

## **Annexe I**

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

## Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant la phénytoïne, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

### Utilisation pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer

Une méta-analyse publiée dans l'intervalle a estimé l'ampleur du risque de malformations congénitales associé à l'utilisation de la phénytoïne pendant la grossesse. La nature des malformations qui ont été rapportées en association avec l'utilisation de la phénytoïne pendant la grossesse doit être reflétée dans les informations sur le produit, sur la base des preuves actuellement disponibles. Les données disponibles concernant le risque de troubles du développement neurologique suite à l'exposition *in utero* à la phénytoïne ont également été examinées et, bien que les résultats des études soient contradictoires, un risque ne peut être exclu ; il a donc été considéré que les preuves actuelles devaient être reflétées dans le RCP. En outre, l'inclusion d'une mise en garde spécifique dans la rubrique 4.4 du RCP pour tous les produits à base de phénytoïne concernant l'utilisation chez les femmes en âge de procréer est considérée comme justifiée afin de mettre en évidence des informations importantes sur les risques associés à l'utilisation pendant la grossesse et la nécessité d'une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer, ainsi que le potentiel d'interaction avec la contraception hormonale pouvant entraîner un manque d'efficacité.

Mise à jour des rubriques 4.4 et 4.6 du RCP pour ajouter une mise en garde concernant l'utilisation pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer. La notice est mise à jour en conséquence.

### Facteurs génétiques associés au risque d'effets indésirables cutanés sévères et de toxicité

Compte tenu des données disponibles dans la littérature sur un risque accru d'effets indésirables cutanés sévères chez les porteurs de l'allèle CYP2C9\*3 et sur un risque de toxicité accrue chez les métaboliseurs intermédiaires ou lents des substrats du CYP2C9, l'État membre rapporteur a conclu que les informations sur le produit des produits contenant de la phénytoïne devaient être modifiées en conséquence.

Mise à jour de la rubrique 4.4 du RCP pour ajouter une mise en garde concernant un risque accru d'effets indésirables cutanés sévères chez les porteurs de l'allèle CYP2C9\*3 et un risque de toxicité accrue chez les métaboliseurs intermédiaires ou lents des substrats du CYP2C9. La notice est mise à jour en conséquence.

### Interaction avec les anticoagulants oraux directs

Sur la base des rapports de cas publiés dans la littérature décrivant des interactions entre la phénytoïne et le dabigatran, et la phénytoïne et le rivaroxaban, ainsi que sur une base mécanistique d'interaction conduisant à une réduction des concentrations plasmatiques des anticoagulants oraux directs, l'État membre rapporteur a considéré qu'une mise à jour des informations sur le produit en alignement avec les informations sur le produit des anticoagulants oraux directs autorisés dans l'Union européenne était justifiée.

Mise à jour de la rubrique 4.5 du RCP pour ajouter les interactions avec les anticoagulants oraux directs. La notice est mise à jour en conséquence.

### Interaction avec le lacosamide

Sur la base de données issues d'études pharmacocinétiques ayant révélé que les concentrations sériques de lacosamide étaient diminuées par la phénytoïne et les antiépileptiques inducteurs enzymatiques, y compris la phénytoïne, et afin de s'aligner sur les informations sur le produit des produits à base de lacosamide autorisés dans l'Union européenne, l'État membre rapporteur a considéré qu'une mise à jour des informations sur le produit était justifiée.

Mise à jour de la rubrique 4.5 du RCP pour ajouter l'interaction avec le lacosamide. La notice est mise à jour en conséquence.

#### Interaction avec le ticagrélor

Dans le contexte d'une mise en garde sur les inducteurs du CYP3A dans la rubrique 4.5 du RCP de Brilique (ticagrélor), une référence à la phénytoïne a été incluse comme exemple d'inducteur du CYP3A qui pourrait diminuer l'exposition au ticagrélor, réduisant potentiellement son efficacité. La phénytoïne est considérée comme un inducteur puissant du CYP3A4. Par conséquent, sur la base de la plausibilité biologique, il est considéré qu'une mise à jour des informations sur le produit pour refléter cette interaction est justifiée, en alignement avec les informations sur le produit pour les produits à base de ticagrélor autorisés dans l'Union européenne.

