

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 fenitoína, as conclusões científicas são as seguintes:

Utilização durante a gravidez em mulheres em idade fértil

Foi publicada uma meta-análise dentro do intervalo que estimou a magnitude do risco de malformações congénitas associadas à utilização de fenitoína durante a gravidez. A natureza das malformações que têm sido associadas à utilização de fenitoína durante a gravidez devem ser refletidas na informação do medicamento com base nas evidências atualmente disponíveis. Os dados disponíveis relativos ao risco de perturbações do neurodesenvolvimento após exposição *in utero* à fenitoína foram também revistos e, embora as conclusões do estudo sejam contraditórias, não pode ser excluído um risco; por conseguinte, foi considerado que as evidências atuais devem ser refletidas no RCM. Além disso, considera-se justificada a inclusão de uma advertência específica na secção 4.4 do RCM para todos os medicamentos à base de fenitoína relativamente à utilização em mulheres em idade fértil, para salientar informação importante sobre os riscos associados à utilização durante a gravidez e a necessidade de utilização de métodos contraceptivos eficazes em mulheres em idade fértil e o potencial para interação com a contraceção hormonal, resultando possivelmente em falta de eficácia.

Atualização das secções 4.4 e 4.6 do RCM para adicionar uma advertência sobre a utilização durante a gravidez e em mulheres em idade fértil. O folheto informativo deve ser atualizado em conformidade.

Fatores genéticos associados ao risco de reações adversas cutâneas graves e toxicidade

Em vista dos dados disponíveis na literatura sobre um risco acrescido de reações adversas cutâneas graves em portadores do alelo CYP2C9*3 e o risco de toxicidade acrescida em metabolizadores intermédios e fracos dos substratos da CYP2C9, o Estado-Membro Líder concluiu que a informação do medicamento de medicamentos que contêm fenitoína deve ser corrigida em conformidade.

Atualização da secção 4.4 do RCM para adicionar uma advertência sobre um risco acrescido de reações cutâneas adversas graves em portadores do alelo CYP2C9*3 e sobre o risco acrescido de toxicidade em metabolizadores intermédios e fracos de substratos da CYP2C9. O folheto informativo deve ser atualizado em conformidade.

Interação com anticoagulantes orais diretos

Com base nos relatos de caso publicados na literatura descrevendo interações entre a fenitoína e o dabigatran e entre a fenitoína e o rivaroxabano e uma base mecanística para uma interação que resulta em concentrações plasmáticas reduzidas de anticoagulantes diretos orais, o Estado-Membro Líder considerou que se justifica uma atualização da informação do medicamento em alinhamento com a informação do medicamento de anticoagulantes orais diretos autorizados na União Europeia.

Atualização da secção 4.5 do RCM para adicionar a interação com anticoagulantes orais diretos. O folheto informativo deve ser atualizado em conformidade.

Interação com a lacosamida

Com base nos dados de estudos de farmacocinética que constataram que as concentrações séricas de lacosamida foram reduzidas pela fenitoína e por medicamentos antiepiléticos indutores de enzimas, incluindo a fenitoína, e para alinhar a informação do medicamento para medicamentos que contêm lacosamida autorizados na União Europeia, o Estado-Membro Líder considerou justificada uma atualização da informação do medicamento.

Atualização da secção 4.5 do RCM para adicionar a interação com a lacosamida. O folheto informativo deve ser atualizado em conformidade.

Interação com o ticagrelor

No âmbito de uma advertência sobre indutores da CYP3A4 na secção 4.5 do RCM para Brilique (ticagrelor), é incluída uma referência à fenitoína como um exemplo de um indutor da CYP3A4 que é de esperar que diminua a exposição ao ticagrelor, potencialmente reduzindo a sua eficácia. A fenitoína é considerada um indutor forte da CYP3A4, por conseguinte, com base numa plausibilidade biológica, é considerada justificada uma atualização da informação do medicamento que reflita esta interação, em consonância com a informação de medicamentos que contêm ticagrelor autorizados na União Europeia.

Atualização da secção 4.5 do RCM para adicionar a interação com o ticagrelor. O folheto informativo deve ser atualizado em conformidade.

Interação com o valproato

Publicações na literatura identificaram uma associação entre a utilização concomitante de fenitoína e valproato/ácido valproico e um risco acrescido de hiperamonemia. Têm sido apresentadas algumas hipóteses de mecanismos através dos quais a fenitoína pode aumentar o risco de hiperamonemia associado ao valproato. Embora a possibilidade de uma interação entre a fenitoína e o valproato possa ser referida na informação do medicamento para medicamentos individuais, não existe uma referência específica à possibilidade de ocorrência de hiperamonemia em consequência desta interação. O Estado-Membro Líder considerou que, com base nos dados de estudos clínicos e nos mecanismos plausíveis que foram propostos, se justifica uma atualização da informação do medicamento.

