

**Allegato I**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni  
all'immissione in commercio**

## Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per fenitoina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

### Uso durante la gravidanza e nelle donne in età fertile

E' stata pubblicata una meta-analisi nell'ambito dell'intervallo che stimava l'entità del rischio di insorgenza di malformazioni congenite durante la gravidanza, associate all'uso di fenitoina. Sulla base delle evidenze attualmente disponibili, la natura delle malformazioni osservate durante la gravidanza, in associazione all'uso di fenitoina, deve trovare riscontro nelle informazioni di prodotto. Sono inoltre stati esaminati i dati disponibili relativi al rischio di patologie dello sviluppo neurologico, a seguito dell'esposizione, in utero, alla fenitoina e, sebbene i risultati dello studio siano contrastanti, un rischio non può essere escluso, pertanto, si è ritenuto che le attuali evidenze debbano trovare riscontro nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP). Inoltre, l'inclusione di una specifica avvertenza nel paragrafo 4.4 dell'RCP, per tutti i prodotti a base di fenitoina, in relazione all'uso in donne in età fertile, è considerata giustificata al fine di evidenziare informazioni importanti sui rischi associati all'uso durante la gravidanza, e alla necessità dell'impiego di una contraccezione efficace in donne in età fertile e alla possibile interazione con la contraccezione ormonale che, potenzialmente, conduce ad una mancanza di efficacia.

Aggiornamento dei paragrafi 4.4 e 4.6 dell'RCP per aggiungere un'avvertenza sull'uso in gravidanza e nelle donne in età fertile. Il foglio illustrativo viene aggiornato di conseguenza.

### Fattori genetici associati al rischio di gravi reazioni avverse cutanee e tossicità

Alla luce dei dati disponibili in letteratura circa l'aumentato rischio di gravi reazioni avverse cutanee nei portatori dell'allele CYP2C9\*3 e sul rischio di aumento della tossicità nei metabolizzatori intermedi o lenti dei substrati di CYP2C9, lo Stato di Riferimento (*Lead Member State*) ha concluso che è opportuno modificare di conseguenza le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti fenitoina.

Aggiornamento del paragrafo 4.4 dell'RCP, per aggiungere un'avvertenza sull'aumentato rischio di gravi reazioni avverse cutanee nei portatori dell'allele CYP2C9\*3 e sull'aumentato rischio di tossicità nei metabolizzatori intermedi o lenti dei substrati di CYP2C9. Il foglio illustrativo viene aggiornato di conseguenza.

### Interazione con anticoagulanti orali diretti

Sulla base dei casi clinici pubblicati in letteratura che descrivono le interazioni tra fenitoina e dabigatran e fenitoina e rivaroxaban, e considerata una base meccanicistica per l'interazione che determina una riduzione delle concentrazioni plasmatiche degli anticoagulanti orali diretti, lo Stato di Riferimento (*Lead Member State*) ha ritenuto che fosse giustificato un aggiornamento delle informazioni sul prodotto, in linea con le informazioni sul prodotto degli anticoagulanti orali diretti autorizzati nell'Unione europea.

Aggiornamento del paragrafo 4.5 dell'RCP per aggiungere le interazioni con anticoagulanti orali diretti. Il foglio illustrativo viene aggiornato di conseguenza.

### Interazione con lacosamide

Sulla base dei dati di studi farmacocinetici che hanno rilevato che le concentrazioni sieriche di lacosamide vengono ridotte dalla fenitoina e da farmaci antiepilettici induttori enzimatici, inclusa la fenitoina, e per allinearsi alle informazioni sul prodotto per i medicinali a base di lacosamide autorizzati nell'Unione europea, lo Stato di Riferimento (*Lead Member State*) ha ritenuto giustificato un aggiornamento delle informazioni sul prodotto.

Aggiornamento del paragrafo 4.5 dell'RCP per aggiungere l'interazione con lacosamide. Il foglio illustrativo viene aggiornato di conseguenza.

#### Interazione con ticagrelor

Nel contesto di un'avvertenza sugli induttori del CYP3A, nel paragrafo 4.5 dell'RCP per Brilique (ticagrelor), è incluso il riferimento alla fenitoina come esempio di induttore del CYP3A che ci si attende riduca l'esposizione a ticagrelor, diminuendone potenzialmente l'efficacia. La fenitoina è considerata un forte induttore del CYP3A4, pertanto, sulla base della plausibilità biologica, si ritiene giustificato un aggiornamento delle informazioni sul prodotto, per riflettere questa interazione, in linea con le informazioni sul prodotto, per i medicinali a base di ticagrelor autorizzati nell'Unione europea.

