



**EPAMIN 100 mg**  
*(Fenitoína sódica)*  
**Cápsulas**

## **1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO**

EPAMIN 100 mg Cápsulas.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula de EPAMIN 100 mg contiene: 100 mg de fenitoína sódica.

### *Excipiente(s)*

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 15.1.

## **3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Administración oral.

## **4. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsulas.

## **5. INDICACIONES Y USO**

EPAMIN está indicado para el tratamiento de convulsiones tonicoclónicas (grand mal) y psicomotoras (lóbulo temporal), y para la prevención y tratamiento de convulsiones que ocurren durante neurocirugía o después de esta.

## **6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

### **6.1 Dosis en Adultos**

#### Dosis diaria dividida:

La dosis inicial recomendada para pacientes adultos que no han recibido tratamiento previo es una cápsula de EPAMIN 100 mg (fenitoína sódica cápsulas) por vía oral tres veces al día. Ajuste la dosis a los requerimientos individuales hasta dos cápsulas tres veces por día como máximo. Para la mayoría de los adultos, la dosis de mantenimiento satisfactoria será de una cápsula de tres a cuatro veces al día.

#### Dosis una vez al día:

En adultos, si se establece el control de convulsiones con dosis divididas de tres EPAMIN 100 mg (fenitoína sódica cápsulas) diariamente, se puede considerar una dosis una vez al día con 300 mg de EPAMIN (fenitoína sódica cápsulas). Los estudios que compararon las dosis divididas de 300 mg con una dosis diaria única de esta cantidad indicaron que la absorción, los niveles séricos máximos, la vida media biológica, la diferencia entre los valores mínimos y máximos, y la recuperación urinaria fueron equivalentes. La dosis una vez al día ofrece una comodidad para el paciente individual o el personal de enfermería para los pacientes institucionalizados y está destinada para utilizarse solamente en pacientes que requieren esta cantidad diaria del medicamento. Un problema importante en la motivación de los pacientes que no cumplen con la dosis también se puede disminuir cuando el paciente puede tomar este medicamento una vez al día. Sin embargo, los pacientes deben ser cuidadosos en no perder una dosis, sin darse cuenta.

Solamente se recomienda EPAMIN (fenitoína sódica cápsulas) para la dosificación una vez al día. Las diferencias inherentes en las características de disolución y las tasas de absorción resultantes de la fenitoína debido a los distintos procedimientos de fabricación y/o las formas de dosificación excluyen tales recomendaciones para otros productos de fenitoína. Cuando se prescribe un cambio en la forma de dosificación o la marca, se debe realizar un monitoreo cuidadoso de los niveles séricos de fenitoína.

#### Dosis de carga:

Algunas autoridades han abogado por el consumo de una dosis de carga oral de fenitoína en adultos que requieran niveles séricos de estado de equilibrio rápidos y cuando no se desea la administración intravenosa. Este régimen de dosificación debe reservarse para pacientes que se encuentran en clínicas o ámbito hospitalario donde se pueden monitorear de cerca los niveles séricos de fenitoína. Los pacientes con antecedentes de enfermedad renal o hepática no deben recibir régimen de carga oral.

Inicialmente, se divide un gramo de EPAMIN (fenitoína sódica cápsulas) en tres dosis (400 mg, 300 mg, 300 mg) y se administra en intervalos de dos horas. Dosis de mantenimiento normal es luego establecida 24 horas después de la dosis de carga, con determinaciones frecuentes del nivel sérico.

### **6.2 Dosis Pediátrica**

La dosis inicial recomendada para los pacientes pediátricos es de 5 mg/kg/día por vía oral en dos o tres dosis divididas iguales, con una dosis posterior individualizada a un máximo de 300 mg diarios en dosis divididas. Una dosis de mantenimiento diaria recomendada es, generalmente, de 4 mg/kg/día a 8 mg/kg/día dividida en dosis iguales. Es posible que los niños mayores de 6 años y los adolescentes necesiten la dosis mínima de adulto (300 mg/día).

### **6.3 Ajustes de la Dosis**

La dosificación debe individualizarse para proporcionar el máximo beneficio. En algunos casos, podría ser necesario determinar el nivel sérico en sangre a fin de realizar ajustes óptimos de la dosificación. Los niveles mínimos proporcionan información acerca de la efectividad clínica del rango de nivel sérico y confirman el cumplimiento del paciente, y se obtienen justo antes de la siguiente dosis programada del paciente. Los máximos indican el umbral del individuo para la aparición de los efectos secundarios relacionados con la dosis y se obtienen al momento de la concentración máxima esperada. El efecto terapéutico sin signos clínicos de toxicidad se presenta con más frecuencia en concentraciones séricas totales entre 10 µg/mL y 20 µg/mL (concentraciones de fenitoína no unidas comprendidas entre 1 µg/mL y 2 µg/mL), a pesar de que en algunos casos leves de epilepsia tónico-clónica (*grand mal*) pueden controlarse con niveles séricos más bajos de fenitoína. En el caso de pacientes con enfermedad renal o hepática, o en casos de pacientes con hipoalbuminemia, el monitoreo de las concentraciones de fenitoína no unida podría ser más relevantes [*ver Dosis y Administración (6.5)*].

Con la dosis recomendada, se podría necesitar un periodo de siete a diez días para estabilizar los niveles de fenitoína y no se deben realizar cambios de la dosis (aumentar o reducir) en intervalos inferiores de siete a diez días.

### **6.4 Cambio entre las Formulaciones de Fenitoína**

EPAMIN (fenitoína sódica) está formulada con la sal sódica de la fenitoína. La forma de ácido libre de la fenitoína se utiliza en suspensión y en tabletas (Estas formas farmacéuticas no están disponibles en el mercado). Debido a que existe un aumento de aproximadamente un 8% en el contenido del medicamento con la forma de ácido libre en comparación con la sal sódica, es posible que se necesiten ajustes de dosis y el monitoreo del nivel sérico al cambiar de un producto formulado con el ácido libre a un producto formulado con la sal sódica y viceversa.

