

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji fenytoina, wnioski naukowe są następujące:

Stosowanie w ciąży oraz u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa

W określonym przedziale czasowym opublikowano metaanalizę, w której oszacowano wielkość ryzyka wrodzonych wad rozwojowych związanych ze stosowaniem fenytoiny w okresie ciąży. Rodzaje wad rozwojowych, które zgłaszano w związku ze stosowaniem fenytoiny w okresie ciąży, należy uwzględnić w drukach informacyjnych produktów leczniczych w oparciu o aktualnie dostępne dowody. Dokonano również przeglądu dostępnych danych dotyczących ryzyka zaburzeń neurorozwojowych w następstwie ekspozycji *in utero* na fenytoinę. Mimo iż wyniki tego badania są sprzeczne, nie można wykluczyć ryzyka i dlatego uznano, że obecne dowody powinny zostać uwzględnione w ChPL. Ponadto dodanie w punkcie 4.4 ChPL określonego ostrzeżenia związanego ze stosowaniem fenytoiny u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa, odnoszącego się do wszystkich produktów leczniczych zawierających fenytoinę, uznano za w pełni uzasadnione jako mające na celu podkreślenie istotnych informacji na temat ryzyka związanego z przyjmowaniem danego produktu leczniczego w ciąży oraz konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa, jak też możliwości interakcji międzylekowych z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, które mogą prowadzić do braku skuteczności leczenia.

Punkty 4.4 i 4.6 ChPL należy zaktualizować, dodając w nich ostrzeżenie dotyczące stosowania fenytoiny w okresie ciąży oraz u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa. Należy również odpowiednio zaktualizować ulotkę dla pacjenta.

Czynniki genetyczne związane z ryzykiem ciężkich skórnych reakcji niepożądanych oraz toksyczności

W świetle dostępnych danych, pochodzących z piśmiennictwa, dotyczących podwyższonego ryzyka ciężkich skórnych reakcji niepożądanych u nosicieli allelu CYP2C9*3 oraz ryzyka zwiększonej toksyczności u osób średnio lub słabo metabolizujących substraty CYP2C9, wiodące państwo członkowskie stwierdziło, że należy odpowiednio zaktualizować druki informacyjne produktów leczniczych zawierających fenytoinę.

Punkt 4.4 ChPL należy zaktualizować, dodając w nim ostrzeżenie dotyczące zwiększonego ryzyka ciężkich skórnych reakcji niepożądanych u nosicieli allelu CYP2C9*3 oraz ryzyka zwiększonej toksyczności u osób średnio lub słabo metabolizujących substraty CYP2C9. Należy również odpowiednio zaktualizować ulotkę dla pacjenta.

Interakcje z bezpośrednimi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi

Biorąc pod uwagę opublikowane w literaturze naukowej opisy przypadków interakcji między fenytoiną a dabigatranem oraz fenytoiną a rywaroksabanem, jak również mechanistyczną podstawę interakcji międzylekowych prowadzących do zmniejszenia stężeń w osoczu bezpośrednich doustnych leków przeciwzakrzepowych, wiodące państwo członkowskie uznało, że wprowadzenie do druków informacyjnych produktów leczniczych aktualizacji w celu zapewnienia zgodności z informacjami zawartymi w drukach informacyjnych bezpośrednich doustnych leków przeciwzakrzepowych dopuszczonych do obrotu w Unii Europejskiej jest w pełni uzasadnione.

Punkt 4.5 ChPL należy zaktualizować, dodając w nim interakcje z bezpośrednimi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi. Należy również odpowiednio zaktualizować ulotkę dla pacjenta.

Interakcje z lakozamidem

Biorąc pod uwagę dane z badań farmakokinetycznych, w których stwierdzono, że fenytoina oraz leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy, w tym fenytoina, obniżają stężenia lakozamidu w surowicy, jak również w celu zachowania zgodności z informacjami zawartymi w drukach informacyjnych

produktów leczniczych zawierających lakozamid, dopuszczonych do obrotu w Unii Europejskiej, wiodące państwo członkowskie uznało, że wprowadzenie aktualizacji do druków informacyjnych produktów leczniczych jest w pełni uzasadnione.

