

## **Bilaga I**

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning**

## Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för fenytoin dras följande vetenskapliga slutsatser:

### Användning under graviditet och hos fertila kvinnor

I en metaanalys som publicerades inom intervallet uppskattade man hur stor risken för medfödda missbildningar är i samband med användning av fenytoin under graviditet. Baserat på aktuell tillgänglig evidens ska typen av missbildningar som har rapporterats i samband med användning av fenytoin under graviditet återspeglas i produktinformationen. Tillgängliga data avseende risken för utvecklingsneurologiska störningar efter exponering för fenytoin in utero granskades också, och även om studieresultaten är motstridiga kan en risk inte uteslutas. Därför bör aktuell evidens återspeglas i produktresumén. Dessutom anses det motiverat att inkludera en särskild varning i avsnitt 4.4 i produktresumén för alla fenytoin-innehållande läkemedel i samband med användning hos fertila kvinnor. Detta för att framhäva viktig information om de risker som förknippas med användning under graviditet, behovet av effektiva preventivmedel hos fertila kvinnor samt risken för interaktion med hormonella preventivmedel, vilket potentiellt kan leda till utebliven effekt.

Uppdatering av avsnitt 4.4 och 4.6 i produktresumén för att lägga till en varning om användning under graviditet och hos fertila kvinnor. Bipacksedeln uppdateras i enlighet med detta.

### Genetiska faktorer förknippade med risk för svåra kutana biverkningar och toxicitet

Mot bakgrund av tillgängliga data från litteraturen om en ökad risk för svåra kutana biverkningar hos bärare av CYP2C9\*3-allelen samt risk för ökad toxicitet hos intermediära eller långsamma metaboliserare av CYP2C9-substrat, beslöt den ledande medlemsstaten att produktinformationen för läkemedel som innehåller fenytoin ska ändras i enlighet med detta.

Uppdatering av avsnitt 4.4 i produktresumén för att lägga till en varning om ökad risk för svåra kutana biverkningar hos bärare av CYP2C9\*3-allelen samt risk för ökad toxicitet hos intermediära eller långsamma metaboliserare av CYP2C9-substrat. Bipacksedeln uppdateras i enlighet med detta.

### Interaktion med direktverkande orala antikoagulantia

Mot bakgrund av fallrapporter i publicerad litteratur som beskriver interaktioner mellan dels fenytoin och dabigatran, dels fenytoin och rivaroxaban samt en mekanistisk grund för en interaktion som leder till minskade plasmakoncentrationer av direktverkande orala antikoagulantia, ansåg den ledande medlemsstaten att en uppdatering av produktinformationen är motiverad, i linje med produktinformationen för direktverkande orala antikoagulantia som godkänts i EU.

Uppdatering av avsnitt 4.5 i produktresumén för att lägga till interaktioner med direkta orala antikoagulantia. Bipacksedeln uppdateras i enlighet med detta.

### Interaktion med lakosamid

Baserat på data från farmakokinetiska studier som fann att lakosamidkoncentrationerna i serum sänktes av fenytoin och enzyminducerande antiepileptiska läkemedel, inklusive fenytoin, ansåg den ledande medlemsstaten att en uppdatering av produktinformationen var motiverad, i linje med produktinformationen för läkemedel med lakosamid som godkänts i EU.

Uppdatering av avsnitt 4.5 i produktresumén för att lägga till interaktionen med lakosamid. Bipacksedeln uppdateras i enlighet med detta.

### Interaktion med tikagrelor

I samband med en varning om CYP3A-inducerare i avsnitt 4.5 i produktresumén för Brilique (tikagrelor) görs en hänvisning till fenytoin, som ett exempel på en CYP3A-inducerare som kan förväntas minska tikagrelorexponeringen och potentiellt minska effekten av tikagrelor. Fenytoin anses vara en stark inducerare av CYP3A4. Baserat på biologisk rimlighet anses det motiverat att uppdatera produktinformationen för att återspegla denna interaktion, i linje med produktinformationen för läkemedel med tikagrelor som godkänts i EU.

