

## **Anexo I**

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

## **Conclusões científicas**

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para a fosfenitoína, as conclusões científicas são as seguintes:

### **Variantes da CYP2C9**

Em vista dos dados disponíveis na literatura sobre um risco acrescido de reações adversas cutâneas graves em portadores do alelo CYP2C9\*3 e sobre o risco de toxicidade aumentada em metabolizadores intermédios ou fracos de substratos da CYP2C9, o PRAC concluiu que a informação do medicamento de medicamentos que contêm fosfenitoína deve ser alterada em conformidade.

### **Interações**

As interações entre a fenitoína com tenofovir alafenamida e o afatinib são consideradas como sendo clinicamente significativas, em vista das suas indicações terapêuticas (VIH/hepatite B/tipos particulares de cancro do pulmão de não pequenas células). Por conseguinte, o PRAC concorda que devem ser expressas no RCM da fenitoína na tabela “Medicamentos cujos níveis séricos e/ou efeitos podem ser alterados pela fenitoína, listados por mecanismo provável”. Não é considerada necessária uma atualização do FI, uma vez que o potencial para interação com medicamentos utilizados para tratar o HIV e o cancro já se encontra aí expresso.

### **Urticária**

Em vista dos dados disponíveis sobre urticária de notificações espontâneas incluindo, em alguns casos, uma relação temporal estreita e um *de-challenge* positivo, o Estado-Membro Líder considera que uma relação causal entre a fosfenitoína e a urticária é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O Estado-Membro Líder concluiu que a informação do medicamento de medicamentos que contêm fosfenitoína deve ser alterada em conformidade.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

## **Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas a fosfenitoína, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) fosfenitoína se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm fosfenitoína estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

## **Anexo II**

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

**Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)**

### **Variantes da CYP2C9**

#### **Resumo das Características do Medicamento**

- Secção 4.4

Deve ser adicionada uma advertência com a seguinte redação:

#### **Reações adversas cutâneas graves**

Evidências limitadas sugerem que o HLA-B\*1502 poderá ser um fator de risco para o desenvolvimento de SSJ/NET em doentes de ascendência asiática que tomam medicamentos associados a SSJ/NET, incluindo a fenitoína. **Estudos de associação do genoma completo, de caso-controlo em doentes taiwaneses, japoneses, malaios e tailandeses identificaram um risco acrescido de SCAR em portadores da variante CYP2C9\*3 com função diminuída.**

#### **Metabolismo da CYP2C9**

**A fenitoína é metabolizada pela enzima CYP450 CYP2C9. Os doentes que são portadores das variantes CYP2C9\*2 ou CYP2C9\*3 com função diminuída (metabolizadores intermédios ou fracos dos substratos da CYP2C9) podem ter um risco de concentrações plasmáticas de fenitoína aumentadas e subsequente toxicidade. Em doentes que se sabe serem portadores dos alelos CYP2C9\*2 ou \*3 com função diminuída, é aconselhável uma monitorização apertada da resposta clínica e poderá ser necessária a monitorização das concentrações plasmáticas da fenitoína.**

#### **Folheto Informativo**

##### **Secção 2**

##### **Advertências e precauções**

Na população geral podem ocorrer raramente efeitos indesejáveis cutâneos graves durante o tratamento com <Medicamento>; para saber quais os sinais e sintomas de reações cutâneas graves e que medidas tomar, queira ver a secção 4. Em pessoas de origem chinesa ou asiática este risco poderá estar associado a uma variante nos genes. Se é de ~~de~~ ~~essa~~-origem **chinesa ou asiática** e as análises demonstraram que é portador ~~desta~~ ~~da~~ variante genética (HLA-B\*1502), **ou se é de origem taiwanesa, japonesa, malaia ou tailandesa e as análises demonstraram que é portador da variante genética CYP2C9\*3**, converse sobre isto com o seu médico antes de tomar <Medicamento>.

## **Interações**

### **Resumo das Características do Medicamento**

- Secção 4.5

Medicamentos cujos níveis séricos e/ou efeitos podem ser alterados pela fenitoína, listados por mecanismo provável:

Medicamento

Mecanismo

**tenofovir alafenamida**

**Indução da glicoproteína-p**

**afatinib**

## **Urticária**

### **Resumo das Características do Medicamento**

- Secção 4.8

A seguinte reação adversa deve ser adicionada à CSO “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” com uma frequência “desconhecido”.

## **Urticária**

### **Folheto Informativo**

Secção 4

Desconhecido: não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis

## **Urticária**

**Anexo III**

**Calendário para a implementação da presente posição**

### **Calendário para a implementação da presente posição**

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de março de 2021
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	9 de maio de 2021
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	8 de julho de 2021