Atualização da secção 4.5 do RCM para adicionar a interação entre a fenitoína e o valproato.

Aplasia eritrocítica pura

Em vista dos dados disponíveis sobre aplasia eritrocítica pura da literatura e de notificações espontâneas incluindo, em alguns casos, um relação temporal estreita, um *de-challenge* e/ou *re-challenge* positivos, o Estado-Membro Líder considera que uma relação causal entre a fenitoína e a aplasia eritrocítica pura é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O Estado-Membro Líder concluiu que a informação do medicamento de medicamentos que contêm fenitoína deve ser corrigida em conformidade.

Atualização da secção 4.8 do RCM para adicionar a reação adversa “aplasia eritrocítica pura” com uma frequência “desconhecido”. O folheto informativo deve ser atualizado 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 fenitoína, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) fenitoína 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 fenitoína 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~~)

Resumo das Características do Medicamento

[Esta atualização é necessária para os Titulares da AIM que não possuem redações semelhantes (RCM e FI)]

Para medicamentos à base de fenitoína por via oral:

- Secção 4.4

Deve ser acrescentada uma advertência com a seguinte redação:

...

Mulheres em idade fértil

A fenitoína pode causar efeitos nefastos no feto quando administrada a uma mulher grávida. A exposição pré-natal à fenitoína pode aumentar os riscos de malformações congénitas *major* e de outras consequências adversas do desenvolvimento (ver secção 4.6).

X não deve ser utilizado em mulheres em idade fértil, a menos que se considere que o benefício suplanta os riscos, após ponderação cuidadosa de opções de tratamento alternativo adequadas.

Antes de se iniciar o tratamento de uma mulher em idade fértil com fenitoína, deve ser considerada a realização de um teste de gravidez.

As mulheres em idade fértil devem ser informadas na íntegra sobre o potencial risco para o feto, se tomarem fenitoína durante a gravidez.

As mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas quanto à necessidade de consultar o respetivo médico logo que planeiem engravidar para discutirem a mudança para tratamentos alternativos antes da conceção e antes da interrupção da contraceção (ver Secção 4.6).

As mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a consultar imediatamente o respetivo médico caso engravidem ou suspeitem estar grávidas e estiverem a tomar fenitoína.

As mulheres em idade fértil devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até um mês após pararem o tratamento. Devido à indução de enzimas, X pode resultar no fracasso do efeito terapêutico dos contraceptivos hormonais, por conseguinte, as mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas quanto à utilização de outros métodos contraceptivos eficazes (ver secções 4.5 e 4.6).

...

- Secção 4.6

Deve ser acrescentada uma advertência com a seguinte redação:

Gravidez

...

A fenitoína atravessa a placenta nos seres humanos.

A exposição pré-natal à fenitoína pode aumentar os riscos de malformações congénitas *major* e de outras consequências adversas do desenvolvimento. Nos seres humanos, a exposição à fenitoína durante a gravidez está associada a uma frequência 2 a 3 vezes superior de malformações *major* comparativamente à população geral, que tem uma frequência de 2-3%. Foram notificadas malformações, tais como fendas orofaciais, defeitos cardíacos, defeitos craniofaciais, hipoplasia ungueal e digital e anomalias do crescimento (incluindo microcefalia e déficit do crescimento pré-natal), quer individualmente quer como parte de uma síndrome da hidantoína fetal entre crianças nascidas de mulheres epiléticas que utilizaram fenitoína durante a gravidez. Foram notificadas perturbações do neurodesenvolvimento em crianças nascidas de mulheres epiléticas que utilizaram fenitoína isolada ou em associação com outros anti-epiléticos durante a gravidez. Os estudos relacionados com o risco de perturbações do neurodesenvolvimento em crianças expostas à fenitoína durante a gravidez são contraditórios e não pode ser excluído um risco.

X não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que se considere que o benefício suplanta os riscos, após ponderação cuidadosa de opções de tratamento alternativo adequadas. A mulher deve ser informada na íntegra sobre os riscos de tomar fenitoína durante a gravidez e compreender esses riscos.

Se, com base numa avaliação cuidadosa dos riscos e dos benefícios, nenhuma opção de tratamento alternativo for adequada e o tratamento com X for prosseguido, deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa de fenitoína. Se uma mulher estiver a planear engravidar, devem ser feitos todos os esforços para mudar para um tratamento alternativo apropriado antes da conceção e antes da interrupção da contraceção. Se uma mulher engravidar enquanto está a tomar fenitoína, deve ser encaminhada para um especialista para reavaliação do tratamento com fenitoína e ponderação de opções de tratamento alternativo.