Uppdatering av avsnitt 4.5 i produktresumén för att lägga till interaktionen med tikagrelor. Bipacksedeln uppdateras i enlighet med detta.

### Interaktion med valproat

I publicerad litteratur har ett samband identifierats mellan samtidig användning av fenytoin med valproat/valproinsyra och ökad risk för hyperammonemi. Ett antal hypotetiska mekanismer har presenterats genom vilka fenytoin kan öka risken för valproatrelaterad hyperammonemi. Även om det i produktinformationen för enskilda läkemedel kan nämnas att risk för interaktion mellan fenytoin och valproat finns, nämns inte specifikt risken för hyperammonemi till följd av denna interaktion. Den ledande medlemsstaten ansåg att en uppdatering av produktinformationen är motiverad utifrån data från de kliniska studierna och de möjliga mekanismer som har föreslagits.

Uppdatering av avsnitt 4.5 i produktresumén för att lägga till interaktionen mellan fenytoin och valproat.

### Isolerad aplasi av röda blodkroppar

Mot bakgrund av tillgängliga data om isolerad aplasi av röda blodkroppar i litteraturen samt från spontanrapporter, inklusive i vissa fall ett nära tidsmässigt samband, positiv dechallenge och/eller rechallenge, anser den ledande medlemsstaten att ett orsakssamband mellan fenytoin och isolerad aplasi av röda blodkroppar åtminstone är en rimlig möjlighet. Den ledande medlemsstaten beslöt att produktinformationen för läkemedel som innehåller fenytoin ska ändras i enlighet med detta.

Uppdatering av avsnitt 4.8 i produktresumén för att lägga till biverkningen isolerad aplasi av röda blodkroppar med frekvensen Ingen känd frekvens. Bipacksedeln uppdateras i enlighet med detta.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

### **Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för fenytoin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller fenytoin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller fenytoin för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/ Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

## **Bilaga II**

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i **produktinformationen** (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

## Produktresumé

[Denna uppdatering behövs för de innehavare av godkännande för försäljning som inte har liknande formuleringar (produktresumé och bipacksedel)]

*För orala läkemedel med fenytoin:*

- Avsnitt 4.4

En varning ska läggas till enligt följande:

...

### Fertila kvinnor

**Fenytoin kan orsaka fosterskador vid administrering till en gravid kvinna. Exponering för fenytoin under fosterstadiet kan öka riskerna för allvarliga medfödda missbildningar och andra negativa effekter på utvecklingen (se avsnitt 4.6).**

**X ska inte användas av fertila kvinnor såvida inte nyttan bedöms överväga riskerna efter noggrant övervägande av andra lämpliga behandlingsalternativ.**

**Innan behandling med fenytoin påbörjas hos en fertil kvinna ska graviditetstest övervägas.**

**Fertila kvinnor ska vara fullständigt informerade om den potentiella risken för fostret vid behandling med fenytoin under graviditet.**

**Fertila kvinnor ska få rådgivning avseende nödvändigheten att tala med läkare så snart de planerar att bli gravida. Detta för att diskutera byte till alternativ behandling innan befruktning sker och innan kvinnan slutar med preventivmedel (se avsnitt 4.6).**

**Fertila kvinnor ska rådask att omedelbart kontakta läkare om de blir gravida eller tror att de kan vara gravida och tar fenytoin.**

**Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen och under en månad efter avslutad behandling. På grund av enzyminduktion kan X orsaka utebliven terapeutisk effekt av hormonella preventivmedel. Fertila kvinnor ska därför få rådgivning om andra effektiva preventivmetoder (se avsnitt 4.5 och 4.6).**

...

- Avsnitt 4.6

En varning ska läggas till enligt följande:

### Graviditet

...

Fenytoin passerar placenta hos människa.

