

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor fosfentyoïne, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

CYP2C9-varianten

Gezien de beschikbare gegevens over een verhoogd risico op ernstige cutane bijwerkingen bij dragers van het CYP2C9*3-allel en het risico op verhoogde toxiciteit bij intermediaire of trage metaboliseerders van CYP2C9-substraten uit de literatuur, heeft het PRAC geconcludeerd dat de productinformatie van producten die fosfentyoïne bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Interacties

De interacties tussen fentyoïne met tenofoviralafenamide en afatinib worden als klinisch significant beschouwd, gezien hun therapeutische indicaties (hiv/hepatitis B/bepaalde soorten niet-kleincellige longkanker). Daarom heeft het PRAC ingestemd dat ze in de Samenvatting van de productkenmerken voor fentyoïne vermeld dienen te worden in de tabel 'Geneesmiddelen waarvan de serumspiegels en/of de effecten door fentyoïne kunnen worden veranderd, vermeld per vermoedelijk mechanisme'. Een update van de Bijsluiter wordt niet nodig geacht aangezien de mogelijkheid voor interactie met geneesmiddelen die worden gebruikt om hiv en kanker te behandelen daar reeds is vermeld.

Urticaria

Gezien de beschikbare gegevens over urticaria uit spontane meldingen waaronder in sommige gevallen een nauw tijdelijk verband en een positieve dechallenge, is de leidende lidstaat van mening dat een oorzakelijk verband tussen fosfentyoïne en urticaria op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. De leidende lidstaat heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die fosfentyoïne bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor fosfentyoïne is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) fosfentyoïne bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die fosfentyoïne bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

CYP2C9-varianten

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Er dient als volgt een waarschuwing te worden toegevoegd:

Ernstige cutane bijwerkingen

Er zijn beperkte aanwijzingen die suggereren dat HLA-B*1502 een risicofactor kan zijn voor de ontwikkeling van SJS/TEN bij patiënten van Aziatische afkomst die geneesmiddelen gebruiken die zijn geassocieerd met SJS/TEN, waaronder fenytoïne. Casusgecontroleerde, genoombrede associatiestudies bij Taiwanese, Japanse, Maleisische en Thaise patiënten hebben een verhoogd risico geïdentificeerd op ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) bij dragers van de CYP2C9*3-variant met verminderde activiteit.

CYP2C9-metabolisme

Fenytoïne wordt gemetaboliseerd door het CYP450-enzym CYP2C9. Patiënten die dragers zijn van de CYP2C9*2- of CYP2C9*3-varianten met verminderde activiteit (intermediaire of trage metabolisatoren van CYP2C9-substraten) kunnen risico lopen op verhoogde plasmaconcentraties van fenytoïne en daaropvolgende toxiciteit. Bij patiënten van wie bekend is dat ze dragers zijn van de CYP2C9*2- of CYP2C9*3-allelen met verminderde activiteit wordt nauwlettende controle van de klinische respons geadviseerd en controle van de plasmaconcentraties van fenytoïne kan nodig zijn.

Bijsluiter

Rubriek 2

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Bij de algemene bevolking kunnen zelden ernstige bijwerkingen van de huid optreden tijdens de behandeling met <Product>; voor verschijnselen en symptomen van ernstige huidreacties en welke maatregelen er moeten worden genomen, zie rubriek 4. Bij mensen van Chinese of Aziatische afkomst kan dit risico zijn geassocieerd met een variant in genen. Als u van Chinese of Aziatische afkomst bent en tests hebben aangetoond dat u de ~~deze~~ genetische variant (HLA-B*1502) draagt, of als u van Taiwanese, Japanse, Maleisische of Thaise afkomst bent en tests hebben aangetoond dat u de genetische variant CYP2C9*3 draagt, bespreek dit dan met uw arts voordat u <Product> inneemt.

Interacties

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.5

Geneesmiddelen waarvan de serumspiegels en/of de effecten door fenytoïne kunnen worden veranderd, vermeld per vermoedelijk mechanisme:

Geneesmiddel

Mechanisme

tenofoviralfenamide

P-glycoproteïne-inductie

afatinib

Urticaria

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de SOC Huid- en onderhuidaandoeningen met als frequentie niet bekend:

Urticaria

Bijsluiter

Rubriek 4

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Galbulten

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Maart 2021, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	09 mei 2021
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	08 juli 2021