

## **Vedlegg I**

**Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen**

## Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) for fenytoin er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

### Bruk under graviditet og hos fertile kvinner

Det ble innenfor tidsperioden publisert en metaanalyse som estimerte risikograden for medfødte misdannelser assosiert med bruk av fenytoin under graviditet. Typen misdannelser som er rapportert i forbindelse med bruk av fenytoin under graviditet, bør beskrives i produktinformasjonen basert på for tiden tilgjengelig informasjon. Tilgjengelige data om risikoen for nevrouviklingsforstyrrelser som følge av fenytoineksponering in utero ble også gjennomgått, og selv om studiefunnene er motstridende, kan en slik risiko ikke utelukkes, derfor ble det bestemt at preparatomtalen skal oppdateres med for tiden tilgjengelig informasjon. Videre anses det som berettiget å inkludere en spesifikk advarsel i pkt. 4.4 i preparatomtalen for alle fenytoinholdige legemidler når det gjelder bruk hos fertile kvinner, for å fremheve viktig informasjon om risikoen forbundet med bruk under graviditet og behovet for bruk av sikker prevensjon for fertile kvinner og risikoen for interaksjon med hormonell prevensjon som potensielt kan føre til manglende effekt.

Oppdatering av pkt. 4.4 og 4.6 i preparatomtalen for å legge til en advarsel om bruk under graviditet og hos fertile kvinner. Pakningsvedlegget oppdateres tilsvarende.

### Genetiske faktorer assosiert med risiko for alvorlige hudreaksjoner og toksisitet

Basert på tilgjengelige data i litteraturen om en økt risiko for alvorlige hudreaksjoner for bærere av CYP2C9\*3-allelet og risiko for økt toksisitet hos personer med intermediær eller langsom metabolisme av CYP2C9-substrater, konkluderte det ledende medlemslandet med at produktinformasjonen til legemidler som inneholder fenytoin, skal endres i samsvar dette.

Oppdatering av pkt. 4.4 i preparatomtalen for å legge til en advarsel om økt risiko for alvorlige hudreaksjoner hos bærere av CYP2C9\*3-allelet og risiko for økt toksisitet hos personer med intermediær eller langsom metabolisme av CYP2C9-substrater. Pakningsvedlegget oppdateres tilsvarende.

### Interaksjon med direkte orale antikoagulantia

Basert på kasusrapporter i publisert litteratur, hvor det er beskrevet interaksjoner mellom fenytoin og dabigatran samt fenytoin og rivaroksaban og et mekanistisk grunnlag for interaksjon som fører til reduserte plasmakonsentrasjoner av direkte orale antikoagulantia, anså det ledende medlemslandet det som berettiget å oppdatere produktinformasjonen i samsvar med produktinformasjonen om direkte orale antikoagulantia som er godkjent i EU.

Oppdatering av pkt. 4.5 i preparatomtalen for å legge til interaksjoner med direkte orale antikoagulantia. Pakningsvedlegget oppdateres tilsvarende.

### Interaksjon med lakosamid

Basert på data fra farmakokinetiske studier, som fant at konsentrasjonen av lakosamid i serum ble redusert av fenytoin og enzyminduserende antiepileptika, inkludert fenytoin, og for å stemme overens med produktinformasjonen for lakosamidholdige legemidler som er godkjent i EU, anså det ledende medlemslandet det som berettiget å oppdatere produktinformasjonen.

Oppdatering av pkt. 4.5 i preparatomtalen for å legge til interaksjon med lakosamid. Pakningsvedlegget oppdateres tilsvarende.

### Interaksjon med tikagrelor

I en advarsel om CYP3A-induktorer i pkt. 4.5 i preparatomtalen for Brilique (tikagrelor) er fenytoin inkludert som et eksempel på en CYP3A-induktor som forventes å redusere eksponeringen for tikagrelor, noe som potensielt reduserer legemidlets effekt. Fenytoin anses som en sterk induktor av CYP3A4. Basert på biologisk plausibilitet anses det derfor som berettiget å oppdatere produktinformasjonen for å gjenspeile denne interaksjonen, i samsvar med produktinformasjonen for tikagrelor-holdige legemidler som er godkjent i EU.