Aggiornamento del paragrafo 4.5 dell'RCP per aggiungere l'interazione con ticagrelor. Il foglio illustrativo viene aggiornato di conseguenza.

#### Interazione con valproato

Le pubblicazioni in letteratura hanno individuato un'associazione tra l'uso concomitante di fenitoina con valproato/acido valproico e un aumentato rischio di iperammoniemia. Sono stati ipotizzati numerosi meccanismi attraverso i quali la fenitoina può aumentare il rischio di iperammoniemia associata al valproato. Sebbene la possibilità di un'interazione tra fenitoina e valproato possa essere menzionata nelle informazioni sul prodotto per i singoli medicinali, non vi è alcun riferimento specifico alla possibilità che si verifichi iperammoniemia come conseguenza di questa interazione. Lo Stato di Riferimento (*Lead Member State*) ha ritenuto che, sulla base dei dati provenienti dagli studi clinici e dei meccanismi plausibili che sono stati proposti, fosse giustificato un aggiornamento delle informazioni di prodotto.

Aggiornamento del paragrafo 4.5 dell'RCP, per aggiungere l'interazione tra fenitoina e valproato.

#### Aplasia specifica della serie rossa

Alla luce dei dati disponibili sull'aplasia specifica della serie rossa ottenuti dalla letteratura e da segnalazioni spontanee, tra cui, in alcuni casi, una stretta relazione temporale, la sospensione del farmaco (*de-challenge*) e/o la ri-somministrazione (*re-challenge*) positivi, lo Stato di Riferimento (*Lead Member State*) ritiene che una relazione di causalità tra fenitoina e aplasia specifica della serie rossa, costituisca almeno una ragionevole possibilità. Lo Stato di Riferimento (*Lead Member State*) ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti fenitoina debbano essere modificate di conseguenza.

Aggiornamento del paragrafo 4.8 dell'RCP per aggiungere come reazione avversa l'aplasia specifica della serie rossa, con frequenza non nota. Il foglio illustrativo viene aggiornato di conseguenza.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

#### **Motivazioni per la modifica dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche su fenitoina il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti fenitoina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione del singolo PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti fenitoina fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

**Allegato II**

**Modifiche alle informazioni di prodotto del/i medicinale/i autorizzato/i a livello nazionale**

**Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni di prodotto** (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

#### **Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

[Questo aggiornamento è necessario per i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio che non hanno incluso informazioni simili (RCP e FI)]

*Per le formulazioni orali contenenti fenitoina:*

- Paragrafo 4.4

Deve essere aggiunta la seguente avvertenza:

...

#### **Donne in età fertile**

**La fenitoina può provocare danni al feto, se somministrata a una donna in gravidanza. L'esposizione prenatale alla fenitoina può aumentare i rischi di malformazioni congenite maggiori e altri esiti avversi dello sviluppo (vedere paragrafo 4.6).**

**X non deve essere usato nelle donne in età fertile a meno che, dopo un'attenta valutazione delle idonee opzioni di trattamento alternative, il beneficio non sia ritenuto superiore ai rischi.**

**In una donna in età fertile, prima di iniziare il trattamento con fenitoina, si deve prendere in considerazione l'esecuzione di un test di gravidanza.**

**Le donne in età fertile devono essere pienamente informate del potenziale rischio per il feto, in caso di assunzione di fenitoina durante la gravidanza.**

**Alle donne in età fertile deve essere consigliato di rivolgersi al proprio medico qualora stiano pianificando una gravidanza, al fine di discutere il passaggio a trattamenti alternativi prima del concepimento e prima che la contraccezione venga interrotta (vedere paragrafo 4.6).**

**Le donne in età fertile, durante l'assunzione di fenitoina, devono essere informate di contattare immediatamente il proprio medico, in caso di gravidanza o di presunta gravidanza.**

**Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per il mese successivo all'interruzione del trattamento. A causa dell'induzione enzimatica, X può annullare l'effetto terapeutico dei contraccettivi ormonali; pertanto, alle donne in età fertile deve essere indicato di usare altri metodi contraccettivi efficaci (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).**

...

