

## **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 fenitoína, las conclusiones científicas son las siguientes:

### Uso durante el embarazo y en mujeres en edad fértil

Se publicó un metaanálisis dentro del intervalo de notificación cubierto por este procedimiento de evaluación única de IPS (PSUSA)” que estimó la magnitud del riesgo de anomalías congénitas relacionadas con el uso de fenitoína durante el embarazo. La índole de las anomalías que se han notificado en relación con el uso de fenitoína durante el embarazo se debe indicar en la información del producto según la evidencia disponible en la actualidad. También se revisaron los datos disponibles relacionados con el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico tras la exposición en el útero a fenitoína y, aunque los resultados del estudio son contradictorios, no se puede excluir un riesgo. Por lo tanto, se consideró que la evidencia actual se debe indicar en la ficha técnica o resumen de las características del producto . Además, se considera justificada la inclusión de una advertencia específica en la sección 4.4 del RCP para todos los medicamentos con fenitoína en relación con el uso en mujeres en edad fértil con el fin de destacar información importante sobre los riesgos relacionados con el uso durante el embarazo, la necesidad de utilizar un método anticonceptivo efectivo en mujeres en edad fértil y la posibilidad de interacción con la anticoncepción hormonal que puede conducir a una falta de eficacia.

Actualización de las secciones 4.4 y 4.6 de la ficha técnica para añadir una advertencia sobre el uso durante el embarazo y en mujeres en edad fértil. El prospecto se debe actualizar en consecuencia.

### Factores genéticos relacionados con el riesgo de reacciones adversas cutáneas graves y toxicidad

En vista de los datos disponibles sobre un aumento del riesgo de reacciones adversas cutáneas graves en los 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 médica, el Estado miembro de referencia concluyó que la información del producto de los productos que contienen fenitoína se debe modificar en consecuencia.

Actualización de la sección 4.4 de la ficha técnica para añadir una advertencia sobre un aumento del 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. El prospecto se debe actualizar en consecuencia.

### Interacción con anticoagulantes orales directos

Según los casos clínicos publicados en la literatura médica que describen interacciones entre fenitoína y dabigatrán y fenitoína y rivaroxabán, y un fundamento farmacodinámico para una interacción que conduce a concentraciones plasmáticas reducidas de anticoagulantes orales directos, el Estado miembro de referencia consideró que una actualización de la información del producto en línea con la información del producto de los anticoagulantes orales directos autorizados en la Unión Europea está justificada.

Actualización de la sección 4.5 de la ficha técnica para añadir interacciones con anticoagulantes orales directos. El prospecto se debe actualizar en consecuencia.

### Interacción con lacosamida

Según los datos de estudios farmacocinéticos que descubrieron que las concentraciones séricas de lacosamida fueron reducidas por fenitoína y los antiepilépticos inductores de enzimas, incluida fenitoína, y para estar en línea con la información del producto de los medicamentos que contienen

lacosamida autorizados en la Unión Europea, el Estado miembro principal consideró que la actualización de la información del producto estaba justificada.

Actualización de la sección 4.5 de la ficha técnica para añadir la interacción con lacosamida. El prospecto se debe actualizar en consecuencia.

#### Interacción con ticagrelor

En la advertencia sobre los inductores del CYP3A incluida en la sección 4.5 del RCP de Brilique (ticagrelor), se menciona fenitoína como ejemplo de inductor del CYP3A que previsiblemente reduce la exposición a ticagrelor, lo que posiblemente reduzca su eficacia. Fenitoína es un inductor potente del CYP3A4 y, por lo tanto, teniendo en cuenta la plausibilidad biológica, se considera que una actualización de la información del producto para reflejar dicha interacción, en línea con la información del producto de los productos que contienen ticagrelor autorizados en la Unión Europea, está justificada.

Actualización de la sección 4.5 de la ficha técnica para añadir la interacción con ticagrelor. El prospecto se debe actualizar en consecuencia.

#### Interacción con valproato

La literatura médica ha identificado una relación entre el uso concomitante de fenitoína con valproato/ácido valproico y un aumento del riesgo de hiperamoniaquemia. Se han hipotetizado varios mecanismos a través de los cuales fenitoína puede aumentar el riesgo de hiperamoniaquemia relacionada con valproato. Si bien la posibilidad de una interacción entre fenitoína y valproato se puede mencionar en la información del producto de los medicamentos individuales, no hay una alusión específica a la posibilidad de que se produzca hiperamoniaquemia como consecuencia de esta interacción. El Estado miembro de referencia consideró que, según los datos de los estudios clínicos y los mecanismos plausibles que se han propuesto, una actualización de la información del producto está justificada.