Oppdatering av pkt. 4.5 i preparatomtalen for å legge til interaksjon med tikagrelor. Pakningsvedlegget oppdateres tilsvarende.

### Interaksjon med valproat

I publisert litteratur har det blitt identifisert en sammenheng mellom samtidig bruk av fenytoin og valproat/valproinsyre og økt risiko for hyperammonemi. Det er fremsatt flere hypoteser om mekanismer for hvordan fenytoin kan øke risikoen for hyperammonemi assosiert med valproat. Selv om risikoen for interaksjon mellom fenytoin og valproat vil kunne stå i produktinformasjonen for individuelle legemidler, er det ingen spesifikk henvisning til risikoen for hyperammonemi som følge av denne interaksjonen. Det ledende medlemslandet anser det som berettiget å oppdatere produktinformasjonen basert på dataene fra de kliniske studiene og de plausible mekanismene som er foreslått.

Oppdatering av pkt. 4.5 i preparatomtalen for å legge til interaksjon mellom fenytoin og valproat.

### Erytroaplasi (pure red cell aplasia, PRCA)

Basert på tilgjengelige data om erytroaplasi fra litteraturen og spontane rapporter, inkludert i noen tilfeller et nært tidsmessig forhold, seponering/dosereduksjon med symptombedring ("positive dechallenge") og/eller gjenopptak av behandling/dose ("rechallenge"), vurderer det ledende medlemslandet det slik at en årsakssammenheng mellom fenytoin og erytroaplasi er minst en rimelig mulighet. Det ledende medlemslandet konkluderte med at produktinformasjonen til legemidler som inneholder fenytoin, skal endres i samsvar med dette.

Oppdatering av pkt. 4.8 i preparatomtalen for å legge til bivirkningen erytroaplasi med frekvensen ikke kjent. Pakningsvedlegget oppdateres tilsvarende.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

### **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for fenytoin mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder fenytoin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelse(n) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder fenytoin er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjeningsprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

## **Vedlegg II**

### **Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)**

**Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i pakningsvedlegget (ny tekst understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)**

## **Preparatomtale**

**[Denne oppdateringen er nødvendig for innehavere av markedsføringstillatelse som ikke har lignende formuleringer (preparatomtale og pakningsvedlegg)]**

*For orale fenytoinholdige legemidler:*

- Pkt. 4.4

En advarsel bør legges til på følgende måte:

...

### **Fertile kvinner**

**Fenytoin kan forårsake fosterskader når det gis til en gravid kvinne. Prenatal eksponering for fenytoin kan øke risikoen for alvorlige medfødte misdannelser og andre uønskede utviklingsresultater (se pkt. 4.6).**

**X skal ikke gis til fertile kvinner med mindre fordelene vurderes å være større enn risikoen etter at andre egnede behandlingsalternativer har vært utredet.**

**Vurder å ta en graviditetstest før behandlingsstart med fenytoin hos fertile kvinner.**

**Fertile kvinner bør informeres fullt ut om den potensielle risikoen for fosteret hvis de tar fenytoin under graviditet.**

**Fertile kvinner bør få råd om behovet for å snakke med lege så snart graviditet planlegges, for å diskutere bytte til alternative behandlinger før unntagelse og før de slutter å bruke prevensjon (se pkt. 4.6).**

**Fertile kvinner som tar fenytoin, bør rådes til å kontakte lege umiddelbart hvis de blir gravide eller tror de kan være gravide.**

**Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandling og i én måned etter siste dose. På grunn av enzyminduksjon kan X føre til manglende terapeutisk effekt for hormonelle prevensjonsmidler. Derfor bør fertile kvinner rådes til å bruke andre sikre prevensjonsmetoder (se pkt. 4.5 og 4.6).**

...

- Pkt. 4.6

En advarsel bør legges til på følgende måte:

### **Graviditet**

...