- Paragrafo 4.6

Deve essere aggiunta la seguente avvertenza:

#### **Gravidanza**

...

### La fenitoina attraversa la placenta.

L'esposizione prenatale alla fenitoina può aumentare i rischi di malformazioni congenite e altri esiti avversi dello sviluppo. Durante la gravidanza, l'esposizione alla fenitoina è associata a una frequenza di malformazioni maggiori, da 2 a 3 volte superiore a quella della popolazione generale, che ha una frequenza del 2-3%. Malformazioni quali schisi oro-facciali, difetti cardiaci, difetti cranio-facciali, ipoplasia delle unghie e delle dita e anomalie della crescita (inclusa microcefalia e deficit di crescita prenatale), sono state osservate sia singolarmente che come parte della sindrome fetale da idantoina, nei bambini nati da donne affette da epilessia e che erano in trattamento con fenitoina durante la gravidanza. Sono state osservate patologie dello sviluppo neurologico nei bambini nati da donne affette da epilessia e che, durante la gravidanza, erano in trattamento con fenitoina in monoterapia o in combinazione con altri farmaci antiepilettici (AEDs). Gli studi relativi al rischio di patologie dello sviluppo neurologico nei bambini esposti, durante la gravidanza, alla fenitoina sono contraddittori e non è possibile escluderne il rischio.

X non deve essere usato durante la gravidanza a meno che, dopo un'attenta valutazione delle idonee opzioni di trattamento alternative, il beneficio non sia ritenuto superiore ai rischi. La donna deve essere pienamente informata e comprendere i rischi associati all'assunzione di fenitoina durante la gravidanza.

Qualora, sulla base di un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici, nessuna opzione di trattamento alternativa dovesse risultare idonea e si proseguisse il trattamento con X, dovrà essere utilizzato il dosaggio di fenitoina efficace più basso possibile. Se una donna sta pianificando una gravidanza, è necessario intraprendere ogni azione possibile per passare a un trattamento alternativo appropriato prima del concepimento e prima di interrompere la contraccezione. Se una donna dovesse risultare in stato di gravidanza durante l'assunzione di fenitoina, dovrà essere indirizzata a uno specialista per rivalutare il trattamento con fenitoina e considerare opzioni di trattamento alternative.

### Donne in età fertile

X non deve essere usato nelle donne in età fertile a meno che, dopo un'attenta valutazione delle idonee opzioni di trattamento alternative, il potenziale beneficio non sia ritenuto superiore ai rischi. In caso di assunzione di fenitoina durante la gravidanza, la donna deve essere pienamente informata e comprendere il rischio associato a potenziali danni al feto e, di conseguenza, l'importanza di pianificare con attenzione un'eventuale gravidanza. Nelle donne in età fertile, prima di iniziare il trattamento con X, si deve prendere in considerazione l'esecuzione di un test di gravidanza.

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per il mese successivo all'interruzione del trattamento. A causa dell'induzione enzimatica, X può annullare l'effetto terapeutico dei contraccettivi ormonali, pertanto, alle donne in età fertile deve essere indicato di usare altri metodi contraccettivi efficaci (vedere paragrafo 4.5). È necessario utilizzare almeno un efficace metodo contraccettivo (come un dispositivo intrauterino) o due forme contraccettive complementari, compreso un metodo di barriera. Quando si sceglie il metodo contraccettivo, le circostanze individuali devono essere valutate caso per caso, coinvolgendo la paziente nella decisione.

...

*Per le formulazioni parenterali contenenti fenitoina:*

[Questo aggiornamento è necessario per i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio che non hanno incluso informazioni simili (RCP e FI)]

- Paragrafo 4.4

...

### Donne in età fertile

La fenitoina può provocare danni al feto se somministrata a una donna in gravidanza. L'esposizione prenatale alla fenitoina può aumentare i rischi di malformazioni congenite maggiori e altri esiti avversi dello sviluppo (vedere paragrafo 4.6). Quando l'uso di fenitoina è di breve durata (situazioni di emergenza), l'entità del rischio per il feto non è nota.