### **6.5 Dosificación en Pacientes con Insuficiencia Renal o Hepática, o Hipoalbuminemia**

Debido al aumento de la fracción de la fenitoína no unida en pacientes con enfermedades hepáticas o renales, o en aquellos con hipoalbuminemia, el monitoreo de los niveles séricos de fenitoína se debe basar en la fracción no unida en dichos pacientes [*ver Advertencias y Precauciones (8.11) y Uso en Poblaciones Específicas (11.5)*].

### **6.6 Posología en Pacientes Geriátricos**

El aclaramiento de la fenitoína disminuye levemente en los pacientes ancianos y se puede requerir una dosificación inferior o menos frecuente [*ver Farmacología Clínica (13.2)*].

## 6.7 Dosificación durante el Embarazo

Debido a la alteración de la farmacocinética de fenitoína durante el embarazo, se podrían reducir las concentraciones séricas de fenitoína. Se deben tomar mediciones periódicas de concentraciones séricas de fenitoína y se debe ajustar la dosis de EPAMIN según necesidad. Después del parto, probablemente sea necesario volver a la dosis original [ver *Uso en Poblaciones Específicas (11.1)*]. Debido a los posibles cambios en la unión de las proteínas durante el embarazo, el monitoreo de los niveles séricos de fenitoína se debe basar en la fracción no unida.

## 7. CONTRAINDICACIONES

EPAMIN está contraindicada para los pacientes en los siguientes casos:

- Antecedentes de hipersensibilidad a la fenitoína, sus principios inactivos u otras hidantoínas [ver *Advertencias y Precauciones (8.5)*]. Las reacciones han incluido angioedema.
- Antecedentes de hepatotoxicidad aguda atribuible al uso de fenitoína [ver *Advertencias y Precauciones (8.8)*].
- Coadministración de EPAMIN con delavirdina debido a la pérdida potencial de la respuesta virológica y a la posible resistencia a la delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1 Estado Epiléptico y Convulsiones Precipitadas por la discontinuación

El retiro abrupto de la fenitoína en pacientes epilépticos puede precipitar el estado epiléptico. Cuando, a juicio del médico, surge la necesidad de reducir la dosis, interrumpir o sustituir la medicación por un anticonvulsivo alternativo, debe realizarse de forma gradual. Sin embargo, es posible que se necesite un reemplazo más rápido del tratamiento alternativo, en el caso de una reacción alérgica o de hipersensibilidad. En este caso, el tratamiento alternativo debe ser con un medicamento anticonvulsivo que no pertenezca a la clase química de las hidantoínas.

### 8.2 Conductas e Ideaciones Suicidas

Los medicamentos antiepilépticos (AEDs, *por sus siglas en inglés*), incluido el EPAMIN, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en los pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier AED para cualquier indicación deben monitorearse a fin de detectar la aparición o el empeoramiento de depresión, pensamientos o conductas suicidas, y/o cualquier cambio inusual en el humor y la conducta.

Los análisis combinados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia adyuvante) de 11 AEDs diferentes demostraron que los pacientes aleatorizados para recibir uno de los AEDs presentaban el doble de riesgo, aproximadamente, (Riesgo Relativo ajustado 1,8; CI al 95%: 1,2; 2,7) de pensamiento o conducta suicida en comparación con los pacientes aleatorizados para recibir el placebo. En estos ensayos, que tuvieron una duración media de tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de conductas o ideas suicidas entre los 27.863 pacientes tratados con AEDs fue del 0,43% en comparación con el 0,24% entre los 16.029 pacientes tratados con placebo, que representa un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o conducta suicida por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro casos de suicidio entre los pacientes tratados con el medicamento en los ensayos y ninguno en los pacientes tratados con placebo, pero el número es muy pequeño para elaborar una conclusión acerca del efecto del medicamento sobre el suicidio.

Se observó el aumento del riesgo de los pensamientos o conductas suicidas con los AEDs tan pronto como una semana después de comenzar el tratamiento con medicamentos con AEDs y persistió durante la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se prolongaron por más de 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de pensamientos o conductas suicidas después de las 24 semanas.

Generalmente, el riesgo de pensamientos o conductas suicidas fue consistente entre los medicamentos en los datos analizados. El hallazgo del aumento del riesgo con los AEDs de distintos mecanismos de acción y a través de un rango de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los AEDs utilizados para cualquier

indicación. El riesgo no varió sustancialmente por la edad (5 a 100 años) en los ensayos clínicos analizados.

La Tabla 1 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación de todos los AEDs evaluados.

Tabla 1. Riesgo por indicación de medicamentos antiepilépticos en los análisis combinados

Indicación	Pacientes con Placebo con Eventos Por Cada 1000 Pacientes	Pacientes con Medicamento con Eventos Por Cada 1000 Pacientes	Riesgo Relativo: Incidencia de Eventos en Pacientes con Medicamento/Incidencia en los Pacientes con Placebo	Diferencia de Riesgo: Pacientes con Medicamento Adicional con Eventos Por Cada 1000 Pacientes
Epilepsia	1,0	3,4	3,5	2,4
Psiquiátrico	5,7	8,5	1,5	2,9
Otros	1,0	1,8	1,9	0,9
Total	2,4	4,3	1,8	1,9

El riesgo relativo para los pensamientos o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos para la epilepsia que en los ensayos clínicos para afecciones psiquiátricas u otras afecciones, pero las diferencias del riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas.

Todo aquel que considere prescribir EPAMIN u otro AED debe establecer un equilibrio entre el riesgo de pensamientos o conductas suicidas con el riesgo de no tratar la enfermedad. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las cuales se prescriben los AEDs están asociadas con la morbilidad y la mortalidad y con un aumento del riesgo de pensamientos y conductas suicidas. Si los pensamientos y conductas suicidas surgen durante el tratamiento, será necesario que el prescriptor considere si el surgimiento de estos síntomas en cualquier paciente puede estar relacionado con la enfermedad que se está tratando.

Debe informarse a los pacientes, sus cuidadores y familiares que los AED aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas y se les debe advertir sobre la necesidad de estar alerta para el surgimiento o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cualquier cambio extraordinario en el humor o el comportamiento, o el surgimiento de pensamientos suicidas, conductas o pensamiento de autolesión. Las conductas preocupantes deben informarse de inmediato a los proveedores de atención médica.

