

Amsterdam, 22 April 2021  
EMA/CMDh/209316/2021  
Co-ordination group for Human Use  
PSUSA/00002392/202008

## Position of the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures for human use on Periodic Safety Update Reports for

Active substance(s): phenytoin

**Nationally authorised Medicinal product(s):** See PRAC PSUR assessment report appendix

### Basis for position

Pursuant to Article 107b of Directive 2001/83/EC, the Marketing Authorisation Holder(s) for nationally authorised medicinal products (for details see PRAC PSUR assessment report) submitted to the European Medicines Agency periodic safety update reports (PSURs) for the medicinal products containing the above referred active substance(s).

The evaluation procedure started on 11 December 2020.

The steps taken for the assessment of the PSURs are detailed in the appended Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) assessment report.

The recommendation was adopted by the PRAC on 09 April 2021.

### Position

1. The CMDh, having considered in accordance with Article 107g(1) of Directive 2001/83/EC the PSUR on the basis of the PRAC recommendation and the PRAC assessment report as appended, reaches its position by consensus on the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s) for the medicinal products containing the above referred active substance(s), concerning the following change(s):

Update of sections 4.4 and 4.6 of the SmPC to add a warning on use in pregnancy and in women of childbearing potential. The Package leaflet is updated accordingly.

Update of section 4.4 of the SmPC to add a warning on an increased risk of severe cutaneous adverse reactions in carriers of the CYP2C9\*3 allele and risk of increased toxicity in intermediate or poor metabolisers of CYP2C9 substrates. The Package leaflet is updated accordingly.

Update of section 4.5 of the SmPC to add the interactions with direct oral anticoagulants. The Package leaflet is updated accordingly.

Update of section 4.5 of the SmPC to add the interaction with lacosamide. The Package leaflet is updated accordingly.



Update of section 4.5 of the SmPC to add the interaction with ticagrelor. The Package leaflet is updated accordingly.

Update of section 4.5 of the SmPC to add the interaction between phenytoin and valproate.

Update of section 4.8 of the SmPC to add the adverse reaction pure red cell aplasia with a frequency not known. The Package leaflet is updated accordingly.

The Icelandic and the Norwegian CMDh member(s) agree(s) with the above-mentioned position of the CMDh.

2. The scientific conclusions are set out in Annex I.
3. The amendments to be introduced to the product information of the medicinal products containing the above referred active substance(s) are set out in Annex II.
4. The timetable for the implementation of this CMDh position is set out in Annex III.

To the extent that other medicinal products containing phenytoin not listed in the PRAC assessment report are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that the concerned Member States and Marketing Authorisation Holders take due consideration of this CMDh position.

This position is forwarded to the European Commission, to Member States, to Iceland and Norway, to the MAHs together with its annexes and appendix(es).

## **Anhang I**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Phenytoin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

### Anwendung während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen

Innerhalb der Berichtsperiode wurde eine Meta-Analyse zur Abschätzung des Ausmaßes des Risikos kongenitaler Fehlbildungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Phenytoin während der Schwangerschaft veröffentlicht. Die Art der Fehlbildungen, über die im Zusammenhang mit der Anwendung von Phenytoin während der Schwangerschaft berichtet wurde, sollte in der Produktinformation auf der Grundlage der derzeit verfügbaren Evidenz aufgeführt werden. Die verfügbaren Daten bezüglich des Risikos von neurologischen Entwicklungsstörungen nach in-Utero-Exposition gegenüber Phenytoin wurden ebenfalls geprüft. Obwohl widersprüchliche Studienergebnisse vorliegen, kann ein Risiko nicht ausgeschlossen werden. Deshalb wurde die Ansicht vertreten, dass die aktuell vorliegende Evidenz in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgeführt werden sollte. Des Weiteren wird die Aufnahme eines speziellen Warnhinweises zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für alle Arzneimittel, die Phenytoin enthalten, als erforderlich erachtet, um wichtige Informationen über die Risiken bei einer Anwendung während der Schwangerschaft und die Notwendigkeit einer wirksamen Empfängnisverhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter sowie die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit hormonellen Kontrazeptiva, die zu einer Verringerung der Wirksamkeit führen können, hervorzuheben.

Aktualisierung von Abschnitt 4.4 und 4.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels durch Hinzufügen eines Warnhinweises zur Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter. Entsprechende Aktualisierung der Packungsbeilage.