X non deve essere usato nelle donne in età fertile, tranne in caso di necessità clinica e, quando possibile, la donna deve essere informata del potenziale rischio per il feto associato all'uso di fenitoina, durante la gravidanza. In situazioni di emergenza, il rischio di danni al feto deve essere valutato tenendo conto del rischio di [indicazione per l'uso], sia per il feto che per la donna in gravidanza.

In una donna in età fertile, prima di iniziare il trattamento con fenitoina, si deve prendere in considerazione l'esecuzione di un test di gravidanza.

X può annullare l'effetto terapeutico dei contraccettivi ormonali, a causa dell'induzione enzimatica (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

...

- Paragrafo 4.6

...

### La fenitoina attraversa la placenta.

L'esposizione prenatale alla fenitoina può aumentare i rischi di malformazioni congenite e altri esiti avversi dello sviluppo. Durante la gravidanza, l'esposizione alla fenitoina è associata a una frequenza di malformazioni maggiori, da 2 a 3 volte superiore a quella della popolazione generale, che ha una frequenza del 2-3%. Malformazioni quali schisi oro-facciali, difetti cardiaci, difetti cranio-facciali, ipoplasia delle unghie e delle dita e anomalie della crescita (inclusa microcefalia e deficit di crescita prenatale) sono state osservate sia singolarmente che come parte di una sindrome fetale da idantoina, nei bambini nati da donne affette da epilessia e in trattamento con la fenitoina durante la gravidanza. Sono state osservate patologie dello sviluppo neurologico nei bambini nati da donne affette da epilessia e che, durante la gravidanza, erano in trattamento con fenitoina in monoterapia o in combinazione con altri farmaci antiepilettici (AEDs). Gli studi relativi al rischio di patologie dello sviluppo neurologico nei bambini esposti alla fenitoina durante la gravidanza, sono contraddittori e non è possibile escluderne il rischio.

X non deve essere usato durante la gravidanza, tranne quando vi sia una necessità clinica e, quando possibile, la donna deve essere informata del rischio di potenziali danni al feto.

...

### **Foglio illustrativo**

*Per le formulazioni orali contenenti fenitoina*

- Paragrafo 2

Sottoparagrafo: "Avvertenze e precauzioni"

...



**Se X viene usato durante la gravidanza, esiste il rischio di danni al nascituro. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con X (vedere Gravidanza e allattamento).**

...

Sottoparagrafo “Gravidanza <e><, > allattamento <e fertilità>”

**X può causare gravi difetti alla nascita. Se assume X durante la gravidanza, il rischio per il suo bambino di manifestare un difetto alla nascita è fino a 3 volte superiore rispetto alle donne che non assumono farmaci antiepilettici. Sono stati osservati gravi difetti alla nascita tra cui anomalie della crescita, del cranio, del viso, delle unghie, delle dita e del cuore. Alcune di queste possono manifestarsi insieme come parte della sindrome fetale da idantoina.**

**In bambini nati da madri che hanno assunto fenitoina durante la gravidanza, sono stati osservati problemi relativi allo sviluppo neurologico (sviluppo del cervello). Alcuni studi hanno evidenziato che la fenitoina influisce negativamente sullo sviluppo neurologico dei bambini esposti, nell’utero, alla fenitoina, mentre altri studi non hanno riscontrato tale effetto. La possibilità di un effetto sullo sviluppo neurologico non può essere esclusa.**

**Se lei è una donna in età fertile e non sta pianificando una gravidanza, durante il trattamento con X deve usare un efficace metodo contraccettivo. X può influenzare il modo in cui agiscono i contraccettivi ormonali, come la pillola contraccettiva (controllo delle nascite), rendendoli meno efficaci nella prevenzione di una gravidanza. Si rivolga al suo medico, che le indicherà il tipo di contraccezione più adatto da usare durante l’assunzione di X.**

**Se lei è una donna in età fertile e sta pianificando una gravidanza, prima di interrompere la contraccezione e prima di iniziare una gravidanza, si rivolga al suo medico per valutare il passaggio ad altri trattamenti adeguati, al fine di evitare di esporre il feto alla fenitoina.**

**Se lei è in gravidanza, o pensa di esserlo, deve informare immediatamente il medico. Non deve interrompere l’assunzione del medicinale finché non ne avrà parlato con il medico. L’interruzione del trattamento senza consultare il medico potrebbe causare crisi convulsive che potrebbero essere pericolose per lei e per il feto. Il medico potrebbe decidere di cambiare il trattamento.**

...

