



## Documento Local de Producto

Título del Documento de Producto: Epamin® XR 100 mg cápsulas de liberación prolongada

Versión USPI: LAB-0375-30.0 + LAB-0375-31.0 + LAB-0375-32.0

Fecha de revisión: Agosto 2019

### 1. NOMBRE(S) DEL MEDICAMENTO

Cápsulas: Epamin® XR 100 mg cápsulas de liberación prolongada

### 2. INDICACIONES Y USO

Anticonvulsivante.

Epamin® XR está indicado para el control de crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas (*gran mal*) y parciales complejas (psicomotora, del lóbulo temporal) y para la prevención y tratamiento de crisis convulsivas ocurridas durante o después de neurocirugía.

Podrían requerirse determinaciones de las concentraciones sérica de fenitoína para ajustes óptimos de la dosis (ver secciones DOSIS Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

### 3. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Deberán monitorearse las concentraciones séricas cuando se haga el cambio desde Epamin® XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica, USP) a cápsulas de liberación rápida de fenitoína sódica USP y desde sales de sodio a formas ácido libre.

#### 3.1 Dosis en Adultos:

**Dosis dividida diariamente:** Los pacientes que no han recibido tratamiento previo pueden iniciar con Epamin® XR 100 mg (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica USP) tres veces al día y después ajustar la dosis a los requisitos individuales. Para la mayoría de los adultos, la dosis de mantenimiento satisfactoria será una cápsula tres a cuatro veces al día. Un aumento a dos cápsulas tres veces al día puede realizarse, si se considera necesario.

**Dosis una vez al día:** En adultos, si se establece el control de las crisis epilépticas cuando se dividen con las dosis de tres veces al día de Epamin® XR 100 mg (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica USP), podría considerarse una dosis una vez al día de 300 mg de Epamin® XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica USP). Los estudios que comparan la dosis dividida de 300 mg con una única dosis diaria de esta cantidad indicaron que la absorción, concentraciones máximas plasmáticas, semivida biológica, diferencia entre los valores máximo y mínimo y la recuperación en la orina fueron equivalentes. La dosis una vez al día puede ser conveniente para algunos pacientes o para el personal de enfermería de pacientes en instituciones y se diseñó para utilización únicamente con pacientes que requieren esta cantidad diaria del medicamento. El problema mayor en relación con la motivación de los pacientes que no se adhieren al tratamiento puede superarse cuando el paciente puede tomar el

PFIZER CONFIDENCIAL

medicamento una vez al día. Sin embargo, debe recomendarse a los pacientes no olvidar tomar una dosis de manera inadvertida.

Únicamente Epamin® XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica USP) se recomienda para una dosis una vez al día. Las diferencias inherentes en las características de dilución y las tasas de absorción resultantes de fenitoína debido a los diferentes procedimientos de fabricación y/o formas farmacéuticas no permiten dicha recomendación para otros productos de fenitoína. Cuando un cambio en la forma farmacéutica o marca se prescribe, deberán monitorearse cuidadosamente las concentraciones séricas de fenitoína.

**Dosis de carga:** Algunas autoridades han defendido la utilización de una dosis inicial oral de fenitoína en los adultos que requieren concentraciones de estado estable rápidas y en los casos en que la administración intravenosa no es deseable. Este régimen posológico debe reservarse para pacientes en clínicas u hospitales donde las concentraciones séricas de fenitoína puedan controlarse cuidadosamente. Los pacientes con antecedentes de enfermedad renal o hepática no deben recibir el régimen de carga oral.

Inicialmente, un gramo de Epamin® XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica USP) se divide en tres dosis (400 mg, 300 mg, 300 mg) y administrado a intervalos de dos horas. La dosis de mantenimiento normal se establece dentro de las 24 horas después de la dosis inicial, con determinaciones frecuentes de la concentración sérica.

### **3.2 Pacientes Pediátricos**

La dosis de inicio recomendada para pacientes pediátricos es de 5mg/kg/día por mes en dos o tres dosis divididas igualmente, con una dosificación posterior individualizada hasta un máximo de 300 mg diariamente en dosis divididas. Una dosis de mantenimiento diario es usualmente de 4 a 8 mg/kg/día en dosis divididas igualmente. Los niños mayores de 6 años y adolescentes pueden requerir la dosis mínima de un adulto (300 mg/día).