### Genetische Faktoren in Verbindung mit dem Risiko schwerer kutaner Nebenwirkungen und Toxizität

Angesichts verfügbarer Daten aus der Literatur über ein erhöhtes Risiko schwerer Hautreaktionen bei Trägern des CYP2C9\*3-Allels und über das Risiko einer erhöhten Toxizität bei intermediären oder langsamen Metabolisierern von CYP2C9-Substraten kam der federführende Mitgliedstaat zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Phenytoin enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

Aktualisierung von Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels mit Hinzufügen eines Warnhinweises zum erhöhten Risiko schwerer kutaner Nebenwirkungen bei Trägern des CYP2C9\*3-Allels und zum Risiko einer erhöhten Toxizität bei intermediären oder langsamen Metabolisierern von CYP2C9-Substraten. Entsprechende Aktualisierung der Packungsbeilage.

### Wechselwirkungen mit direkten oralen Antikoagulanzen

Auf der Grundlage von in der Literatur veröffentlichten Fallberichten, in denen Wechselwirkungen zwischen Phenytoin und Dabigatran sowie Phenytoin und Rivaroxaban beschrieben werden, und einer mechanistischen Grundlage für eine Wechselwirkung, die zu verringerten Plasmakonzentrationen direkter oraler Antikoagulanzen führt, hielt der federführende Mitgliedstaat eine Aktualisierung der Produktinformation in Übereinstimmung mit den Produktinformationen der in der Europäischen Union zugelassenen direkten oralen Antikoagulanzen für gerechtfertigt.

Aktualisierung von Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels mit Hinzufügen eines Hinweises auf Wechselwirkungen mit direkten oralen Antikoagulanzen. Entsprechende Aktualisierung der Packungsbeilage.

### Wechselwirkungen mit Lacosamid

Basierend auf Daten aus pharmakokinetischen Studien, in denen festgestellt wurde, dass die Lacosamid-Konzentration im Serum durch Phenytoin und enzyminduzierende Antiepileptika, einschließlich Phenytoin, verringert wurde, und zur Anpassung an Produktinformationen für in der Europäischen Union zugelassene Arzneimittel, die Lacosamid enthalten, hielt der federführende Mitgliedstaat eine Aktualisierung der Produktinformation für gerechtfertigt.

Aktualisierung von Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels mit Hinzufügen eines Hinweises auf Wechselwirkungen mit Lacosamid. Entsprechende Aktualisierung der Packungsbeilage.

### Wechselwirkungen mit Ticagrelor

In einem Warnhinweis zu CYP3A-Induktoren in Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Brilique (Ticagrelor) wird Phenytoin als Beispiel für einen CYP3A-Induktor genannt, von dem erwartet wird, dass er die Exposition gegenüber Ticagrelor verringert und damit potenziell dessen Wirksamkeit reduziert. Phenytoin gilt als starker CYP3A4-Induktor, daher wird auf der Grundlage der biologischen Plausibilität eine Aktualisierung der Produktinformation mit Berücksichtigung dieser Wechselwirkung in Übereinstimmung mit den Produktinformationen für in der Europäischen Union zugelassene Arzneimittel, die Ticagrelor enthalten, als gerechtfertigt erachtet.

Aktualisierung von Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels mit Hinzufügen eines Hinweises auf Wechselwirkungen mit Ticagrelor. Entsprechende Aktualisierung der Packungsbeilage.

### Wechselwirkung mit Valproat

In der Literatur wurde ein Zusammenhang zwischen der gleichzeitigen Anwendung von Phenytoin mit Valproat/Valproinsäure und einem erhöhten Risiko für eine Hyperammonämie hergestellt. Es wurden verschiedene Hypothesen aufgestellt, über welche Mechanismen Phenytoin das Risiko einer Hyperammonämie in Verbindung mit Valproat erhöhen könnte. Zwar werden mögliche Wechselwirkungen zwischen Phenytoin und Valproat in Produktinformationen einzelner Arzneimittel genannt, aber es wird nicht speziell auf die Möglichkeit einer Hyperammonämie als Folge einer solchen Wechselwirkung hingewiesen. Der federführende Mitgliedstaat kam zu dem Schluss, dass auf der Grundlage der Daten aus klinischen Studien und der vorgeschlagenen plausiblen Mechanismen eine Aktualisierung der Produktinformation gerechtfertigt sei.

Aktualisierung von Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels mit Hinzufügen eines Hinweises auf Wechselwirkungen zwischen Phenytoin und Valproat.

