

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη φωσφαινυτοΐνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Παραλλαγές του CYP2C9

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με έναν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε φορείς του αλληλόμορφου CYP2C9*3 και τον κίνδυνο αυξημένης τοξικότητας σε άτομα με μέσο ή πτωχό μεταβολισμό των υποστρωμάτων του ενζύμου CYP2C9 από τη βιβλιογραφία, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν φωσφαινυτοΐνη θα πρέπει να τροποποιηθούν αντίστοιχα.

Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαινυτοΐνης με tenofovir alafenamide και afatinib θεωρούνται κλινικά σημαντικές, με βάση τις θεραπευτικές ενδείξεις τους (HIV/Ηπατίτιδα Β/συγκεκριμένοι τύποι μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα). Συνεπώς, η PRAC συμφώνησε ότι θα πρέπει να αναφέρονται στην ΠΧΠ για τη φαινυτοΐνη, στον πίνακα «Φάρμακα των οποίων τα επίπεδα στον ορό ή/και οι επιδράσεις ενδέχεται να μεταβληθούν από τη φαινυτοΐνη, αναφερόμενα ανά πιθανό μηχανισμό». Η επικαιροποίηση του ΦΟΧ δεν θεωρείται απαραίτητη, καθώς το ενδεχόμενο αλληλεπίδρασης με φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του HIV και του καρκίνου αναφέρεται ήδη σε αυτό.

Κνίδωση

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα για την κνίδωση από αυθόρμητες αναφορές που περιλαμβάνουν, σε ορισμένες περιπτώσεις, στενή χρονική σχέση και μια θετική δοκιμασία διακοπής της θεραπείας, το κύριο κράτος μέλος θεωρεί ότι η ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης ανάμεσα στη φωσφαινυτοΐνη και στην κνίδωση αποτελεί τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα. Το κύριο κράτος μέλος κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν φωσφαινυτοΐνη θα πρέπει να τροποποιηθούν αντίστοιχα.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη φωσφαινυτοΐνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) φωσφαινυτοΐνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φωσφαινυτοΐνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα II

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγράμμιση)

Παραλλαγές του CYP2C9

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Θα πρέπει να προστεθεί μια προειδοποίηση ως εξής:

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Περιορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το HLA-B*1502 μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση SJS/TEN σε ασθενείς ασιατικής καταγωγής που λαμβάνουν φάρμακα που συνδέονται με SJS/TEN, συμπεριλαμβανομένης της φαινοτοΐνης. Μελέτες συσχέτισης περιπτώσεων-μαρτύρων σε επίπεδο πλήρους γονιδιώματος σε ασθενείς από την Ταϊβάν, την Ιαπωνία, τη Μαλαισία και την Ταϊλάνδη έχουν αναγνωρίσει αυξημένο κίνδυνο SCAR σε φορείς της παραλλαγής του CYP2C9*3 μειωμένης λειτουργίας.

Μεταβολισμός του CYP2C9

Η φαινοτοΐνη μεταβολίζεται από το ένζυμο CYP450 CYP2C9. Οι ασθενείς που είναι φορείς παραλλαγών CYP2C9*2 ή CYP2C9*3 μειωμένης λειτουργίας (άτομα με μέσο ή πτωχό μεταβολισμό των υποστρωμάτων του CYP2C9) μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο αυξημένων συγκεντρώσεων φαινοτοΐνης στο πλάσμα και επακόλουθης τοξικότητας. Σε ασθενείς οι οποίοι είναι γνωστό ότι είναι φορείς αλληλόμορφων CYP2C9*2 ή *3 μειωμένης λειτουργίας, συνιστάται η στενή παρακολούθηση της κλινικής ανταπόκρισης, ενώ μπορεί να απαιτείται παρακολούθηση των συγκεντρώσεων φαινοτοΐνης στο πλάσμα.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

Παράγραφος 2

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Στο γενικό πληθυσμό, μπορεί να παρουσιαστούν σπάνια σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το <Προϊόν>. Για σημεία και συμπτώματα σοβαρών δερματικών αντιδράσεων και τις ενέργειες που πρέπει να πραγματοποιηθούν ανατρέξτε στην ενότητα 4. Σε άτομα κινέζικης ή ασιατικής καταγωγής, αυτός ο κίνδυνος μπορεί να σχετίζεται με μια παραλλαγή των γονιδίων. Εάν έχετε κινεζική ή ασιατική τέτοια-καταγωγή και οι εξετάσεις έχει καταδείξει ότι η εσπ ή η γενετική παραλλαγή (HLA-B*1502) ή εάν έχετε καταγωγή από την Ταϊβάν, την Ιαπωνία, τη Μαλαισία ή την Ταϊλάνδη και οι εξετάσεις έχει καταδείξει ότι είστε φορέας της γενετικής παραλλαγής CYP2C9*3, συζητήστε το αυτό με τον γιατρό σας πριν πάρετε το <Προϊόν>.

Αλληλεπιδράσεις

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.5

Φάρμακα των οποίων τα επίπεδα στον ορό ή/και οι επιδράσεις ενδέχεται να μεταβληθούν από τη φαινυτοΐνη, αναφερόμενα ανά πιθανό μηχανισμό:

Φάρμακο

Μηχανισμός

tenofovir alafenamide

Επαγωγή της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης

afatinib

Κνίδωση

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.8

Η παρακάτω ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να προστεθεί στη στήλη κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού, με συχνότητα «μη γνωστές».

Κνίδωση

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 4

Μη γνωστές: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

Κνίδωση

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Μάρτιος 2021
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	09 Μαΐου 2021
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	08 Ιουλίου 2021