### **3.3 Ajuste de Dosis**

La dosis debe individualizarse para proporcionar un beneficio máximo. En algunos casos, podrían ser necesarias determinaciones de las concentraciones séricas y sanguíneas para ajustes óptimos de la dosis. Los niveles mínimos proporcionan información sobre el rango de niveles séricos clínicamente efectivos y confirman el cumplimiento del paciente, y se obtienen justo antes de la siguiente dosis programada del paciente. Los niveles máximos indican el umbral de un individuo para la aparición de efectos secundarios relacionados con la dosis y se obtienen en el momento de la concentración máxima esperada. El efecto terapéutico sin signos clínicos de toxicidad ocurre más a menudo con concentraciones totales en suero entre 10 y 20 mcg / ml (concentraciones de fenitoína libre entre 1 y 2 mcg / ml), aunque algunos casos leves de epilepsia tónico-clónica (gran mal) pueden ser controlados con niveles séricos más bajos de fenitoína. En pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia, la monitorización de las concentraciones de fenitoína libre puede ser más relevante [ver Posología y administración (2.5)].

Con la dosis recomendada, puede requerirse un período de siete a diez días para alcanzar niveles sanguíneos en estado estacionario con fenitoína y los cambios en la dosis (aumento o disminución) no deben realizarse a intervalos menores de siete a diez días.

### **3.4 Cambiando entre formulaciones de Fenitoína**

PFIZER CONFIDENCIAL

Epamin® XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica, USP) está formulada con la sal de sodio de fenitoína. Debido a que existe aproximadamente un 8% de aumento en el contenido del medicamento con la forma de ácido libre sobre la de sal sódica, podrían requerirse ajustes de la dosis y control de la concentración sérica cuando se cambia desde un producto formulado con ácido libre a un producto formulado con sal sódica y viceversa.

### **3.5 Pacientes con enfermedad hepática o renal o Hipoalbuminemia**

Debido a aumento de la fracción de la fenitoína no unida a proteínas en pacientes con enfermedad hepática o renal o en aquellos pacientes con hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones plasmáticas de fenitoína total, deben realizarse con precaución. La concentración de fenitoína no unida a proteínas puede estar elevada en pacientes con hiperbilirrubinemia. La concentración de fenitoína no unida a proteínas puede ser más útil en estas poblaciones de pacientes.

### **3.6 Pacientes Geriátricos**

La depuración de fenitoína disminuye levemente en los pacientes adultos mayores y podrían requerirse dosis menores o menos frecuentes (ver sección farmacología clínica).

### **3.7 Utilización Durante el Embarazo**

Un aumento en la frecuencia de las crisis epilépticas puede ocurrir durante el embarazo debido a la alteración de la farmacocinética de la fenitoína. La medición periódica de las concentraciones plasmáticas de fenitoína puede ser valiosa para el manejo de las mujeres embarazadas, así como una guía para el ajuste apropiado de la dosis. Sin embargo, probablemente sea indicado restaurar en el postparto la dosis original (ver sección uso en poblaciones específicas). Debido a los cambios potenciales en la unión de proteínas durante el embarazo, el monitoreo de los niveles séricos de fenitoína debe estar basado en la fracción no ligada.

## **4. CONTRAINDICACIONES**

- fenitoína está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la fenitoína, sus excipientes u otras hidantoínas (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS). Las reacciones incluyen angioedema.
- Historial de hepatotoxicidad aguda previa atribuible a la fenitoína [consulte PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS (5.8)].
- Administración conjunta con delavirdina debido a la posibilidad de pérdida de respuesta virológica y posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.
- Embarazo. Trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal.

## **5. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**

### **5.1. Efectos de la Suspensión Abrupta**

La suspensión abrupta de la fenitoína en pacientes epilépticos puede precipitar el estado epiléptico. Cuando, a criterio del médico, surja la necesidad de reducir o interrumpir la dosis, o sustituir el medicamento por un anticonvulsivante alternativo, deberá realizarse de manera gradual. En caso de una reacción alérgica o de hipersensibilidad, podría requerirse una

PFIZER CONFIDENCIAL

sustitución más rápida por la terapia alternativa. En este caso, la terapia alternativa debe ser un anticonvulsivante que no pertenezca a la clase química de hidantoínas.