Punkt 4.5 ChPL należy zaktualizować, dodając w nim interakcje z lakozamidem. Należy również odpowiednio zaktualizować ulotkę dla pacjenta.

Interakcje z tikagrelorem

W kontekście ostrzeżenia dotyczącego induktorów CYP3A w punkcie 4.5 ChPL produktu leczniczego Brilique (tikagrelor) dodano odniesienie do fenytoiny jako przykładu induktora CYP3A, który może zmniejszać ekspozycję na tikagrelor i wskutek tego zmniejszać jego skuteczność. Fenytoina uważana jest za silny induktor CYP3A4, dlatego – biorąc pod uwagę biologiczne prawdopodobieństwo – uznano, że w pełni uzasadnione jest wprowadzenie aktualizacji do druków informacyjnych produktów leczniczych w celu uwzględnienia informacji dotyczących tej interakcji międzylekowej, zawartych w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających tikagrelor, które zostały dopuszczone do obrotu w Unii Europejskiej.

Punkt 4.5 ChPL należy zaktualizować, dodając w nim interakcje z tikagrelorem. Należy również odpowiednio zaktualizować ulotkę dla pacjenta.

Interakcje z walproinianem

W publikacjach naukowych stwierdzono związek między jednoczesnym stosowaniem fenytoiny i walproinianu lub kwasu walproinowego a zwiększonym ryzykiem hiperamonemii. Wysłano hipotezy dotyczące wielu mechanizmów, które mogłyby powodować zwiększanie przez fenytoinę ryzyka hiperamonemii związanej z walproinianem. Chociaż w drukach informacyjnych poszczególnych produktów leczniczych można znaleźć informację dotyczącą możliwości interakcji międzylekowych podczas jednoczesnego stosowania fenytoiny i walproinianu, nie ma w nich konkretnego odniesienia do możliwości wystąpienia hiperamonemii w wyniku tej interakcji. Wiodące państwo członkowskie uznało, że wprowadzenie aktualizacji do druków informacyjnych produktów leczniczych jest w pełni uzasadnione, w oparciu dane z badań klinicznych i przedłożone prawdopodobne mechanizmy działania.

Punkt 4.5 ChPL należy zaktualizować, dodając w nim interakcje między fenytoiną a walproinianem.

Aplazja czysto czerwonerwinkowa

W świetle dostępnych danych dotyczących aplazji czysto czerwonerwinkowej, pochodzących z piśmiennictwa i zgłoszeń spontanicznych, w tym w niektórych przypadkach ścisłego związku czasowego, ustąpienia działania niepożądanego po odstawieniu produktu leczniczego i/lub jego wznowienia po ponownym rozpoczęciu leczenia, wiodące państwo członkowskie uznało, że istnieje co najmniej uzasadnione prawdopodobieństwo związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem fenytoiny a aplazją czysto czerwonerwinkową. Uznało ono, że należy wprowadzić odpowiednie zmiany do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających fenytoinę.

Punkt 4.8 ChPL należy zaktualizować, dodając w nim następujące działanie niepożądane z częstością „nieznana”: aplazja czysto czerwonerwinkowa. Należy również odpowiednio zaktualizować ulotkę dla pacjenta.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących fenytoiny grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego

(zawierających) substancję czynną fenytoinę pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające fenytoinę są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

[Wymóg wprowadzenia tej aktualizacji dotyczy podmiotów odpowiedzialnych, które nie zastosowały podobnych sformułowań (ChPL i ulotka dla pacjenta)]

Dotyczy produktów leczniczych zawierających fenytoinę do podawania doustnego:

- Punkt 4.4

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

...

