

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za fenitoin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Uporaba med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi

Znotraj intervala so objavili metaanalizo, v kateri so ocenjevali velikost tveganja za prirojene malformacije, povezane z uporabo fenitoina med nosečnostjo. Naravo malformacij, o katerih so poročali v povezavi z uporabo fenitoina med nosečnostjo, je treba vključiti v informacije o zdravilu glede na trenutno razpoložljive dokaze. Pregledali so tudi razpoložljive podatke o tveganju za nevrološke razvojne motnje po izpostavljenosti fenitoinu *in utero*. Čeprav si ugotovitve študije nasprotujejo, tveganja ni mogoče izključiti, zato velja, da je treba trenutne dokaze vključiti v povzetek glavnih značilnosti zdravila. Poleg tega je treba v poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila za vsa zdravila, ki vsebujejo fenitoin, vključiti posebno opozorilo glede uporabe zdravila pri ženskah v rodni dobi, ki bo poudarjalo pomembne informacije o tveganjih, povezanih z uporabo med nosečnostjo, in potrebo po učinkoviti kontracepciji pri ženskah v rodni dobi ter možnost medsebojnega delovanja s hormonsko kontracepcijo, ki bi lahko privedlo do neučinkovitosti zdravila.

Posodobiti je treba poglavje 4.4 in 4.6 povzetka glavnih značilnosti zdravila tako, da bosta vključevali opozorilo o uporabi zdravila med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi. Skladno s tem je treba posodobiti tudi navodilo za uporabo.

Genetski dejavniki, povezani s tveganjem za hude kožne neželene učinke in toksičnost

Glede na razpoložljive podatke iz literature o povečanem tveganju za hude kožne neželene učinke pri nosilcih alela CYP2C9*3 in tveganju za povečano toksičnost pri bolnikih, ki manj aktivno ali slabo presnavljajo substrate CYP2C9, je vodilna država članica sklenila, da je treba skladno s tem spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo fenitoin.

Posodobiti je treba poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila tako, da bo vključevalo opozorilo o povečanem tveganju za hude kožne neželene učinke pri nosilcih alela CYP2C9*3 in tveganju za povečano toksičnost pri bolnikih, ki manj aktivno ali slabo presnavljajo substrate CYP2C9. Skladno s tem je treba posodobiti tudi navodilo za uporabo.

Medsebojno delovanje z neposrednimi peroralnimi antikoagulanti

Na podlagi objavljenih kliničnih primerov iz literature, ki opisujejo medsebojno delovanje med fenitoinom in dabigatranom ter fenitoinom in rivaroksabanom, ter na osnovi mehanizma medsebojnega delovanja, ki privede do znižanih koncentracij neposrednih peroralnih antikoagulantov v plazmi, je vodilna država članica ocenila, da je treba posodobiti informacije o zdravilu v skladu z informacijami o zdravilu za neposredne peroralne antikoagulate, ki so odobreni v Evropski uniji.

Posodobiti je treba poglavje 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila tako, da bo vključevalo navedbo o medsebojnem delovanju zdravila z neposrednimi peroralnimi antikoagulanti. Skladno s tem je treba posodobiti tudi navodilo za uporabo.

Medsebojno delovanje z lakozamidom

Na podlagi podatkov iz farmakokinetičnih študij, v katerih so ugotovili, da so fenitoin in antiepileptiki, ki inducirajo encime, znižali koncentracije lakozamida v serumu, ter z namenom uskladitve z informacijami o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo lakozamid in so odobrena v Evropski uniji, je vodilna država članica ocenila, da je potrebna posodobitev informacij o zdravilu.

Posodobiti je treba poglavje 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila tako, da bo vključevalo navedbo o medsebojnem delovanju zdravila z lakozamidom. Skladno s tem je treba posodobiti tudi navodilo za uporabo.

Medsebojno delovanje s ticagrelorjem

V sklopu opozorila o induktorjih CYP3A v poglavju 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Brilique (ticagrelor) je kot primer induktorja CYP3A, pri katerem je pričakovati, da bo zmanjšal izpostavljenost ticagrelorju in s tem potencialno tudi njegovo učinkovitost, naveden fenitoin. Fenitoin velja za močnega induktorja CYP3A, zato na podlagi biološke verjetnosti velja, da je treba posodobiti informacije o zdravilu tako, da bodo vključevale navedbo o tem medsebojnem delovanju, in sicer skladno z informacijami o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo ticagrelor in so odobrena v Evropski uniji.