## 5.2. Conductas e Ideas Suicidas

Los antiepilépticos (AE), incluido Epamin® XR, aumentan el riesgo de ideas o conductas suicidas en pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con AE para cualquier indicación deben controlarse con relación a la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o conductas suicidas y/o cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta.

Los análisis combinados de 199 ensayos clínicos controlados- placebo (monoterapias y terapias adyuvantes) de 11 diferentes AE mostraron que los pacientes aleatorizados a uno de los AE tenían aproximadamente el doble del riesgo (Riesgo Relativo ajustado 1,8, IC del 95%: 1,2, 2,7) de pensamientos o conductas suicidas en comparación con los pacientes asignados aleatoriamente a placebo. En estos ensayos, los cuales tenían una mediana de duración del tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de conductas o ideas suicidas fue de 0.43% entre 27.863 pacientes tratados con un AE en comparación con 0,24% entre 16.029 pacientes tratados con placebo, lo que representó un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o conductas suicidas por cada 530 pacientes tratados. Se presentaron cuatro suicidios en pacientes tratados con el medicamento (AE) en los ensayos clínicos y en ninguno de los pacientes tratados con placebo. Pero el número es demasiado pequeño para permitir conclusiones sobre el efecto del medicamento sobre el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o conductas suicidas con AE se observó una semana después del inicio del tratamiento con éste y persistió durante todo el tiempo que se evaluó el tratamiento. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de 24 semanas, el riesgo de pensamientos o conductas suicidas más allá de las 24 semanas no pudo ser evaluada.

El riesgo de pensamientos o ideas suicidas fue generalmente consistente entre los medicamentos en los datos analizados. El hallazgo del aumento de riesgo con AE de mecanismos de acción variables y sobre un intervalo de indicaciones, sugiere que el riesgo aplica a todos los AE utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varía sustancialmente por edad. (5 a 100 años) en los ensayos clínicos analizados.

La Tabla 1 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los AE evaluados.

**Tabla 1 Riesgo por indicación para antiepilépticos en el análisis combinado**

Indicación	Pacientes con Placebo con Eventos Por 1000 Pacientes	Pacientes con el Medicamento con Eventos Por 1000 Pacientes	Riesgo Relativo: Incidencia de Eventos en Pacientes con el Medicamento/Incidencia en Pacientes con Placebo	Diferencia de Riesgos: Pacientes con Medicamento Adicional con Eventos Por 1000 Pacientes
Epilepsia	1,0	3,4	3,5	2,4
Psiquiátrica	5,7	8,5	1,5	2,9
Otro	1,0	1,8	1,9	0,9
Total	2,4	4,3	1,8	1,9

PFIZER CONFIDENCIAL

El riesgo relativo de pensamientos y conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos de epilepsia que en los ensayos clínicos de condiciones psiquiátricas u otras condiciones, pero las diferencias de riesgos absolutos fueron similares para las indicaciones epilépticas y psiquiátricas.

Cualquiera que considere prescribir Epamin® XR u otro AE debe balancear el riesgo de tener pensamientos y/o conductas suicidas con el riesgo de no tratar la enfermedad. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que los AE se prescriben están por sí mismas asociadas a morbilidad, mortalidad y aumento del riesgo de pensamientos y conductas suicidas. Si surgen pensamientos o conductas suicidas durante el tratamiento, el médico debe considerar si la aparición de estos síntomas en un determinado paciente se relaciona con la enfermedad que se está tratando.

Los pacientes, sus cuidadores y familiares deben estar informados que los AE aumentan el riesgo de pensamientos e ideas suicidas y se les debe recomendar estar alertas con relación a la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o en la conducta o la aparición de pensamientos, conductas suicidas o pensamientos sobre daño auto infringido. Las conductas preocupantes deben reportarse de inmediato al médico.

