

## **Annexe I**

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant la fosphénytoïne, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

### **Variants du CYP2C9**

Compte tenu des données disponibles issues de la littérature sur un risque accru d'effets indésirables cutanés sévères chez les porteurs de l'allèle CYP2C9\*3 et du risque de toxicité accrue chez les métaboliseurs intermédiaires ou lents des substrats du CYP2C9, le PRAC a conclu que les informations sur le produit des produits contenant de la fosphénytoïne devaient être modifiées en conséquence.

### **Interactions**

Les interactions entre la phénytoïne avec ténofovir alafénamide et l'afatinib sont considérées comme ayant une importance clinique, compte tenu de leurs indications thérapeutiques (VIH/hépatite B/certains types de cancer du poumon non à petites cellules). Par conséquent, le PRAC a convenu qu'elles devaient être prises en compte dans le RCP de la phénytoïne dans le tableau « Médicaments dont les taux sériques et/ou les effets peuvent être modifiés par la phénytoïne, classés par mécanisme probable ». Il n'a pas été jugé nécessaire de mettre à jour la notice car le potentiel d'interaction avec les médicaments utilisés pour traiter le VIH et le cancer y est déjà pris en compte.

### **Urticaire**

Compte tenu des données disponibles sur l'urticaire provenant de rapports spontanés comprenant, dans certains cas, une relation temporelle étroite et un dé-challenge positif, l'État membre chef de file considère qu'un lien de causalité entre la fosphénytoïne et l'urticaire constitue au moins une possibilité raisonnable. L'État membre chef de file a conclu que les informations sur le produit des produits contenant de la fosphénytoïne devaient être modifiées en conséquence.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

## **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la fosphénytoïne, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de la fosphénytoïne demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de la fosphénytoïne sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et les demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

## **Annexe II**

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

**Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit** (le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est barré)

### Variants du CYP2C9

#### Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Un avertissement doit être ajouté comme suit :

#### Effets indésirables cutanés graves

Des données limitées suggèrent que l'allèle HLA-B\*1502 peut être un facteur de risque pour le développement de SSJ/NET chez les patients de descendance asiatique qui prennent des médicaments associés au SSJ/NET, y compris la phénytoïne. **Des études cas-témoins et d'association pangénomique menées auprès de patients taiwanais, japonais, malaisiens et thaïlandais ont mis en évidence un risque accru d'évènements indésirables cutanés graves (EICG) chez les porteurs du variant du CYP2C9\*3 à activité enzymatique diminuée.**

#### Métabolisme du CYP2C9

**La phénytoïne est métabolisée par l'enzyme CYP2C9 du CYP450. Les patients porteurs des variants CYP2C9\*2 ou CYP2C9\*3 à activité enzymatique diminuée (métaboliseurs intermédiaires ou lents des substrats du CYP2C9) peuvent présenter un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne et de toxicité ultérieure. Chez les patients connus pour être porteurs des allèles CYP2C9\*2 ou \*3 à activité enzymatique diminuée, une surveillance étroite de la réponse clinique est conseillée et une surveillance des concentrations plasmatiques de phénytoïne peut être nécessaire.**

#### Notice

Rubrique 2

#### Avertissements et précautions

Dans la population générale, des effets indésirables cutanés graves peuvent rarement se produire pendant le traitement par <Produit> : pour connaître les signes et symptômes de réactions cutanées graves et la procédure à suivre, voir rubrique 4. Chez les personnes d'origine chinoise ou asiatique, ce risque peut être associé à un variant génétique. Si vous êtes **d'origine chinoise ou asiatique** ~~de ces origines~~ et que des tests ont montré que vous êtes porteur ~~du~~ **variant génétique (HLA-B\*1502), ou si vous êtes d'origine taiwanaise, japonaise, malaisienne ou thaïlandaise et que des tests ont montré que vous êtes porteur du variant génétique CYP2C9\*3,** parlez-en avec votre médecin avant de prendre <Produit>.

## **Interactions**

### **Résumé des caractéristiques du produit**

- Rubrique 4.5

Médicaments dont les taux sériques et/ou les effets peuvent être modifiés par la phénytoïne, classés par mécanisme probable :

Médicament

Mécanisme

**ténofovir alafénamide**

**Induction de la glycoprotéine P**

**afatinib**

## **Urticaire**

### **Résumé des caractéristiques du produit**

- Rubrique 4.8

L'effet indésirable suivant doit être ajouté dans la classe de systèmes d'organes « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » à une fréquence indéterminée.

## **Urticaire**

### **Notice**

Rubrique 4

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

## **Urticaire**

### **Annexe III**

#### **Calendrier de mise en œuvre de cet avis**

### Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de mars 2021
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	9 mai 2021
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	8 juillet 2021