Posodobiti je treba poglavje 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila tako, da bo vključevalo navedbo o medsebojnem delovanju zdravila s ticagrelorjem. Skladno s tem je treba spremeniti tudi navodilo za uporabo.

Medsebojno delovanje z valproatom

Iz objav v literaturi so ugotovili povezavo med sočasno uporabo fenitoina in valproata/valprojske kisline ter povečanim tveganjem za hiperamoniemijo. Predpostavili so več mehanizmov, preko katerih bi fenitoin lahko povečal tveganje za hiperamoniemijo, povezano z valproatom. Medtem ko informacije o zdravilu za posamezna zdravila lahko vsebujejo navedbo o možnosti medsebojnega delovanja fenitoina in valproata, ne vsebujejo izrecne navedbe o možnosti hiperamoniemije, ki je posledica tega medsebojnega delovanja. Vodilna država članica je ocenila, da je na podlagi podatkov iz kliničnih študij in predlaganih verjetnih mehanizmov potrebna posodobitev informacij o zdravilu.

Posodobiti je treba poglavje 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila tako, da bo vključevalo navedbo o medsebojnem delovanju med fenitoinom in valproatom.

Čista aplazija rdečih krvnih celic

Glede na razpoložljive podatke o čisti aplaziji rdečih krvnih celic iz literature in spontanih poročil, ki vključujejo primere s tesno časovno povezavo, primere izzvenenja neželenih učinkov po prenehanju zdravljenja in/ali primere njihovega ponovnega pojava po ponovni uvedbi zdravljenja, vodilna država članica meni, da obstaja vsaj razumna možnost vzročne povezave med fenitoinom in čisto aplazijo rdečih krvnih celic. Vodilna država članica je sklenila, da je treba skladno s tem spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo fenitoin.

Posodobiti je treba poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila tako, da bo vključevalo neželeni učinek "čista aplazija rdečih krvnih celic" s pogostnostjo "neznana". Skladno s tem je treba posodobiti tudi navodilo za uporabo.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za fenitoin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) fenitoin, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo fenitoin, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev

dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

[To posodobitev morajo izvesti imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, ki nimajo podobnih besedil (povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo)]

Za peroralna zdravila, ki vsebujejo fenitoin:

- Poglavje 4.4.

Dodati je treba naslednje opozorilo:

...

Ženske v rodni dobi

Fenitoin lahko škoduje plodu, če ga uporablja nosečnica. Prenatalna izpostavljenost fenitoinu lahko poveča tveganja za večje prirojene malformacije in druge neželene razvojne izide (glejte poglavje 4.6).

Zdravila X ne smemo uporabljati pri ženskah v rodni dobi, razen če po skrbnem premisleku o drugih primernih možnostih zdravljenja presodimo, da korist odtehta tveganja.

Pred uvedbo zdravljenja s fenitoinom pri ženski v rodni dobi je treba razmisliti o testu nosečnosti.

Ženske v rodni dobi je treba v celoti seznaniti z morebitnim tveganjem za plod, če med nosečnostjo jemljejo fenitoin.

Ženskam v rodni dobi je treba naročiti, naj se posvetujejo z zdravnikom, takoj ko bodo načrtovale zanositev, da se še pred zanositvijo in pred prenehanjem jemanja uporabe kontracepcije pogovorijo o prehodu na drugo zdravljenje (glejte poglavje 4.6).

Ženskam v rodni dobi je treba naročiti, naj se takoj obrnejo na svojega zdravnika, če med jemanjem fenitoina zanosijo ali menijo, da so zanosile.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še en mesec po prenehanju zdravljenja. Zaradi indukcije encimov lahko zdravilo X privede do izgube terapevtskega učinka hormonskih kontraceptivov, zato je treba ženskam v rodni dobi svetovati glede uporabe drugih učinkovitih kontracepcijskih metod (glejte poglavji 4.5 in 4.6).

...

- Poglavje 4.6

Dodati je treba naslednje opozorilo:

Nosečnost

...

Fenitoin pri ljudeh prehaja skozi placentu.