### **5.3. Reacciones Dermatológicas Serias**

Epamin® XR puede causar reacciones cutáneas serias (SCARs) las cuales 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 farmacológica coneosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) [consulte Advertencias y precauciones (5.4)]. La aparición de síntomas usualmente ocurre dentro de los primeros 28 días, pero puede ocurrir posteriormente. Deberá interrumpirse Epamin® XR cuando surja el primer signo de erupción, a menos que la erupción no esté claramente relacionada con el medicamento. Si los signos o síntomas sugieren una reacción adversa cutánea severa, la utilización del medicamento no deberá reiniciarse y deberá considerarse un tratamiento alternativo. Si se presenta erupción, el paciente deberá ser evaluado con relación a los signos y síntomas de SCARs.

Los estudios en pacientes con ascendencia China han encontrado una fuerte asociación 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 utilizan carbamazepina. La evidencia limitada sugiere que HLA-B\*1502 puede ser un factor de riesgo de desarrollar SSJ/NET en pacientes de ascendencia asiática que toman otros medicamentos antiepilépticos asociados con SSJ/NET, incluida fenitoína. Deberá considerarse evitar la fenitoína como una alternativa de la carbamazepina en pacientes positivos para HLA-B\*1502.

La utilización de la genotipificación de HLA-B\*1502 tiene limitaciones importantes y nunca debe sustituirse por la vigilancia clínica apropiada y el manejo de los pacientes. El papel de otros posibles factores en el desarrollo y la morbilidad del SSJ/NET, tales como la dosis del antiepiléptico (AE), el cumplimiento terapéutico, los medicamentos concomitantes, las comorbilidades y el nivel de control dermatológico no se han estudiado.

### **5.4. Reacción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)/Hipersensibilidad Multiorgánica**

Se ha reportado Reacción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) conocida también como hipersensibilidad multiorgánica en pacientes que están tomando antiepilépticos incluido Epamin® XR. Algunos de estos eventos han sido fatales o potencialmente

PFIZER CONFIDENCIAL

mortales. La DRESS típicamente, aunque no exclusivamente, se presenta con fiebre, erupción, linfadenopatía y/o hinchazón facial,, asociada con deterioro de otros sistemas u órganos, como hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis o miositis, algunas veces semejándose a infección vírica aguda. A menudo se presenta Eosinofilia. Debido a que éste desorden varía en la forma como se presenta, podrían estar comprometidos otros sistemas u órganos no mencionados. Es importante tener en cuenta que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes incluso si la erupción es leve o no es evidente. Si los signos y síntomas mencionados anteriormente están presentes, deberá evaluarse de inmediato al paciente. Epamin® XR no debe interrumpirse si no puede establecerse la etiología de los signos y síntomas.

### **5.5. Hipersensibilidad**

Epamin® XR y otras hidantoínas están contraindicadas en pacientes que han experimentado hipersensibilidad a la fenitoína (ver CONTRAINDICACIONES y Advertencias y precauciones (5.7)). Adicionalmente deberán considerarse alternativas para los medicamentos estructuralmente similares tales como carboxamidas (por ejemplo, carbamazepina), barbituratos, succinamidas y oxazolindionas (por ejemplo, trimetadiona) en estos pacientes. De manera similar, si existen antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a estos medicamentos estructuralmente similares en el paciente o en miembros cercanos de la familia, deberán considerarse como alternativas a Epamin® XR.

### **5.6. Efectos cardiacos**

Se han notificado casos de bradicardia y paro cardíaco en pacientes tratados con EPAMIN XR, tanto a las dosis y niveles de fenitoína recomendados, como en asociación con toxicidad de fenitoína [ver Sobredosis (10)]. La mayoría de los informes de paro cardíaco ocurrieron en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente.

### **5.7 Angioedema.**

Se ha informado de angioedema en pacientes tratados con fenitoína. EPAMIN® XR en el entorno poscomercialización. EPAMIN® XR debe suspenderse inmediatamente si se presentan síntomas de angioedema, como hinchazón facial, perioral o de las vías respiratorias superiores. EPAMIN® XR debe suspenderse permanentemente si no se puede establecer una etiología alternativa clara para la reacción.