Actualización de la sección 4.5 de la ficha técnica para añadir la interacción entre fenitoína y valproato.

#### Aplasia pura de la serie roja

En vista de los datos disponibles sobre aplasia pura de la serie roja a partir de la literatura médica y las notificaciones espontáneas que incluyen en algunos casos una relación temporal cercana y una retirada y/o reexposición positiva, el Estado miembro de referencia considera que una relación causal entre fenitoína y aplasia pura de la serie roja es, como mínimo, una posibilidad razonable. El Estado miembro principal concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen fenitoína se debe modificar en consecuencia.

Actualización de la sección 4.8 de la ficha técnica para añadir la reacción adversa aplasia pura de la serie roja con una frecuencia no conocida. El prospecto se debe actualizar 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 fenitoína, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) fenitoína 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 fenitoína 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~~)

## Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

[Esta actualización es necesaria para los TAC que no tienen textos similares (RCP y prospecto)]

*Para medicamentos de fenitoína por vía oral:*

- Sección 4.4

Se debe añadir una advertencia de la siguiente manera:

...

### **Mujeres en edad fértil**

**Fenitoína puede producir daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición prenatal a fenitoína puede aumentar los riesgos de anomalías congénitas graves y otros resultados adversos del desarrollo (ver sección 4.6).**

**X no se debe utilizar en mujeres en edad fértil a menos que se considere que el beneficio supera los riesgos tras una cuidadosa consideración de las opciones de tratamiento alternativas adecuadas.**

**Antes de iniciar el tratamiento con fenitoína en una mujer en edad fértil, se debe considerar la realización de pruebas de embarazo.**

**Las mujeres en edad fértil deben estar plenamente informadas del riesgo potencial para el feto si toman fenitoína durante el embarazo.**

**Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil sobre la necesidad de consultar a su médico tan pronto como estén planeando quedarse embarazadas para considerar el cambio a tratamientos alternativos antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción (ver sección 4.6).**

**Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que contacten con su médico inmediatamente si se quedan embarazadas o piensan que pueden estar embarazadas y están tomando fenitoína.**

**Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante un mes después de suspender el tratamiento. Debido a la inducción enzimática, X puede dar lugar a un fallo en el efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales, por lo tanto, se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil sobre el uso de otros métodos anticonceptivos efectivos (ver secciones 4.5 y 4.6).**

...

- Sección 4.6

Se debe añadir una advertencia de la siguiente manera:

## Embarazo

...

### Fenitoína atraviesa la placenta en humanos

La exposición prenatal a fenitoína puede aumentar los riesgos de anomalías congénitas y otros resultados adversos del desarrollo. En humanos, la exposición a fenitoína durante el embarazo se relaciona con una frecuencia de anomalías graves de 2 a 3 veces mayor que la de la población general, que tiene una frecuencia del 2-3 %. Se han notificado anomalías, como hendiduras bucofaciales, anomalías cardíacas, anomalías craneofaciales, hipoplasia de uñas y dedos, y anomalías del crecimiento (incluida la microcefalia y el retraso del crecimiento intrauterino), ya sea individualmente o como parte del síndrome hidantoínico fetal entre los niños nacidos de mujeres con epilepsia que usaron fenitoína durante el embarazo. Se han notificado trastornos del desarrollo neurológico en niños nacidos de mujeres con epilepsia que utilizaron fenitoína en monoterapia o en combinación con otros antiepilépticos durante el embarazo. Los estudios relacionados con el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en niños expuestos a fenitoína durante el embarazo son contradictorios y no se puede excluir un riesgo.

X no se debe utilizar durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio supera los riesgos tras una cuidadosa consideración de las opciones de tratamiento alternativas adecuadas. La mujer debe estar plenamente informada y comprender los riesgos de tomar fenitoína durante el embarazo.

Si, según una evaluación cuidadosa de los riesgos y los beneficios, no hay una opción de tratamiento alternativa adecuada y se continúa el tratamiento con X, se debe utilizar la dosis efectiva más baja de fenitoína. Si una mujer planea quedarse embarazada, se deben hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a un tratamiento alternativo adecuado antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción. Si una mujer se queda embarazada mientras toma fenitoína, se debe derivar a un especialista para reevaluar el tratamiento con fenitoína y considerar opciones de tratamiento alternativas.

