

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para fosfenitoína, las conclusiones científicas son las siguientes:

Variantes del CYP2C9

En vista de los datos disponibles sobre un mayor riesgo de reacciones adversas cutáneas graves en portadores del alelo CYP2C9*3 y el riesgo de aumento de la toxicidad en los metabolizadores intermedios o lentos de los sustratos del CYP2C9 obtenidos a partir de la literatura científica, el PRAC concluyó que la información del producto de los productos que contienen fosfenitoína se debe modificar en consecuencia.

Interacciones

Las interacciones entre fenitoína con tenofovir alafenamida y afatinib se consideran de importancia clínica, en vista de sus indicaciones terapéuticas (VIH/hepatitis B/tipos particulares de carcinoma pulmonar no microcítico). Por lo tanto, el PRAC acordó que se deben indicar en el RCP de la fenitoína en la tabla “Medicamentos cuyos niveles séricos y/o efectos pueden verse alterados por la fenitoína enumerados por mecanismo probable”. No se considera necesaria una actualización del prospecto, ya que el potencial de interacción con los medicamentos utilizados para tratar el VIH y el cáncer ya aparece indicado en el mismo.

Urticaria

En vista de los datos disponibles sobre urticaria a partir de las notificaciones espontáneas que incluyen en algunos casos una relación temporal cercana y una retirada positiva, el Estado miembro principal considera que una relación causal entre fosfenitoína y urticaria es, como mínimo, una posibilidad razonable. El Estado miembro principal concluyó que la información del producto de los productos que contienen fosfenitoína se debe modificar en consecuencia.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para fosfenitoína, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) fosfenitoína no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen fosfenitoína y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el los medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto
(texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

Variantes del CYP2C9

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

Se debe añadir una advertencia de la siguiente manera:

Reacciones adversas cutáneas graves

Pruebas limitadas indican que HLA-B*1502 puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de SSJ/NET en pacientes de ascendencia asiática que toman medicamentos asociados con SSJ/NET, incluida la fenitoína. Los estudios de casos y controles de asociación del genoma completo en pacientes taiwaneses, japoneses, malayos y tailandeses han identificado un mayor riesgo de RACG en portadores de la variante de función disminuida CYP2C9*3.

Metabolismo del CYP2C9

La fenitoína es metabolizada por la enzima CYP2C9. Los pacientes que son portadores de las variantes de función disminuida CYP2C9*2 o CYP2C9*3 (metabolizadores intermedios o lentos de los sustratos del CYP2C9) pueden tener riesgo de aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína y toxicidad posterior. En pacientes que se sabe que son portadores de los alelos de función disminuida CYP2C9*2 o *3, se recomienda un vigilancia estrecha de la respuesta clínica y puede ser necesaria la vigilancia de las concentraciones plasmáticas de fenitoína.

Prospecto

Sección 2

Advertencias y precauciones

En la población general, raramente pueden aparecer efectos adversos graves en la piel durante el tratamiento con <Producto>; para consultar los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves y qué medidas tomar, consulte la sección 4. En personas de origen chino o asiático, este riesgo puede estar relacionado con una variante en los genes. Si es de ~~tal~~ origen chino o asiático y las pruebas han demostrado que es portador de ~~la~~ esta variante genética (HLA-B*1502), o si es de origen taiwanés, japonés, malayo o tailandés y las pruebas han demostrado que es portador de la variante genética CYP2C9*3, consulte con su médico antes de tomar <Producto>.

Interacciones

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.5

Medicamentos cuyos niveles séricos y/o efectos pueden verse alterados por la fenitoína enumerados por mecanismo probable:

Medicamento

Mecanismo

Tenofovir alafenamida

Inducción de gluco proteína P

Afatinib

Urticaria

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.8

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en la sección “Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo” del sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés) con una “frecuencia no conocida”.

Urticaria

Prospecto

Sección 4

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Habones

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de marzo de 2021
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	09 de mayo de 2021
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	08 de julio de 2021