

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących fosfenytoiny, wnioski naukowe są następujące:

Warianty genu CYP2C9

W świetle dostępnych danych pochodzących z piśmiennictwa, dotyczących zwiększonego ryzyka ciężkich niepożądanych reakcji skórnych u nosicieli allelu CYP2C9*3 oraz ryzyka zwiększonej toksyczności u osób umiarkowanie lub słabo metabolizujących substraty CYP2C9, komitet PRAC uznał, że do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających fosfenytoinę należy wprowadzić odpowiednie zmiany.

Interakcje

Ze względu na wskazania terapeutyczne (HIV, zapalenie wątroby typu B, określone podtypy niedrobnokomórkowego raka płuca) uważa się, że interakcje między fenytoiną a alafenamidem tenofowiru i afatynibem mają znaczenie kliniczne. W związku z tym komitet PRAC uznał, że należy odpowiednio zaktualizować ChPL produktów leczniczych zawierających fenytoinę, zamieszczając informacje na ten temat w tabeli zatytułowanej „Produkty lecznicze, których stężenia w surowicy i (lub) działanie mogą być zmienione przez fenytoinę, wymienione według prawdopodobnego mechanizmu działania”. Aktualizacja ulotki dla pacjenta nie została uznana za konieczną, ponieważ informacje dotyczące możliwych interakcji z lekami stosowanymi w leczeniu zakażenia HIV i raka zostały już w niej zamieszczone.

Pokrzywka

W świetle dostępnych danych dotyczących pokrzywki, pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych, w tym w niektórych przypadkach z uwzględnieniem bliskiego związku czasowego i przypadków ustąpienia działania niepożądanego po odstawieniu produktu leczniczego, wiodące państwo członkowskie uważa, że jest co najmniej uzasadnione prawdopodobieństwo związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem fosfenytoiny a pokrzywką. Wiodące państwo członkowskie uznało, że należy wprowadzić odpowiednie zmiany do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających fosfenytoinę.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących fosfenytoiny grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną fosfenytoinę pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające fosfenytoinę są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Warianty genu CYP2C9

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Ciężkie niepożądane reakcje skórne

Ograniczone dowody świadczą o tym, że HLA-B*1502 może być czynnikiem ryzyka rozwoju SJS/TEN u pacjentów pochodzenia azjatyckiego przyjmujących produkty lecznicze powiązane z występowaniem SJS/TEN, w tym fenytoinę. **Kliniczno-kontrolne badania asocjacyjne całego genomu, obejmujące pacjentów z Tajwanu, Japonii, Malezji i Tajlandii, wykazały zwiększone ryzyko ciężkich niepożądanych reakcji skórnych (SCARs, ang. *serious cutaneous adverse reactions*) u nosicieli wariantu CYP2C9*3 o zmniejszonej zdolności metabolicznej.**

Metabolizm CYP2C9

Fenytoina jest metabolizowana przez CYP2C9, enzym cytochromu P450. Pacjenci, którzy są nosicielami wariantów CYP2C9*2 lub CYP2C9*3 o zmniejszonej zdolności metabolicznej (umiarkowanie lub słabo metabolizujący substraty CYP2C9), mogą być narażeni na wystąpienie zwiększonego stężenia fenytoiny w osoczu, a w następstwie tego na jej zwiększoną toksyczność. U pacjentów, będących potwierdzonymi nosicielami alleli CYP2C9*2 lub *3 o zmniejszonej zdolności metabolicznej, zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi klinicznej. Może być u nich również konieczne kontrolowanie stężenia fenytoiny w osoczu.

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2

Ostrzeżenia i środki ostrożności

W populacji ogólnej podczas stosowania leku <Nazwa własna> mogą w rzadkich przypadkach wystąpić ciężkie niepożądane reakcje skórne. Informacje na temat objawów ciężkich niepożądanych reakcji skórnych oraz działań, jakie należy podjąć, znajdują się w punkcie 4. U osób pochodzenia chińskiego lub azjatyckiego ryzyko to może być związane z występowaniem określonego wariantu genetycznego. Pacjenci o takim pochodzeniu u **chińskiego lub azjatyckiego** z potwierdzonym w badaniu występowaniem tego wariantu genetycznego (HLA-B*1502) **lub pacjenci pochodzenia tajwańskiego, japońskiego, malezyjskiego lub tajskiego z potwierdzonym w badaniu występowaniem wariantu genetycznego CYP2C9*3** powinni omówić to z lekarzem przed przyjęciem leku <Nazwa własna>.

Interakcje

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.5

Produkty lecznicze, których stężenia w surowicy i (lub) działanie mogą być zmienione przez fenytoinę, wymienione według prawdopodobnego mechanizmu działania:

Produkt leczniczy

Mechanizm działania

alafenamid tenofowiru

indukcja glikoproteiny P

afatynib

Pokrzywka

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.8

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania „częstość nieznana”.

Pokrzywka

Ulotka dla pacjenta

Punkt 4

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Pokrzywka

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w marcu 2021 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	9. maja 2021 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	8. lipca 2021 r.