Mise à jour de la rubrique 4.5 du RCP pour ajouter l'interaction avec le ticagrélor. La notice est mise à jour en conséquence.

#### Interaction avec le valproate

Des publications issues de la littérature ont identifié une association entre l'utilisation concomitante de la phénytoïne avec le valproate/l'acide valproïque et un risque accru d'hyperammoniémie. Un certain nombre d'hypothèses mécanistiques ont été faites pour expliquer que la phénytoïne pourrait augmenter le risque d'hyperammoniémie lorsqu'elle est associée au valproate. Bien que la possibilité d'une interaction entre la phénytoïne et le valproate puisse être mentionnée dans chacune des informations sur ces deux produits, il n'existe aucune référence spécifique quant à la possibilité d'une hyperammoniémie résultant de cette interaction. L'État membre rapporteur a estimé que, sur la base des données des études cliniques et des mécanismes plausibles qui ont été proposés, une mise à jour des informations sur le produit était justifiée.

Mise à jour de la rubrique 4.5 du RCP pour ajouter l'interaction entre la phénytoïne et le valproate.

#### Aplasie pure des globules rouges

Au vu des données disponibles sur l'aplasie pure des globules rouges provenant de la littérature et des rapports spontanés, y compris dans certains cas une relation temporelle étroite, un dé-challenge et/ou un re-challenge positif, l'État membre rapporteur considère qu'un lien de causalité entre la phénytoïne et l'aplasie pure des globules rouges constitue au moins une possibilité raisonnable. L'État membre rapporteur a conclu que les informations sur le produit des produits contenant de la phénytoïne devaient être modifiées en conséquence.

Mise à jour de la rubrique 4.8 du RCP pour ajouter l'effet indésirable aplasie pure des globules rouges à une fréquence indéterminée. La notice est mise à jour en conséquence.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

#### **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la phénytoïne, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de la phénytoïne demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de la phénytoïne sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

## **Annexe II**

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

**Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit** (le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est barré)

## Résumé des caractéristiques du produit

[Cette mise à jour est nécessaire pour les TAMM dont les formulations ne sont pas similaires (RCP et notice)]

*Pour les produits oraux à base de phénytoïne :*

- Rubrique 4.4

Il convient d'ajouter un avertissement comme suit :

...

### Femmes en âge de procréer

**La phénytoïne peut provoquer des lésions fœtales lorsqu'elle est administrée à une femme enceinte. L'exposition prénatale à la phénytoïne peut augmenter les risques de malformations congénitales majeures et d'autres effets indésirables sur le développement (voir rubrique 4.6).**

**X ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer, sauf si le bénéfice est jugé supérieur aux risques après un examen attentif des autres alternatives thérapeutiques appropriées.**

**Avant l'instauration du traitement par la phénytoïne chez une femme en âge de procréer, un test de grossesse doit être envisagé.**

**Les femmes en âge de procréer doivent être pleinement informées du risque potentiel pour le fœtus si elles prennent de la phénytoïne pendant la grossesse.**

**Les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité de consulter leur médecin dès qu'elles envisagent une grossesse afin de discuter du passage à un autre traitement avant la conception et avant l'arrêt de la contraception (voir rubrique 4.6).**

**Les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin si elles deviennent enceintes ou pensent l'être et prennent de la phénytoïne.**

**Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant un mois après l'arrêt du traitement. En raison son effet inducteur enzymatique, X peut entraîner un échec de l'effet thérapeutique des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser d'autres méthodes de contraception efficaces (voir rubriques 4.5 et 4.6).**

...

- Rubrique 4.6

Il convient d'ajouter un avertissement comme suit :

Grossesse

...

Dans l'espèce humaine, la phénytoïne traverse le placenta.