Exponering för fenytoin under fosterstadiet kan öka riskerna för medfödda missbildningar och andra negativa effekter på utvecklingen. Hos människa är exponering för fenytoin under graviditet associerad med en förekomst av allvarliga missbildningar som är 2 till 3 gånger högre än hos befolkningen i övrigt, där förekomsten är 2–3 %. Missbildningar, såsom läpp- käk-gomspalt, hjärtfel, kraniofaciala defekter, underutvecklade naglar och fingrar och tillväxtrubbningar (inklusive mikrocefali och prenatal tillväxthämning), har rapporterats antingen enskilt eller som en del av fetalt hydantoin syndrom hos barn födda av kvinnor med epilepsi, som använt fenytoin under graviditeten. Utvecklingsneurologiska störningar har rapporterats hos barn till kvinnor med epilepsi, som använt fenytoin som enda läkemedel eller i kombination med andra antiepileptika under graviditeten. De studier som undersökt riskerna för utvecklingsneurologiska störningar hos barn som exponerats för fenytoin under graviditeten är motstridiga och en risk kan inte uteslutas.

X ska inte användas under graviditet såvida inte nytta bedöms överväga riskerna efter att man noggrant har övervägt andra lämpliga behandlingsalternativ. Kvinnan ska vara fullständigt informerad om och förstå riskerna med att ta fenytoin under graviditet.

Om man efter en noggrann nytta-riskbedömning inte har något lämpligt behandlingsalternativ, och behandlingen med X fortsätter, ska lägsta effektiva dos fenytoin användas. Om en kvinna planerar att bli gravid ska man på alla sätt försöka byta till lämplig alternativ behandling innan befruktning sker och innan kvinnan slutar med preventivmedel. Om en kvinna blir gravid medan hon tar fenytoin ska hon remitteras till specialistläkare för att ompröva behandlingen med fenytoin och överväga andra behandlingsalternativ.

#### Fertila kvinnor

X ska inte användas av fertila kvinnor såvida inte potentiell nytta bedöms överväga riskerna efter att man noggrant har övervägt andra lämpliga behandlingsalternativ. Kvinnan ska vara fullständigt informerad om och förstå risken för potentiella fosterskador om fenytoin tas under graviditet, och därmed vikten av att planera en eventuell graviditet. Graviditetstest ska övervägas hos fertila kvinnor innan behandling med X påbörjas.

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen och under en månad efter avslutad behandling. På grund av enzyminduktion kan X orsaka utebliven terapeutisk effekt av hormonella preventivmedel. Fertila kvinnor ska därför få rådgivning om andra effektiva preventivmetoder (se avsnitt 4.5). Minst en effektiv preventivmetod (såsom en intrauterin enhet) eller två kompletterande preventivmetoder inklusive en barriärmetod, ska användas. Genom att involvera patienten i diskussionen vid val av preventivmetod ska de individuella omständigheterna utvärderas i varje enskilt fall.

...

*För parenterala läkemedel med fenytoin:*

[Denna uppdatering behövs för de innehavare av godkännande för försäljning som inte har liknande formuleringar (produktresumé och bipacksedel)]

- Avsnitt 4.4

...

#### Fertila kvinnor

Fenytoin kan orsaka fosterskador vid administrering till en gravid kvinna. Exponering för fenytoin under fosterstadiet kan öka riskerna för allvarliga medfödda missbildningar och andra

negativa effekter på utvecklingen (se avsnitt 4.6). Det är inte känt hur stor risken för fostret är vid kortvarig användning av fenytoin (i akuta situationer).

X ska inte användas hos fertila kvinnor förutom när det finns ett kliniskt behov. Om möjligt ska kvinnan informeras om den potentiella risken för fostret vid användning av fenytoin under graviditet. I akuta situationer ska risken för fosterskador bedömas mot risken med [indikation för användning] för både fostret och den gravida kvinnan.

Graviditetstest ska övervägas hos fertila kvinnor innan behandling med fenytoin påbörjas.

På grund av enzyminduktion kan X orsaka utebliven terapeutisk effekt av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.5 och 4.6).

...

- Avsnitt 4.6

...

Fenytoin passerar placenta hos människa.