### Mujeres en edad fértil

X no se debe utilizar en mujeres en edad fértil a menos que se considere que el beneficio potencial supera los riesgos tras una cuidadosa consideración de las opciones de tratamiento alternativas adecuadas. La mujer debe estar plenamente informada y comprender el riesgo de daño potencial para el feto si se toma fenitoína durante el embarazo y, por lo tanto, la importancia de planificar cualquier embarazo. Se debe considerar la realización de pruebas de embarazo en mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con X.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante un mes después de suspender el tratamiento. Debido a la inducción enzimática, X puede dar lugar a un fallo en el efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales, por lo tanto, se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil sobre el uso de otros métodos anticonceptivos efectivos (ver sección 4.5). Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo efectivo (como un dispositivo intrauterino) o dos formas complementarias de anticoncepción, incluido un método de barrera. Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso, involucrando a la paciente en la discusión, al elegir el método anticonceptivo.

...

*Para medicamentos de fenitoína por vía parenteral:*

[Esta actualización es necesaria para los TAC que no tienen textos similares (RCP y prospecto)]

- Sección 4.4

...

#### Mujeres en edad fértil

**Fenitoína puede producir daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición prenatal a fenitoína puede aumentar los riesgos de anomalías congénitas graves y otros resultados adversos del desarrollo (ver sección 4.6). Se desconoce la magnitud del riesgo para el feto cuando el uso de fenitoína es de corta duración (situaciones de emergencia).**

**X no se debe utilizar en mujeres en edad fértil, excepto cuando exista una necesidad clínica y, si es posible, se debe informar a la mujer del riesgo potencial para el feto relacionado con el uso de fenitoína durante el embarazo. En situaciones de emergencia, se debe evaluar el riesgo de daño al feto en vista del riesgo de [indicación de uso] para el feto y la mujer embarazada.**

**Antes de iniciar el tratamiento con fenitoína en una mujer en edad fértil, se debe considerar la realización de pruebas de embarazo.**

**Debido a la inducción enzimática, X puede dar lugar a un fallo en el efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales (ver secciones 4.5 y 4.6).**

...

- Sección 4.6

...

#### Fenitoína atraviesa la placenta en humanos

**La exposición prenatal a fenitoína puede aumentar los riesgos de anomalías congénitas y otros resultados adversos del desarrollo. En humanos, la exposición a fenitoína durante el embarazo se relaciona con una frecuencia de anomalías graves de 2 a 3 veces mayor que la de la población general, que tiene una frecuencia del 2-3 %. Se han notificado anomalías, como hendiduras bucofaciales, anomalías cardíacas, anomalías craneofaciales, hipoplasia de uñas y dedos, y anomalías del crecimiento (incluida la microcefalia y el retraso del crecimiento intrauterino), ya sea individualmente o como parte del síndrome hidantoinico fetal entre los niños nacidos de mujeres con epilepsia que utilizaron fenitoína durante el embarazo. Se han notificado trastornos del desarrollo neurológico en niños nacidos de mujeres con epilepsia que utilizaron fenitoína en monoterapia o en combinación con otros antiepilépticos durante el embarazo. Los estudios relacionados con el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en niños expuestos a fenitoína durante el embarazo son contradictorios y no se puede excluir un riesgo.**

**X no se debe utilizar durante el embarazo, excepto cuando exista una necesidad clínica y, si es posible, se debe informar a la mujer del riesgo de daño potencial para el feto.**

...

#### **Prospecto**

*Para medicamentos de fenitoína por vía oral*



- Sección 2

Subsección: “Advertencias y precauciones”

...

**Existe riesgo de daño al feto si se usa X durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con X (ver “Embarazo y lactancia”).**

...

Subsección “Embarazo <y> <, > lactancia <y fertilidad>”

**X puede producir anomalías congénitas graves. Si toma X durante el embarazo, su bebé tiene hasta 3 veces más riesgo de tener una anomalía congénita que las mujeres que no toman un medicamento antiepiléptico. Se han notificado anomalías congénitas graves, como anomalías en el crecimiento, el cráneo, la cara, las uñas, los dedos y el corazón. Algunas de estas se pueden producir a la vez como parte de un síndrome hidantoínico fetal.**

**Se han notificado problemas en el desarrollo neurológico (desarrollo del cerebro) en bebés nacidos de madres que utilizaron fenitoína durante el embarazo. Algunos estudios han demostrado que fenitoína afecta negativamente al desarrollo neurológico de los niños expuestos a fenitoína en el útero, aunque otros estudios no han encontrado tal efecto. No se puede descartar la posibilidad de un efecto sobre el desarrollo neurológico.**

