

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del/i Rapporto/i periodico/i di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per fosfenitoina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Varianti di CYP2C9

Alla luce dei dati disponibili sull'aumento del rischio di reazioni indesiderate cutanee gravi nei portatori dell'allele CYP2C9*3 e sul rischio di aumento della tossicità nei metabolizzatori intermedi o lenti dei substrati di CYP2C9 in letteratura, il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti fosfenitoina debbano essere modificate di conseguenza.

Interazioni

In considerazione delle loro indicazioni terapeutiche (HIV/epatite B/particolari tipi di cancro del polmone non a piccole cellule), le interazioni tra fenitoina, tenofovir alafenamide e afatinib sono considerate clinicamente significative. Pertanto, il PRAC ha convenuto che dovrebbero essere indicate nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto in relazione alla fenitoina nella tabella "Farmaci i cui livelli sierici e/o effetti possono essere alterati dalla fenitoina elencati in base al probabile meccanismo". Un aggiornamento del Foglio illustrativo non è ritenuto necessario poiché il potenziale di interazione con i medicinali usati per trattare l'HIV e il cancro è già indicato qui.

Orticaria

Alla luce dei dati disponibili sull'orticaria da segnalazioni spontanee, compresi alcuni casi con una stretta relazione temporale e un dechallenge positivo, lo Stato membro responsabile ritiene che una relazione di causalità tra fosfenitoina e orticaria sia almeno una ragionevole possibilità. Lo Stato membro responsabile ha concluso che le informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti fosfenitoina debbano essere modificate di conseguenza.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su fosfenitoina il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale/i contenente/ i fosfenitoina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti fosfenitoina fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale del/i medicinale/i autorizzato/i a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Varianti di CYP2C9

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Deve essere aggiunta l'avvertenza seguente:

Reazioni indesiderate cutanee gravi

Prove limitate suggeriscono che HLA-B*1502 può essere un fattore di rischio per lo sviluppo di SJS/TEN in pazienti di origine asiatica che assumono farmaci associati a SJS/TEN, tra cui la fenitoina. **Studi di associazione caso-controllo e genome-wide in pazienti taiwanesi, giapponesi, malesi e thailandesi hanno identificato un aumento del rischio di SCAR nei portatori della variante CYP2C9*3 a funzionalità ridotta.**

Metabolismo di CYP2C9

La fenitoina è metabolizzata dall'enzima CYP2C9. I pazienti portatori di ridotta funzionalità delle varianti CYP2C9*2 o CYP2C9*3 (metabolizzatori intermedi o lenti dei substrati di CYP2C9) possono essere a rischio di aumento delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina e conseguente tossicità. Nei pazienti noti per essere portatori di ridotta funzionalità degli alleli CYP2C9*2 o *3, si consiglia un attento monitoraggio della risposta clinica e può essere necessario monitorare le concentrazioni plasmatiche di fenitoina.

Foglio illustrativo

Paragrafo 2

Avvertenze e precauzioni

Nella popolazione generale, possono verificarsi raramente gravi effetti collaterali cutanei durante il trattamento con <Prodotto>; per segni e sintomi di reazioni cutanee gravi e quali azioni intraprendere vedere paragrafo 4. Nelle persone di origine cinese o asiatica questo rischio può essere associato a una variante dei geni. Se è di ~~tale~~ origine **cinese o asiatica** e i test hanno dimostrato che è portatore **della** ~~di questa~~ variante genetica (HLA-B*1502), **oppure se è di origine taiwanese, giapponese, malese o thailandese e i test hanno dimostrato che è portatore della variante genetica CYP2C9*3**, ne parli con il medico prima di prendere <Prodotto>.

Interazioni

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.5

Farmaci i cui livelli sierici e/o effetti possono essere alterati dalla fenitoina elencati in base al probabile meccanismo:

Farmaco

Meccanismo

tenofovir alafenamide

Induzione della glicoproteina P

afatinib

Orticaria

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione indesiderata deve essere aggiunta alla classificazione per sistemi e organi Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo con una frequenza non nota.

Orticaria

Foglio illustrativo

Paragrafo 4

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Orticaria

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:		riunione del CMDh di marzo 2021
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:		09 maggio 2021
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):		08 luglio 2021