Kobiety zdolne do posiadania potomstwa

Fenytoina podawana kobiecie w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. Ekspozycja na fenytoinę w okresie prenatalnym może zwiększać ryzyko poważnych wrodzonych wad rozwojowych, jak również innych zaburzeń rozwoju płodu (patrz punkt 4.6).

Produktu X nie należy stosować u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa, chyba że po dokładnym rozważeniu innych odpowiednich metod leczenia zostanie uznane, że korzyści wynikające z leczenia produktem X przewyższają ryzyko.

Przed rozpoczęciem leczenia fenytoiną u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa należy rozważyć wykonanie testu ciążowego.

Kobiety zdolne do posiadania potomstwa należy w pełni poinformować o ryzyku dla płodu w przypadku stosowania fenytoiny w okresie ciąży.

Kobiety zdolne do posiadania potomstwa, które planują zajść w ciążę, należy poinformować o konieczności bezzwłocznego skonsultowania się z lekarzem w celu omówienia zmiany metody leczenia przed zajściem w ciążę i przed zaprzestaniem stosowania antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

Kobietom zdolnym do posiadania potomstwa należy doradzić, aby natychmiast skontaktowały się z lekarzem, jeśli podczas leczenia fenytoiną znajdą w ciąży lub będą przypuszczały, że są w ciąży.

Kobiety zdolne do posiadania potomstwa powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez miesiąc po jego zakończeniu. Ze względu na indukcję enzymów produkt X może powodować nieskuteczność terapeutyczną hormonalnych środków antykoncepcyjnych. W związku z tym kobietom zdolnym do posiadania potomstwa należy doradzić stosowanie innych skutecznych metod antykoncepcji (patrz punkty 4.5 i 4.6).

...

- Punkt 4.6

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Ciąża

...

Fenytoina przenika przez łożysko u ludzi.

Ekspozycja na fenytoinę w okresie prenatalnym może zwiększać ryzyko wrodzonych wad rozwojowych oraz innych zaburzeń rozwoju płodu. Ekspozycja na fenytoinę u kobiet w ciąży wiąże się z częstością występowania poważnych wad rozwojowych płodu 2–3-krotnie wyższą niż w populacji ogólnej, w której częstość ta wynosi 2–3%. Wady rozwojowe, w tym rozszczepy wargi i/lub podniebienia, wady serca, wady twarzoczaszki, niedorozwój paznokci i palców oraz zaburzenia wzrostu (w tym małogłowie i niedobór wzrostu w okresie prenatalnym), zgłaszano jako oddzielne lub jako występujące w przebiegu płodowego zespołu hydantoinowego u dzieci urodzonych przez kobiety z padaczką, które stosowały fenytoinę w czasie ciąży. U dzieci urodzonych przez kobiety z padaczką, które podczas ciąży stosowały fenytoinę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, zgłaszano również zaburzenia neurorozwojowe. Badania dotyczące ryzyka zaburzeń neurorozwojowych u dzieci narażonych na fenytoinę w okresie ciąży są sprzeczne i w związku z tym nie można go wykluczyć.

Produktu X nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba że po dokładnym rozważeniu innych odpowiednich metod leczenia zostanie uznane, iż korzyści wynikające z leczenia produktem X przewyższają ryzyko. Pacjentka powinna być w pełni poinformowana i rozumieć ryzyko związane ze stosowaniem fenytoiny w czasie ciąży.

Jeśli po przeprowadzeniu dokładnej oceny ryzyka i korzyści zostanie uznane, że żadna inna metoda leczenia nie jest odpowiednia, a leczenie produktem X będzie kontynuowane, należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę fenytoiny. Jeśli pacjentka planuje zaisć w ciążę, należy dolożyć wszelkich starań, aby przed poczęciem i zaprzestaniem stosowania antykoncepcji zmienić u niej metodę leczenia na inną odpowiednią. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w okresie stosowania fenytoiny, należy ją skierować na badania specjalistyczne w celu przeprowadzenia ponownej oceny terapii fenytoiną i rozważenia innych sposobów leczenia.

