

## **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 Fosphenytoin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

### **CYP2C9-Varianten**

In Anbetracht verfügbarer Daten über ein erhöhtes Risiko für schwere Hautreaktionen bei Trägern des CYP2C9\*3-Allels und ein Risiko für eine erhöhte Toxizität bei intermediären oder langsamen Metabolisierern von CYP2C9-Substraten aus der Literatur kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Fosphenytoin enthalten, entsprechend angepasst werden sollte.

### **Wechselwirkungen**

Die Wechselwirkungen von Phenytoin mit Tenofoviralfenamid und Afatinib werden in Anbetracht ihrer Anwendungsgebiete (HIV/Hepatitis B/bestimmte Arten von nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom) als klinisch signifikant eingestuft. Der PRAC kam somit zu dem Schluss, dass sie in der Fachinformation für Phenytoin in der Tabelle „Substanzen, deren Serumspiegel und/oder Wirkung durch Phenytoin verändert werden können, nach wahrscheinlichem Mechanismus“ aufgeführt werden sollten. Eine Aktualisierung der Packungsbeilage wird nicht als notwendig erachtet, da die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln zur Behandlung von HIV und Krebserkrankungen dort bereits aufgeführt ist.

### **Urtikaria**

In Anbetracht verfügbarer Daten zu Urtikaria aus Spontanberichten, einschließlich einiger Fälle mit engem zeitlichen Zusammenhang, und einer positiven Dechallenge, hält der federführende Mitgliedsstaat einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Fosphenytoin und Urtikaria zumindest für möglich. Der federführende Mitgliedsstaat zog den Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Fosphenytoin enthalten, entsprechend angepasst werden sollte.

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 Fosphenytoin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Fosphenytoin enthält/enthalten, 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 Fosphenytoin 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~~)

### CYP2C9-Varianten

#### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Der folgende Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

#### Schwere Hautreaktionen

Begrenzte Evidenz weist darauf hin, dass HLA-B\*1502 ein Risikofaktor für die Entwicklung von SJS/TEN bei Patienten asiatischer Abstammung sein könnte, die Arzneimittel einnehmen, die mit SJS/TEN in Verbindung gebracht werden, einschließlich Phenytoin. **In genomweiten Fallkontroll-Assoziationsstudien bei taiwanesischen, japanischen, malaysischen und thailändischen Patienten wurde ein erhöhtes Risiko für schwere Hautreaktionen (SCAR - severe cutaneous adverse reactions) bei Trägern der CYP2C9\*3-Variante mit verminderter Funktion festgestellt.**

#### CYP2C9-Metabolismus

**Phenytoin wird über das CYP450/CYP2C9-Enzym metabolisiert. Bei Patienten, die Träger der CYP2C9\*2- oder CYP2C9\*3-Varianten mit verminderter Funktion sind (intermediäre oder langsame Metabolisierer von CYP2C9-Substraten), könnte ein Risiko für erhöhte Phenytoin-Konzentrationen im Plasma und eine nachfolgende Toxizität bestehen. Bei Patienten, die bekannte Träger der CYP2C9\*2- oder \*3-Allele mit verminderter Funktion sind, wird zu einer engmaschigen Überwachung des klinischen Ansprechens geraten, und eine Überwachung der Phenytoin-Konzentrationen im Plasma kann erforderlich sein.**

#### **Packungsbeilage**

##### Abschnitt 2

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

In seltenen Fällen können bei der Behandlung mit <Arzneimittel> in der Allgemeinbevölkerung schwere Nebenwirkungen der Haut auftreten. Weitere Angaben zu Krankheitszeichen und Symptomen schwerer Hautreaktionen und welche Maßnahmen zu ergreifen sind, finden sich in Abschnitt 4. Bei Personen chinesischer oder asiatischer Abstammung könnte dieses Risiko mit einer Gen-Variante zusammenhängen. Wenn Sie ~~solcher~~ **chinesischer oder asiatischer** Abstammung sind und Untersuchungen ergeben haben, dass Sie ~~die~~ **diese** genetische Variante (HLA-B\*1502) **haben, oder wenn Sie taiwanesischer, japanischer, malaysischer und thailändischer Abstammung sind und Untersuchungen ergeben haben, dass Sie die genetische Variante CYP2C9\*3 haben**, besprechen Sie dies bitte mit Ihrem Arzt, bevor Sie <Arzneimittel> anwenden.

## Wechselwirkungen

### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

- Abschnitt 4.5

Substanzen, deren Serumspiegel und/oder Wirkung durch Phenytoin verändert werden können, nach wahrscheinlichem Mechanismus:

Arzneimittel

Mechanismus

### Tenofoviralfenamid

### Induktion von P-Glykoprotein

### Afatinib

## Urtikaria

### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ angegeben werden.

## Urtikaria

### **Packungsbeilage**

Abschnitt 4

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

## Quaddeln

### **Anhang III**

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

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

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im März 2021
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	09. Mai 2021
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	08. Juli 2021