### Aplasie der roten Blutkörperchen

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu einer Aplasie der roten Blutkörperchen (pure red cell aplasia, PRCA) aus der Literatur und aus Spontanberichten, in einigen Fällen mit engem zeitlichen Zusammenhang und einer positiven Dechallenge und/oder Rechallenge, hält der federführende Mitgliedstaat einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Phenytoin und einer PRCA zumindest für möglich. Der federführende Mitgliedstaat kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Phenytoin enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

Aktualisierung von Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels mit Hinzufügen der Nebenwirkung PRCA mit der Häufigkeit „nicht bekannt“. Entsprechende Aktualisierung der Packungsbeilage.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Phenytoin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Phenytoin enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Phenytoin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

## **Anhang II**

### **Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)**

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

## Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

[Diese Aktualisierung ist für MAH erforderlich, die keinen ähnlichen Wortlaut vorliegen haben (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Packungsbeilage).]

*Phenytoin-haltige Arzneimittel zum Einnehmen:*

- Abschnitt 4.4

Der folgende Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

...

### Frauen im gebärfähigen Alter

**Phenytoin kann den Fötus schädigen, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird. Eine pränatale Exposition gegenüber Phenytoin kann das Risiko für schwere kongenitale Fehlbildungen und andere unerwünschte Entwicklungsergebnisse erhöhen (siehe Abschnitt 4.6).**

**X sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht <eingenommen> <angewendet> werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt nach sorgfältiger Abwägung alternativer geeigneter Behandlungsmöglichkeiten die Risiken.**

**Vor Beginn einer Behandlung mit Phenytoin bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte ein Schwangerschaftstest in Betracht gezogen werden.**

**Frauen im gebärfähigen Alter sollten umfassend über das mögliche Risiko für den Fötus bei einer Behandlung mit Phenytoin während der Schwangerschaft aufgeklärt werden.**

**Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, bei einer geplanten Schwangerschaft den Arzt zu konsultieren, um eine Umstellung auf eine andere Therapie noch vor der Empfängnis und vor Beendigung der Kontrazeption, zu besprechen (siehe Abschnitt 4.6).**

**Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, umgehend den Arzt zu kontaktieren, wenn sie schwanger werden oder glauben, schwanger zu sein, während sie mit Phenytoin behandelt werden.**

**Während der Behandlung und bis einen Monat nach dem Absetzen der Behandlung sollten Frauen im gebärfähigen Alter eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Aufgrund der Enzyminduktion kann X zu einem Versagen der therapeutischen Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva führen, daher sollten Frauen im gebärfähigen Alter in Bezug auf die Anwendung anderer wirksamer Verhütungsmethoden beraten werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).**

...

- Abschnitt 4.6

Der folgende Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

### Schwangerschaft

...

## Phenytoin ist beim Menschen plazentagängig.

Eine pränatale Exposition gegenüber Phenytoin kann das Risiko für kongenitale Fehlbildungen und andere unerwünschte Entwicklungsergebnisse erhöhen. Beim Menschen ist eine Phenytoin-Exposition während der Schwangerschaft mit einer 2- bis 3-fach höheren Häufigkeit von schweren Fehlbildungen verbunden als in der Allgemeinbevölkerung, bei der die Häufigkeit bei 2–3 % liegt. Fehlbildungen wie Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Herzfehler, kraniofaziale Fehlbildungen, Hyperplasie der Finger und Fingernägel und Wachstumsanomalien (einschließlich Mikrozephalie und pränatale Wachstumsstörungen) wurden entweder einzeln oder im Rahmen eines fetalen Hydantoin-Syndroms bei Kindern von Frauen mit Epilepsie gemeldet, die während der Schwangerschaft Phenytoin einnahmen. Neurologische Entwicklungsstörungen wurden bei Kindern von Frauen mit Epilepsie gemeldet, die während der Schwangerschaft nur Phenytoin oder Phenytoin in Kombination mit anderen Antiepileptika anwendeten. Studien zum Risiko neurologischer Entwicklungsstörungen bei Kindern mit Exposition gegenüber Phenytoin während der Schwangerschaft erbrachten widersprüchliche Ergebnisse. Ein entsprechendes Risiko kann nicht ausgeschlossen werden.

X sollte während der Schwangerschaft nicht <eingenommen> <angewendet> werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt nach sorgfältiger Abwägung alternativer geeigneter Behandlungsmöglichkeiten die Risiken. Die Frau sollte umfassend über die Risiken der Behandlung mit Phenytoin während der Schwangerschaft aufgeklärt werden und die Risiken verstehen.