Kobiety zdolne do posiadania potomstwa

Produktu X nie należy stosować u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa, chyba że po dokładnym rozważeniu innych odpowiednich metod leczenia zostanie uznane, iż korzyści wynikające z leczenia produktem X przewyższają ryzyko. Pacjentka powinna być w pełni poinformowana o ryzyku uszkodzenia płodu w przypadku stosowania fenytoiny w okresie ciąży i rozumieć, jak istotne jest planowanie ciąży. Przed rozpoczęciem leczenia produktem X u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa należy rozważyć wykonanie testów ciążowych.

Kobiety zdolne do posiadania potomstwa powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez miesiąc po jego zakończeniu. Ze względu na indukcję enzymów produkt X może powodować nieskuteczność terapeutyczną hormonalnych środków antykoncepcyjnych. W związku z tym kobietom zdolnym do posiadania potomstwa należy doradzić stosowanie innych skutecznych metod antykoncepcji (patrz punkt 4.5). Należy stosować co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (na przykład wkładkę domaciczną) lub dwie uzupełniające się, w tym metodę mechaniczną. W każdym przypadku należy ocenić indywidualne okoliczności, a podczas wyboru metody antykoncepcji należy włączyć do rozmowy pacjentkę.

...

Dotyczy zawierających fenytoinę produktów leczniczych do podawania pozajelitowego:

[Wymóg wprowadzenia tej aktualizacji dotyczy podmiotów odpowiedzialnych, które nie zastosowały podobnych sformułowań (ChPL i ulotka dla pacjenta)]

- Punkt 4.4

...

Kobiety zdolne do posiadania potomstwa

Fenytoina podawana kobietom w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. Ekspozycja na fenytoinę w okresie prenatalnym może zwiększać ryzyko poważnych wrodzonych wad rozwojowych oraz innych zaburzeń rozwoju płodu (patrz punkt 4.6). Wielkość ryzyka dla płodu przy krótkim czasie stosowania fenytoiny (w nagłych sytuacjach) jest nieznaną.

Produktu X nie należy stosować u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa, z wyjątkiem przypadków, w których zachodzi ku temu konieczność kliniczna. Jeśli jest to możliwe, pacjentkę należy poinformować o ryzyku dla płodu związanym ze stosowaniem fenytoiny w okresie ciąży. W nagłych sytuacjach ryzyko uszkodzenia płodu należy oceniać z punktu widzenia zagrożeń (wskazania do stosowania) zarówno dla płodu, jak i ciężarnej pacjentki.

Przed rozpoczęciem leczenia fenytoiną u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa należy rozważyć wykonanie testów ciążyowych.

Ze względu na indukcję enzymów produkt X może powodować brak skuteczności terapeutycznej hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.5 i 4.6).

...

- Punkt 4.6

...

Fenytoina przenika przez łożysko u ludzi.

Ekspozycja na fenytoinę w okresie prenatalnym może zwiększać ryzyko wrodzonych wad rozwojowych oraz innych zaburzeń rozwoju płodu. Ekspozycja na fenytoinę u kobiet w ciąży wiąże się z częstością występowania poważnych wad rozwojowych płodu 2-3-krotnie wyższą niż w populacji ogólnej, w której częstość ta wynosi 2-3%. Wady rozwojowe, w tym rozszczepy wargi i/lub podniebienia, wady serca, wady twarzoczaszki, niedorozwój paznokci i palców oraz zaburzenia wzrostu (w tym małogłowie i niedobór wzrostu w okresie prenatalnym), zgłaszano jako oddzielne lub jako występujące w przebiegu płodowego zespołu hydantoinowego u dzieci urodzonych przez kobiety z padaczką, które stosowały fenytoinę w czasie ciąży. U dzieci urodzonych przez kobiety z padaczką, które podczas ciąży stosowały fenytoinę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, zgłaszano również zaburzenia neurorozwojowe. Badania dotyczące ryzyka zaburzeń neurorozwojowych u dzieci narażonych na fenytoinę w okresie ciąży są sprzeczne i w związku z tym nie można go wykluczyć.

