

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru fenitoină, concluziile științifice sunt următoarele:

Utilizarea în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă

A fost publicată o meta-analiză în cadrul intervalului care a estimat magnitudinea riscului de malformații congenitale asociate cu utilizarea fenitoinii în timpul sarcinii. Natura malformațiilor care au fost raportate în asociere cu utilizarea fenitoinii în timpul sarcinii trebuie să se reflecte în informațiile despre produs pe baza dovezilor disponibile în prezent. Au fost, de asemenea, evaluate datele disponibile corespunzătoare riscului de tulburări de neurodezvoltare ca urmare a expunerii *in utero* la fenitoină și, cu toate că rezultatele studiilor sunt contradictorii, un risc nu poate fi exclus, prin urmare, s-a considerat că dovezile prezente trebuie să fie reflectate în RCP. În plus, se consideră justificată includerea unei avertizări specifice la pct. 4.4 din RCP pentru toate produsele cu fenitoină în legătură cu utilizarea la femeile aflate la vârsta fertilă, cu scopul de a sublinia informații importante despre riscurile asociate cu utilizarea în timpul sarcinii și nevoia de măsuri contraceptive eficiente la femeile aflate la vârsta fertilă și potențialul de interacțiune cu contracepția hormonală, care ar putea duce la o lipsă de eficacitate.

Actualizați pct. 4.4 și 4.6 din RCP pentru a adăuga o avertizare despre utilizarea în sarcină și la femeile aflate la vârsta fertilă. Prospectul este actualizat în mod corespunzător.

Factori genetici asociați cu riscul de reacții adverse cutanate severe și toxicitate

Având în vedere datele disponibile din literatură despre un risc crescut de reacții adverse cutanate severe la purtătorii alelei CYP2C9*3 și despre riscul de toxicitate crescută la metabolizatorii intermediari sau slabi ai substraturilor CYP2C9, statul membru responsabil a concluzionat că informațiile despre produs pentru produsele care conțin fenitoină trebuie modificate în consecință.

Actualizați pct. 4.4 din RCP pentru a adăuga o avertizare despre un risc crescut de reacții adverse cutanate severe la purtătorii alelei CYP2C9*3 și despre riscul de toxicitate crescută la metabolizatorii intermediari sau slabi ai substraturilor CYP2C9. Prospectul este actualizat în mod corespunzător.

Interacțiunea cu anticoagulante orale directe

Pe baza raportărilor de cazuri publicate în literatură, descriind interacțiuni între fenitoină și dabigatran și fenitoină și rivaroxaban, și o bază mecanică pentru o interacțiune care duce la concentrații plasmatice reduse ale anticoagulantelor orale directe, statul membru responsabil a considerat că este justificată o actualizare a informațiilor despre produs, în vederea alinierii cu informațiile despre produs pentru anticoagulantele orale directe autorizate în Uniunea Europeană.

Actualizați pct. 4.5 din RCP pentru a adăuga interacțiunile cu anticoagulantele orale directe. Prospectul este actualizat în mod corespunzător.

Interacțiunea cu lacosamidă

Pe baza datelor din studiile de farmacocinetică care au constatat că nivelul concentrațiilor plasmatice ale lacosamidei au fost scăzute de către fenitoină și medicamentele antiepileptice inductoare de enzime, inclusiv fenitoina, și în vederea alinierii cu informațiile despre produs pentru produsele cu lacosamidă autorizate în Uniunea Europeană, statul membru responsabil a considerat că este justificată o actualizare a informațiilor despre produs.

Actualizați pct. 4.5 din RCP pentru a adăuga interacțiunea cu lacosamida. Prospectul este actualizat în mod corespunzător.

Interacțiunea cu ticagrelor

În contextul unei avertizări despre inductorii CYP3A de la pct. 4.5 al RCP pentru Brilique (ticagrelor), este inclusă referința la fenitoină ca un exemplu al unui inductor al CYP3A care ar fi de așteptat să scadă expunerea la ticagrelor, reducându-i în mod potențial eficacitatea. Fenitoina este considerată un inductor puternic al CYP3A4, prin urmare, pe baza plauzibilității biologice, se consideră că este justificată o actualizare a informațiilor despre produs pentru a reflecta această interacțiune, în vederea alinierii cu informațiile despre produs pentru produsele cu ticagrelor autorizate în Uniunea Europeană.