### 8.3 Reacciones Cutáneas Graves

EPAMIN puede causar reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés), que pueden ser mortales. Las reacciones informadas en pacientes tratados con fenitoína han incluido necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP) y reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) [ver *Advertencias y Precauciones (8.4)*]. El inicio de los síntomas generalmente ocurre dentro de los 28 días, pero se pueden presentar más tarde. EPAMIN debe suspenderse al primer signo de una erupción, salvo que la erupción claramente no esté relacionada con el medicamento. Si los signos o síntomas sugieren una reacción cutánea adversa grave, no se debe reanudar la administración del medicamento y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si se presenta una erupción, se debe evaluar al paciente para verificar los síntomas y signos de SCARs.

Se ha encontrado una fuerte asociación, en los estudios en pacientes con ascendencia china, entre el riesgo de desarrollar SSJ/NET y la presencia de HLA-B\*1502, una variante alélica heredada del gen HLA B, en pacientes que consumen carbamazepina. La evidencia limitada indica que HLA-B\*1502 puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de SSJ/NET en pacientes con ascendencia asiática que toman otros medicamentos antiepilépticos asociados con SSJ/NET, incluyendo la fenitoína. Además, estudios retrospectivos, de casos y controles, de asociación de todo el genoma en pacientes de ascendencia del sudeste asiático también han identificado un mayor riesgo de SCARs en portadores de la variante de función disminuida CYP2C9\*3, que también se ha asociado con una disminución del aclaramiento de fenitoína. Considere evitar EPAMIN como alternativa a la carbamazepina en pacientes que son positivos para HLA-B\*1502 o en portadores de CYP2C9\*3 [ver *Uso en poblaciones específicas (11.6)* y *Farmacología Clínica (13.5)*].

El uso de la determinación del genotipo HLA-B\*1502 o CYP2C9 tiene limitaciones importantes y nunca debe sustituirse a la vigilancia clínica adecuada y al manejo de los pacientes. No se han estudiado la función

de otros posibles factores en el desarrollo de, y la morbilidad de SSJ/NET, tales como la dosis de medicamentos antiepilépticos (AED), el cumplimiento, medicamentos concomitantes, comorbilidades y el nivel del monitoreo cutáneo.

#### **8.4 Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)/Hipersensibilidad multiorgánica**

Se ha informado la Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS), también conocido como Hipersensibilidad multiorgánica en pacientes que toman medicamentos antiepilépticos, incluido el EPAMIN. Algunos de estos eventos han sido fatales o potencialmente mortales. Generalmente DRESS, aunque no exclusivamente, presenta fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía y/o inflamación del rostro en asociación con afectación de otros órganos y sistemas, tales como hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis o miositis que a veces se asemeja a una infección viral aguda. Generalmente, la eosinofilia está presente. Debido a que este trastorno es variable en su expresión, pueden estar comprometidos otros órganos y sistemas que no se mencionan aquí. Es importante tener en cuenta que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden presentarse, aunque la erupción no sea evidente. Si dichos signos o síntomas están presentes, se debe evaluar al paciente de inmediato. Se debe suspender el consumo de EPAMIN si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos o síntomas.

#### **8.5 Hipersensibilidad**

EPAMIN y otras hidantoínas están contraindicados en pacientes que han experimentado hipersensibilidad a la fenitoína [*ver Contraindicaciones (7) y Advertencias y Precauciones (8.7)*]. Además, considerar alternativas para los medicamentos estructuralmente similares, tales como las carboxamidas (p. ej. carbamazepina), barbitúricos, succinimidas y oxazolindionas (p. ej. trimetadona) en estos mismos pacientes. Del mismo modo, si existe un antecedente de reacciones de hipersensibilidad a estos medicamentos estructuralmente similares en el paciente o en sus familiares inmediatos, considerar alternativas al EPAMIN.

#### **8.6 Efectos cardíacos**

Se han notificado casos de bradicardia y paro cardíaco en pacientes tratados con EPAMIN, tanto a las dosis y niveles recomendados de fenitoína como en asociación con la toxicidad de la fenitoína [*ver Sobredosis (12)*]. La mayoría de los informes de paro cardíaco ocurrieron en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente.

#### **8.7 Angioedema**

Se ha informado angioedema en pacientes tratados con EPAMIN después de la comercialización. EPAMIN debe suspenderse inmediatamente si aparecen síntomas de angioedema, como hinchazón facial, perioral o de la vía aérea superior. EPAMIN debe suspenderse permanentemente si no se puede establecer una etiología alternativa clara para la reacción.

#### **8.8 Lesión Hepática**

Con el uso de EPAMIN se han informado casos de hepatotoxicidad aguda, incluyendo casos poco frecuentes de insuficiencia hepática aguda. Estos eventos pueden ser parte del espectro de DRESS o pueden ocurrir de forma aislada [*ver Advertencias y Precauciones (8.4)*]. Otras manifestaciones comunes incluyen ictericia, hepatomegalia, niveles séricos elevados de transaminasas, leucocitosis y eosinofilia. El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda por fenitoína varía de una rápida recuperación a desenlaces fatales. En estos pacientes con hepatotoxicidad aguda, el uso de EPAMIN debe interrumpirse inmediatamente y no volver a administrarse.

#### **8.9 Complicaciones Hematopoyéticas**

Ocasionalmente, se han informado complicaciones del sistema hematopoyético, en ocasiones fatal, asociadas a la administración de EPAMIN. Estas incluyeron trombocitopenia, leucopenia y granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de la médula ósea.

Se han presentado algunos informes que señalan una relación entre la fenitoína y el desarrollo de linfadenopatía (local o generalizada) incluyendo hiperplasia benigna de los ganglios linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. Aunque no se ha establecido una relación de causa/efecto, la ocurrencia de linfadenopatía indica la necesidad de diferenciar esa afección de otros tipos de patología de los ganglios linfáticos. El compromiso de los ganglios linfáticos se puede presentar con o sin síntomas y signos de DRESS [ver *Advertencias y Precauciones (8.4)*].

En todos los casos de linfadenopatía, se recomienda la observación de seguimiento por un período prolongado y se deben realizar todos los esfuerzos para lograr el control de las convulsiones usando medicamentos antiepilépticos alternativos.