Produktu X nie należy stosować u kobiet w ciąży, z wyjątkiem przypadków, w których zachodzi ku temu konieczność kliniczna. W takiej sytuacji, o ile to możliwe, pacjentkę należy poinformować o ryzyku dla płodu.

...

Ulotka dla pacjenta

Dotyczy zawierających fenytoinę produktów leczniczych do stosowania doustnego:

- Punkt 2

Podpunkt: „Ostrzeżenia i środki ostrożności”

...

Jeśli lek X będzie stosowany w okresie ciąży, istnieje ryzyko uszkodzenia płodu. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas przyjmowania leku X (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”).

...

Podpunkt „Ciąża <i> <, > karmienie piersią <i> wpływ na płodność>”

Lek X może powodować poważne wady wrodzone. Jeśli pacjentka przyjmuje lek X w okresie ciąży, jej płód jest do 3 razy bardziej narażony na wady wrodzone niż płody kobiet nie stosujących leków przeciwpadaczkowych. Zgłaszano poważne wady wrodzone, w tym zaburzenia wzrostu oraz wady wrodzone czaszki, twarzy, paznokci, palców i serca. Niektóre z nich mogą występować łącznie jako wady rozwojowe występujące w przebiegu płodowego zespołu hydantoinowego.

U niemowląt urodzonych przez matki, które stosowały fenytoinę w okresie ciąży, zgłaszano przypadki zaburzeń neurorozwojowych (związanych z rozwojem mózgu). Wyniki niektórych badań wykazały, że fenytoina wywiera negatywny wpływ na rozwój neurologiczny nienarodzonych dzieci narażonych na ten lek, natomiast wyniki innych badań nie wykazały takiego wpływu. Nie można jednak wykluczyć negatywnego oddziaływania fenytoiny na rozwój neurologiczny.

Pacjentki zdolne do posiadania potomstwa, które nie planują zajścia w ciążę, powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas stosowania leku X. Lek X może wpływać na działanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych, takich jak tabletki antykoncepcyjne i zmniejszać ich skuteczność w zapobieganiu ciąży. Aby dobrać najbardziej odpowiednią metodę antykoncepcji, która będzie stosowana w okresie stosowania leku X, należy skonsultować się z lekarzem.

Pacjentki zdolne do posiadania potomstwa, które planują zajść w ciążę, przed zaprzestaniem stosowania antykoncepcji i zajściem w ciążę powinny porozmawiać z lekarzem na temat zmiany metody leczenia na inne odpowiednie metody leczenia, aby uniknąć narażenia płodu na negatywne działanie fenytoiny.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa, że może być w ciąży, powinna natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi. Nie należy przerywać przyjmowania leku, dopóki nie zostanie to omówione z lekarzem. Zaprzestanie stosowania leku bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem może spowodować drgawki, które mogą stwarzać zagrożenie dla stanu zdrowia pacjentki i jej nienarodzonego dziecka. Lekarz może zdecydować o zmianie leczenia.

...

Ulotka dla pacjenta

Dotyczy produktów leczniczych zawierających fenytoinę do podawania pozajelitowego:

- Punkt 2

Podpunkt: „Ostrzeżenia i środki ostrożności”

...

Jeśli lek X będzie stosowany w okresie ciąży, istnieje ryzyko uszkodzenia płodu. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas stosowania leku X (patrz punkt „Ciąża <i> <, > karmienie piersią <i> wpływ na płodność>”.

...

Podpunkt „Ciąża <i><, >karmienie piersią <i>wpływ na płodność>”

Lek X może powodować poważne wady wrodzone. Jeśli pacjentka przyjmuje lek X w okresie ciąży, jej płód jest do 3 razy bardziej narażony na wady wrodzone niż płody kobiet nie stosujących leków przeciwpadaczkowych. Zgłaszano poważne wady wrodzone, w tym zaburzenia wzrostu oraz wady wrodzone czaszki, twarzy, paznokci, palców i serca. Niektóre z nich mogą występować łącznie jako część płodowego zespołu hydantoinowego.