## **Foglio illustrativo**

*Per le formulazioni parenterali contenenti fenitoina*

- Paragrafo 2

Sottoparagrafo: “Avvertenze e precauzioni”

...

**Se X viene usato durante la gravidanza, esiste il rischio di danni al nascituro. Le donne in età fertile, durante il trattamento con X, devono usare misure contraccettive efficaci (vedere “Gravidanza <e><, > allattamento <e fertilità>”).**

...

Sottoparagrafo “Gravidanza <e><, > allattamento <e fertilità>”

**X può causare gravi difetti alla nascita. Se assume X durante la gravidanza, il rischio per il suo bambino di manifestare un difetto congenito è fino a 3 volte superiore rispetto alle donne che non assumono farmaci antiepilettici. Sono stati osservati gravi difetti alla nascita tra cui anomalie della crescita, del cranio, del viso, delle unghie, delle dita e del cuore. Alcune di queste possono manifestarsi insieme come parte della sindrome fetale da idantoina.**

**In bambini nati da madri che hanno assunto fenitoina durante la gravidanza, sono stati osservati problemi relativi allo sviluppo neurologico (sviluppo del cervello). Alcuni studi hanno evidenziato che la fenitoina influisce negativamente sullo sviluppo neurologico dei bambini esposti, nell'utero, alla fenitoina, mentre altri studi non hanno riscontrato un tale effetto. La possibilità di un effetto sullo sviluppo neurologico non può essere esclusa.**

...

*Per tutte le formulazioni (ovvero, per formulazioni orali e parenterali contenenti fenitoina)*

#### **Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

- Paragrafo 4.4

...

**Studi caso-controllo di associazione *genome-wide* (*genome-wide association studies*) in pazienti taiwanesi, giapponesi, malesi e thailandesi hanno identificato nei portatori della variante CYP2C9\*3, con funzionalità ridotta, un aumento del rischio di gravi reazioni avverse cutanee (SCARs).**

...

#### **Metabolismo di CYP2C9**

**La fenitoina è metabolizzata dall'enzima CYP450 CYP2C9. I pazienti portatori delle varianti CYP2C9\*2 o CYP2C9\*3, con funzionalità ridotta (metabolizzatori intermedi o lenti dei substrati di CYP2C9), possono essere esposti al rischio di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina, con conseguente tossicità. Nei pazienti noti per essere portatori degli alleli CYP2C9\*2 o \*3, con funzionalità ridotta, si consiglia un attento monitoraggio della risposta clinica e potrà essere necessario monitorare le concentrazioni plasmatiche di fenitoina.**

- Paragrafo 4.5

Deve essere aggiunta la seguente interazione:

**La somministrazione concomitante di fenitoina e valproato è stata associata a un aumento del rischio di iperammoniemia associata a valproato. I pazienti trattati contemporaneamente con questi due farmaci devono essere monitorati per rilevare l'eventuale presenza di segni e sintomi di iperammoniemia.**

...

Farmaci i cui livelli sierici e/o effetti possono essere ridotti dalla fenitoina

...

## **Anticoagulanti orali (es., rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban)**

### **lacosamide**

### **ticagrelor**

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta alla classificazione per sistemi e organi “Patologie del sistema emolinfopoietico” con frequenza “Non nota”:

### **Aplasia specifica della serie rossa**

### **Foglio illustrativo**

Paragrafo 2. Cosa deve sapere prima di <prendere> <usare> X

Sottoparagrafo: “Avvertenze e precauzioni”

Si rivolga al medico prima di <prendere> <usare> X

...

**Se è di origine taiwanese, giapponese, malese o thailandese e gli esami hanno evidenziato che lei è portatore della variante genetica CYP2C9\*3.**

Sottoparagrafo: Altri medicinali e X

Informi <il medico> <o> <il farmacista> se sta <assumendo> <usando>, ha recentemente <assunto> <usato> o potrebbe <assumere> <usare> qualsiasi altro medicinale.

...

**- anticoagulanti, ad es., rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban**

**- lacosamide**

**- ticagrelor**

Paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati

...

**una riduzione del numero di un tipo di globuli rossi (aplasia specifica della serie rossa).**

**Allegato III**

**Tempistica per l'attuazione del presente parere**

### Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di aprile 2021
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	6 giugno 2021
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	5 agosto 2021