

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for fosfenytoin er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

CYP2C9-varianter

Basert på tilgjengelige data i litteraturen om en økt risiko for alvorlige hudreaksjoner for bærere av CYP2C9*3-allelet og risiko for økt toksisitet hos personer med intermediær eller langsom metabolisme av CYP2C9-substrater, konkluderte PRAC at produktinformasjonen til legemidler som inneholder fosfenytoin, skal endres i samsvar med dette.

Interaksjoner

Interaksjonene mellom fenytoin med tenofoviralafenamid og afatinib vurderes å være klinisk signifikante basert på legemidlenes terapeutiske indikasjoner (hiv / hepatitt B / bestemte typer ikke-småcellet lungekreft). PRAC vurderer det derfor slik at dette skal tas med i preparatomtalen for fenytoin i tabellen "Legemidler hvis serumnivå og/eller effekter kan bli endret av fenytoin, oppført etter sannsynlig mekanisme". En oppdatering av pakningsvedlegget anses ikke som nødvendig, ettersom potensialet for interaksjon med legemidler som brukes til å behandle hiv og kreft, allerede er tatt med der.

Urtikaria

Basert på tilgjengelige data om urtikaria fra spontane rapporter, inkludert i noen tilfeller et nært tidsmessig forhold og seponering/dosereduksjon med symptombedring ("positive dechallenge"), anser det ledende medlemslandet at en årsakssammenheng mellom fosfenytoin og urtikaria i det minste er en rimelig mulighet. Det ledende medlemslandet konkluderte med at produktinformasjonen til legemidler som inneholder fosfenytoin, skal endres i samsvar med dette.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for fosfenytoin mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder fosfenytoin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder fosfenytoin er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreknet)

CYP2C9-varianter

Preparatomtale

- Punkt 4.4

En advarsel bør legges til på følgende måte:

Alvorlige hudreaksjoner

Begrenset data hentyder at HLA-B*1502 kan være en risikofaktor for utviklingen av SJS/TEN hos pasienter av asiatisk opphav som tar legemidler forbundet med SJS/TEN, inkludert fenytoin.

Helgenom assosiasjonsstudier i en kasus-kontroll-studie av taiwanske, japanske, malaysiske og thailandske pasienter har identifisert en økt risiko for alvorlige hudreaksjoner (SCAR) hos bærere av CYP2C9*3-varianten med redusert funksjon.

CYP2C9-metabolisme

Fenytoin metaboliseres av CYP450 CYP2C9-enzymet. Pasienter som er bærere av CYP2C9*2- eller CYP2C9*3-varianter med redusert funksjon (intermediær eller langsom metabolisering av CYP2C9-substrater), kan ha en risiko for økte plasmakonsentrasjoner av fenytoin og påfølgende toksisitet. Hos pasienter som er kjent for å være bærere av CYP2C9*2- eller *3-alleler med redusert funksjon, anbefales nøye overvåking av klinisk respons, og det kan være nødvendig å overvåke fenytoinkonsentrasjoner i plasma.

Pakningsvedlegg

Avsnitt 2

Advarsler og forholdsregler

I den generelle populasjonen kan det forekomme sjeldne alvorlige hudbivirkninger under behandling med <produkt>. Du finner informasjon om tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner og aktuelle tiltak i avsnitt 4. Hos personer av kinesisk eller sørøstasiatisk opprinnelse kan denne risikoen være forbundet med en genvariant. Hvis du **er av kinesisk eller asiatisk opprinnelse, og tester har vist at du er bærer av denne genvarianten (HLA-B*1502), eller hvis du er av taiwansk, japansk, malaysisk eller thailandsk opprinnelse og tester har vist at du har genvarianten CYP2C9*3,** må du rådføre deg med lege før du får <produkt>.

Interaksjoner

Preparatomtale

- Punkt 4.5

Legemidler hvis serumnivå og/eller effekter kan bli endret av fenytoin, oppført etter sannsynlig mekanisme:

Legemiddel

Mekanisme

tenofoviralfenamid

P-glykoproteininduksjon

afatinib

Urtikaria

Preparatomtale

- Punkt 4.8

Følgende bivirkning skal legges til i organsystemklassen Hud- og underhudssykdommer med ikke kjent frekvens.

Urtikaria

Pakningsvedlegg

Avsnitt 4

Ikke kjent: frekvensen kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

Hudutslett

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Mars 2021 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	9. mai 2021
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	8. juli 2021