

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru fosfenitoină, concluziile științifice sunt următoarele:

Variante ale CYP2C9

Având în vedere datele disponibile din literatură despre un risc crescut de reacții adverse cutanate severe la purtătorii alelei CYP2C9*3 și riscul de toxicitate crescută la metabolizatorii intermediari sau slabi ai substraturilor CYP2C9, PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin fosfenitoină trebuie modificate în consecință.

Interacțiuni

Se consideră că interacțiunile dintre fenitoină cu tenofovir alafenamidă și afatinib au semnificație clinică, având în vedere indicațiile lor terapeutice (HIV/hepatita B/anumite tipuri de cancer pulmonar fără celule mici). Prin urmare, PRAC a fost de acord că acestea ar trebui să fie reflectate în RCP pentru fenitoină în cadrul tabelului „Medicamente ale căror concentrații plasmatice și/sau efecte pot fi modificate de fenitoină, enumerate după mecanismul probabil”. Nu este considerată necesară o actualizare a prospectului, deoarece potențialul de interacțiune cu medicamentele utilizate pentru a trata HIV și cancer este deja reflectat acolo.

Urticaria

Având în vedere datele disponibile despre urticarie din raportările spontane inclusiv, în unele cazuri, o legătură temporală strânsă și un răspuns pozitiv la întreruperea tratamentului, Statul Membru aflat la conducere consideră că o legătură causală între fosfenitoină și urticarie este cel puțin o posibilitate rezonabilă. Statul Membru aflat la conducere a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin fosfenitoină trebuie modificate în consecință.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru fosfenitoină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin fosfenitoină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin fosfenitoină sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicații/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

<Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters este tăiat)>

Variantele CYP2C9

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.4

Trebuie adăugată o atenționare după cum urmează:

Reacții adverse cutanate grave

Dovezi limitate sugerează că HLA-B*1502 poate să fie un factor de risc pentru dezvoltarea SSJ/ENT la pacienții cu origine asiatică care iau medicamente asociate cu SSJ/ENT, inclusiv fenitoina. **Studii de tip caz-control cu asociere genomică largă la pacienți taiwanezi, japonezi, malaysieni și thailandezi au identificat un risc crescut de reacții adverse cutanate grave la purtătorii variantei CYP2C9*3 cu funcție scăzută.**

Metabolismul CYP2C9

Fenitoina este metabolizată de către enzima CYP450 CYP2C9. Pacienții care sunt purtători ai variantelor cu funcție scăzută CYP2C9*2 sau CYP2C9*3 (metabolizatori intermediari sau slabi ai substraturilor CYP2C9) pot avea un risc de concentrații plasmatice crescute de fenitoină și toxicitate ulterioară. La pacienții cunoscuți a fi purtători ai alelelor cu funcție scăzută CYP2C9*2 sau *3, este recomandată monitorizarea atentă a răspunsului clinic și poate fi necesară monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale fenitoinii.

Prospectul

Pct. 2

Atenționări și precauții

În cadrul populației generale, reacțiile adverse grave la nivelul pielii pot să apară rar în timpul tratamentului cu <Medicament>; pentru semne și simptome ale reacțiilor adverse grave la nivelul pielii și ce măsuri trebuie luate vă rugăm să consultați pct. 4. La persoanele de origine chineză sau asiatică acest risc poate fi asociat cu o variantă a genelor. Dacă aveți ~~o asemenea~~ origine **chineză sau asiatică** și analizele au arătat că sunteți purtătorul ~~acestei~~ variantei genetice (HLA-B*1502), **sau dacă sunteți de origine taiwaneză, japoneză, malaysiană sau thailandeză și analizele au arătat că sunteți purtătorul variantei genetice CYP2C9*3**, discutați cu medicul dumneavoastră înainte să luați <Medicament>.

Interacțiuni

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.5

Medicamente ale căror concentrații plasmatică și/sau efecte pot fi modificate de fenitoină, enumerate după mecanismul probabil:

Medicament

Mecanism

tenofovir alafenamidă

Inducerea glicoproteinei P

afatinib

Urticarie

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.8

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată în clasificarea pe aparate, organe și sisteme Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat cu o frecvență necunoscută.

Urticarie

Prospectul

Pct. 4

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Urticarie

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh martie 2021
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	9 mai 2021
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	8 iulie 2021