Mulheres em idade fértil

X não deve ser utilizado em mulheres em idade fértil, a menos que se considere que o benefício suplanta os riscos, após ponderação cuidadosa de opções de tratamento alternativo adequadas. A mulher deve ser informada na íntegra sobre o potencial risco de efeitos nefastos para o feto, se tomar fenitoína durante a gravidez e compreender esses riscos e a importância de planear qualquer gravidez. Deve considerar-se a realização de um teste de gravidez nas mulheres em idade fértil antes de se iniciar o tratamento com X.

As mulheres em idade fértil devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até um mês após pararem o tratamento. Devido à indução de enzimas, X pode resultar num fracasso do efeito terapêutico dos contraceptivos hormonais e, por conseguinte, as mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas quanto à utilização de outros métodos contraceptivos eficazes (ver secção 4.5). Deve ser utilizado, pelo menos, um método contraceptivo eficaz (tal como um dispositivo intrauterino) ou duas formas complementares de contraceção, incluindo um método de barreira. As circunstâncias individuais devem ser avaliadas nesse caso, envolvendo a doente na discussão, aquando da escolha do método de contraceção.

...

Para medicamentos à base de fenitoína por via parentérica:

[Esta atualização é necessária para os Titulares da AIM que não possuem redações semelhantes (RCM e FI)]

- Secção 4.4

...

Mulheres em idade fértil

A fenitoína pode causar efeitos nefastos no feto quando administrada a uma mulher grávida. A exposição pré-natal à fenitoína pode aumentar os riscos de malformações congénitas *major* e de outras consequências adversas do desenvolvimento (ver secção 4.6). A magnitude do risco para o feto é desconhecida quando a fenitoína é utilizada por curtos períodos de tempo (situações de emergência).

X não deve ser utilizado em mulheres em idade fértil, exceto quando existe uma necessidade clínica e, quando possível, a mulher deve ser informada acerca do potencial risco para o feto associado à utilização da fenitoína durante a gravidez. Em situações de emergência, o risco de efeitos nefastos para o feto deve ser avaliado tendo em vista o risco de [indicação de utilização] para o feto e para a mulher grávida.

Deve considerar-se a realização de um teste de gravidez nas mulheres em idade fértil antes de se iniciar o tratamento com X.

Devido à indução de enzimas, X pode resultar no fracasso do efeito terapêutico dos contraceptivos hormonais (ver secções 4.5 e 4.6).

...

- Secção 4.6

...

A fenitoína atravessa a placenta nos seres humanos.

A exposição pré-natal à fenitoína pode aumentar os riscos de malformações congénitas *major* e de outras consequências adversas do desenvolvimento. Nos seres humanos, a exposição à fenitoína durante a gravidez está associada a uma frequência 2 a 3 vezes superior de malformações *major* comparativamente à população geral, que tem uma frequência de 2-3%. Foram notificadas malformações, tais como fendas orofaciais, defeitos cardíacos, defeitos craniofaciais, hipoplasia ungueal e digital e anomalias do crescimento (incluindo microcefalia e défice do crescimento pré-natal), quer individualmente quer como parte da uma síndrome da hidantoína fetal entre crianças nascidas de mulheres epiléticas que utilizaram fenitoína durante a gravidez. Foram notificadas perturbações do neurodesenvolvimento em crianças nascidas de mulheres epiléticas que utilizaram fenitoína isolada ou em associação com outros antiepiléticos durante a gravidez. Os estudos relacionados com o risco de perturbações do neurodesenvolvimento em crianças expostas à fenitoína durante a gravidez são contraditórios e não pode ser excluído um risco.

X não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto quando existe uma necessidade clínica e, quando possível, a mulher deve ser alertada acerca do potencial risco para o feto.

...

Folheto Informativo

Para medicamentos à base de fenitoína por via oral

- Secção 2

Subsecção: “Advertências e precauções”

...

Existe um risco de efeitos nefastos para o feto se X for utilizado durante a gravidez. As mulheres em idade fértil devem utilizar métodos de contraceção eficazes durante o tratamento com X (ver “Gravidez e amamentação”).

...

Subsecção “Gravidez <e><, > amamentação <e fertilidade>”

X pode causar graves defeitos de nascença. Se tomar X durante a gravidez, o seu bebé tem até 3 vezes mais probabilidades de ter um defeito de nascença do que no caso das mulheres que não tomam medicação antiepiléptica. Foram comunicados defeitos de nascença graves, incluindo anomalias do crânio, face, unhas, dedos e coração. Alguns destes defeitos podem ocorrer em conjunto, como parte de uma síndrome da hidantoína fetal.

