



Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

Unternehmen/Frau/Herr
Organisationseinheit (optional)
(z. H.) Vorname Nachname
Straße
PLZ Ort

Datum: 08. Juni 2021
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Tel: +43 50555 36258
E-Mail: pv-implementation@basg.gv.at
Unser Zeichen: PHV-14273545-A-210608
Ihr Zeichen:

PHV-issue: Phenytoin

Sehr geehrte Damen und Herren,

Aufgrund eines PSUR Single Assessments (PSUSA) durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich Pharmakovigilanz (PRAC), dessen Ergebnis durch das CMDh bestätigt wurde, kommt es zu der Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Arzneimittel mit dem Wirkstoff Phenytoin.

Bei der Umsetzung in die Produktinformation der betroffenen Arzneispezialitäten beachten Sie auch die CMDh position unter folgendem Link:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/phenytoin-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00002392/202008_de.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/phenytoin-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00002392/202008_en.pdf

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)