

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za fosfenitoin, znanstveni zaključci su sljedeći:

Varijante CYP2C9

S obzirom na dostupne podatke o povećanom riziku od teških kožnih nuspojava u nositelja alela CYP2C9*3 i riziku od povećane toksičnosti u intermedijarnih ili sporih metabolizatora supstrata za CYP2C9 dobivene iz literature, PRAC je zaključio da je shodno tome potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže fosfenitoin.

Interakcije

Smatra se da su interakcije između fenitoina u kombinaciji s tenofoviralfenamidom i afatiniba klinički značajne s obzirom na njihove terapijske indikacije (HIV/hepatitis B/određene vrste raka pluća nemalih stanica). Stoga se PRAC složio da se iste trebaju navesti u sažetku opisa svojstava lijeka za fenitoin u tablici „Lijekovi čije se razine u serumu i/ili učinci mogu izmijeniti primjenom fenitoina svrstani prema vjerojatnom mehanizmu“. Ažuriranje upute o lijeku ne smatra se nužnim jer je tamo već naveden potencijal interakcije s lijekovima koji se koriste za liječenje HIV-a i raka.

Urtikarija

S obzirom na dostupne podatke o urtikariji dobivene putem spontanog prijavljivanja nuspojava uključujući, u nekim slučajevima, blisku vremensku povezanost i pozitivan *dechallenge*, vodeća država članica smatra da je uzročni odnos između fosfenitoina i urtikarije barem opravdana mogućnost. Vodeća država članica je zaključila da je shodno tome potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže fosfenitoin.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za fosfenitoin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) fosfenitoin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže fosfenitoin trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Varijante CYP2C9

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Potrebno je uvrstiti sljedeće upozorenje:

Ozbiljne kožne nuspojave

Ograničeni dokazi ukazuju na to da HLA-B*1502 može predstavljati čimbenik rizika za razvoj Stevens-Johnsonovog sindroma ili toksične epidermalne nekrolize u bolesnika azijskog porijekla koji uzimaju lijekove povezane sa Stevens-Johnsonovim sindromom ili toksičnom epidermalnom nekrolizom, uključujući fenitoin. Cjelogenomska ispitivanja povezanosti sa slučajevima i kontrolama na bolesnicima iz Tajvana, Japana, Malezije i Tajlanda utvrdila su postojanje povećanog rizika od teških kožnih nuspojava u nositelja varijante CYP2C9*3 smanjene funkcije.

Metabolizam CYP2C9

Fenitoin se metabolizira putem enzima CYP450 CYP2C9. Bolesnici koji su nositelji varijanti CYP2C9*2 ili CYP2C9*3 smanjene funkcije (intermedijarni ili spori metabolizatori supstrata za CYP2C9) mogu biti izloženi riziku od povećanih koncentracija fenitoina u plazmi i naknadne toksičnosti. U bolesnika za koje je poznato da su nositelji alela CYP2C9*2 ili *3 smanjene funkcije preporučuje se pomno praćenje kliničkog odgovora te može biti potrebno praćenje koncentracija fenitoina u plazmi.

Uputa o lijeku

Dio 2

Upozorenja i mjere opreza

U općoj populaciji se ozbiljne kožne nuspojave rijetko mogu pojaviti tijekom liječenja <lijekom>; za informacije o znakovima i simptomima ozbiljnih kožnih reakcija i što treba poduzeti u vezi njih pogledajte dio 4. U ljudi kineskog ili azijskog porijekla taj rizik može biti povezan s varijantom u genima. Ako ste kineskog ili azijskog ~~teg~~-porijekla i testovi su pokazali da ste nositelj ~~tegenetske~~ varijante (HLA-B*1502) ili ako ste tajvanskog, japanskog, malezijskog ili tajlandskog porijekla i testovi su pokazali da ste nositelj genetske varijante CYP2C9*3, razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego uzmete <lijek>.

Interakcije

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.5

Lijekovi čije se razine u serumu i/ili učinci mogu izmijeniti primjenom fenitoina svrstani prema vjerojatnom mehanizmu:

Lijek

Mehanizam

tenofoviralfenamid

indukcija P-glikoproteina

afatinib

Urtikarija

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.8

Sljedeću nuspojavu treba uvrstiti unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji kože i potkožnog tkiva“ s učestalošću „nepoznato“.

Urtikarija

Uputa o lijeku

Dio 4

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

Koprivnjača

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u ožujku 2021.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	9. svibnja 2021.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	8. srpnja 2021.