Prenatalna izpostavljenost fenitoinu lahko poveča tveganje za prirojene malformacije in druge neželene razvojne izide. Pri ljudeh je izpostavljenost fenitoinu med nosečnostjo povezana z 2- do 3-krat večjo pogostnostjo večjih malformacij kot v splošni populaciji, v kateri je pogostnost 2–3 %. Poročali so o malformacijah, kot so orofacialni razcepi, srčne okvare, kraniofacialne malformacije, hipoplazija nohtov in prstov ter nepravilnosti v rasti (vključno z mikrocefalijo in prenatalnim zastojem rasti), in sicer posamično ali v sklopu fetalnega hidantoinnega sindroma pri otrocih, rojenih ženskam z epilepsijo, ki so med nosečnostjo uporabljale fenitoin. Pri otrocih, rojenih ženskam z epilepsijo, ki so med nosečnostjo uporabljale fenitoin kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z drugimi antiepileptiki, so poročali o motnjah v nevrološkem razvoju. Študije glede tveganja za nevrološke razvojne motnje pri otrocih, izpostavljenih fenitoinu med nosečnostjo, si nasprotujejo in tveganja ni mogoče izključiti.

Zdravila X ne smemo uporabljati med nosečnostjo, razen če po skrbnem premisleku o drugih primernih možnostih zdravljenja presodimo, da korist odtehta tveganja. Ženske je treba v celoti seznaniti s tveganji jemanja fenitoina med nosečnostjo in poskrbeti, da bodo ta tveganja tudi razumele.

Če na podlagi skrbne ocene tveganj in koristi ni primerna nobena druga možnost zdravljenja in se zdravljenje z zdravilom X nadaljuje, je treba uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek fenitoina. Če ženska načrtuje zanositev, si je treba pred zanositvijo in pred prenehanjem uporabe kontracepcije prizadevati za prehod na ustrezno alternativno zdravljenje. Če ženska zanosi med jemanjem fenitoina, jo je treba napotiti k specialistu, da ponovno oceni zdravljenje s fenitoinom in razmisli o drugih možnostih zdravljenja.

Ženske v rodni dobi

Zdravila X ne smemo uporabljati pri ženskah v rodni dobi, razen če po skrbnem premisleku o drugih primernih možnostih zdravljenja presodimo, da korist odtehta tveganja. Žensko je treba v celoti seznaniti s tveganjem za morebitne škodljive učinke na plod, če jemlje fenitoin med nosečnostjo, in torej s pomenom načrtovanja nosečnosti. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom X pri ženskah v rodni dobi je treba razmisliti tudi o testu nosečnosti.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še en mesec po prenehanju zdravljenja. Zaradi indukcije encimov lahko zdravilo X privede do izgube terapevtskega učinka hormonskih kontraceptivov, zato je treba ženskam v rodni dobi svetovati glede uporabe drugih učinkovitih kontracepcijskih metod (glejte poglavje 4.5). Uporabljati morajo vsaj eno učinkovito kontracepcijsko metodo (kot je maternični vložek) ali dve dopolnilni obliki kontracepcije, vključno s pregradno metodo. V vsakem primeru je treba oceniti individualne okoliščine in se z bolnico pogovoriti o izbiri ustrezne kontracepcijske metode.

...

Za parenteralna zdravila, ki vsebujejo fenitoin:

[To posodobitev morajo izvesti imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, ki nimajo podobnih besedil (povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo)]

- Poglavje 4.4

...

Ženske v rodni dobi

Fenitoin lahko škoduje plodu, če ga prejema nosečnica. Prenatalna izpostavljenost fenitoinu lahko poveča tveganja za večje prirojene malformacije in druge neželene razvojne izide (glejte poglavje 4.6). Obseg tveganja za plod ni znan, kadar je uporaba fenitoina kratkotrajna (nujne okoliščine).

Zdravila X ne smemo uporabljati pri ženskah v rodni dobi, razen če je klinično potrebno, in kadar je to mogoče, je treba žensko seznaniti z morebitnim tveganjem za plod, povezanim z uporabo fenitoina med nosečnostjo. V nujnih okoliščinah je treba oceniti tveganje za škodljive učinke na plod glede na tveganje za [indikacija za uporabo] za plod in nosečnico.

Pred uvedbo zdravljenja s fenitoinom pri ženski v rodni dobi je treba razmisliti o testu nosečnosti.

Zaradi indukcije encimov lahko zdravilo X privede do izgube terapevtskega učinka hormonskih kontraceptivov (glejte poglavji 4.5 in 4.6).

...

- Poglavje 4.6

...

Fenitoin pri ljudeh prehaja skozi placentu.

