anticonceptiva. Daarom dienen vrouwen die zwanger kunnen worden te worden geïnformeerd over het gebruik van andere effectieve anticonceptiemethoden (zie rubriek 4.5). Ze dienen ten minste één effectieve anticonceptiemethode (zoals een spiraalpje) of twee complementaire vormen van anticonceptie, waaronder een barrièremethode, te gebruiken. Bij het kiezen van de anticonceptiemethode dienen, in samenspraak met de patiënt, individuele omstandigheden per geval te worden beoordeeld.**

...

*Voor parenterale fenytoïneproducten:*

**[Deze wijziging is nodig voor handelsvergunninghouders die geen gelijksoortige bewoordingen hebben (SmPC en bijsluiter)]**

- Rubriek 4.4

...

#### **Vrouwen die zwanger kunnen worden**

**Wanneer fenytoïne aan een zwangere vrouw wordt toegediend, kan dit schadelijke effecten bij de foetus veroorzaken. Prenatale blootstelling aan fenytoïne kan de risico's op ernstige congenitale misvormingen en andere ongewenste effecten op de ontwikkeling verhogen (zie rubriek 4.6). Wanneer fenytoïne slechts kort wordt gebruikt (noodsituaties) is de mate van het risico voor de foetus niet bekend.**

**X dient niet te worden gebruikt bij vrouwen die zwanger kunnen worden, behalve wanneer dit klinisch noodzakelijk is. Indien mogelijk dient de vrouw te worden geïnformeerd over het potentiële risico voor de foetus dat geassocieerd is met het gebruik van fenytoïne tijdens de zwangerschap. In noodsituaties dient het risico op schadelijke effecten bij de foetus te worden beoordeeld in het licht van het risico op [indicatie voor gebruik] voor zowel de foetus als de zwangere vrouw.**

**Bij een vrouw die zwanger kan worden dient te worden overwogen om vóór aanvang van de behandeling met fenytoïne een zwangerschapstest uit te voeren.**

**Door enzyminductie kan het gebruik van X leiden tot het falen van de therapeutische effecten van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.5 en 4.6).**

...

- Rubriek 4.6

...

#### **Fenytoïne passeert bij mensen de placenta.**

**Prenatale blootstelling aan fenytoïne kan de risico's op congenitale misvormingen en andere ongewenste effecten op de ontwikkeling verhogen. Bij mensen wordt blootstelling aan fenytoïne tijdens de zwangerschap geassocieerd met een 2 tot 3 keer hogere frequentie van ernstige misvormingen dan die in de algemene populatie, die een frequentie van 2-3% heeft. Misvormingen zoals orofaciale schisis, hartafwijkingen, craniofaciale afwijkingen, hypoplasie van nagels en vingers, en groeiafwijkingen (inclusief microcefalie en prenatale groeiachterstand) zijn gemeld, ofwel afzonderlijk, of als onderdeel van een foetaal hydantoïnesyndroom bij kinderen van vrouwen met epilepsie die fenytoïne hadden gebruikt tijdens de zwangerschap. Neurologische ontwikkelingsstoornissen zijn gemeld bij kinderen van vrouwen met epilepsie die tijdens de zwangerschap fenytoïne hadden gebruikt, alleen of in combinatie met andere anti-epileptica. Resultaten van onderzoeken naar het risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die tijdens de zwangerschap aan fenytoïne werden blootgesteld, spreken elkaar tegen. Een risico kan echter niet worden uitgesloten.**

**X dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, behalve wanneer dit klinisch noodzakelijk is. Indien mogelijk dient de vrouw te worden geïnformeerd over het risico op potentiële schadelijke effecten bij de foetus.**

...

## **Bijsluiter**

*Voor orale fenytoïneproducten*

- Rubriek 2

Subrubriek ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?’

...

**Er is een kans op schade bij het ongeboren kind als X tijdens de zwangerschap wordt gebruikt. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met X (zie ‘Zwangerschap en borstvoeding’).**

...

Subrubriek ‘Zwangerschap <en><, > borstvoeding <en vruchtbaarheid>’

**X kan ernstige aangeboren afwijkingen veroorzaken. Als u X gebruikt tijdens de zwangerschap is de kans dat uw baby een aangeboren afwijking heeft tot drie keer zo groot als bij vrouwen die geen anti-epileptica gebruiken. Er zijn ernstige aangeboren afwijkingen gemeld, zoals afwijkingen in de groei, aan de schedel, het gezicht, de nagels, de vingers en het hart. Sommige van deze afwijkingen kunnen samen voorkomen, als onderdeel van een syndroom dat ‘foetaal hydantoïnesyndroom’ wordt genoemd.**

**Er zijn problemen gemeld met de ontwikkeling van de hersenen (neurologische ontwikkeling) bij baby’s van moeders die fenytoïne hadden gebruikt tijdens de zwangerschap. Sommige onderzoeken lieten zien dat de hersenen zich minder goed ontwikkelden bij kinderen die in de baarmoeder in aanraking waren geweest met fenytoïne, maar in andere onderzoeken werd dat effect niet gevonden. De mogelijkheid van een effect op de ontwikkeling van de hersenen kan niet worden uitgesloten.**

**Bent u een vrouw die zwanger kan worden en wilt u niet zwanger worden? Dan moet u tijdens de behandeling met X effectieve anticonceptie gebruiken. X kan invloed hebben op de werking van hormonale anticonceptiva, zoals de pil. Dan werkt dit type anticonceptie minder goed bij het voorkomen van zwangerschap. Bespreek met uw arts wat voor u het meest geschikte type anticonceptie is om te gebruiken terwijl u X gebruikt.**