Wenn nach sorgfältiger Abwägung der Risiken und des Nutzens keine alternative Behandlungsmöglichkeit in Frage kommt und die Behandlung mit X fortgesetzt wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis Phenytoin angewendet werden. Wenn eine Schwangerschaft geplant ist, sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um auf eine geeignete alternative Behandlung umzustellen, noch bevor es zur Empfängnis kommt und bevor die Empfängnisverhütung abgesetzt wird. Wenn eine Frau schwanger wird, während sie Phenytoin erhält, sollte sie an einen Spezialisten überwiesen werden, um die Phenytoin-Behandlung neu zu bewerten und alternative Behandlungsmöglichkeiten in Betracht zu ziehen.

## Frauen im gebärfähigen Alter

X sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht <eingenommen> <angewendet> werden, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt nach sorgfältiger Abwägung alternativer geeigneter Behandlungsmöglichkeiten die Risiken. Die Frau sollte umfassend über das Risiko einer möglichen Schädigung des Fötus bei einer Behandlung mit Phenytoin während der Schwangerschaft aufgeklärt werden. Sie sollte die Risiken verstehen und sich der Notwendigkeit einer entsprechenden Planung einer Schwangerschaft bewusst sein. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung mit X die Durchführung eines Schwangerschaftstests in Betracht gezogen werden.

Während der Behandlung und bis einen Monat nach dem Absetzen der Behandlung sollten Frauen im gebärfähigen Alter eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Aufgrund der Enzyminduktion kann X zu einem Versagen der therapeutischen Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva führen, daher sollten Frauen im gebärfähigen Alter in Bezug auf die Anwendung anderer wirksamer Verhütungsmethoden beraten werden (siehe Abschnitt 4.5). Es sollten mindestens eine wirksame Verhütungsmethode (z. B. ein Intrauterinpessar) oder zwei sich ergänzende Verhütungsmethoden, einschließlich einer Barrieremethode, angewendet werden. Bei der Wahl der Verhütungsmethode sollten in jedem Fall die individuellen Umstände berücksichtigt und die Patientin in die Überlegungen einbezogen werden.

...

*Phenytoin-haltige Arzneimittel zur parenteralen Anwendung:*

[Diese Aktualisierung ist für MAH erforderlich, die keinen ähnlichen Wortlaut vorliegen haben (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Packungsbeilage)]

- Abschnitt 4.4

...

#### Frauen im gebärfähigen Alter

Phenytoin kann den Fötus schädigen, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird. Eine pränatale Exposition gegenüber Phenytoin kann das Risiko für schwere kongenitale Fehlbildungen und andere unerwünschte Entwicklungsergebnisse erhöhen (siehe Abschnitt 4.6). Bei einer kurzzeitigen Anwendung von Phenytoin (Notfallsituationen) ist das Ausmaß des Risikos für den Fötus nicht bekannt.

X sollte nicht bei Frauen im gebärfähigen Alter angewendet werden, es sei denn, es besteht eine klinische Notwendigkeit. Wenn möglich sollte die Frau in einem solchen Fall über das potenzielle Risiko für den Fötus bei einer Anwendung von Phenytoin während der Schwangerschaft aufgeklärt werden. In Notfallsituationen sollte das Risiko einer Schädigung des Fötus gegenüber dem Risiko der [Anwendungsgebiet] sowohl für den Fötus als auch die schwangere Frau abgewogen werden.

Vor Beginn einer Behandlung mit Phenytoin bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte ein Schwangerschaftstest in Betracht gezogen werden.

Aufgrund der Enzyminduktion kann X zu einem Versagen der therapeutischen Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva führen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

...

- Abschnitt 4.6

...