#### **8.10 Efectos en la Vitamina D y los Huesos**

Se ha asociado la administración crónica de fenitoína en pacientes con epilepsia a la disminución de la densidad mineral ósea (osteopenia, osteoporosis y osteomalacia) y fracturas óseas. La fenitoína induce a las enzimas metabolizadoras hepáticas. Esto puede mejorar el metabolismo de la vitamina D y disminuir los niveles de vitamina D, provocando así una deficiencia de vitamina D, hipocalcemia e hipofosfatemia. Se debe considerar el examen de detección con pruebas radiológicas y de laboratorio relacionadas con los huesos, según proceda, e iniciar planes de tratamiento conforme a los lineamientos establecidos.

#### **8.11 Insuficiencia Renal o Hepática, o Hipoalbuminemia**

Debido al aumento de la fracción de fenitoína no unida en pacientes con enfermedad renal o hepática, o en pacientes con hipoalbuminemia, el monitoreo de los niveles séricos de fenitoína se debe basar en la fracción no unida de dichos pacientes.

#### **8.12 Exacerbación de la Porfiria**

En vista de los informes aislados que asocian la fenitoína con la exacerbación de la porfiria, se debe tener precaución al administrar este medicamento en pacientes que padecen dicha enfermedad.

#### **8.13 Teratogenicidad y Otros Daños al Recién Nacido**

EPAMIN puede ocasionar daños al feto cuando se administra a mujeres embarazadas. La exposición prenatal a la fenitoína puede aumentar los riesgos de malformaciones congénitas y otros resultados de desarrollo adversos [ver *Uso en Poblaciones específicas (11.1)*].

Se observan malformaciones con mayor frecuencia (tales como hendidura orofacial y defectos cardíacos) y se han informado anomalías características del síndrome fetal por hidantoína, incluso dismorfia craneal y rasgos faciales, hipoplasia en uñas y dedos, anomalías en el crecimiento (incluso microcefalia) y déficits cognitivos en niños nacidos de mujeres epilépticas a quienes se administraba fenitoína sola o en combinación con otros medicamentos antiepilépticos durante el embarazo. Se han informado varios casos de neoplasia maligna, incluso neuroblastoma.

Los recién nacidos expuestos a la fenitoína en el útero podrían desarrollar trastornos de hemorragias potencialmente mortales relacionados con menores niveles de factores de coagulación dependientes de la vitamina K. Esta afección inducida por el medicamento se puede prevenir con la administración de la vitamina K a la madre antes del parto y al recién nacido después del nacimiento.

#### **8.14 Hiperglucemia**

Se ha informado hiperglucemia, como resultado de los efectos inhibitorios del medicamento sobre la liberación de insulina. La fenitoína también puede elevar los niveles séricos de glucosa en pacientes diabéticos.

#### **8.15 Niveles Séricos de Fenitoína por encima del Rango Terapéutico**

Los niveles séricos de fenitoína sostenidos por encima del rango terapéutico pueden producir estados de confusión conocidos como “delirios”, “psicosis” o “encefalopatía” o disfunción cerebelosa rara vez

irreversible y/o atrofia cerebelosa. Por lo mismo, ante los primeros signos de toxicidad aguda, se deben controlar de inmediato los niveles séricos. Se indica la reducción de la dosis de tratamiento con fenitoína si los niveles séricos son excesivos; si los síntomas persisten, se recomienda finalizar el tratamiento con fenitoína.

## 9. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serias son descritas en otras secciones del Inserto:

- Estado Epiléptico y Convulsiones Precipitadas por la Interrupción [*ver Advertencias y Precauciones (8.1)*]
- Conductas e ideaciones suicidas [*ver Advertencias y Precauciones (8.2)*]
- Reacciones Cutáneas Graves [*ver Advertencias y Precauciones (8.3)*]
- Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)/Hipersensibilidad multiorgánica [*ver Advertencias y Precauciones (8.4)*]
- Hipersensibilidad [*ver Advertencias y Precauciones (8.5)*]
- Efectos cardíacos [*ver Advertencias y Precauciones (8.6)*]
- Angioedema [*ver Advertencias y Precauciones (8.7)*]
- Lesión Hepática [*ver Advertencias y Precauciones (8.8)*]
- Complicaciones Hematopoyéticas [*ver Advertencias y Precauciones (8.9)*]
- Efectos en la Vitamina D y los Huesos [*ver Advertencias y Precauciones (8.10)*]
- Exacerbación de la Porfiria [*ver Advertencias y Precauciones (8.12)*]
- Teratogenicidad y Otros Daños al Recién Nacido [*ver Advertencias y Precauciones (8.13)*]
- Hiperglucemia [*ver Advertencias y Precauciones (8.14)*]

Se identificaron las siguientes reacciones adversas asociadas con la administración de EPAMIN en estudios clínicos o informes de post-comercialización. Debido a que estas reacciones se informaron de manera voluntaria en una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular de manera confiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

**Cuerpo en general:** Se han observado reacciones alérgicas en forma de erupción, en formas raramente más graves y DRESS, al igual que angioedema [*ver Advertencias y Precauciones (8.3, 8.4, 8.7)*]. También se ha informado anafilaxia.

También ha habido informes de engrosamiento de los rasgos faciales, lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa, y anomalías de inmunoglobulina.

**Sistema Digestivo:** Insuficiencia hepática aguda, hepatitis tóxica, daño hepático, náuseas, vómitos, estreñimiento, aumento de los labios e hiperplasia gingival.

**Sistema Hematológico y Linfático:** Ocasionalmente, se han informado complicaciones del sistema hematopoyético, a veces mortales, asociadas a la administración de fenitoína. Estas incluyen trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de la médula ósea. Aunque se ha informado la ocurrencia de macrocitos y anemia megaloblástica, estas afecciones generalmente responden al tratamiento con ácido fólico. Se ha informado linfadenopatía que incluye hiperplasia benigna de los nódulos linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin [*ver Advertencias y Precauciones (8.9)*].

**Anormalidad en Pruebas de Laboratorio:** la fenitoína puede disminuir las concentraciones séricas de la hormona de la tiroides (T4 y T3), en ocasiones, con aumento de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), pero en general en caso de ausencia de hipotiroidismo clínico. La fenitoína, además, podría producir valores más bajos de lo normal en las pruebas de dexametasona o metirapona. La fenitoína podría aumentar los niveles séricos de glucosa [*ver Advertencias y Precauciones (8.14)*], fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa (GGT).

