

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre fenytoín sú vedecké závery nasledovné:

Používanie počas gravidity a u žien vo fertilnom veku

V medziobdobí publikovaná metaanalýza poskytla odhad rozsahu rizika vrodených malformácií spojeného s používaním fenytoínu počas gravidity. Informácie o lieku majú reflektovať povahu malformácií, ktoré sa hlásili v spojitosti s používaním fenytoínu počas gravidity, na základe v súčasnosti dostupných dôkazov. Preskúmali sa dostupné údaje týkajúce sa rizika nervových vývojových porúch, ktoré nasledovali po expozícii fenytoínu v maternici, a hoci sú zistenia v štúdií rozporuplné, riziko sa nedá vylúčiť, a preto sme toho názoru, že súčasné dôkazy sa majú reflektovať v súhrne charakteristických vlastností lieku. Za opodstatnené sa navyše považuje začlenenie špecifického upozornenia do časti 4.4 v súhrne charakteristických vlastností lieku pre všetky lieky s obsahom fenytoínu týkajúce sa používania u žien vo fertilnom veku, aby sa zvýraznila dôležitá informácia o rizikách, ktoré sa spájajú s používaním počas gravidity a potreba účinnej antikoncepcie u žien vo fertilnom veku a možnosť interakcie s hormonálnou antikoncepciou, ktorá môže spôsobiť nedostatočnú účinnosť.

Aktualizujte časti 4.4 a 4.6 súhrnu charakteristických vlastností lieku pridaním upozornenia o používaní počas gravidity a u žien vo fertilnom veku. Zodpovedajúcim spôsobom aktualizujte písomnú informáciu pre používateľa.

Genetické faktory spojené s rizikom závažných kožných nežiaducich reakcií a toxicity

Vzhľadom na údaje o zvýšenom riziku závažných kožných nežiaducich reakcií u nosičov alely CYP2C9*3 a riziku zvýšenej toxicity u stredných alebo slabých metabolizátorov substrátov CYP2C9, ktoré sú dostupné z literatúry, vedúci členský štát dospel k záveru, že príslušným spôsobom sa majú zmeniť informácie o lieku pre všetky lieky obsahujúce fenytoín.

Aktualizujte časť 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku pridaním upozornenia na zvýšené riziko závažných kožných nežiaducich reakcií u nosičov alely CYP2C9*3 a rizika zvýšenej toxicity u stredných alebo slabých metabolizátorov substrátov CYP2C9. Zodpovedajúcim spôsobom aktualizujte písomnú informáciu pre používateľa.

Interakcia s priamymi perorálnymi antikoagulanciami

Na základe prípadových správ zverejnených v literatúre, ktoré opisujú interakcie medzi fenytoínom a dabigatránom a fenytoínom a rivaroxabánom, a na základe mechanizmu interakcie vedúcej k redukovaným plazmatickým koncentráciám priamych perorálnych antikoagulancií považuje vedúci členský štát za opodstatnené aktualizovať informácie o lieku v súlade s informáciami o lieku pre priame perorálne antikoagulancia registrované v Európskej únii.

Aktualizujte časť 4.5 súhrnu charakteristických vlastností lieku pridaním interakcií s priamymi perorálnymi antikoagulanciami. Zodpovedajúcim spôsobom aktualizujte písomnú informáciu pre používateľa.

Interakcia s lakózamidom

Na základe údajov z farmakokinetických štúdií, v ktorých sa zistilo, že sérové koncentrácie lakózamidu znižuje fenytoín a enzýmy indukujúce antiepileptiká vrátane fenytoínu, a aby sa zosúladiť informácie o lieku pre lakózamidové lieky registrované v Európskej únii, považuje vedúci členský štát za opodstatnené aktualizovať informácie o lieku.

Aktualizujte časť 4.5 súhrnu charakteristických vlastností lieku pridaním interakcie s lakóзамidom. Zodpovedajúcim spôsobom aktualizujte písomnú informácia pre používateľa.

Interakcia s tikagrelorom

V kontexte upozornení o induktoroch CYP3A je v časti 4.5 súhrnu charakteristických vlastností lieku pre Brilique (tikagrelor) uvedený fenytoín ako príklad induktora CYP3A, pri ktorom by sa očakávala redukcia expozície tikagreloru potenciálne redukujúca jeho účinnosť. Fenytoín sa považuje za silný induktor CYP3A4, preto sa na základe biologickej plauzibility považuje za opodstatnené aktualizovať informácie o lieku tak, aby reflektovali túto interakciu, v súlade s informáciami o lieku pre lieky s obsahom tikagreloru registrované v Európskej únii.