L'exposition prénatale à la phénytoïne peut augmenter les risques de malformations congénitales et d'autres effets indésirables sur le développement. Dans l'espèce humaine, l'exposition à la phénytoïne pendant la grossesse est associée à une fréquence de malformations majeures 2 à 3 fois supérieure à celle de la population générale, dont la fréquence est de 2-3 %. Des malformations telles que des fentes orofaciales, des malformations cardiaques, des malformations craniofaciales, des hypoplasies des ongles et des doigts, et des anomalies de croissance (y compris la microcéphalie et le déficit de croissance prénatale), ont été rapportées, soit individuellement, soit dans le cadre d'un syndrome d'hydantoïne fœtale, chez des enfants nés de femmes épileptiques ayant utilisé de la phénytoïne pendant la grossesse. Des troubles du développement neurologique ont été rapportés chez des enfants nés de femmes épileptiques ayant utilisé de la phénytoïne seule ou en association avec d'autres AE pendant la grossesse. Les études relatives au risque de troubles du développement neurologique chez les enfants exposés à la phénytoïne pendant la grossesse sont contradictoires et un risque ne peut être exclu.

X ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si les bénéfices sont jugés supérieurs aux risques après un examen attentif des autres options thérapeutiques appropriées. La femme doit être pleinement informée des risques liés à la prise de phénytoïne pendant la grossesse et les comprendre.

Si, après une évaluation minutieuse des risques et des bénéfices, aucune autre option thérapeutique n'est appropriée et que le traitement par X est poursuivi, la dose efficace la plus faible de phénytoïne doit être utilisée. Si une femme envisage une grossesse, tous les efforts doivent être faits pour passer à un traitement alternatif approprié avant la conception et avant l'arrêt de la contraception. Si une femme tombe enceinte alors qu'elle prend de la phénytoïne, elle doit être adressée à un spécialiste pour réévaluer le traitement par la phénytoïne et envisager d'autres options thérapeutiques.

#### Femmes en âge de procréer

X ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer, sauf si le bénéfice est jugé supérieur aux risques après un examen attentif des autres options thérapeutiques appropriées. La femme doit être pleinement informée et comprendre le risque d'effet délétère potentiel pour le fœtus si la phénytoïne est prise pendant la grossesse et donc l'importance de planifier toute grossesse. Un test de grossesse chez les femmes en âge de procréer doit être envisagé avant l'instauration du traitement par X.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant un mois après l'arrêt du traitement. En raison de son effet inducteur enzymatique, X peut entraîner un échec de l'effet thérapeutique des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser d'autres méthodes de contraception efficaces (voir rubrique 4.5). Il convient d'utiliser au moins une méthode de contraception efficace (telle qu'un dispositif intra-utérin) ou deux formes complémentaires de contraception, y compris une méthode de barrière. Les circonstances individuelles doivent être évaluées dans chaque cas, en impliquant la patiente dans la discussion, lors du choix de la méthode de contraception.

...

*Pour les produits parentéraux à base de phénytoïne :*

[Cette mise à jour est nécessaire pour les Tamm dont les formulations ne sont pas similaires (RCP et notice)]

- Rubrique 4.4

...

### Femmes en âge de procréer

La phénytoïne peut provoquer des lésions fœtales lorsqu'elle est administrée à une femme enceinte. L'exposition prénatale à la phénytoïne peut augmenter les risques de malformations congénitales majeures et d'autres effets indésirables sur le développement (voir rubrique 4.6). L'ampleur du risque pour le fœtus est inconnue lorsque l'utilisation de la phénytoïne est de courte durée (situations d'urgence).

X ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer, sauf en cas de besoin clinique et, si possible, la femme doit être informée du risque potentiel pour le fœtus associé à l'utilisation de la phénytoïne pendant la grossesse. Dans les situations d'urgence, le risque d'effet délétère pour le fœtus doit être évalué en tenant compte du risque de [indication d'emploi] pour le fœtus et la femme enceinte.

Avant l'instauration du traitement par la phénytoïne chez une femme en âge de procréer, un test de grossesse doit être envisagé.

En raison de l'induction enzymatique, X peut entraîner un échec de l'effet thérapeutique des contraceptifs hormonaux (voir rubriques 4.5 et 4.6).