**Bent u een vrouw die zwanger kan worden en wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts over het overstappen op andere geschikte behandelingen voordat u stopt met het gebruik van anticonceptie en voordat u zwanger wordt, zodat de ongeboren baby niet in aanraking komt met fenytoïne.**

**Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? Vertel dat dan onmiddellijk aan uw arts. U mag niet stoppen met het innemen van uw geneesmiddel totdat u dit heeft besproken met uw arts. Als u stopt met het gebruik van uw geneesmiddel zonder dat aan uw arts te vragen, kan dit epileptische aanvallen (insulten) veroorzaken die gevaarlijk kunnen zijn voor u en uw ongeboren kind. Uw arts kan beslissen om uw behandeling te wijzigen.**

...

## **Bijsluiter**

*Voor parenterale fenytoïneproducten*

- Rubriek 2

Subrubriek ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?’

...

**Er is een kans op schade bij het ongeboren kind als X tijdens de zwangerschap wordt gebruikt. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met X (zie ‘Zwangerschap <en><, > borstvoeding <en vruchtbaarheid>’).**

...

Subrubriek ‘Zwangerschap <en><, > borstvoeding <en vruchtbaarheid>’

**X kan ernstige aangeboren afwijkingen veroorzaken. Als u X gebruikt tijdens de zwangerschap is de kans dat uw baby een aangeboren afwijking heeft tot drie keer zo groot als bij vrouwen die geen anti-epileptica gebruiken. Er zijn ernstige aangeboren afwijkingen gemeld, zoals afwijkingen in de groei, aan de schedel, het gezicht, de nagels, de vingers en het hart. Sommige van deze aandoeningen kunnen samen voorkomen, als onderdeel van een syndroom dat ‘foetaal hydantoïnesyndroom’ wordt genoemd.**

**Er zijn problemen gemeld met de ontwikkeling van de hersenen (neurologische ontwikkeling) bij baby’s van moeders die fenytoïne hadden gebruikt tijdens de zwangerschap. Sommige onderzoeken lieten zien dat de hersenen zich minder goed ontwikkelden bij kinderen die in de baarmoeder in aanraking waren geweest met fenytoïne, maar in andere onderzoeken werd dat effect niet gevonden. De mogelijkheid van een effect op de ontwikkeling van de hersenen kan niet worden uitgesloten.**

...

*Voor alle formuleringen (d.w.z. voor orale en parenterale fenytoïneproducten)*

#### Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

...

**Patiënt-gecontroleerde, genoombrede associatie-onderzoeken bij Taiwanese, Japanse, Maleisische en Thaise patiënten hebben een verhoogd risico op ernstige huidreacties (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR’s) vastgesteld bij dragers van de CYP2C9\*3-variant met verminderde functie.**

...

#### CYP2C9-metabolisme

**Fenytoïne wordt gemetaboliseerd door het CYP450-enzym CYP2C9. Patiënten die drager zijn van de CYP2C9\*2- of CYP2C9\*3-variant met verminderde functie (matige of trage metabolisierders van CYP2C9-substraten) kunnen een groter risico op verhoogde plasmaconcentraties fenytoïne en daaruit voortvloeiende toxiciteit lopen. Bij patiënten van wie bekend is dat ze drager zijn van het CYP2C9\*2- of CYP2C9\*3-allel met verminderde functie wordt nauwlettende bewaking van de klinische respons aanbevolen. Het kan nodig zijn om de plasmaconcentraties fenytoïne te bewaken.**

- Rubriek 4.5

De interactie dient als volgt te worden toegevoegd:

**Gelijktijdige toediening van fenytoïne en valproaat is in verband gebracht met een verhoogd risico op valproaat-geassocieerde hyperammoniëmie. Patiënten die gelijktijdig met deze twee geneesmiddelen worden behandeld, dienen te worden gemonitord op verschijnselen en symptomen van hyperammoniëmie.**

...

Geneesmiddelen waarvan de serumgehalten en/of effecten verminderd kunnen worden door fenytoïne

...

**Orale anticoagulantia (bijv. rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban)**

**lacosamide**

**ticagrelor**

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse ‘Bloed- en lymfestelselaandoeningen’ met als frequentie ‘Niet bekend’:

**Erythrocytaire aplasie (pure red cell aplasia)**

**Bijsluiter**

Rubriek 2. Wanneer mag u dit medicijn niet <gebruiken> <innemen> of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Subrubriek ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?’

Neem contact op met uw arts voordat u dit medicijn <inneemt> <gebruikt>

...

**U bent van oorsprong Taiwanees, Japans, Maleisisch of Thais en uit tests blijkt dat u drager bent van de genetische variant CYP2C9\*3.**

Subrubriek ‘<Gebruikt u nog andere medicijnen?’>

<Gebruikt u naast X nog andere medicijnen>, heeft u dat kort geleden gedaan of gaat u dit misschien binnenkort doen? Vertel dat dan uw <arts> <of> <apotheker>.

...

- **bloedverdunners (anticoagulantia), bijv. rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban**

- **lacosamide**

- **ticagrelor**

Rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’

...

**een afname in het aantal van een bepaald type rode bloedcellen (erythrocytaire aplasie).**

### **Bijlage III**

#### **Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

### Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	April 2021, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	6 juni 2021
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	5 augustus 2021