Prenatalna izpostavljenost fenitoinu lahko poveča tveganje za prirojene malformacije in druge neželene razvojne izide. Pri ljudeh je izpostavljenost fenitoinu med nosečnostjo povezana z 2- do 3-krat večjo pogostnostjo večjih malformacij kot v splošni populaciji, v kateri je pogostnost 2–3 %. Poročali so o malformacijah, kot so orofacialni razcepi, srčne okvare, kraniofacialne napake, hipoplazija nohtov in prstov ter nepravilnosti v rasti (vključno z mikrocefalijo in prenatalnim zastojem rasti), in sicer posamično ali v sklopu fetalnega hidantoinskega sindroma pri otrocih, rojenih ženskam z epilepsijo, ki so med nosečnostjo uporabljale fenitoin. Pri otrocih, rojenih ženskam z epilepsijo, ki so med nosečnostjo uporabljale fenitoin kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z drugimi antiepileptiki, so poročali o motnjah v nevrološkem razvoju. Študije glede tveganja za nevrološke razvojne motnje pri otrocih, izpostavljenih fenitoinu med nosečnostjo, si nasprotujejo in tveganja ni mogoče izključiti.

Zdravila X ne smemo uporabljati pri ženskah v rodni dobi, razen če je klinično potrebno, in kadar je to mogoče, je treba žensko seznaniti z morebitnim tveganjem za plod.

...

Navodilo za uporabo

Za peroralna zdravila, ki vsebujejo fenitoin

- Poglavje 2

Podpoglavje: "Opozorila in previdnostni ukrepi"

...

Če zdravilo X uporabljate med nosečnostjo, obstaja tveganje za nerojenega otroka. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom X uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte Nosečnost in dojenje).

...

Podpoglavje "Nosečnost <in><, > dojenje <in> plodnost"

Zdravilo X lahko povzroči večje prirojene napake. Če zdravilo X jemljete med nosečnostjo, pri vašem otroku obstaja do 3-krat večje tveganje za prirojeno napako kot pri otrocih žensk, ki ne jemljejo protiepileptičnih zdravil. Poročali so o večjih prirojenih napakah, vključno z nepravilnostmi v rasti in nepravilnostmi lobanje, obraza, nohtov, prstov in srca. Nekatere od teh nepravilnosti se lahko pojavijo v sklopu fetalnega hidantoinkega sindroma.

Pri otrocih, rojenih materam, ki so med nosečnostjo uporabljale fenitoin, so poročali o težavah z razvojem živčevja (razvojem možganov). Nekatere študije so pokazale, da fenitoin negativno vpliva na razvoj živčevja pri otrocih, izpostavljenih fenitoinu v maternici, v drugih študijah pa tega učinka niso opazili. Možnosti učinka na razvoj živčevja ni mogoče izključiti.

Če ste ženska v rodni dobi in ne načrtujete zanositve, morate med zdravljenjem z zdravilom X uporabljati učinkovito kontracepcijo. Zdravilo X lahko vpliva na delovanje hormonskih kontraceptivov, kot so kontracepcijske tablete, in zmanjša njihovo učinkovitost pri preprečevanju nosečnosti. Posvetujte se s svojim zdravnikom glede najprimernejše oblike kontracepcije, medtem ko jemljete zdravilo X.

Če ste ženska v rodni dobi in načrtujete zanositev, se pred prenehanjem uporabe kontracepcije in pred zanositvijo pogovorite z zdravnikom glede prehoda na drugo primerno zdravljenje, da nerojenega otroka ne boste izpostavljali fenitoinu.

Če ste noseči ali menite, da ste noseči, o tem takoj obvestite svojega zdravnika. Zdravila ne prenehajte jemati, dokler se o tem ne pogovorite s svojim zdravnikom. Prenehanje jemanja zdravila brez posvetovanja z zdravnikom lahko povzroči epileptične napade, ki so lahko nevarni za vas in vašega nerojenega otroka. Zdravnik se lahko odloči za spremembo zdravljenja.

...

Navodilo za uporabo

Za parenteralna zdravila, ki vsebujejo fenitoin

- Poglavlje 2

Podpoglavje: "Opozorila in previdnostni ukrepi"

...

Če zdravilo X uporabljate med nosečnostjo, obstaja tveganje za nerojenega otroka. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom X uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte "Nosečnost <in><, > dojenje <in> plodnost").

