

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet fosfenütoiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

CYP2C9 variandid

Arvestades kirjanduses saadaolevaid andmeid raskete nahakõrvaltoimete tekkeriski suurenemise kohta CYP2C9*3 alleeli kandjatel ja toksilisuse riski suurenemise kohta CYP2C9 substraate mõõduka kiirusega või aeglaselt metaboliseerijatel, järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et fosfenütoiini sisaldavate ravimite ravimiteabesse tuleb teha vastavad muudatused.

Koostoimed

Arvestades tenofoviiralafenamiidi ja afatiniibi ravinäidustusi (HIV / B-hepatiit / teatud tüüpi mitteväikerakk-kopsuvähk), peetakse nende koostoimeid fosfenütoiiniga kliiniliselt oluliseks. Seetõttu leppis ravimiohutuse riskihindamise komitee kokku, et need koostoimed tuleb lisada fenütoiini sisaldavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõtte tabelisse „Ravimid, mille sisaldust seerumis ja/või toimeid võib fenütoiin muuta (loetletud tõenäolise mehhanismi järgi)“. Pakendi infolehe täiendamist ei peeta vajalikuks, sest koostoime võimalus HIV-i ja vähi ravis kasutatavate ravimitega on sinna juba lisatud.

Urtikaaria

Arvestades spontaansetest teadetest saadaolevaid andmeid urtikaaria kohta, sh mõnel juhul ka lähedast ajalist seost, ja kõrvaltoimete taandumist pärast annuse vähendamist või ravi lõpetamist, peab juhtliikmesriik fosfenütoiini ja urtikaaria vahelist põhjuslikku seost vähemalt põhjendatult võimalikuks. Juhtliikmesriik järeldas, et fosfenütoiini sisaldavate ravimite ravimiteabesse tuleb teha vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Fosfenütoiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et fosfenütoiini sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele fosfenütoiini sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

CYP2C9 variandid

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

Tuleb lisada järgmine hoiatus.

Rasked nahaga kõrvaltoimed

Piiratud tõendusmaterjali kohaselt võib HLA-B*1502 olla Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS) / toksilise epidermise nekrolüüsi (TEN) riskitegur Aasia päritolu patsientidel, kes võtavad SJS-i/TEN-i tekkega seostatavaid ravimeid, sh fosfenütoini. **Juhtkontrolliga ülegenoomsetes seose uuringutes Taiwani, Jaapani, Malaisia ja Tai päritoluga patsientidel on tuvastatud raskete nahaga kõrvaltoimete tekkeriski suurenemine halvenenud funktsiooniga CYP2C9*3 variandi kandjatel.**

CYP2C9 vahendatud metabolism

Fenütoin metaboliseeritakse ensüümi CYP450 CYP2C9 vahendusel. Vähenenud funktsiooniga CYP2C9*2 või CYP2C9*3 variantide kandjatel (CYP2C9 substraate mõõduka kiirusega või aeglaselt metaboliseerijatel) võib olla risk fenütoini kontsentratsiooni suurenemiseks plasmas ja selle tagajärjel tekkivaks toksilisuseks. Patsientidel, kes on teadaolevalt vähenenud funktsiooniga CYP2C9*2 või *3 alleelide kandjad, soovitatakse hoolikalt jälgida kliinilist ravivastust ja vajalik võib olla fenütoini kontsentratsiooni jälgimine plasmas.

Pakendi infoleht

Lõik 2

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Üldises patsientide populatsioonis võib <ravimi nimi> ravimisel harva esineda raskeid nahaga seotud kõrvaltoimeid. Raskete nahaga seotud reaktsioonide nähud ja sümptomid ning nende korral toimimine vt lõik 4. Hiina või Aasia päritolu inimestel võib see risk olla seotud geenivariandiga. Kui te olete **Hiina või Aasia** ~~sellist~~ päritolu ja analüüsid on näidanud, et olete selle geenivariandi (HLA-B*1502) kandja, **või kui olete Taiwani, Jaapani, Malaisia või Tai päritolu ja analüüsid on näidanud, et olete geenivariandi CYP2C9*3 kandja**, pidage enne <ravimi nimi> võtmist nõu oma arstiga.

Koostoimed

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.5

Ravimid, mille sisaldust seerumis ja/või toimeid võib fenütoiin muuta (loetletud tõenäolise mehhanismi järgi)

Ravim

Mehhanism

Tenofoviiralafenamiid

P-glükoproteiini indutseerimine

Afatiniib

Urtikaaria

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.8

Organsüsteemi klassi „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“ tuleb lisada järgmised teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed.

Urtikaaria

Pakendi infoleht

Lõik 4

Teadmata: esinemissagedust saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Nõgestõbi

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek märtsis 2021
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	9. mai 2021
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	8. juuli 2021