...

- Rubrique 4.6

...

Dans l'espèce humaine, la phénytoïne traverse le placenta.

L'exposition prénatale à la phénytoïne peut augmenter les risques de malformations congénitales et d'autres effets indésirables sur le développement. Dans l'espèce, l'exposition à la phénytoïne pendant la grossesse est associée à une fréquence de malformations majeures 2 à 3 fois supérieure à celle de la population générale, dont la fréquence est de 2-3 %. Des malformations telles que des fentes orofaciales, des malformations cardiaques, des malformations craniofaciales, des hypoplasies des ongles et des doigts, et des anomalies de croissance (y compris la microcéphalie et le déficit de croissance prénatale), ont été rapportées, soit individuellement, soit dans le cadre d'un syndrome d'hydantoïne fœtale, chez des enfants nés de femmes épileptiques ayant utilisé de la phénytoïne pendant la grossesse. Des troubles du développement neurologique ont été rapportés chez des enfants nés de femmes épileptiques ayant utilisé de la phénytoïne seule ou en association avec d'autres AE pendant la grossesse. Les études relatives au risque de troubles du développement neurologique chez les enfants exposés à la phénytoïne pendant la grossesse sont contradictoires et un risque ne peut être exclu.

X ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de besoin clinique et, si possible, en informant la femme du risque d'effet délétère potentiel pour le fœtus.

...

### Notice

*Pour les produits oraux à base de phénytoïne*

- Rubrique 2

Sous-rubrique : « Avertissements et précautions »

...

**Il existe un risque d'effet délétère pour l'enfant à naître si X est utilisé pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par X (voir Grossesse et allaitement).**

...

Sous-rubrique « Grossesse <et><, > allaitement <et fertilité> »

**X peut provoquer des malformations congénitales importantes. Si vous prenez X pendant la grossesse, votre bébé présente jusqu'à 3 fois plus de risques d'avoir une malformation congénitale que les femmes ne prenant pas de médicament antiépileptique. Des anomalies congénitales majeures, notamment des anomalies de croissance, du crâne, du visage, des ongles, des doigts et du cœur, ont été rapportées. Certaines de ces anomalies peuvent se produire en même temps dans le cadre d'un syndrome d'hydantoïne fœtale.**

**Des problèmes de développement neurologique (développement du cerveau) ont été rapportés chez des bébés nés de mères ayant pris de la phénytoïne pendant leur grossesse. Certaines études ont révélé que la phénytoïne avait un effet négatif sur le développement neurologique des enfants exposés à la phénytoïne dans l'utérus, alors que d'autres études n'ont pas mis en évidence un tel effet. La possibilité d'un effet sur le développement neurologique ne peut pas être exclue.**

**Si vous êtes une femme en âge de procréer et que vous ne planifiez pas de grossesse, vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement par X. X peut affecter le fonctionnement des contraceptifs hormonaux, tels que la pilule contraceptive, et les rendre moins efficaces pour prévenir une grossesse. Parlez-en à votre médecin, qui discutera avec vous du type de contraception le plus approprié à utiliser pendant votre traitement par X.**

**Si vous êtes une femme en âge de procréer et que vous planifiez une grossesse, parlez à votre médecin avant d'arrêter votre contraception et avant de tomber enceinte, de la possibilité de passer à d'autres traitements appropriés afin d'éviter que le bébé à naître ne soit exposé à la phénytoïne.**

**Si vous êtes ou pensez être enceinte, prévenez immédiatement votre médecin. Vous ne devez pas arrêter de prendre votre médicament avant d'en avoir discuté avec votre médecin. L'arrêt de votre traitement sans consulter votre médecin pourrait provoquer des crises d'épilepsie qui pourraient être dangereuses pour vous et votre enfant à naître. Il est possible que votre médecin décide de modifier votre traitement.**

...

## Notice

*Pour les produits parentéraux à base de phénytoïne*

- Rubrique 2

Sous-rubrique : « Avertissements et précautions »

...