Exponering för fenytoin under fosterstadiet kan öka riskerna för medfödda missbildningar och andra negativa effekter på utvecklingen. Hos människa är exponering för fenytoin under graviditet associerad med en förekomst av allvarliga missbildningar som är 2 till 3 gånger högre än hos befolkningen i övrigt, där förekomsten är 2–3 %. Missbildningar, såsom läpp- käk-gomspalt, hjärtfel, kraniofaciala defekter, underutvecklade naglar och fingrar och tillväxtrubbningar (inklusive mikrocefali och prenatal tillväxthämning), har rapporterats antingen enskilt eller som en del av fetalt hydantoin syndrom hos barn födda av kvinnor med epilepsi, som använt fenytoin under graviditeten. Utvecklingsneurologiska störningar har rapporterats hos barn till kvinnor med epilepsi, som använt fenytoin som enda läkemedel eller i kombination med andra anti-epileptika under graviditeten. De studier som undersökt riskerna för utvecklingsneurologiska störningar hos barn som exponerats för fenytoin under graviditeten är motstridiga och en risk kan inte uteslutas.

X ska inte användas hos fertila kvinnor förutom när det finns ett kliniskt behov. Om möjligt ska kvinnan informeras om den potentiella risken för fosterskada.

...

**Bipacksedel**

*För orala läkemedel med fenytoin*

- Avsnitt 2

Underavsnitt: ”Varningar och försiktighet”

...

Det finns en risk för att det ofödda barnet skadas om X används under graviditeten. Fertila kvinnor ska använda effektivt preventivmedel under behandling med X (se Graviditet och amning).

...

Underavsnittet ”Graviditet <och><, > amning <och fertilitet>”

X kan orsaka allvarliga missbildningar. Om du tar X under graviditeten har ditt barn upp till tre gånger högre risk att få en missbildning än barn till kvinnor som inte tar något läkemedel

**mot epilepsi. Allvarliga missbildningar har rapporterats, såsom tillväxtproblem, missbildningar i skalle, ansikte, naglar, fingrar och hjärta. Några av dem kan uppträda tillsammans, som en del av fetalt hydantoin syndrom.**

**Problem med barnets neurologiska utveckling (utvecklingen av hjärnan) har rapporterats hos barn till kvinnor som har använt fenytoin under graviditeten. Några studier har visat att fenytoin påverkar den neurologiska utvecklingen negativt hos barn som utsatts för fenytoin under graviditeten, medan andra studier inte har funnit någon sådan effekt. Det går inte att utesluta att fenytoin kan påverka barnets neurologiska utveckling.**

**Om du är en fertil kvinna och inte planerar att bli gravid ska du använda effektiva preventivmedel under behandlingen med X. X kan påverka hur hormonella preventivmedel (till exempel p-piller) fungerar och göra så att de blir mindre effektiva när det gäller att förhindra graviditet. Tala med din läkare, som kommer att diskutera med dig vilken typ av preventivmedel som är lämpligast att använda medan du tar X.**

**Om du är en fertil kvinna och planerar att bli gravid ska du – innan du slutar med preventivmedel och innan du blir gravid – tala med din läkare om att byta till andra lämpliga behandlingar. Detta för att undvika att utsätta det ofödda barnet för fenytoin.**

**Om du är gravid eller tror att du kan vara gravid ska du genast berätta det för din läkare. Sluta inte att ta läkemedlet förrän du har diskuterat detta med läkaren. Om du slutar att ta läkemedlet utan att rådfråga läkaren kan det orsaka epileptiska anfall som kan vara farliga för dig och ditt ofödda barn. Läkaren kan besluta att behandlingen ska ändras.**

...

## **Bipacksedel**

*För parenterala läkemedel med fenytoin*

- Avsnitt 2

Underavsnitt: "Varningar och försiktighet"

...

**Det finns en risk för att det ofödda barnet skadas om X används under graviditeten. Fertila kvinnor ska använda effektivt preventivmedel under behandling med X (se Graviditet <och><,> amning <och fertilitet>”).**

...