**Sistema Nervioso:** Las reacciones adversas más comunes encontradas con el tratamiento con fenitoína son reacciones del sistema nervioso y generalmente están relacionadas con la dosis. Las reacciones incluyen nistagmo, ataxia, dificultad para hablar, disminución de la coordinación, somnolencia y confusión mental. También se ha observado mareos, vértigo, insomnio, nerviosismo transitorio, contracciones motoras,

parestesias y dolor de cabeza. También ha habido informes raros de discinesias inducidas por la fenitoína, incluyendo corea, distonía, temblor y asterixis similares a aquellas inducidas por la fenotiazina y otros medicamentos neurolépticos. Se han informado casos de atrofia cerebelosa, la cual suele presentarse en situaciones en las que se presentan niveles elevados de fenitoína y/o con su administración a largo plazo [ver *Advertencias y Precauciones (8.15)*].

Se ha observado polineuropatía periférica sensorial predominante en los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con fenitoína.

**Piel y Anexos:** Las manifestaciones dermatológicas, a veces acompañadas por fiebre incluyen erupciones escarlatiniformes o morbiliformes. Una erupción morbiliforme (similar al sarampión) es la más común; los otros tipos de dermatitis se presentan menos frecuentemente. Otras formas más graves que pueden ser mortales incluyen ampollas, dermatitis exfoliativa o purpúrica, pustulosis exantemática aguda generalizada, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica [ver *Advertencias y Precauciones (8.3)*]. También ha habido informes de hipertricosis y urticaria.

**Sentidos Especiales:** Sensación del gusto alterada, incluyendo sabor metálico.

**Urogenital:** Enfermedad de La Peyronie.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de farmacovigilancia. Puede informar al correo [PER.AEReporting@pfizer.com](mailto:PER.AEReporting@pfizer.com), llamar al teléfono (+511) 6152100 ext. 2117 y/o escribir a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas al correo electrónico [farmacovigilancia@digemid.minsa.gob.pe](mailto:farmacovigilancia@digemid.minsa.gob.pe).

## 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La fenitoína se une ampliamente a proteínas plasmáticas y tiende al desplazamiento competitivo. La fenitoína se metaboliza principalmente por la enzima CYP2C9 del citocromo P450 hepático y, en menor medida, por CYP2C19, y es particularmente susceptible a las interacciones medicamentosas inhibitorias porque está sujeta a un metabolismo saturable. La inhibición del metabolismo puede producir aumentos significativos en las concentraciones de fenitoína circulante y aumentar el riesgo de toxicidad del fármaco. Se recomienda monitorear los niveles séricos de fenitoína en caso de sospecha de interacciones medicamentosas.

La fenitoína es un potente inductor de enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos.

### 10.1 Medicamentos que Afectan las Concentraciones de Fenitoína

La Tabla 2 contiene las interacciones medicamentosas más comunes que afectan las concentraciones de fenitoína. Sin embargo, la lista no pretende ser inclusiva o completa. Deben consultarse los insertos de cada medicamento correspondiente.

La adición o la interrupción de estos agentes en pacientes que se encuentran bajo terapia con fenitoína podría necesitar el ajuste de la dosis de fenitoína para obtener un resultado clínico óptimo.

**Tabla 2. Medicamentos que Afectan las Concentraciones de Fenitoína**

Agente de Interacción	Ejemplos
<b>Medicamentos que pueden aumentar los niveles séricos de fenitoína</b>	
Medicamentos antiepilépticos	Etosuximida, felbamato, oxcarbazepina, metisuximida, topiramato
Azoles	Fluconazol, ketoconazol, itraconazol, miconazol, voriconazol
Agentes antineoplásicos	Capecitabina, fluorouracil
Antidepressivos	Fluoxetina, fluvoxamina, sertralina
Agentes de reducción del	Antagonistas H <sub>2</sub> (cimetidina), omeprazol

ácido gástrico	
Sulfonamidas	Sulfametizol, sulfafenazol, sulfadiazina, sulfametoxazol-trimetoprim
Otros	Ingesta aguda de alcohol, amiodarona, cloramfenicol, clordiazepoxida, disulfiram, estrógenos, fluvastatina, isoniazid, metilfenidato, fenotiazinas, salicilatos, ticlopidina, tolbutamida, trazodona, warfarina
<b>Medicamentos que pueden disminuir los niveles séricos de fenitoína</b>	
Antácidos <sup>a</sup>	Carbonato de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio <i>Prevención o tratamiento:</i> no se debe administrar fenitoína y antiácidos a la misma hora del día
Agentes antineoplásicos generalmente utilizados en combinación	Bleomicina, carboplatino, cisplatino, doxorubicina, metotrexato
Agentes antivirales	Fosamprenavir, nelfinavir, ritonavir
Medicamentos antiepilépticos	Carbamazepina, vigabatrina
Otros	Abuso crónico del alcohol, diazepam, diazóxido, ácido fólico, reserpina, rifampicina, hierba de San Juan <sup>b</sup> , sucralfato, teofilina
<b>Medicamentos que pueden aumentar o disminuir los niveles de fenitoína</b>	
Medicamentos antiepilépticos	Fenobarbital, valproato sódico y ácido valproico

<sup>a</sup> Los antiácidos podrían afectar la absorción de fenitoína.

<sup>b</sup> La potencia de la inducción de la hierba de San Juan podría variar ampliamente según la preparación.

## 10.2 Medicamentos Afectados por Fenitoína

La Tabla 3 contiene las interacciones medicamentosas más comunes afectadas por fenitoína. Sin embargo, la lista no pretende ser inclusiva o completa. Deben consultarse los insertos de cada medicamento correspondiente. La adición o la interrupción de la administración de fenitoína durante la terapia concomitante con estos agentes puede necesitar el ajuste de su dosis, para obtener el resultado clínico óptimo.

