

Anness I

**Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet)
għat-Tqeghid fis-Suq**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal fosphenytoin, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Varjanti ta' CYP2C9

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi severi tal-gilda f' carriers tal-allel CYP2C9*3 u riskju ta' tossiċità akbar f' metabolizzaturi intermedji jew batuti ta' substrati ta' CYP2C9 mill-letteratura, il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom fosphenytoin għandha tiġi aġġornata kif xieraq.

Interazzjonijiet

L-interazzjonijiet bejn phenytoin b'tenofovir alafenamide u afatinib huma meqjusa li għandhom sinifikanza klinika, fid-dawl tal-indikazzjonijiet terapewtiċi tagħhom (HIV/Epatite B/tipi partikolari ta' kanċer tal-pulmun mhux ta' ċelloli żgħar). Għalhekk, il-PRAC qabel li dawn għandhom jiġu riflessi fl-SmPC għall-phenytoin fit-tabella "Mediċini li l-livelli fis-serum u/jew l-effetti tagħhom jistgħu jiġu mibdula mill-phenytoin imniżżlin skont il-mekkaniżmu probabbli". Aġġornament għall-PL mhuwix meqjus neċessarju peress li l-potenzjal ta' interazzjoni ma' mediċini użati għat-trattament tal-HIV u l-kanċer diġà huwa rifless fih.

Urtikarja

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar l-urtikarja minn rapporti spontanji, inkluż f'xi każijiet relazzjoni temporali mill-qrib u *de-challenge* pożittiv, l-Istat Membru Mexxej jikkunsidra li relazzjoni kawżali bejn fosphenytoin u urtikarja hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. L-Istat Membru Mexxej ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti li fihom fosphenytoin għandha tiġi emendata kif xieraq.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal fosphenytoin is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom fosphenytoin mhuwix mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq tal-prodotti taħt l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom fosphenytoin huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma sugġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li l-Istati Membri kkonċernati u l-applikant /d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq iqisu kif jixraq din il-pożizzjoni tas-CMDh.

Anness II

Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Infommazzjoni dwar il-Prodott (test ġdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)

Varjanti ta' CYP2C9

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.4

Għandha tiżdied twissija kif ġej:

Reazzjonijiet Avversi Severi tal-Ġilda

Evidenza limitata tissuggerixxi li HLA-B*1502 tista' tkun fattur ta' riskju għall-iżvilupp ta' SJS/TEN f'pazjenti b'dixxendenza Asjatika li jkunu qed jiehdu mediċini assoċjati ma' SJS/TEN, inkluż phenytoin. **Studji ta' kontroll tal-każ u ta' assoċjazzjoni wiesgħa tal-ġenomi f'pazjenti mit-Tajwan, mill-Ġappun, mill-Malasja u mit-Tajlandja identifikaw riskju akbar ta' SCARs f'carriers tal-varjant CYP2C9*3 b'funzjoni mnaqgħa.**

Metabolizmu ta' CYP2C9

Il-phenytoin huwa mmetabolizzat mill-enzima CYP2C9. Pazjenti li huma carriers tal-varjanti CYP2C9*2 jew CYP2C9*3 b'funzjoni mnaqgħa (metabolizzaturi intermedji jew batuti ta' substrati ta' CYP2C9) jistgħu jkunu f'riskju ta' konċentrazzjonijiet akbar ta' phenytoin fil-plażma u tossiċità sussegwenti. F'pazjenti li huma magħrufa li huma carriers tal-alleli CYP2C9*2 jew *3 b'funzjoni mnaqgħa, huwa rrakkomandat monitoraġġ mill-qrib tar-rispons kliniku u jista' jkun meħtieġ monitoraġġ tal-konċentrazzjonijiet ta' phenytoin fil-plażma.

Fuljett ta' Tagħrif

Sezzjoni 2

Twissijiet u Prekawzjonijiet

Fil-popolazzjoni ġenerali, effetti sekondarji serji tal-ġilda jistgħu jseħħu b'mod rari matul it-trattament bi <Prodott>; għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet serji tal-ġilda u x'azzjoni għandek tiegħu, jekk jogħġbok ara sezzjoni 4. F'persuni ta' dixxendenza Ċiniża jew Asjatika dan ir-riskju jista' jkun assoċjat ma' varjant fil-ġeni. Jekk inti ta' ~~ta~~ dixxendenza **Ċiniża jew Asjatika** u t-testijiet urew li għandek ~~dan~~ il-varjant ġenetiku (HLA-B*1502), **jew jekk għandek dixxendenza Tajwaniza, Ġappuniza, Malasjana jew Tajlandiza u t-testijiet urew li għandek il-varjant ġenetiku CYP2C9*3**, iddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel ma tiegħu <Prodott>.

Interazzjonijiet

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.5

Mediċini li l-livelli fis-serum u/jew l-effetti tagħhom jistgħu jiġu mibdula mill-phenytoin inniżżlin skont il-mekkaniżmu probabbli:

Mediċina

Mekkaniżmu

tenofovir alafenamide

induzzjoni tal-glikoproteina P

afatinib

Urtikarja

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tiżdied taħt l-SOC Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti taħt il-ġilda bi frekwenza mhux magħrufa.

Urtikarja

Fuljett ta' Tagħrif

Sezzjoni 4

Mhux magħruf: ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli

Horriqija

Anness III

Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Marzu 2021
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	09 ta' Mejju 2021
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	08 ta' Lulju 2021