

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за фосфенитоин, научните заключения са, както следва:

CYP2C9 варианти

С оглед на наличните данни за повишения риск от тежки кожни нежелани реакции при носители на CYP2C9*3 алел и риска от повишена токсичност при умерени или бавни метаболитатори на CYP2C9 субстрати от литературата, PRAC заключи, че продуктовата информация на продуктите, съдържащи фосфенитоин, трябва да бъде променена съобразно това.

Взаимодействия

Взаимодействията между фенитоин с тенофовир алафенамид и афатиниб се считат за такива с клинична значимост с оглед на техните терапевтични показания (HIV/хепатит В/конкретни видове недребноклетъчен рак на белите дробове). Поради това PRAC се съгласява, че те трябва да бъдат отразени в КХП за фенитоин в таблицата „Лекарства, чиито серумни нива и/или ефекти може да бъдат променени от фенитоин, изброени по вероятен механизъм“. Актуализация на листовката не се счита за необходима, тъй като потенциалът за взаимодействие с лекарства, използвани за лечение на HIV и рак, вече е отразен тук.

Уртикария

С оглед на наличните данни за уртикария от спонтанните съобщения, включително в някои случаи близка времева връзка и отзвучаване при спиране на лекарството, водещата държава членка счита, че причинно-следствена връзка между фосфенитоин и уртикария най-малкото е възможно да съществува. Водещата държава членка заключи, че продуктовата информация за продукти, съдържащи фосфенитоин, трябва да бъде променена съобразно това.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за фосфенитоин CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) фосфенитоин, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи фосфенитоин, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтрият текст е ~~задраскан~~)

CYP2C9 варианти

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Трябва да бъде добавено предупреждение, както следва:

Сериозни кожни нежелани реакции

Ограничените данни предполагат, че HLA-B*1502 може да е рисков фактор за развитието на синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза (SJS/TEN) при пациенти от азиатски произход, приемащи лекарства, свързани със SJS/TEN, включително фенитоин. **При проучвания случай-контрола, пълногеномни корелационни проучвания при пациенти от тайвански, японски, малайски и тайландски произход е идентифициран повишен риск от сериозни кожни нежелани реакции (SCARs) при носители на CYP2C9*3 вариант с понижена функция.**

CYP2C9 метаболизъм

Фенитоин се метаболизира от CYP450 CYP2C9 ензим. Пациентите, които са носители на CYP2C9*2 или CYP2C9*3 вариант с понижена функция (умерени или бавни метаболитори на CYP2C9 субстрати) може да са изложени на риск от повишени плазмени концентрации на фенитоин и последваща токсичност. При пациентите, за които е известно, че са носители на CYP2C9*2 или *3 алели с намалена функция, се препоръчва внимателно проследяване на клиничния отговор и може да е необходимо проследяване на плазмените концентрации на фенитоин.

Листовка

Точка 2.

Предупреждения и предпазни мерки

В общата популация рядко могат да се появят сериозни кожни нежелани реакции по време на лечение с <продукта>; вижте точка 4 за признаците и симптомите на сериозни кожни реакции и какво действие да се предприеме. При хора от китайски или азиатски произход този риск може да е свързан с вариант в гените. Ако сте от **китайски или азиатски** ~~такъв~~-произход и изследванията показват, че носите ~~този~~-генетичния вариант (HLA-B*1502), **или ако сте от тайвански, японски, малайски или тайландски произход и тестовете показват, че носите генетичния вариант CYP2C9*3**, обсъдете това с Вашия лекар, преди да приемете <продукт>.

Взаимодействия

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.5

Лекарства, чиито серумни нива и/или ефекти могат да бъдат променени от фенитоин, изброени по вероятен механизъм:

Лекарство

Механизъм

тенофовир алафенамид

Индукция на Р-гликопротеин

афатиниб

Уртикария

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.8

Следната нежелана реакция трябва да бъде добавена в СОК „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“ с честота „с неизвестна честота“.

Уртикария

Листовка

Точка 4.

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

Копривна треска

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	Март 2021 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	09 май 2021 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	08 юли 2021 г.