### **5.8 Lesión Hepática**

Se han reportado casos de hepatotoxicidad aguda, incluidos casos poco frecuentes de insuficiencia hepática aguda con el tratamiento de Epamin® XR. Estos eventos pueden ser parte del espectro de DRESS o pueden ocurrir de manera aislada (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS). Otras manifestaciones frecuentes incluyen ictericia, hepatomegalia, elevación de los niveles de transaminasa séricas, leucocitosis y eosinofilia. El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda por fenitoína varía desde la recuperación inmediata hasta desenlaces fatales. En estos pacientes con hepatotoxicidad aguda Epamin® XR debe interrumpirse inmediatamente y no debe volverse a administrar.

### **5.9. Complicaciones Hematopoyéticas**

Las complicaciones hematopoyéticas, algunas fatales, se han reportado ocasionalmente asociadas con la administración de Epamin® XR. Esto ha incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de la médula ósea.

Se han reportado numerosos casos que sugieren una relación entre la fenitoína y el desarrollo de linfadenopatía (local o generalizada) incluida hiperplasia benigna en nodos linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. Aunque una relación de causa y efecto no se ha establecido, la ocurrencia de linfadenopatía indica la necesidad de diferenciar dicha condición de otros tipos de patologías de nodos linfáticos. El compromiso de los nodos linfáticos puede ocurrir con o sin síntomas y signos de DRESS (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

En todos los casos de linfadenopatía, está indicada la observación para seguimiento durante un periodo prolongado y deben realizarse todos los esfuerzos para controlar las crisis epilépticas usando antiepilépticos alternativos.

#### **5.10. Efectos Sobre la Vitamina D y Sobre los Huesos**

La utilización crónica de fenitoína en pacientes con epilepsia se ha asociado con la disminución de la densidad mineral ósea (osteopenia, osteoporosis y osteomalacia) y fracturas óseas. La fenitoína induce enzimas metabolizantes hepáticas. Esto puede mejorar el metabolismo de la vitamina D y disminuir las concentraciones de vitamina D que puedan conllevar a deficiencia de ésta vitamina, hipocalcemia e hipofosfatemia. Deberá considerarse la detección mediante pruebas de laboratorio radiológicas relacionadas con los huesos según sea apropiado e iniciar los planes de tratamiento de acuerdo con las directrices establecidas.

#### **5.11. Enfermedad Hepática o renal o hipoalbuminemia**

Debido a que la concentración de fenitoína no unida a proteínas puede estar elevada en pacientes con daño renal o hepático con hiperbilirrubinemia, el monitoreo de los niveles séricos de fenitoína debe estar basada en la fracción no ligada en estos pacientes.

#### **5.12. Exacerbación de la Porfiria**

Debido a que sólo existen informes aislados que asocian la fenitoína con la exacerbación de porfiria, deberá tenerse precaución durante la utilización de este medicamento en pacientes que sufren esta enfermedad.

#### **5.13. Teratogenicidad y Otros daños a los recién nacidos**

Epamin XR puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición prenatal a la fenitoína puede aumentar los riesgos de malformaciones congénitas y otros resultados adversos del desarrollo [consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)].

La exposición prenatal a la fenitoína puede aumentar el riesgo de malformaciones congénitas y otros desenlaces adversos relacionados con el desarrollo fetal. La exposición prenatal a la fenitoína está asociada con el aumento de la incidencia de malformaciones mayores, incluyendo hendiduras bucofaciales y defectos cardíacos. Adicionalmente, el síndrome fetal por hidantoínas, un patrón de anomalías que incluye características faciales y esqueléticas dismórficas, hipoplasia de la uña y el dedo, anomalías del crecimiento (incluida microcefalia) y deficiencias cognitivas, ha sido reportado en niños nacidos de mujeres epilépticas que estaban tomando fenitoína sola o como politerapia con otros antiepilépticos durante el embarazo. Se han reportado varios casos de tumores malignos, incluido neuroblastoma.

Pueden presentarse trastornos hemorrágicos potencialmente mortales relacionados con la disminución de los niveles de factores de coagulación dependientes de la vitamina K en neonatos expuestos a fenitoína en el útero. Esta condición inducida por medicamentos puede prevenirse

PFIZER CONFIDENCIAL

con la administración de vitamina K a la madre antes del nacimiento y al neonato después del nacimiento.

