

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) fosfenytoinu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Varianty CYP2C9

Na základě dostupných literárních dat popisujících zvýšené riziko závažných kožních nežádoucích účinků u nosičů alely CYP2C9*3 a riziko zvýšené toxicity u středně rychlých nebo pomalých metabolizátorů substrátů CYP2C9 dospěl výbor PRAC k závěru, že informace o přípravku u přípravků obsahujících fosfenytoin mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Interakce

Interakce fenytoinu s tenofovir-afafenamidem a afatinibem jsou s ohledem na jejich terapeutické indikace (HIV / hepatitida B / určité typy nemalobuněčného karcinomu plic) považovány za klinicky významné. Proto výbor PRAC souhlasí s tím, že tyto interakce mají být uvedeny v tabulce „Léčivé přípravky, jejichž hladiny v séru a/nebo účinky mohou být fenytinem pozměněny, uvedené podle pravděpodobného mechanismu“ v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) léčivých přípravků obsahujících fenytoin. Aktualizace příbalové informace (PIL) není považována za nezbytnou, protože potenciál pro interakce s léčivými přípravky používanými k léčbě HIV a nádorových onemocnění je již v PIL zmíněn.

Kopřivka

Vzhledem k dostupným datům ze spontánních hlášení o kopřivce, včetně některých případů s úzkou časovou souvislostí a pozitivní dechallenge, považuje vedoucí členský stát zodpovědný za hodnocení této bezpečnostní zprávy (LMS) kauzální souvislost mezi fosfenytinem a kopřivkou za přinejmenším opodstatněně možnou. LMS dospěl k závěru, že informace o přípravku u přípravků obsahujících fosfenytoin mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se fosfenytoinu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících fosfenytoin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem fosfenytoinu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Varianty CYP2C9

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Má být přidáno toto upozornění:

Závažné kožní nežádoucí účinky

Omezené údaje naznačují, že HLA-B*1502 může být rizikovým faktorem pro rozvoj SJS/TEN u pacientů asijského původu, kteří užívají přípravky spojované se SJS/TEN, včetně fenytoinu.

V celogenomových asociačních studiích případů a kontrol u pacientů tchajwanského, japonského, malajského a thajského původu bylo zjištěno zvýšené riziko závažných kožních nežádoucích účinků u nosičů varianty CYP2C9*3 se sníženou aktivitou.

Metabolismus CYP2C9

Fenytoin je metabolizován enzymem CYP2C9 cytochromu P450. Pacienti, kteří jsou nosiči variant CYP2C9*2 nebo CYP2C9*3 se sníženou aktivitou (středně rychlí nebo pomalí metabolizátoři substrátů CYP2C9), mohou být vystaveni riziku zvýšených plazmatických koncentrací fenytoinu a následné toxicity. U pacientů, kteří jsou známí nosiči alel CYP2C9*2 nebo *3 se sníženou aktivitou, se doporučuje pečlivé monitorování klinické odpovědi a může být nutné monitorování plazmatických koncentrací fenytoinu.

Příbalová informace

Bod 2

Upozornění a opatření

V obecné populaci se během léčby přípravkem <název přípravku> mohou vzácně vyskytovat závažné kožní nežádoucí účinky; známky a příznaky závažných kožních reakcí a opatření, která mají být provedena, jsou uvedeny v bodě 4. U osob čínského nebo asijského původu může toto riziko souviset s variantou genů. Pokud jste čínského nebo asijského ~~takového~~ původu a testy ukázaly, že jste nosičem ~~této~~ genetické varianty (HLA-B*1502), **nebo pokud jste tchajwanského, japonského, malajského či thajského původu a testy ukázaly, že jste nosičem genetické varianty CYP2C9*3,** poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete přípravek <název přípravku> používat.

Interakce

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.5

Léčivé přípravky, jejichž hladiny v séru a/nebo účinky mohou být fenytoinem pozměněny, uvedené podle pravděpodobného mechanismu:

Přípravek

Mechanismus

tenofovir-alafenamid

indukce glykoproteinu P

afatinib

Kopřivka

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.8

Následující nežádoucí účinky mají být přidány do třídy orgánových systémů Poruchy kůže a podkožní tkáně s frekvencí není známo.

Kopřivka

Příbalová informace

Bod 4

Není známo: četnost nelze z dostupných údajů určit

Kopřivka

Příloha III
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v březnu 2021
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	9. května 2021
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	8. července 2021