

**Modificaciones de la información de los medicamentos autorizados por  
procedimiento nacional que contienen:**

**(Fenitoína)**

**Fecha de publicación: 27.05.2021**

**Tipo de variación:**

- **Procedimiento nacional/reconocimiento mutuo/descentralizado.-**
  - o **PSUSA: C.I.3.a (IAin)**
  - o **SEÑAL: C.I.z (IAin)**
  - o **PSUFU/otra información derivada de PSUSA: IB (C.I.3.z)**

**NOTA:**

En el caso en que los textos a modificar deban adaptarse y no sean de aplicación directa, o sean medicamentos autorizados por RM/DC para los que no se hayan publicado todavía las traducciones en todos los idiomas, la variación será tipo IB (C.I.3.z-PSUSA/C.I.z-SEÑALES).

Si el CMDh emite recomendaciones específicas a este respecto, *se seguirán las mismas*.

En caso de duda, para más información, consultar CMDh/132/2009/Rev.49, o futuras actualizaciones.

**Fecha de implementación\*: 05.08.2021**

La variación deberá presentarse sobre la ficha técnica y prospecto actualmente autorizados y no podrán incluirse otras modificaciones de formato o contenido de la ficha técnica y prospecto que las indicadas a continuación.

Solo se admite adaptación a QRD en las variaciones tipo IB; en las variaciones IAin, no se admiten cambios por QRD salvo los indicados en la nota publicada por el CMDh REF: CMDh/345/2016 y sus futuras actualizaciones.

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

## FICHA TÉCNICA

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

*Para productos 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 hidantóinico 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 productos 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 hidantóxico 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 productos 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 productos 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 productos 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, malasio 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 CYP450 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).**

La información relativa a la última reunión del CMDh se encuentra en el siguiente link:

[https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/cmdh\\_pressreleases/2021/04\\_2021\\_CMDh\\_press\\_release.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/cmdh_pressreleases/2021/04_2021_CMDh_press_release.pdf)

La información relativa a medicamentos centralizados se encuentra en el siguiente link:

[http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/refh\\_others.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/refh_others.htm)

\*: en caso de duda con respecto a la fecha de implementación de las recomendaciones derivadas de PSUSA, por favor consulten el apartado 3.3 del documento del CMDh “*Q&A - List for the submission of variations according to Commission Regulation (EC) 1234/2008*” en el siguiente link:

[https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Questions\\_Answers/CMDh\\_132\\_2009\\_Rev54\\_09\\_2019\\_clean\\_QA\\_on\\_Variations.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CMDh_132_2009_Rev54_09_2019_clean_QA_on_Variations.pdf)