Aktualizujte časť 4.5 súhrnu charakteristických vlastností lieku pridaním interakcie s tikagrelorom. Zodpovedajúcim spôsobom aktualizuje písomnú informácia pre používateľa.

Interakcia s valproátom

V publikovanej literatúre bola identifikovaná spojitosť medzi súbežným používaním fenytoínu s valproátom/kyselinou valproovou a zvýšeným rizikom hyperamonémie. Hypoteticky sa navrhlo množstvo mechanizmov, ktorými môže fenytoín zvyšovať riziko hyperamonémie spojené s valproátom. Hoci v informáciách o lieku pre jednotlivé lieky sa môže uvádzať možnosť interakcie medzi fenytoínom a valproátom, špecificky sa tam neuvádza možná hyperamonémia, ku ktorej dochádza následkom tejto interakcie. Vedúci členský štát na základe týchto údajov z klinických štúdií a predložených pravdepodobných mechanizmov považuje za opodstatnené aktualizovať informácie o lieku.

Aktualizujte časť 4.5 súhrnu charakteristických vlastností lieku pridaním interakcie medzi fenytoínom a valproátom.

Čistá aplázia červených krviniek

Vzhľadom na údaje o čistej aplázii červených krviniek dostupné z literatúry a spontánnych hlásení zahŕňajúcich v niektorých prípadoch úzky časový vzťah a pozitívnu reakciu na vysadenie lieku („de-challenge“) a/alebo reakciu na opätovné nasadenie lieku („re-challenge“) považuje vedúci členský štát príčinnú súvislosť medzi fenytoínom a čistou apláziou červených krviniek za prinajmenšom opodstatnené možnú. Vedúci členský štát dospel k záveru, že v súlade s tým sa majú zmeniť informácie o lieku pre lieky obsahujúce fenytoín.

Aktualizujte časť 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku pridaním nežiaducej reakcie čistá aplázia červených krviniek s frekvenciou výskytu „neznáme“. Zodpovedajúcim spôsobom aktualizujte písomnú informácia pre používateľa.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre fenytoín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) fenytoín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce fenytoín, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný liek (registrované lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

[Táto aktualizácia je potrebná pre držiteľov rozhodnutí o registrácii, ktorí nemajú podobné znenia (súhrn charakteristických vlastností lieku a písomná informácia pre používateľa)]

Pre perorálne lieky s obsahom fenytoínu:

- Časť 4.4

Má sa pridať nasledujúce varovanie:

...

Ženy vo fertilnom veku

Ked' sa fenytoín podáva tehotným ženám, môže spôsobiť poškodenie plodu. Prenatálna expozícia fenytoínu môže zvyšovať riziká závažných vrodených malformácií a iných nežiaducich vývojových následkov (pozri časť 4.6).

X nesmú užívať ženy vo fertilnom veku, pokiaľ sa prínos nepovažuje za prevažujúci nad rizikami po dôkladnom zvážení vhodných alternatívnych možností liečby.

Pred začatím liečby fenytoínom u žien vo fertilnom veku sa má zvážiť tehotenský test.

Ženy vo fertilnom veku majú byť plne informované o potenciálnom riziku pre plod pri užívaní fenytoínu počas tehotenstva.

Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené o nutnosti konzultácie s lekárom, hneď ako budú plánovať otehotnieť, aby spolu prediskutovali prechod na alternatívne liečby predtým, ako počnú, a predtým, ako vysadia antikoncepciu (pozri časť 4.6).

Ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť, aby okamžite kontaktovali svojho lekára, ak sú tehotné alebo ak si myslia, že môžu byť tehotné, a užívajú fenytoín.

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a jeden mesiac po ukončení liečby. Keďže X indukuje enzýmy, môže spôsobiť zlyhanie terapeutického účinku hormonálnych antikoncepcií, a preto sa má ženám vo fertilnom veku odporučiť používanie iných účinných antikoncepčných metód (pozri časti 4.5 a 4.6).

...

- Časť 4.6

Má sa pridať nasledujúce upozornenie:

Gravidita

...

Fenytoín u ľudí prechádza cez placentu.