**Fenytoin krysser placenta hos mennesker.**

**Prenatal eksponering for fenytoin kan øke risikoen for medfødte misdannelser og andre uønskede utviklingsresultater. Det er 2 til 3 ganger så høy risiko for alvorlige misdannelser hos**

barn født av kvinner som tar fenytoin, enn i den generelle befolkningen, hvor forekomsten er 2–3 %. Misdannelser som leppe-gane-spalte, hjertefeil, kraniofaciale defekter, digital hypoplasi, neglehypoplasi og vekstavvik (inkludert mikrocefali og prenatal vekstretardasjon) har blitt rapportert enten individuelt eller som en del av føtalt hydantoin-syndrom blant barn født av kvinner med epilepsi som brukte fenytoin under graviditet. Nevroutviklingsforstyrrelse er rapportert hos barn født av kvinner med epilepsi som brukte fenytoin alene eller i kombinasjon med andre antiepileptika under graviditet. Studier av risikoen for nevroutviklingsforstyrrelser hos barn eksponert for fenytoin under graviditeten er motstridende, og en risiko kan ikke utelukkes.

X skal ikke brukes under graviditet med mindre fordelene vurderes å være større enn risikoen etter at andre egnede behandlingsalternativer har vært utredet. Kvinnen bør være fullstendig informert om og forstå risikoen ved å ta fenytoin under graviditet.

Hvis det basert på en nøye vurdering av risikoen og fordelene ikke finnes noe annet egnet behandlingsalternativ og behandling med X fortsetter, bør den laveste effektive dosen av fenytoin brukes. Hvis en kvinne planlegger å bli gravid, bør alle anstrengelser gjøres for å bytte til et annet egnet behandlingsalternativ før unnfangelse og før hun slutter å bruke prevensjon. Hvis en kvinne blir gravid mens hun tar fenytoin, bør hun henvises til en spesialist for å revurdere fenytoinbehandling og vurdere andre behandlingsalternativer.

#### Fertile kvinner

X skal ikke brukes hos fertile kvinner med mindre den potensielle fordelene vurderes å være større enn risikoen etter at andre egnede behandlingsalternativer har vært utredet. Kvinnen bør være fullstendig informert om og forstå den potensielle risikoen for fosterskade hvis fenytoin tas under graviditet, og at det derfor er viktig å planlegge en eventuell graviditet. Det bør vurderes å ta graviditetstest for fertile kvinner før behandling med X startes.

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandling og i én måned etter siste dose. På grunn av enzyminduksjon kan X føre til manglende terapeutisk effekt for hormonelle prevensjonsmidler. Fertile kvinner bør derfor rådes til å bruke andre sikre prevensjonsmetoder (se pkt. 4.5). Minst én sikker prevensjonsmetode (for eksempel spiral) eller to komplementære former for prevensjon, inkludert en barriremetode, bør brukes. Individuelle forhold bør evalueres i hvert tilfelle, og pasienten bør involveres i diskusjonen om valg av prevensjonsmetode.

...

*For parenterale fenytoinholdige produkter:*

[Denne oppdateringen er nødvendig for innehavere av markedsføringstillatelse som ikke har lignende formuleringer (preparatomtale og pakningsvedlegg)]

- Pkt. 4.4

...

#### Fertile kvinner

Fenytoin kan forårsake fosterskader når det gis til en gravid kvinne. Prenatal eksponering for fenytoin kan øke risikoen for alvorlige medfødte misdannelser og andre uønskede utviklingsresultater (se pkt. 4.6). Risikoen for fosteret er ukjent når bruken av fenytoin er kortvarig (nødsituasjoner).

X bør ikke brukes hos fertile kvinner med mindre det er et klinisk behov, og hvis mulig bør kvinnen informeres om den potensielle risikoen for fosteret forbundet med bruk av fenytoin

**under graviditet. I nødssituasjoner bør risikoen for fosterskade vurderes med tanke på risikoen for [bruksindikasjonen] for både fosteret og den gravide kvinnen.**

**Vurder å ta en graviditetstest før behandlingsstart med fenytoin hos fertile kvinner.**

**På grunn av enzyminduksjon kan X føre til svikt i den terapeutiske effekten av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.5 og 4.6).**

...