**Il existe un risque d'effet délétère pour l'enfant à naître si X est utilisé pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par X (voir rubrique « Grossesse <et><, > allaitement <et fertilité> »).**

...



Sous-rubrique « Grossesse <et><, > allaitement <et fertilité> »

**X peut provoquer des malformations congénitales importantes. Si vous prenez X pendant la grossesse, votre bébé présente jusqu'à 3 fois plus de risques d'avoir une malformation congénitale que les femmes ne prenant pas de médicament antiépileptique. Des anomalies congénitales majeures, notamment des anomalies de croissance, du crâne, du visage, des ongles, des doigts et du cœur, ont été rapportées. Certaines de ces anomalies peuvent se produire en même temps dans le cadre d'un syndrome d'hydantoïne fœtale.**

**Des problèmes de développement neurologique (développement du cerveau) ont été rapportés chez des bébés nés de mères ayant pris de la phénytoïne pendant leur grossesse. Certaines études ont révélé que la phénytoïne avait un effet négatif sur le développement neurologique des enfants exposés à la phénytoïne dans l'utérus, alors que d'autres études n'ont pas mis en évidence un tel effet. La possibilité d'un effet sur le développement neurologique ne peut pas être exclue.**

...

*Pour toutes les formulations (c'est-à-dire pour les produits oraux et parentéraux à base de phénytoïne)*

#### Résumé des caractéristiques du produit

•

Rubrique 4.4

...

**Des études cas-témoins et d'association pangénomique menées chez des patients taiwanais, japonais, malaisiens et thaïlandais ont mis en évidence un risque accru d'évènements indésirables cutanés graves (EICG) chez les porteurs du variant CYP2C9\*3 à activité enzymatique diminuée.**

...

#### Métabolisme du CYP2C9

**La phénytoïne est métabolisée par l'enzyme CYP450 CYP2C9. Les patients porteurs des variants CYP2C9\*2 ou CYP2C9\*3 à activité enzymatique diminuée (métaboliseurs intermédiaires ou lents des substrats du CYP2C9) peuvent présenter un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne et de toxicité ultérieure. Chez les patients connus pour être porteurs des allèles CYP2C9\*2 ou \*3 à activité enzymatique diminuée, une surveillance étroite de la réponse clinique est conseillée et une surveillance des concentrations plasmatiques de phénytoïne peut être nécessaire.**

• Rubrique 4.5

Il convient d'ajouter l'interaction comme suit :

**L'administration concomitante de phénytoïne et de valproate est associée à un risque accru d'hyperammoniémie. Les patients traités de façon concomitante par ces deux médicaments doivent faire l'objet d'une surveillance en vue de détecter tout signe ou symptôme d'hyperammoniémie.**

...

Médicaments dont les taux sériques et/ou les effets peuvent être réduits par la phénytoïne

...

**Anticoagulants oraux (par exemple, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban)**

**lacosamide**

**ticagrélor**

- Rubrique 4.8

L'effet indésirable suivant doit être ajouté sous la CSO Affections hématologiques et du système lymphatique à une fréquence indéterminée :

**Aplasie pure des globules rouges**

**Notice**

Rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant <de prendre> <d'utiliser> X

Sous-rubrique : « Avertissements et précautions »

Adressez-vous à votre médecin avant <de prendre> <d'utiliser> X

...

**Si vous êtes d'origine taïwanaise, japonaise, malaise ou thaïlandaise et que les tests ont révélé que vous êtes porteur du variant génétique CYP2C9\*3.**

Sous-rubrique : Autres médicaments et X

Informez votre <médecin> <ou> <pharmacien> si vous <prenez> <utilisez>, avez récemment <pris> <utilisé> ou pourriez <prendre> <utiliser> tout autre médicament.

...

- **anticoagulants, par exemple rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban**

- **lacosamide**

- **ticagrélor**

Rubrique 4 Quels sont les effets indésirables éventuels ?

...

**une diminution du nombre de globules rouges (aplasie pure des globules rouges).**

**Annexe III**

**Calendrier de mise en œuvre de cet avis**

## Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh d'avril 2021
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	6 juin 2021
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	5 août 2021