Underavsnittet "Graviditet <och><,> amning <och fertilitet>"

**X kan orsaka allvarliga missbildningar. Om du tar X under graviditeten har ditt barn upp till tre gånger högre risk att få en missbildning än barn till kvinnor som inte tar något läkemedel mot epilepsi. Allvarliga missbildningar har rapporterats, såsom tillväxtproblem, missbildningar i skalle, ansikte, naglar, fingrar och hjärta. Några av dem kan uppträda tillsammans, som en del av fetalt hydantoin syndrom.**

**Problem med barnets neurologiska utveckling (utvecklingen av hjärnan) har rapporterats hos barn födda av kvinnor som har använt fenytoin under graviditeten. Några studier har visat att fenytoin påverkar den neurologiska utvecklingen negativt hos barn som utsatts för fenytoin under graviditeten, medan andra studier inte har funnit någon sådan effekt. Det går inte att utesluta att fenytoin kan påverka barnets neurologiska utveckling.**



...

*För alla beredningsformer (dvs. för orala och parenterala läkemedel med fenytoin)*

## Produktresumé

- Avsnitt 4.4

...

**I fallkontrollerade, genomtäckande associationsstudier på taiwanesiska, japanska, malaysiska och thailändska patienter har man identifierat en ökad risk för allvarliga hudbiverkningar (SCARs, Severe Cutaneous Adverse Reactions) hos bärare av CYP2C9\*3-varianten med nedsatt funktion.**

...

## CYP2C9-metabolism

**Fenytoin metaboliseras av cytokrom P450-enzymet CYP2C9. Patienter som är bärare av CYP2C9\*2- eller CYP2C9\*3-varianterna med nedsatt funktion (intermediära eller långsamma metabolisörer av CYP2C9-substrat) kan löpa risk för ökade plasmakoncentrationer av fenytoin och därpå följande toxicitet. Hos patienter som är kända bärare av CYP2C9\*2- eller CYP2C9\*3-allelerna med nedsatt funktion rekommenderas noggrann monitorering av den kliniska effekten. Monitorering av fenytoinkoncentrationerna i plasma kan bli nödvändig.**

- Avsnitt 4.5

Interaktionen ska läggas till enligt följande:

**Samtidig administrering av fenytoin och valproat har förknippats med en ökad risk för valproatrelaterad hyperammonemi. Patienter som behandlas samtidigt med dessa två läkemedel ska monitoreras avseende tecken och symtom på hyperammonemi.**

...

Läkemedel vars serumnivåer och/eller effekter kan minskas av fenytoin

...

**Orala antikoagulantia (till exempel rivaroxaban, dabigatran, apixaban eller edoxaban)**

## lakosamid

## tikagrelor

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till under organsystemklassen Blodet och lymfsystemet med frekvensen Ingen känd frekvens:

## **Isolerad aplasi av röda blodkroppar**

### **Bipacksedel**

Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du <tar> <använder> X

Underavsnitt: ”Varningar och försiktighet”

Tala med läkare innan du <tar> <använder> X

...

**Om du är av taiwanesiskt, japanskt, malaysiskt eller thailändskt ursprung och tester har visat att du bär på den genetiska varianten CYP2C9\*3.**

Underavsnitt: Andra läkemedel och X

Tala om för <läkare> <eller> <apotekspersonal> om du <tar> <använder>, nyligen har <tagit> <använt> eller kan tänkas <ta> <använda> andra läkemedel.

...

**- antikoagulantia (blodförtunnande läkemedel), till exempel rivaroxaban, dabigatran, apixaban eller edoxaban**

**- lakosamid**

**- tikagrelor**

Avsnitt 4 Eventuella biverkningar

...

**minskat antal av en typ av röda blodkroppar (isolerad aplasi av röda blodkroppar).**

### **Bilaga III**

#### **Tidtabell för implementering av detta ställningstagande**

## Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	April 2021 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	6 juni 2021
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	5 augusti 2021