- Pkt. 4.6

...

**Fenytoin krysser placenta hos mennesker.**

**Prenatal eksponering for fenytoin kan øke risikoen for medfødte misdannelser og andre uønskede utviklingsresultater. Det er 2 til 3 ganger så høy risiko for alvorlige misdannelser hos barn født av kvinner som tar fenytoin, enn i den generelle befolkningen, hvor forekomsten er 2–3 %. Misdannelser som leppe-gane-spalte, hjertefeil, kraniofaciale defekter, digital hypoplasi, neglehypoplasi og vekstavvik (inkludert mikrokefali og prenatal vekstretardasjon) har blitt rapportert enten individuelt eller som en del av føtalt hydantoin-syndrom blant barn født av kvinner med epilepsi som brukte fenytoin under graviditet. Nevroutviklingsforstyrrelse er rapportert hos barn født av kvinner med epilepsi som brukte fenytoin alene eller i kombinasjon med andre antiepileptika under graviditet. Studier av risikoen for nevroutviklingsforstyrrelser hos barn eksponert for fenytoin under graviditeten er motstridende, og en risiko kan ikke utelukkes.**

**X bør ikke brukes under graviditet med mindre det er et klinisk behov, og hvis mulig bør kvinnen informeres om risikoen for potensiell fosterskade.**

...

**Pakningsvedlegg**

*For orale fenytoinholdige legemidler*

- Avsnitt 2

Underavsnitt: "Advarsler og forsiktighetsregler"

...

**Det er en risiko for skade på det ufødte barnet hvis X brukes under graviditet. Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under behandling med X (se Graviditet og amming).**

...

Underavsnitt "Graviditet <og><, > amming <og> fertilitet">

**X kan forårsake store fødselsskader. Hvis du tar X under graviditet, har barnet ditt opptil 3 ganger så høy risiko for å få fødselsskader enn barn født av kvinner som ikke tar legemidler mot epilepsi. Store fødselsskader, inkludert vekstavvik og avvik i hodeskalle, ansikt, negler, fingre og hjerte, er rapportert. Noen av disse kan forekomme sammen som en del av et føtalt hydantoin-syndrom.**

**Problemer med nevroutvikling (utvikling av hjernen) er rapportert hos barn født av kvinner som brukte fenytoin under graviditet. Noen studier har vist at fenytoin har en negativ påvirkning på nevroutviklingen hos barn som har vært utsatt for fenytoin i livmoren, mens**

**andre studier ikke har funnet noen slik effekt. Risikoen for en effekt på nevrouviklingen kan ikke utelukkes.**

**Hvis du er en fertil kvinne og ikke planlegger å bli gravid, bør du bruke sikker prevensjon under behandling med X. X kan påvirke hvordan hormonelle prevensjonsmidler, slik som p-piller, virker og gjøre dem mindre effektive for å forebygge graviditet. Snakk med legen din om hvilken type prevensjon som er best egnet for deg å bruke mens du tar X.**

**Hvis du er en fertil kvinne og planlegger å bli gravid, må du snakke med legen din før du slutter å bruke prevensjon og før du blir gravid, om å bytte til andre egnede behandlinger for å unngå å utsette det ufødte barnet for fenytoin.**

**Hvis du er eller tror du kan være gravid, må du fortelle det til legen din med en gang. Du bør ikke slutte å ta legemidlet før du har diskutert dette med legen din. Hvis du slutter å ta legemidlet uten å snakke med legen din, kan det føre til anfall som kan være farlige for deg og det ufødte barnet. Legen din kan bestemme å endre behandlingen du får.**

...

## **Pakningsvedlegg**

*For parenterale fenytoinholdige produkter*

- Avsnitt 2

Underavsnitt: "Advarsler og forsiktighetsregler"

...