Actualizați pct. 4.5 din RCP pentru a adăuga interacțiunea cu ticagrelor. Prospectul este actualizat în mod corespunzător.

Interacțiunea cu valproat

Publicațiile din literatură au identificat o asociere între utilizarea concomitentă de fenitoină cu valproat/acid valproic și un risc crescut de hiperamoniemie. A fost emisă ipoteza câtorva mecanisme prin care fenitoina poate mări riscul de hiperamoniemie în asociere cu valproatul. Deși posibilitatea unei interacțiuni între fenitoină și valproat poate fi menționată în informațiile despre produs pentru produsele individuale, nu există menționări specifice ale posibilității de hiperamoniemie care apare ca o consecință a acestei interacțiuni. Statul membru responsabil a considerat că pe baza datelor din studiile clinice și mecanismele plauzibile care au fost propuse, este justificată o actualizare a informațiilor despre produs.

Actualizați pct. 4.5 din RCP pentru a adăuga interacțiunea dintre fenitoină și valproat.

Aplazia eritrocitară pură

Având în vedere datele disponibile despre aplazia eritrocitară pură în literatură și din raportările spontane, inclusiv, în unele cazuri, o legătură temporală strânsă, un răspuns pozitiv la întreruperea tratamentului și/sau la reluarea tratamentului, statul membru responsabil consideră că o legătură causală între fenitoină și aplazia eritrocitară pură este cel puțin o posibilitate rezonabilă. Statul membru responsabil a concluzionat că informațiile despre produs pentru produsele care conțin fenitoină trebuie modificate în consecință.

Actualizați pct. 4.8 din RCP pentru a adăuga reacția adversă privind aplazia eritrocitară pură cu o frecvență necunoscută. Prospectul este actualizat în mod corespunzător.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru fenitoină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin fenitoină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin fenitoină sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicantii/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

[Această actualizare este necesară pentru DAPP care nu au formulări similare (RCP și Prospect)]

Pentru produsele orale cu fenitoină:

- Pct. 4.4

O avertizare trebuie adăugată după cum urmează:

...

Femei aflate la vârsta fertilă

Fenitoina poate provoca vătămare fetală atunci când este administrată unei femei gravide. Expunerea prenatală la fenitoină poate crește riscurile de malformații congenitale majore și alte rezultate adverse ale dezvoltării (vezi pct. 4.6).

X nu trebuie utilizat la femeile aflate la vârsta fertilă cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul depășește riscurile, în urma unei examinări atente a opțiunilor alternative de tratament adecvat.

Înainte de inițierea tratamentului cu fenitoină la o femeie aflată la vârsta fertilă, trebuie avută în vedere efectuarea unui test de sarcină.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie informate complet despre riscul potențial pentru făt, dacă li se administrează fenitoină în timpul sarcinii.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie consiliate cu privire la necesitatea de a-și consulta medicul de îndată ce plănuiesc o sarcină, pentru a discuta despre trecerea la tratamente alternative anterior concepției și înainte de întreruperea contracepției (vezi pct. 4.6).

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să fie consiliate pentru a se adresa medicului imediat dacă rămân gravide sau cred că ar putea fi gravide și iau fenitoină.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp de o lună după întreruperea tratamentului. Din cauza inducției enzimatice, X poate duce la eșecul efectului terapeutic al contraceptivelor hormonale, prin urmare, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să fie consiliate cu privire la utilizarea altor metode contraceptive eficiente (vezi pct. 4.5 și 4.6).

...

- Pct. 4.6

O avertizare trebuie adăugată după cum urmează:

Sarcina

...

Fenitoina traversează placentă la om.

