

## **Priloga I**

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

## **Znanstveni zaključki**

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za fosfenitoin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

### **Variante CYP2C9**

Glede na razpoložljive podatke iz literature o povečanem tveganju za hude kožne neželene učinke pri nosilcih alela CYP2C9\*3 in tveganju za povečano toksičnost pri bolnikih, ki vmesno ali slabo presnavljajo substrate CYP2C9, je odbor PRAC sklenil, da je treba skladno s tem spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo fosfenitoin.

### **Interakcije**

Interakcije fenitoina z alafenamidtenofoviratom in afatinibom veljajo za klinično pomembne glede na njune terapevtske indikacije (HIV/hepatitis B/določene vrste nedrobnoceličnega pljučnega raka). Odbor PRAC se je zato strinjal, da je treba te interakcije navesti v povzetku glavnih značilnosti zdravila za fenitoin, in sicer v preglednici "Zdravila, pri katerih lahko fenitoin spremeni njihove ravni v serumu in/ali učinke, navedena po verjetnem mehanizmu". Posodobitev navodila za uporabo ni nujna, saj že vsebuje navedbo o možnosti medsebojnega delovanja z zdravili za zdravljenje virusa HIV in raka.

### **Urtikarija**

Glede na razpoložljive podatke o urtikariji iz spontanih poročil, vključno z nekaterimi primeri s tesno časovno povezavo in izzvenenjem neželenega učinka po prenehanju jemanja zdravila, vodilna država članica meni, da obstaja vsaj razumna možnost vzročne povezave med fosfenitoinom in urtikarijo. Vodilna država članica je sklenila, da je treba skladno s tem spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo fosfenitoin.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## **Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za fosfenitoin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) fosfenitoin, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo fosfenitoin, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

## **Priloga II**

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

## Variante CYP2C9

### Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.4

Dodati je treba naslednje opozorilo:

### Resni kožni neželeni učinki

Omejeni dokazi kažejo, da alel HLA-B\*1502 lahko predstavlja dejavnik tveganja za pojav Stevens-Johnsonovega sindroma (SJS)/toksične epidermalne nekrolize (TEN) pri bolnikih azijskega porekla, ki jemljejo zdravila, povezana s SJS/TEN, vključno s fenitoinom. **Asociacijske študije primerov in kontrol na celotnem genomu pri tajvanskih, japonskih, malezijskih in tajskih bolnikih so pokazale povečano tveganje za hude kožne neželene učinke (SCAR – severe cutaneous adverse reaction) pri nosilcih variante z zmanjšano aktivnostjo CYP2C9\*3.**

### Presnova s CYP2C9

**Fenitoin se presnavlja z encimom CYP450 CYP2C9. Pri bolnikih, ki so nosilci variant z zmanjšano aktivnostjo CYP2C9\*2 ali CYP2C9\*3 (bolniki, ki vmesno ali slabo presnavljajo substrate CYP2C9), lahko obstaja tveganje za zvečane koncentracije fenitoina v plazmi in posledično toksičnost. Pri bolnikih, ki so znani nosilci alelov z zmanjšano aktivnostjo CYP2C9\*2 ali \*3, je zato priporočljivo skrbno spremljanje kliničnega odziva, potrebno pa je lahko tudi spremljanje koncentracij fenitoina v plazmi.**

### Navodilo za uporabo

Poglavlje 2

#### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pri splošni populaciji lahko med zdravljenjem z zdravilom <ime zdravila> redko pride do resnih kožnih neželenih učinkov; za znake in simptome resnih kožnih neželenih učinkov ter kako ukrepati, glejte poglavje 4. Pri osebah kitajskega ali azijskega porekla je to tveganje lahko povezano z varianto v genih. Če ste **kitajskega ali azijskega** takšnega porekla in so preiskave pokazale, da ste nosilec te genetske variante (HLA-B\*1502), **oziroma če ste tajvanskega, japonskega, malezijskega ali tajskega porekla in so preiskave pokazale, da ste nosilec genetske variante CYP2C9\*3**, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete zdravilo <ime zdravila>.

## **Interakcije**

### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

- Poglavlje 4.5

Zdravila, pri katerih lahko fenitoin spremeni njihove ravni v serumu in/ali učinke, navedena po verjetnem mehanizmu:

Zdravilo

Mehanizem

**alafenamidtenofovirat**

**indukcija P-glikoproteina**

**afatinib**

## **Urtikarija**

### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

- Poglavlje 4.8

Pri organskem sistemu "Bolezni kože in podkožja" je treba pri pogostnosti "neznana" dodati naslednji neželeni učinek.

**urtikarija**

### **Navodilo za uporabo**

Poglavlje 4

Neznana: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

**koprivnica**

### **Priloga III**

#### **Časovnica za uveljavitev tega stališča**

## Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh marca 2021
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	09. maj 2021
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	08. julij 2021