U niemowląt urodzonych przez matki stosujące fenytoinę w okresie ciąży zgłaszano przypadki zaburzeń neurorozwojowych (związanych z rozwojem mózgu). Wyniki niektórych badań pokazują, że fenytoina wywiera negatywny wpływ na rozwój neurologiczny płodów narażonych na ten lek, natomiast wyniki innych badań nie potwierdzają takiego wpływu. Nie można zatem wykluczyć negatywnego oddziaływania fenytoiny na rozwój neurologiczny.

...

Dotyczy wszystkich postaci produktów leczniczych (tj. zarówno produktów zawierających fenytoinę do stosowania doustnego, jak i pozajelitowego)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

...

Klinicznokontrolne badania asocjacyjne całego genomu, w których wzięli udział pacjenci z Tajwanu, Japonii, Malezji i Tajlandii, wykazały zwiększone ryzyko ciężkich niepożądanych reakcji skórnych u nosicieli wariantu CYP2C9*3, o zmniejszonej zdolności metabolicznej.

...

Metabolizm CYP2C9

Fenytoina jest metabolizowana przez CYP2C9, enzym cytochromu P450 (CYP). Pacjenci będący nosicielami wariantów genetycznych CYP2C9*2 lub CYP2C9*3, o zmniejszonej zdolności metabolicznej (umiarkowanie lub słabo metabolizujący substraty CYP2C9), mogą być narażeni na ryzyko zwiększonego stężenia fenytoiny w osoczu, a wskutek tego zwiększonej toksyczności. U pacjentów, o których wiadomo, że są nosicielami alleli CYP2C9*2 lub *3, o zmniejszonej zdolności metabolicznej, zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi klinicznej. U pacjentów tych może również zaistnieć konieczność monitorowania stężenia fenytoiny w osoczu.

- Punkt 4.5

Należy dodać następującą interakcję:

Jednoczesne podawanie fenytoiny i walproinianu wiązało się ze zwiększonym ryzykiem hiperamonemii spowodowanej stosowaniem walproinianu. Pacjentów leczonych jednocześnie tymi dwoma produktami leczniczymi należy monitorować pod kątem objawów hiperamonemii.

...

Leki, których stężenie w surowicy i/lub działanie może być zmniejszane przez fenytoinę

...

Doustne leki przeciwzakrzepowe (np. rywaroksaban, dabigatran, apiksaban, edoksaban)

lakozamid

tikagrelor

- Punkt 4.8

W kategorii „Zaburzenia krwi i układu chłonnego” klasyfikacji układów i narządów należy dodać następujące działanie niepożądane z częstością występowania „nieznana”:

Aplazja czysto czerwonokrwinkowa

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2. Informacje ważne przed <przyjęciem> <zastosowaniem> <leku> X

Podpunkt: „Ostrzeżenia i środki ostrożności”

Przed rozpoczęciem <przyjmowania> <stosowania> leku X należy omówić to z lekarzem.

...

Jeśli pacjent jest pochodzenia tajwańskiego, japońskiego, malezyjskiego lub tajskiego, a wyniki badań pokazały, że jest nosicielem wariantu genetycznego CYP2C9*3.

Podpunkt: <Lek> X a inne leki

Należy powiedzieć <lekarzowi> <lub> <farmaceutce> o wszystkich lekach <przyjmowanych><stosowanych> przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje <przyjmować><stosować>.

...

- leki przeciwzakrzepowe, np. rywaroksaban, dabigatran, apiksaban, edoksaban

- lakozamid

- tikagrelor

Punkt 4. Możliwe działania niepożądane

...

zmniejszenie liczby określonego rodzaju krwinek czerwonych (aplazja czysto czerwonokrwinkowa)

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w kwietniu 2021
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	6 czerwca 2021
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	5 sierpnia 2021