

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for fosphenytoin er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

CYP2C9-varianter

I lyset af de tilgængelige data fra litteraturen om en øget risiko for alvorlige kutane bivirkninger hos bærere af allel CYP2C9*3 og risiko for øget toksicitet hos personer med intermediaer eller ringe metabolisering af CYP2C9-substrater har PRAC konkluderet, at produktinformationen for produkter, der indeholder fosphenytoin, skal ændres i overensstemmelse hermed.

Interaktioner

Interaktionerne mellem phenytoin med tenofoviralfenamid og afatinib vurderes at være af klinisk signifikans i betragtning af lægemidlernes terapeutiske indikationer (hiv/hepatitis B/bestemte typer af ikke-småcellet lungecancer). Derfor har PRAC besluttet, at interaktionerne skal afspejles i produktresuméet for phenytoin i tabellen 'Lægemidler, der kan få ændret serumkoncentrationer og/eller virkning af phenytoin, samt mulig mekanisme'. Opdatering af indlægssedlen vurderes ikke at være nødvendig, eftersom risikoen for interaktion med lægemidler, der anvendes til behandling af hiv og cancer, allerede er afspejlet deri.

Urticaria

I lyset af de tilgængelige data om urticaria fra spontane indberetninger, herunder tilfælde med tæt tidmæssig sammenhæng og positiv *dechallenge*, har den ledende medlemsstat vurderet, at der som minimum er en rimelig mulighed for en kausal sammenhæng mellem fosphenytoin og urticaria. Den ledende medlemsstat har konkluderet, at produktinformationen for produkter, der indeholder fosphenytoin, skal ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for fosphenytoin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder fosphenytoin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende fosphenytoin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelse tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

CYP2C9-varianter

Produktresumé

- Pkt. 4.4

Der skal tilføjes en advarsel, som følger:

Alvorlige kutane bivirkninger

Begrænset materiale tyder på, at HLA-B*1502 kan være en risikofaktor for at udvikle SJS/TEN hos patienter af asiatisk oprindelse, der anvender medicin, der kan være forbundet med SJS/TEN, herunder phenytoin. **I case-control-studier med genomdækkende associationsundersøgelser hos patienter af taiwansk, japansk, malaysisk og thailandsk oprindelse, er der identificeret en øget risiko for alvorlige kutane bivirkninger hos bærere af CYP2C9*3-varianten med nedsat funktion.**

CYP2C9-metabolisme

Phenytoin metaboliseres via CYP450 CYP2C9-enzymet. Patienter, der er bærere af variant CYP2C9*2 eller CYP2C9*3 med nedsat funktion (patienter med intermediær eller ringe metabolisering af CYP2C9-substrater), kan have risiko for øgede plasmakoncentrationer af phenytoin og deraf følgende toksicitet. Hos patienter, der vides at være bærere af allel CYP2C9*2 eller *3, bør det kliniske respons monitoreres tæt, og det kan være nødvendigt at monitorere plasmakoncentrationen af phenytoin.

Indlægsseddel

Afsnit 2

Advarsler og forsigtighedsregler

Alvorlige hudbivirkninger ved behandling med <Produkt> ses sjældent i den brede befolkning. Symptomer på alvorlige hudreaktioner, og hvordan de skal håndteres, er anført i punkt 4. Hos personer af kinesisk eller asiatisk oprindelse kan denne risiko for hudrelaterede bivirkninger være forbundet med en genvariant. Tal med lægen, før du tager <Produkt>, hvis ~~dette gælder for Dem~~, **du er af kinesisk eller asiatisk oprindelse**, og hvis tidligere prøver viser, at du har ~~denne~~ genvariant (HLA-B*1502), **eller hvis du er af taiwansk, japansk, malaysisk eller thailandsk oprindelse, og tidligere prøver viser, at du har genvariant CYP2C9*3.**

Interaktioner

Produktresumé

- Pkt. 4.5

Lægemidler, der kan få ændret serumkoncentrationer og/eller virkning af phenytoin, samt mulig mekanisme:

Lægemiddelstof

Mekanisme

tenofoviralafenamid

Induktion af P-glykoprotein

afatinib

Urticaria

Produktresumé

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkninger skal tilføjes under systemorganklassen Hud og subkutane væv med hyppigheden Ikke kendt.

Urticaria

Indlægsseddel

Afsnit 4

Ikke kendt: frekvens kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

Nældefeber

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde marts 2021
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	9. maj 2021
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	8. juli 2021