Prenatálna expozícia fenytoínu môže zvyšovať riziká vrodených malformácií a iných nežiaducich vývojových následkov. U ľudí sa expozícia fenytoínu počas tehotenstva spája s frekvenciou závažných malformácií, ktorá je 2- až 3-násobne vyššia ako frekvencia vo všeobecnej populácii, ktorá predstavuje 2 – 3 %. Malformácie ako orofaciálne rásžštepky, srdcové chyby, kraniofaciálne chyby, hypoplázia nechťov a prstov a rastové abnormality (vrátane mikrocefálie a prenatálnej rastovej deficiencie) sa hlásili buď individuálne, alebo ako súčasť fetálneho hydantoínového syndrómu u detí narodených ženám s epilepsiou, ktoré používali počas gravidity fenytoín. U detí narodených ženám s epilepsiou, ktoré užívali fenytoín samostatne alebo v kombinácii s inými AED počas gravidity, sa hlásila porucha nervového vývoja. Štúdie týkajúce sa rizika porúch nervového vývoja u detí vystavených fenytoínu počas tehotenstva sú rozporuplné a riziko sa nedá vylúčiť.

X sa nesmie používať počas gravidity, pokiaľ sa prínos nepovažuje za prevažujúci nad rizikami po dôkladnom zvážení vhodných alternatívnych možností liečby. Ženy musia byť plne informované o rizikách užívania fenytoínu počas gravidity a musia im rozumieť.

Ak na základe dôkladného zhodnotenia rizik a prínosov nie je k dispozícii žiadna alternatívna vhodná možnosť liečby a v liečbe s X sa pokračuje, má sa používať najnižšia účinná dávka fenytoínu. U žien, ktoré plánujú otehotnieť, sa má vyvinúť maximálna snaha, aby prešli na vhodnú alternatívnu liečbu pred počatím a pred ukončením užívania antikoncepcie. Ak žena otehotnie počas užívania fenytoínu, má byť odoslaná k špecialistovi, aby prehodnotil liečbu fenytoínom a zvažil alternatívne možnosti liečby.

Ženy vo fertilnom veku

X nesmú používať ženy vo fertilnom veku, pokiaľ sa potenciálny prínos nepovažuje za prevažujúci nad rizikami po dôkladnom zvážení vhodných alternatívnych možností liečby. Ženy musia byť plne informované o riziku potenciálneho poškodenia plodu pri užívaní fenytoínu počas tehotenstva, a tým o dôležitosti plánovania možného tehotenstva, a musia tomu rozumieť. U žien vo fertilnom veku sa má pred začiatkom liečby s X zvažiť tehotenský test.

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a jeden mesiac po ukončení liečby. Keďže X indukuje enzýmy, môže spôsobiť zlyhanie terapeutického účinku hormonálnych antikoncepcií, a preto sa má ženám vo fertilnom veku odporučiť používanie iných účinných antikoncepčných metód (pozri časť 4.5). Má sa používať najmenej jedna účinná metóda antikoncepcie (ako je vnúťmaternicové teliesko) alebo dve komplementárne formy antikoncepcie vrátane bariérovej metódy. Pri voľbe antikoncepčnej metódy sa pri každom prípade musia vyhodnocovať individuálne okolnosti danej pacientky a pacientka má byť zahrnutá do diskusie.

...

Pre parenterálne lieky s obsahom fenytoínu:

[Táto aktualizácia je potrebná pre držiteľov rozhodnutí o registrácii, ktorí nemajú podobné znenia (súhrn charakteristických vlastností lieku a písomná informácia pre používateľ'a)]

- Časť 4.4

...

Ženy vo fertilnom veku

Keď sa fenytoín podáva tehotným ženám, môže spôsobiť poškodenie plodu. Prenatálna expozícia fenytoínu môže zvyšovať riziká závažných vrodených malformácií a iných nežiaducich

vývojových následkov (pozri časť 4.6). Rozsah rizika pre plod nie je známy, keď sa fenytoín používa počas krátkeho obdobia (v núdzových situáciách).

X sa nemá používať u žien vo fertilnom veku okrem prípadov, keď je to klinicky nutné, a ak je to možné, žena má byť informovaná o potenciálnom riziku pre plod, ktoré sa spája s používaním fenytoínu počas tehotenstva. V núdzových situáciách sa má riziko poškodenia plodu vyhodnocovať vo vzťahu k riziku [indikácia použitia] tak pre plod, ako aj pre tehotnú ženu.