...

Podpoglavje "Nosečnost <in><, > dojenje <in> plodnost"

Zdravilo X lahko povzroči večje prirojene napake. Če zdravilo X jemljete med nosečnostjo, pri vašem otroku obstaja do 3-krat večje tveganje za prirojeno napako kot pri otrocih žensk, ki ne jemljejo protiepileptičnih zdravil. Poročali so o večjih prirojenih napakah, vključno z nepravilnostmi v rasti in nepravilnostmi lobanje, obraza, nohtov, prstov in srca. Nekatere od teh nepravilnosti se lahko pojavijo v sklopu fetalnega hidantoinkega sindroma.

Pri otrocih, rojenih materam, ki so med nosečnostjo uporabljale fenitoin, so poročali o težavah z razvojem živčevja (razvojem možganov). Nekatere študije so pokazale, da fenitoin negativno

vpliva na razvoj živčevja pri otrocih, izpostavljenih fenitoinu v maternici, v drugih študijah pa tega učinka niso opazili. Možnosti učinka na razvoj živčevja ni mogoče izključiti.

...

Za vse formulacije (tj. peroralna in parenteralna zdravila, ki vsebujejo fenitoin)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

...

V asociacijskih študijah primerov in kontrol na celotnem genomu pri tajvanskih, japonskih, malezijskih in tajskih bolnikih so ugotovili povečano tveganje za hude kožne neželene učinke (SCAR – severe cutaneous adverse reactions) pri nosilcih variante CYP2C9*3, ki povzročata zmanjšano aktivnost CYP2C9.

...

Presnova s CYP2C9

Fenitoin se presnavlja z encimom CYP450 CYP2C9. Pri bolnikih, ki so nosilci variante CYP2C9*2 ali CYP2C9*3, ki povzročata zmanjšano aktivnost CYP2C9 (bolniki, ki manj aktivno ali slabo presnavljajo substrate CYP2C9), lahko obstaja tveganje za zvečane koncentracije fenitoina v plazmi in posledično toksičnost. Pri bolnikih, ki so znani nosilci alela CYP2C9*2 ali *3, ki povzročata zmanjšano aktivnost CYP2C9, svetujemo skrbno spremljanje kliničnega odziva; morda bo potrebno tudi spremljanje koncentracij fenitoina v plazmi.

- Poglavje 4.5

Dodati je treba naslednjo interakcijo:

Sočasna uporaba fenitoina in valproata je povezana s povečanim tveganjem za hiperamoniemijo, povezano z valproatom. Bolnike, ki se sočasno zdravijo s tema zdraviloma, je treba spremljati glede znakov in simptomov hiperamoniemije.

...

Zdravila, katerih raven v serumu in/ali učinke lahko fenitoin zmanjša

...

peroralni antikoagulant (npr. rivaroksaban, dabigatran, apiksaban, edoksaban)

lakoamid

ticagrelor

- Poglavje 4.8

Pri organskem sistemu "Bolezni krvi in limfatičnega sistema" je treba pri pogostnosti "neznana" dodati naslednji neželeni učinek:

čista aplazija rdečih krvnih celic

Navodilo za uporabo

Poglavje 2. Kaj morate vedeti, preden boste <vzeli> <uporabili> zdravilo X

Podpoglavje: "Opozorila in previdnostni ukrepi"

Pred začetkom <jemanja> <uporabe> zdravila X se posvetujte z zdravnikom

...

če ste tajvanskega, japonskega, malezijskega ali tajskega izvora in so testi pokazali, da ste nosilec genetske variante CYP2C9*3.

Podpoglavje: Druga zdravila in zdravilo X

Obvestite <zdravnika> <ali> <farmacevta>, če <jemljete> <uporabljate>, ste pred kratkim <jemali> <uporabljali> ali pa boste morda začeli <jemati> <uporabljati> katerokoli drugo zdravilo.

...

- antikoagulanti, npr. rivaroksaban, dabigatran, apiksaban, edoksaban

- lakozamid

- ticagrelor

Poglavje 4 Možni neželeni učinki

...

zmanjšanje števila določene vrste rdečih krvnih celic (čista aplazija rdečih krvnih celic)

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

| | |
|---|------------------------------------|
| Sprejetje stališča skupine CMDh: | Zasedanje skupine CMDh aprila 2021 |
| Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom: | 6. junij 2021 |
| Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom): | 5. avgust 2021 |