Expunerea prenatală la fenitoină poate crește riscurile de malformații congenitale și alte rezultate adverse ale dezvoltării. La om, expunerea la fenitoină în timpul sarcinii este asociată cu o frecvență a malformațiilor majore de 2 până la 3 ori mai mare decât cea a populației generale, care are o frecvență de 2-3%. Au fost raportate malformații precum despicături oro-faciale, defecte cardiace, defecte craniofaciale, hipoplazie a unghiilor și degetelor și anomalii ale creșterii (inclusiv microcefalie și deficiență prenatală a creșterii), fie individual, fie ca parte a Sindromului hidantoinic fetale în rândul copiilor născuți de femei cu epilepsie care au utilizat fenitoină în timpul sarcinii. Au fost raportate tulburări de neurodezvoltare în rândul copiilor născuți de femei cu epilepsie care au utilizat în timpul sarcinii fenitoina administrată separat sau în asocieră cu alte medicamente antiepileptice. Studiile legate de riscul de tulburări de neurodezvoltare la copiii expuși la fenitoină în timpul sarcinii sunt contradictorii și un risc nu poate fi exclus.

X nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul depășește riscurile, în urma unei examinări atente a opțiunilor alternative de tratament adecvat. Femeia trebuie să fie complet informată și să înțeleagă riscurile administrării de fenitoină în timpul sarcinii.

Dacă, pe baza unei evaluări atente a riscurilor și beneficiilor, nicio opțiune alternativă de tratament nu este potrivită și tratamentul cu X este continuat, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă de fenitoină. Dacă o femeie intenționează să rămână gravidă, trebuie făcute toate eforturile pentru a trece la alternativa potrivită de tratament înainte de concepție și înainte de întreruperea contracepției. Dacă o femeie rămâne gravidă în timp ce ia fenitoină, trebuie să fie trimisă la un specialist pentru a reevalua tratamentul cu fenitoină și a avea în vedere opțiuni alternative de tratament.

Femei aflate la vârsta fertilă

X nu trebuie utilizat la femeile aflate la vârsta fertilă cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul potențial depășește riscurile, în urma unei examinări atente a opțiunilor alternative de tratament adecvat. Femeia trebuie informată complet și trebuie să înțeleagă riscul de vătămare potențială pentru făt, dacă se administrează fenitoină în timpul sarcinii și, prin urmare, despre importanța planificării oricărei sarcini. Înainte de inițierea tratamentului cu X la o femeie aflată la vârsta fertilă, trebuie avută în vedere efectuarea unui test de sarcină.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp de o lună după întreruperea tratamentului. Din cauza inducției enzimatice, X poate duce la eșecul efectului terapeutic al contraceptivelor hormonale, prin urmare, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să fie consiliate cu privire la utilizarea altor metode contraceptive eficiente (vezi pct. 4.5). Trebuie utilizată cel puțin o metodă contraceptivă eficientă (precum un dispozitiv intrauterin) sau două forme complementare de contraceptive, inclusiv o metodă de barieră. Atunci când se alege metoda contraceptivă, trebuie evaluate circumstanțele individuale în fiecare caz, implicând pacienta în discuție.

...

Pentru produsele parenterale cu fenitoină:

[Această actualizare este necesară pentru DAPP care nu au formulări similare (RCP și Prospect)]

- Pct. 4.4

...

Femei aflate la vârsta fertilă

Fenitoina poate provoca vătămare fetală atunci când este administrată unei femei gravide. Expunerea prenatală la fenitoină poate crește riscurile de malformații congenitale majore și alte rezultate adverse ale dezvoltării (vezi pct. 4.6). Nu se cunoaște magnitudinea riscului pentru făt atunci când utilizarea fenitoinii este de durată scurtă (situații de urgență).

X nu trebuie utilizat la femeile aflate la vârsta fertilă, cu excepția cazului în care există o nevoie clinică și, atunci când este posibil, femeia trebuie informată despre riscul potențial pentru făt asociat cu utilizarea fenitoinii în timpul sarcinii. În situații de urgență, riscul de vătămare asupra fătului trebuie evaluat având în vedere riscul de [indicația de utilizare] atât pentru făt, cât și pentru femeia gravidă.