**Tabla 3: Medicamentos Afectados por Fenitoína**

Agente de Interacción	Ejemplos
<b>Medicamentos cuya eficacia se ve afectada por la fenitoína</b>	
Azoles	Fluconazol, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol
Agentes antineoplásicos	Irinotecan, paclitaxel, tenipósido
Delavirdina	La fenitoína puede reducir sustancialmente las concentraciones de delavirdina. Ello puede conducir a la pérdida de respuesta virológica y posible resistencia [ver <i>Contraindicaciones (7)</i> ].
Agentes bloqueadores neuromusculares	Cisatracurio, pancuronio, rocuronio y vecuronio: se ha producido resistencia a la acción de bloqueo neuromuscular de los agentes de bloqueo neuromuscular no despolarizantes en los pacientes a los que se les administra fenitoína de forma crónica. Se desconoce si la fenitoína tiene o no el mismo efecto en otros agentes no despolarizantes. <i>Prevención o tratamiento:</i> los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente para la recuperación más rápida del bloqueo neuromuscular que la esperada, y los requerimientos en cuanto a la velocidad de infusión podrían ser mayores.
Warfarina	Se han informado aumentos y disminuciones en las respuestas PT/INR cuando se coadministra la fenitoína con la warfarina.
Otros	Corticosteroides, doxiciclina, estrógenos, furosemida, anticonceptivos orales, paroxetina, quinidina, rifampicina, sertralina, teofilina y vitamina D
<b>Medicamentos cuyo nivel disminuye debido a la fenitoína</b>	
Medicamentos antiepilépticos <sup>a</sup>	Carbamazepina, felbamato, lamotrigina, topiramato, oxcarbazepina
Agentes antilipídicos	Atorvastatina, fluvastatina, simvastatina
Agentes antivirales	Efavirenz, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir Fosamprenavir: cuando se administra la fenitoína con fosamprenavir solo,

	puede disminuir la concentración de amprenavir, el metabolito activo. Cuando se administra fenitoína concomitantemente con la combinación de fosamprenavir y ritonavir la concentración del amprenavir podría aumentar.
Bloqueadores del canal de calcio	Nifedipina, nimodipina, nisoldipina, verapamil
Otros	Albendazol (reduce el metabolito activo), clorpropamida, clozapina, ciclosporina, digoxina, disopiramida, ácido fólico, metadona, mexiletina, praziquantel, quetiapina

<sup>a</sup> El efecto de la fenitoína sobre los niveles séricos de fenobarbital, ácido valproico y valproato sódico es impredecible.

### 10.3 Interacción Medicamentosa con Preparados Nutricionales/Alimentación Enteral

La bibliografía indica que los pacientes que han recibido suplementos nutricionales y/o preparados de alimentación enteral relacionados tienen niveles séricos de fenitoína menores a los esperados. Por lo tanto, se sugiere no administrar fenitoína de forma concomitante con un preparado de alimentación enteral. Para estos pacientes, es posible que se necesite un monitoreo más frecuente de los niveles séricos de fenitoína.

### 10.4 Interacciones Medicamentosas/Pruebas de Laboratorio

Se debe tener cuidado al utilizar métodos inmunoanalíticos para medir las concentraciones séricas de fenitoína.

## 11. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 11.1 Embarazo

#### Resumen del Riesgo

En seres humanos, la exposición prenatal a la fenitoína puede aumentar los riesgos de malformaciones congénitas y otros resultados adversos en el desarrollo. La exposición prenatal a la fenitoína está asociada con una mayor incidencia de malformaciones importantes, incluyendo hendiduras orofaciales y defectos cardíacos. Además, se ha descrito el síndrome de hidantoína fetal, un patrón de anomalías que incluye características dismórficas del cráneo y del rostro, hipoplasia de las uñas y dedos, anormalidades de crecimiento (incluyendo microcefalia), y déficits cognitivos; en niños que nacieron de mujeres epilépticas que tomaron fenitoína sola o en combinación con otros medicamentos antiepilépticos durante el embarazo [ver Datos]. Ha habido varios casos reportados de neoplasias, incluyendo neuroblastoma, en niños cuyas madres recibieron fenitoína durante el embarazo.

La administración de fenitoína a animales preñadas derivó en una mayor incidencia de malformaciones fetales y otras manifestaciones de toxicidad del desarrollo (incluso muerte del feto, trastornos de crecimiento y anormalidades del comportamiento) en varias especies en dosis clínicamente relevantes [ver Datos].

En la población general de los Estados Unidos, el riesgo secundario estimado de defectos importantes al nacer y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es de 2% a 4% y de 15% a 20%, respectivamente. Se desconoce el riesgo de fondo de los principales defectos de nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada.

#### Consideraciones Clínicas

##### *Riesgo para la madre asociado a la enfermedad*

Se puede presentar un aumento en la frecuencia de convulsiones durante el embarazo a causa de la alteración de la farmacocinética de la fenitoína. Pueden ser valiosas las mediciones periódicas de las concentraciones séricas de fenitoína en el manejo de las mujeres embarazadas como guía para el ajuste adecuado de la dosis [ver Dosis y Administración (6.3, 6.7)]. Sin embargo, probablemente se indicará el restablecimiento de la dosis original después del parto [ver Farmacología Clínica (13.2)].

##### *Reacciones Adversas Fetales/del Recién Nacido.*

Se puede presentar un trastorno de sangrado potencialmente mortal relacionado a la disminución de los niveles de vitamina K dependiente de los factores de coagulación en los recién nacidos expuestos a la

fenitoína *en el útero*. Esta afección inducida por el medicamento puede prevenirse con la administración de vitamina K a la madre antes del parto y al recién nacido luego del nacimiento.

## Datos

### *Datos en Humanos*

Los metaanálisis que, con datos publicados de estudios observacionales y registros, han estimado un riesgo aproximadamente 2,4 veces mayor de cualquier malformación importante en niños con exposición prenatal a la fenitoína en comparación con los controles. Se ha reportado un mayor riesgo de defectos cardíacos, hendiduras faciales e hipoplasia digital. El síndrome de hidantoína fetal es un patrón de anomalías congénitas, incluyendo anomalías craneofaciales, hipoplasia de uñas y dedos, deficiencia de crecimiento prenatal y deficiencias en el desarrollo neurológico.

