

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto fosfenitoino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

CYP2C9 variantai

Atsižvelgdamas į turimus literatūros duomenis apie padidėjusią sunkių odos nepageidaujamų reakcijų riziką *CYP2C9*3* alelio turėtojams ir padidėjusio toksinio poveikio riziką asmenims, kurie vidutiniškai arba prastai metabolizuoja *CYP2C9* substratus, *PRAC* padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra fosfenitoino, informacinius dokumentus reikia atitinkamai pataisyti.

Sąveika

Fenitoino sąveika su tenofoviru alafenamidu ir afatinibu laikoma kliniškai reikšminga, atsižvelgiant į šių vaistinių preparatų terapines indikacijas (ŽIV / hepatitas B / tam tikros nesmulkiaštelinio plaučių vėžio rūšys). Todėl *PRAC* sutarė, kad apie tokią sąveiką turi būti nurodyta fenitoino PCS lentelėje „Pagal tikėtiną mechanizmą išvardyti vaistai, kurių koncentraciją serume ir (arba) poveikį gali keisti fenitoinas“. Manoma, kad atnaujinti PL nebūtina, nes jame jau yra rašoma apie galimą sąveiką su vaistais, naudojamais ŽIV ir vėžiui gydyti.

Urtikarija

Atsižvelgdama į iš savanoriškų pranešimų gautus duomenis apie urtikariją, įskaitant kai kuriuos glaudaus chronologinio ryšio atvejus, ir į nepageidaujamo reiškinio išnykimą nutraukus vaistinio preparato vartojimą, vadovaujančioji valstybė narė mano, kad priežastinis ryšys tarp fosfenitoino ir urtikarijos laikytinas bent jau racionaliai tikėtinu. Vadovaujančioji valstybė narė padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra fosfenitoino, informacinius dokumentus reikia atitinkamai pataisyti.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl fosfenitoino, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra fosfenitoino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra fosfenitoino, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

CYP2C9 variantai

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Turi būti įtrauktas šis įspėjimas:

Sunkios odos nepageidaujamos reakcijos

Riboti duomenys leidžia įtarti, kad HLA-B*1502 gali būti SJS / TEN išsivystymo rizikos veiksnys azijiečių kilmės pacientams, vartojantiems su SJS / TEN siejamus vaistus, įskaitant fenitoiną. **Atvejo ir kontrolės tyrimais, skirtais ieškoti sąsajų genomuose, Taivano, Japonijos, Malaizijos ir Tailando pacientams nustatyta didesnė sunkių odos nepageidajamų reakcijų pasireiškimo rizika asmenims, kurie turi sumažėjusios funkcijos CYP2C9*3 variantą.**

CYP2C9 metabolizmas

Fenitoiną metabolizuoja CYP450 CYP2C9 fermentas. Pacientams, kurie turi sumažėjusios funkcijos CYP2C9*2 arba CYP2C9*3 variantus (jie vidutiniškai arba prastai metabolizuoja CYP2C9 substratus), gali būti didesnės fenitoino koncentracijos plazmoje ir su tuo susijusio toksinio poveikio rizika. Gydant pacientus, kurie turi sumažėjusios funkcijos CYP2C9*2 arba *3 alelius, patartina atidžiai stebėti klinikinį atsaką ir gali reikėti stebėti fenitoino koncentraciją plazmoje.

Pakuotės lapelis

2 skyrius

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrojoje populiacijoje, gydant <Vaistinis preparatas>, retais atvejais gali pasireikšti sunkus su oda susijęs šalutinis poveikis; apie sunkių odos reakcijų požymius bei simptomus ir apie tai, ką tokiais atvejais daryti, skaitykite 4 skyriuje. Kinų ar azijiečių kilmės asmenims ši rizika gali būti susijusi su genų variantu. Jei esate **kinų ar azijiečių** tokios kilmės ir tyrimai rodo, kad turite šį genetinį variantą (HLA-B*1502), **arba jei esate taivaniečių, japonų, malajų ar tajų kilmės ir tyrimai parodė, kad turite genetinį variantą CYP2C9*3**, aptarkite tai su gydytoju, prieš vartodami <Vaistinis preparatas>.

Sąveika

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.5 skyrius

Pagal tikėtiną mechanizmą išvardyti vaistai, kurių koncentraciją serume ir (arba) poveikį gali keisti fenitoinas:

Vaistas

Mechanizmas

tenofoviras alafenamidas

P-glikoproteino indukcija

afatinibas

Urtikarija

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.8 skyrius

Prie OSK „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“ reikia įtraukti toliau nurodytą nepageidaujamą reakciją, dažnį nurodant kaip nežinomą.

Urtikarija

Pakuotės lapelis

4 skyrius

Dažnis nežinomas: negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis

Dilgėlinė

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2021 m. kovo mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2021 m. gegužės 9 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2021 m. liepos 8 d.