#### Phenytoin ist beim Menschen plazentagängig.

Eine pränatale Exposition gegenüber Phenytoin kann das Risiko für kongenitale Fehlbildungen und andere unerwünschte Entwicklungsergebnisse erhöhen. Beim Menschen ist eine Phenytoin-Exposition während der Schwangerschaft mit einer 2- bis 3-fach höheren Häufigkeit von schweren Fehlbildungen verbunden als in der Allgemeinbevölkerung, bei der die Häufigkeit bei 2–3 % liegt. Fehlbildungen wie Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Herzfehler, kraniofaziale Fehlbildungen, Hyperplasie der Finger und Fingernägel und Wachstumsanomalien (einschließlich Mikrozephalie und pränatale Wachstumsstörungen) wurden entweder einzeln oder im Rahmen eines fetalen Hydantoin-Syndroms bei Kindern von Frauen mit Epilepsie gemeldet, die während der Schwangerschaft Phenytoin anwendeten. Neurologische Entwicklungsstörungen wurden bei Kindern von Frauen mit Epilepsie gemeldet, die während der Schwangerschaft nur Phenytoin oder Phenytoin in Kombination mit anderen Antiepileptika anwendeten. Studien zum Risiko neurologischer Entwicklungsstörungen bei Kindern mit Exposition gegenüber Phenytoin während der Schwangerschaft erbrachten widersprüchliche Ergebnisse. Ein entsprechendes Risiko kann nicht ausgeschlossen werden.

X sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es besteht eine klinische Notwendigkeit. Wenn möglich ist die Frau auf das Risiko einer möglichen Schädigung des Fötus hinzuweisen.

...

## Packungsbeilage

*Phenytoin-haltige Arzneimittel zum Einnehmen*

- Abschnitt 2

Unterabschnitt: „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“

...

**Bei einer <Einnahme> <Anwendung> von X während der Schwangerschaft besteht ein Risiko für eine Schädigung des ungeborenen Kindes. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit X eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden (siehe Unterabschnitt „Schwangerschaft <und> <, > Stillzeit <und Fortpflanzungsfähigkeit>“).**

...

Unterabschnitt „Schwangerschaft <und> <, > Stillzeit <und Fortpflanzungsfähigkeit>“

**X kann schwere Geburtsfehler verursachen. Wenn Sie X während der Schwangerschaft anwenden, hat Ihr Baby ein bis zu 3-mal höheres Risiko, einen Geburtsfehler zu haben, als bei Frauen, die kein Arzneimittel gegen Epilepsie (Antiepileptikum) anwenden. Schwere Geburtsfehler, wie zum Beispiel Wachstumsstörungen, Fehlbildungen des Schädels oder Gesichts, der Finger oder Fingernägel und Herzfehler, wurden gemeldet. Einige davon können zusammen als Teil eines fetalen Hydantoin-Syndroms auftreten.**

**Probleme mit der neurologischen Entwicklung (Entwicklung des Gehirns) wurden bei Kindern von Müttern gemeldet, die während der Schwangerschaft Phenytoin anwendeten. Einige Studien zeigten, dass Phenytoin die neurologische Entwicklung von Kindern, die im Mutterleib Phenytoin ausgesetzt waren, negativ beeinflusste, während andere Studien einen solchen Effekt nicht nachwiesen. Die Möglichkeit einer Auswirkung auf die neurologische Entwicklung kann nicht ausgeschlossen werden.**

**Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind und keine Schwangerschaft planen, sollten Sie während der Behandlung mit X eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. X kann die Wirkung hormoneller Verhütungsmittel, wie z. B. der Antibabypille, beeinträchtigen und deren Wirksamkeit zur Verhütung einer Schwangerschaft verringern. Wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, um das für Sie am besten geeignete Verhütungsmittel während der Behandlung mit X zu besprechen.**

**Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind und eine Schwangerschaft planen, besprechen Sie mit Ihrem Arzt eine mögliche Umstellung auf andere geeignete Therapien, bevor Sie das Verhütungsmittel absetzen und bevor Sie schwanger werden, um zu verhindern, dass das ungeborene Kind Phenytoin ausgesetzt wird.**

**Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt. Brechen Sie die Anwendung des Arzneimittels nicht ab, bevor Sie mit Ihrem Arzt gesprochen haben. Durch ein Absetzen des Arzneimittels ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt kann es zu Krampfanfällen kommen, die für Sie und Ihr ungeborenes Kind gefährlich sein können. Ihr Arzt entscheidet möglicherweise, Ihre Behandlung umzustellen.**

...

## Packungsbeilage

*Phenytoin-haltige Arzneimittel zur parenteralen Anwendung*

- Abschnitt 2

Unterabschnitt: „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“

...

**Bei einer Anwendung von X während der Schwangerschaft besteht ein Risiko für eine Schädigung des ungeborenen Kindes. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit X eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden (siehe Unterabschnitt „Schwangerschaft <und> <,> Stillzeit <und Fortpflanzungsfähigkeit>“).**

...