### *Datos de Animales*

La administración de fenitoína a ratas, conejas y ratones hembra preñadas resultó en muerte del feto, malformaciones del feto y disminución del crecimiento del feto. Se observaron malformaciones (incluyendo anomalía craneofacial, cardiovascular, neurológica, de extremidades y dedos) en ratas, conejos y ratones en dosis de 100 mg/kg, 75 mg/kg y 12,5 mg/kg, respectivamente.

## **11.2 Lactancia**

### Resumen de riesgos

La fenitoína se excreta en la leche materna. Se deben considerar los beneficios sobre el desarrollo y la salud derivados de la lactancia, junto con la necesidad de la madre de consumir EPAMIN y los efectos adversos potenciales sobre el bebé que está amamantando que deriven de EPAMIN o la afección maternal subyacente.

## **11.3 Uso Pediátrico**

Inicialmente, 5 mg/kg/día en dos o tres dosis divididas igualmente, con una dosificación posterior individualizada a un máximo de 300 mg diarios. Una dosis de mantenimiento diaria recomendada es generalmente de 4 a 8 mg/kg. Es posible que los niños mayores de 6 años y los adolescentes necesiten la dosis mínima de adulto (300 mg/día) [*ver Dosis y Administración (6.2)*].

## **11.4 Uso Geriátrico**

El aclaramiento de la fenitoína tiende a disminuir con el aumento de los años [*ver Farmacología Clínica (13.2)*]. Podría ser necesario una dosis más baja o dosificación menos frecuente [*ver Dosis y Administración (6.6)*].

## **11.5 Insuficiencia Hepática y/o Renal, o Hipoalbuminemia**

El hígado es el sitio principal de biotransformación de fenitoína, los pacientes con insuficiencia hepática, pacientes ancianos, o aquellos enfermos graves, pueden presentar signos tempranos de toxicidad.

Debido a que la fracción no unida de fenitoína aumenta en pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia, el monitoreo de los niveles de fenitoína sérica debe basarse en la fracción no unida en esos pacientes.

## **11.6 Uso en pacientes con función CYP2C9 disminuida**

Los pacientes que son metabolizadores intermedios o lentos de los sustratos del CYP2C9 (p. Ej., \*1/\*3, \*2/\*2, \*3/\*3) pueden presentar un aumento de las concentraciones séricas de fenitoína en comparación con los pacientes que son metabolizadores normales (p. Ej., \*1/\*1). Por lo tanto, los pacientes que se sabe que son metabolizadores intermedios o lentos pueden, en última instancia, requerir dosis más bajas de fenitoína para mantener concentraciones similares en el estado estacionario en comparación con los metabolizadores normales. Si se desarrollan signos tempranos de toxicidad del sistema nervioso central (SNC) relacionada con la dosis, las concentraciones séricas deben controlarse de inmediato [*ver Farmacología Clínica (13.3)*].

## **12. SOBREDOSIS**

Se desconoce la dosis letal en pacientes pediátricos. Se estima que la dosis letal en adultos es de 2 a 5 gramos. Los síntomas iniciales son nistagmo, ataxia y disartria. Otros signos son temblor, hiperreflexia, letargia, dificultad para hablar, visión borrosa, náuseas y vómitos. Se ha notificado bradicardia y paro cardíaco [ver *Advertencias y Precauciones (8.6)*]. El paciente puede caer en un estado comatoso e hipotenso. La muerte ocurre debido a depresión respiratoria y circulatoria.

Existen diferencias marcadas entre los individuos con respecto a los niveles séricos de fenitoína en los que puede ocurrir la toxicidad. El nistagmo, en mirada horizontal, generalmente aparece a los 20 µg/mL, la ataxia a los 30 mcg/mL; la disartria y letargia aparecen cuando la concentración sérica es por encima de 40 mcg/mL, pero se ha informado una concentración tan alta como 50 mcg/mL sin que aparezca evidencia de toxicidad. Se han llegado a tomar 25 veces la dosis terapéutica que han producido concentraciones séricas superiores a 100 mcg/mL con recuperación completa. Se han informado casos de disfunción y atrofia cerebelosa irreversibles.

**Tratamiento:** el tratamiento es inespecífico ya que no se conoce el antídoto.

Se debe observar cuidadosamente la adecuación de los sistemas respiratorio y circulatorio y se deben utilizar las medidas de apoyo adecuadas. Se puede considerar la hemodiálisis ya que la fenitoína no está completamente unida a las proteínas del plasma. La transfusión total se ha utilizado en el tratamiento de intoxicaciones severas en pacientes pediátricos.

En sobredosis agudas, se debe tener en cuenta la posibilidad de que otros depresores del SNC estén presentes, incluyendo el alcohol.

## 13. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 13.1 Mecanismo de Acción

No se ha establecido el mecanismo preciso mediante el cual fenitoína ejerce su efecto terapéutico, pero se cree que implica el bloqueo dependiente del voltaje de los canales de sodio de la membrana, que deriva en reducción de descargas neuronales sostenidas de alta frecuencia.

### 13.2 Farmacocinética

#### *Absorción*

Para EPAMIN cápsulas, los niveles séricos máximos se presentan entre las 4 y las 12 horas luego de la administración del medicamento. Los niveles terapéuticos de estado estacionario se alcanzan al menos de 7 a 10 días (5 a 7 vidas medias) luego del inicio del tratamiento con la dosis recomendada de 300 mg/día. Cuando sean necesarias las determinaciones del nivel sérico, estas deben obtenerse al menos después de haberse cumplido de 5 a 7 vidas medias del inicio del tratamiento, el cambio de la dosificación, la adición o sustracción de otro medicamento del régimen para alcanzar el equilibrio o el estado estacionario.

#### *Distribución*

La fenitoína está unida de manera extensa a las proteínas plasmáticas séricas.

#### *Eliminación*

La vida media plasmática de la fenitoína en el ser humano después de la administración oral dura en promedio 22 horas, con un rango de 7 a 42 horas

#### Metabolismo

La fenitoína es metabolizada principalmente mediante las enzimas CYP2C9 del citocromo P450 hepático y, en menor medida, por CYP2C19. Debido a que la fenitoína es hidroxilada en el hígado mediante un sistema de enzimas, que es saturable a niveles séricos altos, pequeños aumentos de la dosis pueden aumentar la vida media y producir aumentos muy sustanciales en los niveles séricos, cuando éstos se encuentran en el rango superior. El nivel de estado estacionario puede incrementarse de manera desproporcionada, con intoxicación como resultado, derivada de un aumento en la posología del 10% o más.

