

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par fosfenitoīna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

CYP2C9 varianti

Pamatojoties uz zinātniskajā literatūrā pieejamo informāciju par paaugstinātu smagu nevēlamu ādas reakciju risku CYP2C9*3 alēles nēsātājiem un paaugstinātas toksicitātes risku vidējiem vai vājiem CYP2C9 substrātu metabolizētājiem, *PRAC* secināja, ka ir jāveic attiecīgie grozījumi fosfenitoīnu saturošo zāļu informācijā.

Mijiedarbība

Ņemot vērā terapeitiskās indikācijas (HIV/B hepatīts/noteikti nesīkšūnu plaušu vēža veidi), fenitoīna mijiedarbība ar tenofovīra alafenamīdu un afatinibu tiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu. Tāpēc *PRAC* ir vienojusies par šīs informācijas atspoguļošanu fenitoīna zāļu aprakstā, tabulā “Zāles, kuru līmeni serumā un/vai iedarbību var mainīt fenitoīns, atbilstoši to iespējamam darbības mehānismam”. Lietošanas instrukcijas atjaunināšana netiek uzskatīta par nepieciešamu, jo tajā jau ir atspoguļota iespējamā mijiedarbība ar zālēm, kas tiek lietotas HIV un vēža ārstēšanai.

Nātrene

Pamatojoties uz spontānajos ziņojumos pieejamo informāciju par nātreni, ieskaitot informāciju par dažiem gadījumiem ar ciešu saistību laikā starp lietošanu un simptomu rašanos, un simptomu izzušanu pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas, vadošā dalībvalsts uzskata, ka cēloniskā saistība starp fosfenitoīnu un nātreni ir vismaz pamatoti iespējama. Vadošā dalībvalsts secināja, ka ir nepieciešami attiecīgie grozījumi fosfenitoīnu saturošu zāļu informācijā.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par fosfenitoīnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu fosfenitoīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur fosfenitoīnu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

CYP2C9 varianti

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Jāpievieno šāds brīdinājums:

Smagas nevēlamas ādas reakcijas

Ierobežoti pierādījumi liecina, ka HLA-B*1502 var būt riska faktors SDŽS/TEN attīstībai aziātu izcelsmes pacientiem, kuri lieto SDŽS/TEN ārstēšanai paredzētās zāles, ieskaitot fenitoīnu. **Genoma mēroga saistības pētījumos ar gadījumu kontroli taivāniešu, japāņu, malaiziešu un tajū pacientiem ir konstatēts paaugstināts smagu nevēlamu ādas reakciju risks CYP2C9*3 samazinātas funkcijas varianta nēsātājiem.**

CYP2C9 metabolisms

Fenitoīnu metabolizē CYP450 CYP2C9 enzīms. Pacientiem, kuri ir CYP2C9*2 vai CYP2C9*3 samazinātas funkcijas variantu nēsātāji (vidēji vai vāji CYP2C9 substrātu metabolizētāji), var būt paaugstinātas fenitoīna koncentrācijas plazmā un tai sekojošas toksicitātes risks. Pacientiem, kuri ir zināmi kā CYP2C9*2 vai *3 samazinātas funkcijas alēlu nēsātāji, ieteicams rūpīgi uzraudzīt klīnisko atbildes reakciju, un var būt nepieciešams uzraudzīt fenitoīna koncentrāciju plazmā.

Lietošanas instrukcija

2. punkts

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Saņemot ārstēšanu ar <zāļu nosaukums>, vispārējā populācijā reti var rasties nopietnas ādas reakcijas; informāciju par nopietno ādas reakciju pazīmēm un simptomiem, kā arī rīcību to rašanās gadījumā skatīt 4. punktā. Ķīniešu vai aziātu izcelsmes cilvēkiem šis risks var būt saistīts ar gēnu variantu. Ja Jūs esat ar šādu ķīniešu vai aziātu izcelsmes un testi ir pierādījuši, ka Jūs esat šī ģenētiskā varianta (HLA-B*1502) nēsātājs, **vai ja Jūs esat taivāniešu, japāņu, malaiziešu vai tajū izcelsmes un testi ir pierādījuši, ka esat CYP2C9*3 ģenētiskā varianta nēsātājs**, pirms <zāļu nosaukums> lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Mijiedarbība

Zāļu apraksts

- 4.5. apakšpunkts

Zāles, kuru līmeni serumā un/vai iedarbību var mainīt fenitoīns, atbilstoši to iespējamam darbības mehānismam:

Zāles

Mehānisms

tenofovīra alafenamīds

P-glikoproteīna indukcija

afatinībs

Nātrene

Zāļu apraksts

- 4.8. apakšpunkts

OSK grupā “Ādas un zemādas audu bojājumi” jāpievieno šāda nevēlamā blakusparādība ar biežumu “nav zināmi”:

Nātrene

Lietošanas instrukcija

4. punkts

Nav zināmi: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem.

Nātrene

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2021. gada marta <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2021. gada 9. maijs
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2021. gada 8. jūlijs