

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir fosfenýtóin eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

CYP2C9 afbrigði

Í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga um aukna hættu á alvarlegum aukaverkunum í húð hjá þeim sem eru með CYP2C9*3 samsætu og hættu á aukinni eiturverkun hjá þeim sem eru með miðlungs eða hæg umbrot CYP2C9 hvarfefna samkvæmt útgefnum heimildum, er það niðurstaða PRAC að lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda fosfenýtóin skuli breytt í samræmi við það.

Milliverkanir

Milliverkanir á milli fenýtóins og tenófóvír alafenamíðs og afatiníbs eru taldar klínískt mikilvægar í ljósi ábendinga þessara lyfja (HIV/lifrabólga B/ tiltekna gerðir lungnakrabbameins sem er ekki af smáfrumgerð). Því hefur PRAC samþykkt að það skuli koma fram í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir fenýtóin í töflunni „Lyf sem fenýtóin getur breytt þéttni hjá í sermi og/eða verkun þeirra og hugsanlegur verkunarháttur“. Ekki er talin þörf á að breyta fylgiseðlinum þar sem hugsanlegri milliverkun við lyf sem notuð eru við meðferð HIV og krabbameins er þegar lýst í honum.

Ofsakláði

Í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga um ofsakláða úr aukaverkanatilkynningum, m.a. í sumum tilvikum nán títatengsl og að aukaverkunin hætti þegar notkun lyfsins var hætt, telur aðildarríkið sem sér um mat á gögnum um öryggi og verkun að orsakasamhengi á milli fosfenýtóins og ofsakláða sé a.m.k. vel hugsanlegt. Niðurstaða aðildarríkisins sem sér um matið er að lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda fosfenýtóin skuli breytt í samræmi við það.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir fosfenýtóin telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda fosfenýtóin, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda fosfenýtóin og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

CYP2C9 afbrigði

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.4

Bæta skal við varnaðarorðum sem hér segir:

Alvarlegar aukaverkanir í húð

Takmörkuð gögn benda til að HLA-B*1502 geti verið áhættuþáttur fyrir myndun Stevens-Johnsons heilkennis/eitrunardreploss húðþekju hjá sjúklingum af asískum uppruna sem taka lyf sem tengjast myndun Stevens-Johnsons heilkennis, þar með talið fenýtóín. **Tilfella-viðmiðarannsóknir, með tengslagreiningu á öllu erfðamenginu (GWAS) hjá sjúklingum af taívönskum, japönskum, malasískum og tailenskum uppruna hafa sýnt aukna hættu á alvarlegum aukaverkunum í húð hjá þeim sem eru með CYP2C9*3 afbrigði með minnkaða virkni.**

CYP2C9 umbrot

Fenýtóín umbrotnar fyrir tilstilli CYP450 CYP2C9 ensíms. Sjúklingar sem eru með CYP2C9*2 eða CYP2C9*3 afbrigði með minnkaða virkni (með miðlungs eða hæg umbrot CYP2C9 hvarfefna) geta verið í hættu á aukinni plasmabéttni fenýtóíns og eiturverkun í framhaldi af því. Hjá sjúklingum sem vitað er að eru með minnkaða virkni CYP2C9*2 eða *3 samsæta er ráðlagt að hafa náíð eftirlit með klínískri svörun og þörf getur verið á því að fylgst sé með plasmabéttni fenýtóíns.

Fylgiseðill

Kafli 2

Varnaðarorð og varúðarreglur

Í heildarþýðinu hafa alvarlegar aukaverkanir í húð í sjaldgæfum tilfellum komið fram meðan á meðferð með <Heiti lyfs> stendur. Upplýsingar um einkenni alvarlegra húðviðbragða og viðbrögð sem grípa á til eru í kafla 4. Hjá einstaklingum af kínverskum eða asískum uppruna er þessi aukaverkun hugsanlega tengd genabreytingu. Þú skalt ræða þetta við lækinn áður en þú byrjar að taka <Heiti lyfs> ef **þú ert af kínverskum eða asískum uppruna þetta á við um þig og ef próf hafa sýnt að þú sért með þessa genabreytinguna (HLA-B*1502), eða ef þú ert af taívönskum, japönskum, malasískum eða tailenskum uppruna og próf hafa sýnt að þú sért með genabreytinguna CYP2C9*3.**

Milliverkanir

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.5

Lyf sem fenýtóín getur breytt þéttni hjá í sermi og/eða verkun þeirra og hugsanlegur verkunarháttur:

Virk efni lyfja

Verkunarháttur

Tenófóvír alafenamíð

P-glýkóprótein virkjun

Afatinib

Ofsakláði

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.8

Bæta skal við eftirfarandi aukaverkun undir líffæraflokknum Húð og undirhúð með tíðni ekki þekkt.

Ofsakláði

Fylgiseðill

Kafli 4

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

Ofsakláði

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur mars 2021
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	9. maí 2021
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	8. júlí 2021