**Si es una mujer en edad fértil y no está planeando quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con X. X puede afectar a la forma en que los anticonceptivos hormonales, como la píldora anticonceptiva, actúan y hacerlos menos eficaces para prevenir el embarazo. Consulte a su médico, quien considerará con usted el tipo de anticonceptivo más adecuado que debe utilizar mientras esté tomando X.**

**Si es una mujer en edad fértil y está planeando quedarse embarazada, consulte a su médico antes de suspender la anticoncepción y antes de quedarse embarazada sobre el cambio a otros tratamientos adecuados para evitar exponer al feto a fenitoína.**

**Si está embarazada o cree que podría estarlo, informe a su médico inmediatamente. No deje de tomar el medicamento hasta que lo haya considerado con su médico. Dejar de tomar su medicamento sin consultar a su médico podría producir convulsiones que podrían ser peligrosas para usted y el feto. Su médico puede decidir cambiar su tratamiento.**

...

## Prospecto

*Para medicamentos de fenitoína por vía parenteral*

- Sección 2

Subsección: “Advertencias y precauciones”

...

**Existe riesgo de daño al feto si se usa X durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con X (ver “Embarazo <y> <, > lactancia <y fertilidad>”).**

...

Subsección: “Embarazo <y> <, > lactancia <y fertilidad>”

**X puede producir anomalías congénitas graves. Si toma X durante el embarazo, su bebé tiene hasta 3 veces más riesgo de tener una anomalía congénita que las mujeres que no toman un medicamento antiepiléptico. Se han notificado anomalías congénitas graves, como anomalías en el crecimiento, el cráneo, la cara, las uñas, los dedos y el corazón. Algunas de estas pueden producirse a la vez como parte de un síndrome hidantoínico fetal.**

**Se han notificado problemas en el desarrollo neurológico (desarrollo del cerebro) en bebés nacidos de madres que utilizaron fenitoína durante el embarazo. Algunos estudios han demostrado que fenitoína afecta negativamente al desarrollo neurológico de los niños expuestos a fenitoína en el útero, aunque otros estudios no han encontrado tal efecto. No se puede descartar la posibilidad de un efecto sobre el desarrollo neurológico.**

...

*Para todas las formulaciones (es decir, para medicamentos de fenitoína por vía oral y vía parenteral)*

#### Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

...

**Los estudios de casos y controles de asociación del genoma completo en pacientes taiwaneses, japoneses, malayos y tailandeses han identificado un aumento del riesgo de reacciones adversas cutáneas graves (RACG) en portadores de la variante de función disminuida CYP2C9\*3.**

...

#### **Metabolismo del CYP2C9**

**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 una estrecha vigilancia de la respuesta clínica y puede ser necesario vigilar las concentraciones plasmáticas de fenitoína.**

- Sección 4.5

Se debe añadir la interacción de la siguiente manera:

**La administración concomitante de fenitoína y valproato se ha relacionado con un aumento del riesgo de hiperamoniaquemia relacionada con valproato. Se debe vigilar a los pacientes tratados concomitantemente con estos dos medicamentos para detectar signos y síntomas de hiperamoniaquemia.**

...

Medicamentos cuyos niveles séricos y/o efectos pueden verse reducidos por fenitoína.

...

**Anticoagulantes orales (por ejemplo, rivaroxabán, dabigatrán, apixabán y edoxabán)**

**lacosamida**

**ticagrelor**

- Sección 4.8

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

**Aplasia pura de la serie roja**

**Prospecto**

Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a <tomar> <usar> X

Subsección: “Advertencias y precauciones”

Consulte a su médico antes de empezar a <tomar> <usar> X

...

**Si es de origen taiwanés, japonés, malayo o tailandés y las pruebas han demostrado que es portador de la mutación CYP2C9\*3.**

Subsección: <Uso><Toma> de X con otros medicamentos

Informe a su <médico> <o> <farmacéutico> si está <tomando> <utilizando>, ha <tomado> <utilizado> recientemente o pudiera tener que <tomar> <utilizar> cualquier otro medicamento.

...

**- anticoagulantes, por ejemplo, rivaroxabán, dabigatrán, apixabán y edoxabán**

**- lacosamida**

**- ticagrelor**

Sección 4 Posibles efectos adversos

...

**una disminución en el número de un tipo de glóbulo rojo (aplasia pura de la serie roja).**

**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 abril de 2021
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	6 de junio de 2021
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	5 de agosto de 2021