Foram comunicados problemas do neurodesenvolvimento (desenvolvimento do cérebro) em bebés nascidos de mães que utilizaram fenitoína durante a gravidez. Alguns estudos demonstraram que a fenitoína afeta negativamente o neurodesenvolvimento de crianças expostas à fenitoína no ventre materno, ao passo que outros estudos não detetaram tal efeito. A possibilidade de um efeito no neurodesenvolvimento não pode ser excluída.

Se é uma mulher em idade fértil e não está a planear engravidar, deve utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com X. X pode afetar a forma como os contracetivos orais, tais como a pílula, atuam e pode torná-los menos eficazes a evitar uma gravidez. Fale com o seu médico, o qual irá conversar consigo sobre o tipo de contraceção mais adequado para utilizar enquanto estiver a tomar X.

Se é uma mulher em idade fértil e está a planear engravidar, fale com o seu médico antes de parar a contraceção e antes de engravidar sobre mudar para outros tratamentos adequados, para evitar expor o feto à fenitoína.

Se está grávida ou pensa estar grávida fale imediatamente com o seu médico. Não deve parar de tomar o seu medicamento até ter falado sobre isso com o seu médico. Parar a medicação sem consultar o seu médico poderá causar crises que podem ser perigosas para si e para o seu feto. O seu médico poderá decidir mudar o seu tratamento.

...

Folheto Informativo

Para medicamentos à base de fenitoína por via parentérica

- Secção 2

Subsecção: “Advertências e precauções”

...

Existe um risco de efeitos nefastos para o feto se X for utilizado durante a gravidez. As mulheres em idade fértil devem utilizar métodos de contraceção eficazes durante o tratamento com X (ver “Gravidez <e><, > amamentação <e fertilidade>”).

...

Subsecção “Gravidez <e><, > amamentação <e fertilidade>”

X pode causar graves defeitos de nascença. Se tomar X durante a gravidez, o seu bebé tem até 3 vezes mais probabilidades de ter um defeito de nascença do que no caso das mulheres que não

tomam medicação antiepilética. Foram comunicados defeitos de nascença graves, incluindo anomalias do crânio, face, unhas, dedos e coração. Alguns destes defeitos podem ocorrer em conjunto, como parte de uma síndrome da hidantoína fetal.

Foram comunicados problemas do neurodesenvolvimento (desenvolvimento do cérebro) em bebés nascidos de mães que utilizaram fenitoína durante a gravidez. Alguns estudos demonstraram que a fenitoína afeta negativamente o neurodesenvolvimento de crianças expostas à fenitoína no ventre materno, ao passo que outros estudos não detetaram tal efeito. A possibilidade de um efeito no neurodesenvolvimento não pode ser excluída.

...

Para todas as formulações (ou seja, para medicamentos à base de fenitoína orais e parentéricos)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

...

Estudos de associação genómica ampla de caso-controlo em doentes taiwaneses, japoneses, malaios e tailandeses identificaram um risco acrescido de SCARs em portadores da variante CYP2C9*3 com função diminuída.

...

Metabolismo da CYP2C9

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

- Secção 4.5

A interação deve ser adicionada com a seguinte redação:

A administração concomitante de fenitoína e valproato foi associada a um aumento do risco de hiperamonemia associada ao valproato. Os doentes tratados concomitantemente com estes dois medicamentos devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de hiperamonemia.

...

Medicamentos cujos níveis séricos e/ou efeitos podem ser reduzidos pela fenitoína

...

Anticoagulantes orais (p. ex., rivaroxabano, dabigatran, apixabano, edoxabano)

lacosamida

ticagrelor

- Secção 4.8

A seguinte reação adversa deve ser adicionada à CSO “Doenças do sangue e do sistema linfático” com a frequência “desconhecido”:

Aplasia eritrocítica pura

Folheto Informativo

Secção 2. O que precisa saber antes de <tomar> <utilizar> X

Subsecção: “Advertências e precauções”

Fale com o seu médico antes de <tomar> <utilizar> X

...

Se é de origem taiwanesa, japonesa, malaia ou tailandesa e as análises demonstraram que é portador da variante genética CYP2C9*3.

Subsecção: Outros medicamentos e X

Informe o seu <médico> <ou> <farmacêutico> se estiver a <tomar> <utilizar>, tiver <tomado> <utilizado> recentemente, ou se vier a <tomar> <utilizar> outros medicamentos.

...

- **anticoagulantes, p. ex., rivaroxabano, dabigatrano, apixabano, edoxabano**

- **lacosamida**

- **ticagrelor**

Secção 4 Efeitos indesejáveis possíveis

...

uma diminuição do número de um tipo de glóbulo vermelho (aplasia eritrocítica pura).

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 abril de 2021
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	6 de junho de 2021
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	5 de agosto de 2021