

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt fosfenytoiinia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

CYP2C9-variantit

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoo CYP2C9*3-alleelin kantajilla olevaa ihon vaikeasteisten haittavaikutusten lisääntyntä riskiä ja CYP2C9:n substraattien kohtalaisilla tai hitailla metaboloijilla toksisuuden lisääntyntä riskiä koskevien kirjallisuudesta saatujen tietojen perusteella, että fosfenytoiinia sisältävien valmisteiden valmistetiedot pitää päivittää vastaavasti.

Yhteisvaikutukset

Fenytoiinin sekä tenofoviirialafenamidin ja afatinibin välisillä yhteisvaikutuksilla katsotaan olevan kliinistä merkitystä, kun otetaan huomioon niiden käyttöaiheet (HIV/B-hepatiitti/tietyt ei-pienisoluiset keuhkosityöpätyypit). Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea on siksi yhtä mieltä siitä, että nämä pitää mainita fenytoiinin valmisteyhteenvedon taulukossa ”Luettelo lääkeaineista, joiden pitoisuuksia seerumissa ja/tai vaikutuksia fenytoiini voi muuttaa, sekä todennäköinen mekanismi”.

Pakkausselosteen päivittämistä ei katsota tarpeelliseksi, koska siinä jo mainitaan mahdollinen yhteisvaikutus HIV- ja syöpälääkkeiden kanssa.

Urtikaria

Johtava jäsenvaltio katsoo spontaaniraporteista saatujen urtikariaa koskevien tietojen perusteella sekä joissakin tapauksissa olleen läheisen ajallisen yhteyden ja oireiden häviämisen altistuksen loputtua perusteella, että syy-yhteys fosfenytoiinin ja urtikarian välillä on vähintään kohtalaisen mahdollinen. Johtava jäsenvaltio päätteli, että fosfenytoiinia sisältävien valmisteiden valmistetiedot pitää päivittää vastaavasti.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Fosfenytoiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että fosfenytoiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin fosfenytoiinia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/ myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleiviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

CYP2C9-variantit

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4

Seuraava varoitus pitää lisätä:

Vakavat ihon haittavaikutukset

Vähäinen näyttö viittaa siihen, että HLA-B*1502-alleeli voi olla riskitekijä Stevens-Johnsonin oireyhtymän/toksisen epidermaalisen nekrolyysin kehittymiselle aasialaista syntyperää oleville potilaille, jotka käyttävät näihin haittavaikutuksiin liitettyjä lääkkeitä, myös fenytoiinia. **Tapaus-verrokkiasetelmalla tehdyissä genominlaajuisissa yhteystutkimuksissa taiwanilaisilla, japanilaisilla, malesialaisilla ja thaimaalaisilla potilailla on tunnistettu vakavien ihon haittavaikutusten lisääntynyt riski, jos potilas on heikentyneeseen toimintaan liittyvän CYP2C9*3:n variantin kantaja.**

CYP2C9-metabolia

Fenytoiini metaboloituu CYP450 CYP2C9 -entsyymin välityksellä. Potilailla, jotka ovat heikentyneeseen toimintaan liittyvien CYP2C9*2:n tai CYP2C9*3:n varianttien kantajia (kohtalaisia tai heikkoja CYP2C9:n substraattien metaboloijia), saattaa olla suurentuneiden plasman fenytoiinipitoisuuksien ja siitä aiheutuvan toksisuuden riski. Jos potilaan tiedetään olevan heikentyneeseen toimintaan liittyvien CYP2C9*2:n tai *3:n alleelien kantaja, kliinistä vastetta kehoitetaan seuraamaan ja plasman fenytoiinipitoisuuden seuranta voi olla tarpeen.

Pakkausseloste

Kohta 2

Varoitukset ja varotoimet

<Valmiste>-hoidon aikana voi yleisväestössä joissakin harvinaisissa tapauksissa ilmetä vakavia ihoon liittyviä haittavaikutuksia. Kohdassa 4 on kerrottu näiden vakavien ihoreaktioiden merkit ja oireet, sekä toimenpiteet, joihin on ryhdyttävä niiden ilmaantuessa. Alkuperältään kiinalaisilla tai aasialaisilla henkilöillä tämä riski voi olla yhteydessä geenimuunnokseen. Jos siis olet **kiinalaista tai aasialaista alkuperää** ja sinulla on todettu tämä-geenimuunnos (HLA-B*1502) **tai jos olet taiwanilaista, japanilaista, malesialaista tai thaimaalasta alkuperää ja testi on osoittanut sinun olevan CYP2C9*3-geenivariantin kantaja**, keskustele lääkärin kanssa, ennen kuin käytät <Valmiste>-valmistetta.

Yhteisvaikutukset

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.5

Luettelo lääkeaineista, joiden pitoisuuksia seerumissa ja/tai vaikutuksia fenytoiini voi muuttaa, sekä todennäköinen mekanismi:

Lääkeaine

Mekanismi

tenofoviirialafenamidi

P-glykoproteiinin induktio

afatinibi

Urtikaria

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.8

Seuraava haittavaikutus pitää lisätä elinjärjestelmään Iho ja ihonalainen kudos esiintyvyyden tuntematon kohdalle.

Urtikaria

Pakkausseloste

Kohta 4

Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

Nokkosihottuma

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	Maaliskuu 2021 CMDh:n kokous
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	9. toukokuuta 2021
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	8. heinäkuuta 2021