**Det er en risiko for skade på det ufødte barnet hvis X brukes under graviditet. Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under behandling med X (se Graviditet <og><, > amming <og fertilitet>).**

...

Underavsnitt "Graviditet <og><, > amming <og fertilitet>"

**X kan forårsake store fødselsskader. Hvis du tar X under graviditet, har barnet ditt opptil 3 ganger så høy risiko for å få fødselsskader enn barn født av kvinner som ikke tar legemidler mot epilepsi. Store fødselsskader, inkludert vekstavvik og avvik i hodeskalle, ansikt, negler, fingre og hjerte, er rapportert. Noen av disse kan forekomme sammen som en del av et føtalt hydantoin-syndrom.**

**Problemer med nevroutvikling (utvikling av hjernen) er rapportert hos barn født av kvinner som brukte fenytoin under graviditet. Noen studier har vist at fenytoin har en negativ påvirkning på nevroutviklingen hos barn som har vært utsatt for fenytoin i livmoren, mens andre studier ikke har funnet noen slik effekt. Risikoen for en effekt på nevroutviklingen kan ikke utelukkes.**

...

*For alle formuleringer (dvs. for orale og parenterale fenytoinholdige legemidler)*

## **Preparatomtale**

•

Pkt. 4.4



...

**Helgenoms kasus-kontroll-assosiasjonsstudier hos taiwanske, japanske, malaysiske og thailandske pasienter har identifisert en økt risiko for alvorlige hudreaksjoner (SCAR) hos bærere av CYP2C9\*3-varianten med redusert funksjon.**

...

### **CYP2C9-metabolisme**

**Fenytoin metaboliseres av CYP450 CYP2C9-enzymet. Pasienter som er bærere av CYP2C9\*2- eller CYP2C9\*3-varianter med redusert funksjon (intermediær eller langsom metabolisering av CYP2C9-substrater), kan ha en risiko for økte plasmakonsentrasjoner av fenytoin og påfølgende toksisitet. Hos pasienter som er kjent for å være bærere av CYP2C9\*2- eller \*3-alleler med redusert funksjon, anbefales nøye overvåking av klinisk respons, og det kan være nødvendig å overvåke fenytoinkonsentrasjoner i plasma.**

- Pkt. 4.5

Følgende interaksjon bør legges til:

**Samtidig administrering av fenytoin og valproat har vært assosiert med økt risiko for valproatassosiert hyperammonemi. Pasienter som behandles samtidig med disse to legemidlene, bør overvåkes for tegn og symptomer på hyperammonemi.**

...

Legemidler hvis serumnivå og/eller effekter kan bli redusert av fenytoin

...

**Orale antikoagulantia (f.eks. rivaroksan, dabigatran, apiksaban, edoksaban)**

### **lakosamid**

### **tikagrelor**

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning skal tilføyes under organklassesystemets sykdommer i blod og lymfatiske organer med frekvensen ikke kjent:

**Erytroaplasi (pure red cell aplasia, PRCA)**

### **Pakningsvedlegg**

Avsnitt 2. Hva du må vite før du bruker X

Underavsnitt: "Advarsler og forsiktighetsregler"

Snakk med lege <eller> <, > <apotek> <eller sykepleier> før du bruker X

...

**Hvis du er av taiwansk, japansk, malaysisk eller thailandsk opprinnelse og tester har vist at du er bærer av den genetiske varianten CYP2C9\*3.**

Underavsnitt: Andre legemidler og X

Snakk med <lege> <eller> <apotek> dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

...

**- antikoagulantia, f.eks. rivaroksaban, dabigatran, apiksaban, edoksaban**

**- lakosamid**

**- tikagrelor**

Avsnitt 4 Mulige bivirkninger

...

**en reduksjon i antallet av en type røde blodlegemer (erytroaplasi).**

### **Vedlegg III**

#### **Tidsplan for gjennomføring av vedtaket**

### Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

|   |                      |
|---|----------------------|
| Godkjenning av CMDh-vedtak:   | April 2021 CMDh-møte |
| Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter: | 6. juni 2021         |
| Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad): | 5. august 2021       |