Unterabschnitt „Schwangerschaft <und> <,> Stillzeit <und Fortpflanzungsfähigkeit>“

**X kann schwere Geburtsfehler verursachen. Wenn Sie X während der Schwangerschaft anwenden, hat Ihr Baby ein bis zu 3-mal höheres Risiko, einen Geburtsfehler zu haben, als bei Frauen, die kein Arzneimittel gegen Epilepsie (Antiepileptikum) anwenden. Schwere Geburtsfehler, wie zum Beispiel Wachstumsstörungen, Fehlbildungen des Schädels oder Gesichts, der Finger oder Fingernägel und Herzfehler, wurden gemeldet. Einige davon können zusammen als Teil eines fetalen Hydantoin-Syndroms auftreten.**

**Probleme mit der neurologischen Entwicklung (Entwicklung des Gehirns) wurden bei Kindern von Müttern gemeldet, die während der Schwangerschaft Phenytoin anwendeten. Einige Studien zeigten, dass Phenytoin die neurologische Entwicklung von Kindern, die im Mutterleib Phenytoin ausgesetzt waren, negativ beeinflusste, während andere Studien einen solchen Effekt nicht nachwiesen. Die Möglichkeit einer Auswirkung auf die neurologische Entwicklung kann nicht ausgeschlossen werden.**

...

*Alle Darreichungsformen (d. h. Phenytoin-haltige Arzneimittel zum Einnehmen und Phenytoin-haltige Arzneimittel zur parenteralen Anwendung)*

## Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

...

**Fallkontroll- und genomweite Assoziationsstudien bei taiwanesischen, japanischen, malaysischen und thailändischen Patienten zeigten ein erhöhtes Risiko für schwere Hautreaktionen (severe cutaneous adverse reactions, SCARs) bei Trägern der CYP2C9\*3-Variante mit verminderter Funktion.**

...

## CYP2C9-Metabolismus

**Phenytoin wird über das Cytochrom-P450-Enzym CYP2C9 verstoffwechselt. Bei Patienten, die Träger der Varianten CYP2C9\*2 oder CYP2C9\*3 mit verminderter Funktion sind (intermediäre oder langsame Metabolisierer von CYP2C9-Substraten), könnte ein Risiko für**

**erhöhte Phenytoin-Konzentrationen im Plasma mit nachfolgender Toxizität bestehen. Bei bekannten Trägern der CYP2C9\*2- oder -\*3-Allele mit verminderter Funktion wird eine engmaschige Überwachung des klinischen Ansprechens empfohlen. Eine Überwachung der Phenytoin-Konzentration im Plasma kann erforderlich sein.**

- Abschnitt 4.5

Die Wechselwirkung sollte wie folgt hinzugefügt werden:

**Die gleichzeitige Verabreichung von Phenytoin und Valproat wurde mit einem erhöhten Risiko einer mit Valproat assoziierten Hyperammonämie in Verbindung gebracht. Patienten, die gleichzeitig mit diesen beiden Arzneimitteln behandelt werden, sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hyperammonämie überwacht werden.**

...

Arzneimittel, deren Serumspiegel und/oder Wirkung durch Phenytoin verringert werden kann

...

**Orale Antikoagulanzen (z. B. Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban, Edoxaban)**

**Lacosamid**

**Ticagrelor**

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ angegeben werden:

**Aplasie der roten Blutkörperchen**

**Packungsbeilage**

Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?

Unterabschnitt: „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie X <einnehmen> <anwenden>,

...

**wenn Sie taiwanesischer, japanischer, malaysischer oder thailändischer Abstammung sind und Untersuchungen ergeben haben, dass Sie Träger der genetischen Variante CYP2C9\*3 sind.**

Unterabschnitt: <Einnahme> <Anwendung> von X zusammen mit anderen Arzneimitteln

<Informieren Sie Ihren <Arzt > <oder> <Apotheker> wenn Sie andere Arzneimittel <einnehmen> <anwenden>, kürzlich andere Arzneimittel <eingegenommen> <angewendet> haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel <einzunehmen> <anzuwenden>.>

...

- Antikoagulanzen, z. B. Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban, Edoxaban

- Lacosamid

- Ticagrelor

Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

...

Verringerung der Anzahl einer bestimmten Art von roten Blutkörperchen (Aplasie der roten Blutkörperchen)

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Vereinbarung**

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im April 2021
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	6. Juni 2021
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	5. August 2021