Pred začatím liečby fenytoínom u žien vo fertilnom veku sa má zväziť tehotenský test.

Z dôvodu indukcie enzýmov môže X spôsobiť zlyhanie terapeutického účinku hormonálnych antikoncepcií (pozri časti 4.5 a 4.6).

...

- Časť 4.6

...

Fenytoín u ľudí prechádza cez placentu.

Prenatálna expozícia fenytoínu môže zvyšovať riziká vrodených malformácií a iných nežiaducich vývojových následkov. U ľudí sa expozícia fenytoínu počas tehotenstva spája s frekvenciou závažných malformácií, ktorá je 2- až 3-násobne vyššia ako frekvencia vo všeobecnej populácii, ktorá predstavuje 2 – 3 %. Malformácie ako orofaciálne rúžštepky, srdcové chyby, kraniofaciálne chyby, hypoplázia nechťov a prstov a rastové abnormality (vrátane mikrocefálie a prenatálnej rastovej deficiencie) sa hlásili buď individuálne, alebo ako súčasť fetálneho hydantoínového syndrómu u detí narodených ženám s epilepsiou, ktoré používali počas gravidity fenytoín. U detí narodených ženám s epilepsiou, ktoré užívali fenytoín samostatne alebo v kombinácii s inými AED počas gravidity, sa hlásila porucha nervového vývoja. Štúdie týkajúce sa rizika porúch nervového vývoja u detí vystavených fenytoínu počas tehotenstva sú rozporuplné a riziko sa nedá vylúčiť.

X sa nesmie používať počas gravidity s výnimkou prípadov, keď je to klinicky nutné, a ak je to možné, žena má byť informovaná o riziku potenciálneho poškodenia plodu.

...

Písomná informácia pre používateľa

Pre perorálne lieky s obsahom fenytoínu

- Časť 2

Podčasť: „Upozornenia a opatrenia“

...

Keď sa X používa počas tehotenstva, existuje riziko poškodenia nenarodeného dieťaťa. Ženy v plodnom veku majú počas liečby s X používať účinnú antikoncepciu (pozri časť Tehotenstvo a dojčenie).

...

Podčasť „Tehotenstvo <a> dojčenie <a plodnosť“

X môže spôsobiť závažné vrodené chyby. Ak užívate X počas tehotenstva, vaše dieťa má až 3-násobne vyššie riziko vrodených chýb v porovnaní so ženami, ktoré neužívajú lieky na epilepsiu. Boli hlásené závažné vrodené chyby vrátane abnormalít rastu, lebky, tváre,

nechtov, prstov a srdca. K niektorým z nich môže dôjsť spoločne ako súčasť fetálneho hydantoínového syndrómu.

U detí narodených matkám, ktoré užívali počas tehotenstva fenytoín, boli hlásené problémy s nervovým vývojom (vývojom mozgu). Niektoré štúdie preukázali, že fenytoín negatívne ovplyvňuje nervový vývoj detí, ktoré boli v maternici vystavené fenytoínu, zatiaľ čo v iných štúdiách sa takýto účinok nezistil. Nedá sa vylúčiť možnosť vplyvu na nervový vývoj.

Ak ste žena v plodnom veku a neplánujete otehotnieť, máte počas liečby s X používať účinnú antikoncepciu. X môže ovplyvniť fungovanie hormonálnej antikoncepcie, ako napríklad antikoncepcných tabliet, a môže spôsobiť, že budú s menšou účinnosťou zabráňovať otehotneniu. Obráťte sa na svojho lekára, ktorý s vami prediskutuje najvhodnejší typ antikoncepcie na používanie počas užívania X.

Ak ste žena v plodnom veku a plánujete otehotnieť, porozprávajte sa so svojim lekárom predtým, ako prestanete používať antikoncepciu, a predtým, ako otehotníte, o prechode na inú vhodnú liečbu, aby ste sa vyhli vystaveniu nenarodeného dieťaťa fenytoínu.

Ak ste tehotná alebo ak si myslíte, že ste tehotná, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Nesmiete prestať užívať svoj liek, kým sa o tom neporozprávate so svojim lekárom. Ak by ste prestali užívať svoj liek bez predchádzajúcej konzultácie so svojim lekárom, mohlo by to viesť k záchvatom, ktoré by mohli byť nebezpečné pre vás a pre vaše nenarodené dieťa. Váš lekár môže rozhodnúť, že vám zmení liečbu.

...

