

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a foszfenitoinra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

CYP2C9-variánsok

A súlyos bőrreakcióknak a CYP2C9*3 allél hordozóiban megfigyelhető fokozott kockázatával, és a CYP2C9 szubsztrátjait közepesen vagy gyengén metabolizálóknak megfigyelhető fokozott toxicitási kockázattal kapcsolatos irodalmi adatok tükrében a PRAC arra a megállapításra jutott, hogy a foszfenitoin hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Kölcsönhatások

A fenitoin, valamint a tenofovir-alafenamid és afatinib közötti kölcsönhatások klinikailag jelentősnek tekintendők, tekintettel a terápiás javallataikra (HIV/hepatitis B/egyes nem kissejtes tüdőráktípusok). Ezért a PRAC egyetért azzal, hogy ezeket fel kell tüntetni a fenitoin alkalmazási előírásában az „Azok a gyógyszerek, amelyek szérumszintjét és/vagy hatását a fenitoin befolyásolhatja a valószínű hatásmechanizmus szerinti felsorolásban” című táblázatban. A beteg tájékoztató frissítése nem szükséges, mert kitér a HIV, illetve a daganatos betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek, valamint a fenitoin kölcsönhatásának lehetőségére.

Urticaria

Az urticariára vonatkozó, spontán jelentésekből – amelyek között néhány közeli időbeli összefüggésről és pozitív dechallenge-ről beszámoló eset is volt – származó adatok alapján a vezető tagállam úgy ítéli meg, hogy az ok-okozati összefüggés fennállása legalábbis észszerű lehetőség a foszfenitoin és az urticaria között. A vezető tagállam arra a megállapításra jutott, hogy a foszfenitoin hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A foszfenitoinra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a foszfenitoin hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, foszfenitoint tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

CYP2C9-variánsok

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

A figyelmeztetést az alábbiak szerint kell módosítani:

Súlyos bőrreakciók

Korlátozott evidencia azt mutatja, hogy az SJS/TEN-nel összefüggésbe hozható gyógyszereket, így fenitoin szedő ázsiai származású betegeknél az SJS/TEN kialakulásának egyik lehetséges rizikófaktora a HLA-B*1502. Tajvani, japán, maláj és thai betegek körében végzett eset-kontroll vizsgálatok és teljesgenom-asszociációs vizsgálatok a SCAR-ok fokozott kockázatát állapították meg a csökkent funkciójú CYP2C9*3 allél hordozóinál.

CYP2C9-metabolizmus

A fenitoin metabolizmusáért a CYP450 CYP2C9 enzim felelős. A csökkent funkciójú CYP2C9*2 vagy CYP2C9*3 allélt hordozók (a CYP2C9 szubsztrátjait közepesen vagy gyengén metabolizálók) körében fokozott lehet a kockázata a fenitoin megnövekedett plazmakoncentrációjának, és így toxicitásnak is. A csökkent funkciójú CYP2C9*2 vagy CYP2C9*3 allélt hordozók esetében javasolt a terápiás válasz szoros nyomonkövetése, és szükség lehet a plazma fenitoin-koncentrációjának monitorozására.

Betegtájékoztató

2. pont

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Súlyos börmellékhatások ritkán előfordulhatnak a <Termék neve> alkalmazásával végzett kezelés során az általános populációban. A súlyos bőrreakciók jelei és tünetei, valamint a súlyos bőrreakciók előfordulása esetén szükséges teendők a 4. pontban olvashatók. Kínai, illetve ázsiai származású betegek esetében ez a kockázat összefüggésben állhat egy génvariánssal. Amennyiben ön kínai vagy ázsiai ~~ilyen~~ származású, és genetikai vizsgálatok alapján ön ~~ennek~~ a (HLA-B*1502)-variánsnak a hordozója, illetve amennyiben ön tajvani, japán, maláj vagy thai származású, és a genetikai vizsgálatok alapján ön a CYP2C9*3 allél hordozója, tájékoztassa kezelőorvosát a <Termék neve> alkalmazása előtt.

Kölcsönhatások

Alkalmazási előírás

- 4.5 pont

Azok a gyógyszerek, amelyeknek a szérumszintjét és/vagy hatását a fenitoin befolyásolhatja a valószínű hatásmechanizmus szerinti felsorolásban:

Hatóanyag

Hatásmechanizmus

tenofovir-alafenamid

P-glikoprotein-indukció

afatinib

Urticaria

Alkalmazási előírás

- 4.5 pont

Az alábbi mellékhatást kell hozzáadni a szervrendszerenkénti csoportosítás „A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei” kategóriájához nem ismert gyakorisággal.

Urticaria

Betegtájékoztató

4. pont

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

Csalánkiütés

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2021. márciusi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2021. május 9.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2021. július 8.