

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för fosfenytoin dras följande vetenskapliga slutsatser:

CYP2C9-varianter

Baserat på tillgängliga data från litteraturen om en ökad risk för svåra kutana biverkningar hos bärare av CYP2C9*3-allelen och risk för ökad toxicitet hos intermediära eller långsamma metaboliserare av CYP2C9-substrat, har PRAC dragit slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller fosfenytoin ska ändras i enlighet med denna information.

Interaktioner

Interaktioner mellan fenytoin och tenofoviralafenamid respektive afatinib anses vara kliniskt signifikanta baserat på deras terapeutiska indikationer (hiv/hepatit B/särskilda typer av icke-småcellig lungcancer). Därför har PRAC enats om att de ska återspeglas i produktresumén för fenytoin i tabellen ”Substanser vilkas serumnivåer och/eller effekter kan förändras av fenytoin listade efter trolig mekanism”. En uppdatering av bipacksedeln anses inte vara nödvändig då risken för interaktion med läkemedel som används för att behandla hiv och cancer redan återspeglas där.

Urtikaria

Baserat på tillgängliga data om urtikaria från spontana rapporter, inklusive några fall med nära tidsmässigt samband och positiv dechallenge, anser den ledande medlemsstaten att ett orsakssamband mellan fosfenytoin och urtikaria åtminstone är en rimlig möjlighet. Den ledande medlemsstaten har dragit slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller fosfenytoin ska ändras i enlighet med denna information.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för fosfenytoin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller fosfenytoin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller fosfenytoin för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/ Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i **produktinformationen** (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

CYP2C9-varianter

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

En varning ska läggas till enligt följande:

Svåra kutana biverkningar (SCAR)

Begränsade data tyder på att HLA-B*1502 kan vara en riskfaktor för utveckling av SJS/TEN hos patienter med asiatisk härkomst som använder läkemedel som kan orsaka SJS/TEN, inklusive fenytoin. Genetiska associationsstudier med fallkontroll hos taiwanesiska, japanska, malaysiska och thailändska patienter har visat en ökad risk för svåra kutana biverkningar hos bärare av CYP2C9*3-varianten med nedsatt funktion.

CYP2C9-metabolism

Fenytoin metaboliseras av CYP450 CYP2C9-enzymet. Patienter som är bärare av CYP2C9*2- eller CYP2C9*3-varianterna med nedsatt funktion (intermediära eller långsamma metaboliserares av CYP2C9-substrat) kan löpa risk för förhöjda plasmakoncentrationer av fenytoin och efterföljande toxicitet. För patienter som är kända bärare av CYP2C9*2- eller*3-allelerna med nedsatt funktion rekommenderas noggrann övervakning av klinisk effekt och övervakning av plasmakoncentrationerna av fenytoin kan krävas.

Bipacksedel

Avsnitt 2

Varningar och försiktighet

Allvarliga hudbiverkningar kan i sällsynta fall förekomma under behandling med <Produkt>. För tecken och symtom på allvarliga hudbiverkningar och vad du i dessa fall ska göra, se avsnitt 4. Hos personer med kinesiskt eller asiatiskt ursprung kan denna risk ha samband med en genvariant. Om du har kinesiskt eller asiatiskt sådant ursprung och tester har visat att du har ~~denna~~ genvarianten (HLA-B*1502), eller om du har taiwanesiskt, japanskt, malaysiskt eller thailändskt ursprung och tester har visat att du har genvarianten CYP2C9*3, ska du tala med läkaren om detta innan du får <Produkt>.

Interaktioner

Produktresumé

- Avsnitt 4.5

Substanser vilkas serumnivåer och/eller effekter kan förändras av fenytoin listade efter trolig mekanism:

Läkemedel

Mekanism

tenofoviralfenamid

Induktion av P-glykoprotein

afatinib

Urtikaria

Produktresumé

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till under systemorganklassen ”Hud och subkutan vävnad” med frekvensen ”Ingen känd frekvens”.

Urtikaria

Bipacksedel

Avsnitt 4

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

Nässelutslag

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Mars 2021 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	09 maj 2021
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	08 juli 2021