Înainte de inițierea tratamentului cu fenitoină la o femeie aflată la vârsta fertilă, trebuie avută în vedere efectuarea unui test de sarcină.

Din cauza inducției enzimaticе, X poate duce la eșecul efectului terapeutic al contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.5 și 4.6).

...

- Pct. 4.6

...

Fenitoina traversează placentă la om.

Expunerea prenatală la fenitoină poate crește riscurile de malformații congenitale și alte rezultate adverse ale dezvoltării. La om, expunerea la fenitoină în timpul sarcinii este asociată cu o frecvență a malformațiilor majore de 2 până la 3 ori mai mare decât cea a populației generale, care are o frecvență de 2-3%. Au fost raportate malformații precum despicături oro-faciale, defecte cardiace, defecte craniofaciale, hipoplazie a unghiilor și degetelor și anomalii ale creșterii (inclusiv microcefalie și deficiență prenatală a creșterii), fie individual, fie ca parte a Sindromului hidantoinei fetale în rândul copiilor născuți de femei cu epilepsie care au utilizat fenitoină în timpul sarcinii. Au fost raportate tulburări de neurodezvoltare în rândul copiilor născuți de femei cu epilepsie care au utilizat în timpul sarcinii fenitoina administrată separat sau în asociere cu alte medicamente antiepileptice. Studiile legate de riscul de tulburări de neurodezvoltare la copiii expuși la fenitoină în timpul sarcinii sunt contradictorii și un risc nu poate fi exclus.

X nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care există o nevoie clinică și, atunci când este posibil, femeia a fost informată despre riscul de vătămare potențială a fătului

...

Prospect

Pentru produsele orale cu fenitoină:

- Pct. 2

Subpunctul: „Atenționări și precauții”

...

Există un risc de vătămare pentru copilul nenăscut dacă X este utilizat în timpul sarcinii. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu X (vezi Sarcina și alăptarea).

...

Subpunctul „Sarcina <și><, > alăptarea <și fertilitatea>”

X poate provoca defecte congenitale majore. Dacă luați X în timpul sarcinii, copilul dumneavoastră are un risc de până la 3 ori mai mare de a avea un defect congenital decât la femeile cărora nu li se administrează un medicament antiepileptic. Au fost raportate defecte congenitale majore, inclusiv anomalii ale creșterii, ale craniului, feței, unghiilor, degetelor și inimii. Unele dintre acestea pot avea loc împreună ca parte a unui sindrom al hidantoinii fetale.

Au fost raportate probleme de neurodezvoltare (dezvoltare a creierului) la copiii născuți de mame care au utilizat fenitoină în timpul sarcinii. Unele studii au arătat că fenitoina afectează negativ neurodezvoltarea copiilor expuși la fenitoină *in utero*, în timp ce alte studii nu au constatat un asemenea efect. Posibilitatea unui efect asupra neurodezvoltării nu poate fi exclusă.

Dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă și nu intenționați să rămâneți gravidă, trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu X. X poate afecta modul în care funcționează contraceptivele hormonale, cum ar fi pilula contraceptivă (anticoncepțională) și le poate face mai puțin eficiente în prevenirea unei sarcini. Adresați-vă medicului dumneavoastră, care va discuta cu dumneavoastră cel mai potrivit tip de contracepție de utilizat în timp ce luați X.

Dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă și intenționați să rămâneți gravidă, discutați cu medicul dumneavoastră despre trecerea la alte tratamente potrivite înainte de a întrerupe contracepția și înainte de a rămâne gravidă, cu scopul de a evita expunerea copilului nenăscut la fenitoină.

Dacă sunteți sau credeți că ați putea fi gravidă, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Nu trebuie să întrerupeți administrarea medicamentului dumneavoastră până când nu ați discutat acest lucru cu medicul dumneavoastră. Întreruperea tratamentului fără a vă consulta cu medicul dumneavoastră ar putea provoca convulsii care ar putea să fie periculoase pentru dumneavoastră și pentru copilul dumneavoastră nenăscut. Medicul dumneavoastră poate decide să vă schimbe tratamentul.