En la mayoría de pacientes tratados con una dosis constante, se alcanzan niveles séricos estables de fenitoína. Entre pacientes tratados con posologías equivalentes, puede haber una gran variabilidad en los niveles séricos de fenitoína. Los pacientes con niveles inusualmente bajos pueden ser pacientes que no cumplen con sus

regímenes posológicos o ser hipermetabolizadores de fenitoína. Niveles inusualmente altos son resultado de enfermedad hepática, alelos variantes CYP2C9 y CYP2C19, o de interacciones medicamentosas que resultan en interferencia metabólica. Aquel paciente con grandes variaciones en los niveles séricos de fenitoína, a pesar de estar en tratamiento con dosis estándar, presenta un problema clínico difícil. Las determinaciones del nivel sérico de estos pacientes pueden ser particularmente útiles. Debido a que la fenitoína está altamente unida a proteínas, los niveles de fenitoína libre podrían alterarse en pacientes cuyas características de unión a proteínas son distintas a lo normal.

#### Excreción

La mayor parte del medicamento se excreta en la bilis como metabolitos inactivos, los que luego son reabsorbidos del tracto intestinal y excretados en la orina. La excreción urinaria de la fenitoína y sus metabolitos ocurre parcialmente con el filtrado glomerular, pero principalmente, mediante la secreción tubular.

#### *Poblaciones Especiales*

##### Edad: población geriátrica:

El aclaramiento de la fenitoína tiende a disminuir con el aumento de la edad (20% menos en pacientes mayores de 70 años con relación a aquellos pacientes de 20 a 30 años de edad). Dado que la eliminación de fenitoína se reduce ligeramente en los pacientes ancianos, podría ser necesario reducir la dosis o la frecuencia de dosificación [ver *Dosis y Administración (6.6)*].

##### Sexo/Raza:

El sexo y la raza no tienen un impacto significativo en la farmacocinética de la fenitoína.

##### Deterioro Renal o Hepático:

Se ha informado aumento de la fracción de la fenitoína no unida en pacientes con enfermedades hepáticas o renales, o en aquellos con hipoalbuminemia.

##### Embarazo:

Se ha informado en la bibliografía que el aclaramiento plasmático de fenitoína generalmente aumenta durante el embarazo, y alcanza el valor máximo durante el tercer trimestre, y volviendo al nivel anterior al embarazo después de algunas semanas o meses del parto.

#### *Estudios de Interacción Medicamentosa*

La fenitoína es metabolizada principalmente mediante la enzima CYP2C9 del citocromo P450 hepático y, en menor medida, por CYP2C19. La fenitoína es un potente inductor de las enzimas hepáticas metabolizadoras de medicamentos [ver *Interacciones Medicamentosas (10.1, 10.2)*].

### **13.3 Farmacogenómica**

La actividad de CYP2C9 está disminuida en individuos con variantes genéticas como los alelos CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3. Los portadores de alelos variantes, que dan como resultado un metabolismo intermedio (p. Ej., \*1/\*3, \*2/\*2) o lento (p. Ej., \*2/\*3, \*3/\*3) tienen un aclaramiento reducido de fenitoína. Otros alelos CYP2C9 disminuidos o no funcionales también pueden resultar en una disminución del aclaramiento de fenitoína (p. Ej., \*5, \*6, \*8, \*11).

La prevalencia del fenotipo de metabolizador lento CYP2C9 es de aproximadamente 2-3% en la población blanca, 0,5-4% en la población asiática y <1% en la población afroamericana. La prevalencia del fenotipo intermedio CYP2C9 es de aproximadamente 35% en la población blanca, 24% en la población afroamericana y 15-36% en la población asiática [ver *Advertencias y precauciones (8.3)* y *Uso en poblaciones específicas (11.6)*].

## **14. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **14.1 Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad.**

Carcinogénesis [ver *Advertencias y Precauciones (8.9)*].

Se administró fenitoína en la dieta de ratones (10, 25, o 45 mg/kg/día) y ratas (25, 50 o 100 mg/kg/día)

durante dos años en estudios de carcinogenicidad. La incidencia de tumores hepatocelulares aumentó en ratones hembra y macho con la dosis más alta. No se observó un aumento en la incidencia de tumores en ratas. Las dosis más altas que se evaluaron en estos estudios se asociaron con picos en los niveles séricos de fenitoína por debajo de la concentración terapéutica en humanos.

En los estudios de carcinogenicidad que se encuentran en la bibliografía, la fenitoína se administró en la dieta de ratones por dos años en dosis de hasta 600 ppm (aproximadamente 160 mg/kg/día) y de ratas en dosis de hasta 2400 ppm (aproximadamente 120 mg/kg/día). Las incidencias de tumores hepatocelulares se vieron aumentadas en ratones hembra en todos los niveles salvo en la menor dosis evaluada. No se observó un aumento en la incidencia de tumores en ratas.

#### Mutagénesis

La fenitoína dio un resultado negativo en la prueba de Ames y en el ensayo *in vitro* de clastogenicidad en células de ovario de hámster chino (CHO).

En estudios que se encuentran en la bibliografía, la fenitoína dio un resultado negativo en el ensayo *in vitro* de linfoma en ratón y en el ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratón. La fenitoína fue clastogénica en el ensayo *in vitro* de intercambio de cromátidas hermanas en células CHO.

#### Fertilidad

Los efectos de la fenitoína en la fertilidad masculina o femenina no fueron evaluados de manera adecuada.

### **15. DATOS FARMACÉUTICOS**

#### **15.1 Lista de Excipientes**

Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio y Talco.

#### **15.2 Incompatibilidades**

Se desconocen.

#### **15.3 Vida útil**

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

#### **15.4 Precauciones especiales de almacenamiento**

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque.

#### **15.5 Naturaleza y contenidos del envase**

Caja de cartulina con frasco de vidrio tipo III de color ámbar.

#### **15.6 Precauciones Especiales de eliminación y manipulación**

No hay requisitos especiales.

Teléfono: +511-615-2100

LLD\_Per\_USPI\_LAB-0375-33.0\_26Mar2021\_v1