Písomná informácia pre používateľa

Pre parenterálne lieky s obsahom fenytoínu

- Časť 2

Podčasť: „Upozornenia a opatrenia“

...

Keď sa X používa počas tehotenstva, existuje riziko poškodenia nenarodeného dieťaťa. Ženy v plodnom veku majú počas liečby s X používať účinnú antikoncepciu (pozri časť Tehotenstvo <a> <dojčenie> <a plodnosť>).

...

Podčasť „Tehotenstvo <a> <dojčenie> <a plodnosť>“

X môže spôsobiť závažné vrodené chyby. Ak užívate X počas tehotenstva, vaše dieťa má až 3-násobne vyššie riziko vrodených chýb v porovnaní so ženami, ktoré neužívajú lieky na epilepsiu. Boli hlásené závažné vrodené chyby vrátane abnormalít rastu, lebky, tváre, nechtov, prstov a srdca. K niektorým z nich môže dôjsť spoločne ako súčasť fetálneho hydantoínového syndrómu.

U detí narodených matkám, ktoré užívali počas tehotenstva fenytoín, boli hlásené problémy s nervovým vývojom (vývojom mozgu). Niektoré štúdie preukázali, že fenytoín negatívne ovplyvňuje nervový vývoj detí, ktoré boli v maternici vystavené fenytoínu, zatiaľ čo v iných štúdiách sa takýto účinok nezistil. Nedá sa vylúčiť možnosť vplyvu na nervový vývoj.

...

Pre všetky liekové formy (tzn. pre perorálne a parenterálne lieky s obsahom fenytoínu)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

...

Prípadové kontrolné celogenómové asociačné štúdie u taiwanských, japonských, malajzijských a thajských pacientov identifikovali zvýšené riziko SCAR u nosičov variantu CYP2C9*3 so zníženou funkciou.

...

Metabolizmus CYP2C9

Fenytoín sa metabolizuje prostredníctvom enzýmu CYP450 CYP2C9. Pacienti, ktorí sú nosičmi variantov CYP2C9*2 alebo CYP2C9*3 so zníženou funkciou (strední alebo slabí metabolizátori substrátov CYP2C9), môžu mať riziko zvýšených koncentrácií fenytoínu v plazme a následnej toxicity. U pacientov, ktorí sú známymi nosičmi alel CYP2C9*2 alebo *3 so zníženou funkciou, sa odporúča dôkladné sledovanie klinickej reakcie a môže byť nutné aj sledovanie plazmatických koncentrácií fenytoínu.

- Časť 4.5

Má sa pridať nasledujúca interakcia:

Súbežné podávanie fenytoínu a valproátu sa spájalo so zvýšeným rizikom hyperamonémie asociovej s valproátom. Pacienti, ktorí sa súbežne liečia týmito dvoma liekmi, sa majú sledovať, či sa u nich neobjavia prejavy a príznaky hyperamonémie.

...

Lieky, ktorých sérové hladiny a/alebo účinky môže redukovať fenytoín

...

Perorálne antikoagulantia (napr. rivaroxabán, dabigatrán, apixabán, edoxabán)

lakózamid

tikagrelor

- Časť 4.8

Nasledujúca nežiaduca reakcia sa má pridať do triedy orgánových systémov „Poruchy krvi a lymfatického systému“ s frekvenciou výskytu „neznáme“:

Čistá aplázia červených krviniek

Písomná informácia pre používateľa

Časť 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako <užijete> <použijete> X

Podčasť: „Upozornenia a opatrenia“

Predtým, ako začnete <užívať> <používať> X, obráťte sa na svojho lekára

...

Ak pochádzate z Taiwanu, Japonska, Malajzie alebo Thajska a testy ukázali, že ste nosičom genetického variantu CYP2C9*3.

Podčasť: Iné lieky a X

Ak teraz <užívate> <používate>, alebo ste v poslednom čase <užívali> <používali>, či práve budete <užívať> <používať> ďalšie lieky, povedzte to svojmu <lekárovi> <alebo> <lekárnikovi>.

...

- antikoagulanciá (lieky na prevenciu krvných zrazenín), napr. rivaroxabán, dabigatrán, apixabán, edoxabán

- lakózamid

- tikagrelor

Časť 4 Možné vedľajšie účinky

...

znížený počet určitého typu červených krviniek (čistá aplázia červených krviniek).

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v apríli 2021
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	6. júna 2021
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	5. augusta 2021