...

Prospectul

Pentru produsele parenterale cu fenitoină:

- Pct. 2

Subpunctul: „Atenționări și precauții”

...

Există un risc de vătămare pentru copilul nenăscut dacă X este utilizat în timpul sarcinii. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu X (vezi Sarcina <și><, > alăptarea <și fertilitatea>”).

...

Subpunctul „Sarcina <și><, > alăptarea <și fertilitatea>”

X poate provoca defecte congenitale majore. Dacă luați X în timpul sarcinii, copilul dumneavoastră are un risc de până la 3 ori mai mare de a avea un defect congenital decât la femeile cărora nu li se administrează un medicament antiepileptic. Au fost raportate defecte

congenitale majore inclusiv anomalii ale creșterii, ale craniului, fetei, unghiilor, degetelor și inimii. Unele dintre acestea pot avea loc împreună ca parte a unui sindrom al hidantoinei fetale.

Au fost raportate probleme de neurodezvoltare (dezvoltare a creierului) la copiii născuți de mame care au utilizat fenitoină în timpul sarcinii. Unele studii au arătat că fenitoina afectează negativ neurodezvoltarea copiilor expuși la fenitoină *in utero*, în timp ce alte studii nu au constatat un asemenea efect. Posibilitatea unui efect asupra neurodezvoltării nu poate fi exclusă.

...

Pentru toate formele farmaceutice (și anume, pentru produsele orale și parenterale cu fenitoină)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.4

...

Studiile de tip caz-control cu asocieri la nivelul genomului la pacienți taiwanezi, japonezi, malaysieni și thailandezi au identificat un risc crescut de RACS la purtătorii variantei CYP2C9*3 cu funcție scăzută.

...

Metabolismul CYP2C9

Fenitoina este metabolizată de enzima CYP450 CYP2C9. Pacienții care sunt purtători ai variantelor cu funcție scăzută CYP2C9*2 sau CYP2C9*3 (metabolizatori intermediari sau slabi ai substraturilor CYP2C9) pot avea un risc de concentrații plasmatice crescute ale fenitoinii și toxicitate ulterioară. La pacienții care sunt cunoscuți ca fiind purtători ai alelelor cu funcție scăzută CYP2C9*2 sau *3, este recomandată monitorizarea atentă a răspunsului clinic și poate fi necesară monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale fenitoinii.

- Pct. 4.5

Interacțiunea trebuie adăugată după cum urmează:

Administrarea concomitentă de fenitoină și valproat a fost asociată cu un risc crescut de hiperamoniemie asociată valproatului. Pacienții tratați concomitent cu aceste două medicamente trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale hiperamoniemiei.

...

Medicamente ale căror concentrații plasmatice și/sau efecte pot fi reduse de către fenitoină:

...

Anticoagulante orale (de exemplu: rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban)

lacosamidă

ticagrelor

- Pct. 4.8

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată la ASO Tulburări hematologice și limfatice cu frecvență necunoscută:

Aplazia eritrocitară pură

Prospect

Pct. 2. Ce trebuie să știți înainte să <luați> <utilizați> X

Subpunctul: „Atenționări și precauții”

Înainte să <luați> <utilizați> X adresați-vă medicului dumneavoastră

...

Dacă aveți origini taiwaneze, japoneze, malaysiene sau thailandeze și analizele au arătat că purtați varianta genetică CYP2C9*3.

Subpunctul: X împreună cu alte medicamente

Spuneți <medicului dumneavoastră> <sau> <farmacistului> dacă <luați> <utilizați>, ați <luat> <utilizat> recent sau s-ar putea să <luați> <utilizați> orice alte medicamente.

...

- **anticoagulante, de exemplu: rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban**

- **lacosamidă**

- **ticagrelor**

Pct. 4 Reacții adverse posibile

...

o scădere a numărului unui tip de globule roșii (aplazie eritrocitară pură).

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh aprilie 2021
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	6 iunie 2021
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	5 august 2021