#### **5.14. Metabolizadores lentos de la Fenitoína**

Un pequeño porcentaje de individuos que han sido tratados con fenitoína han mostrado metabolizar el medicamento lentamente. El metabolismo lento puede ser causado por la disponibilidad enzimática limitada y falta de inducción; este fenómeno parece ser determinado genéticamente. Si se desarrollan signos tempranos de desarrollo de toxicidad en el sistema nervioso central (SNC) relacionados con la dosis, se deben revisar los niveles séricos inmediatamente.

#### **5.15 Hiperglicemia**

Se ha reportado hiperglucemia como resultado de los efectos inhibitorios en la liberación de insulina del medicamento. La fenitoína puede también incrementar el nivel de glucosa sérica en los pacientes.

#### **5.16 Niveles de Fenitoína sérica por encima del rango terapéutico**

Los niveles séricos de fenitoína por encima del rango terapéutico pueden producir estados de confusión referidos como “delirio”, “psicosis” o “encefalopatía”, o raramente, disfunción cerebelar y/o atrofia cerebelar. De acuerdo a esto, al primer signo de toxicidad aguda, los niveles séricos deben ser verificados de inmediato. La reducción de dosis en la terapia con fenitoína está indicada si los niveles séricos son excesivos; si los síntomas persisten, se recomienda la terminación del tratamiento con fenitoína.

### **6. REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas serias son descritas en este documento:

- Crisis convulsiva precipitada por retiro, estado epiléptico (Ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS (5.1))
- Ideación y comportamiento suicida (Ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS (5.2))
- Reacciones dermatológicas serias (Ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS (5.3))
- Reacción al medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés)/ Hipersensibilidad multiorgánica (Ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS (5.4))
- Hipersensibilidad (Ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS (5.5))
- Efectos cardiacos (Ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS (5.6))
- Angioedema (Ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS (5.7))
- Daño Hepático (Ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS (5.8))
- Complicaciones Hematopoyéticas (Ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS (5.9))
- Efectos en la Vitamina D y huesos (Ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS (5.10))
- Exacerbación de la Porfiria (Ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS (5.12))
- Teratogenicidad y otros daños a los recién nacidos (Ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS (5.13))
- Hiperglucemia (Ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS (5.14))

Las siguientes reacciones adversas asociadas con el uso de EPAMIN® XR fueron identificadas en los estudios clínicos o en los estudios poscomercialización. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de un tamaño incierto, no es posible siempre

PFIZER CONFIDENCIAL

realizar una estimación confiable de su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

**Generales:** Se han observado reacciones alérgicas en forma de erupción y en formas raramente más serias (ver Piel y Anexos) y DRESS (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES 5.3, 5.4, 5.7). También se ha reportado anafilaxia.

También ha habido informes de engrosamiento de las características faciales, lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa y anormalidades de inmunoglobulina.

**Sistema Digestivo:** Falla hepática aguda, hepatitis tóxica, daño hepático, náuseas, vómito, estreñimiento, agrandamiento de los labios e hiperplasia gingival.

**Sistema Hematológico y Linfático:** Se han reportado ocasionalmente complicaciones hematopoyéticas, algunas fatales, asociadas con la administración de fenitoína. Estas han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de la médula ósea. Aunque se ha presentado macrocitosis y anemia megaloblástica, estas condiciones usualmente responden a la terapia con ácido fólico. También se ha reportado linfadenopatía incluida hiperplasia benigna de nodo linfático, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin (Ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS (5.9)).

**Anormalidades en pruebas de laboratorio:** La fenitoína puede disminuir las concentraciones séricas de la hormona tiroidea (T4 y T3), algunas veces con un incremento simultáneo en la hormona estimulante de la tiroides (TSH), pero usualmente en ausencia de hipotiroidismo clínico. La fenitoína también puede producir valores más bajos de lo normal en las pruebas de dexametasona o metirapona. La fenitoína puede causar niveles séricos aumentados de glucosa (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS), fosfatasa alcalina, y gama glutamil transpeptidasa (GGT).

**Sistema Nervioso:** Las reacciones adversas más comunes en el tratamiento con fenitoína están relacionadas con este sistema y suelen estar vinculadas con las dosis. Las reacciones incluyen nistagmo, ataxia, dificultad para hablar, disminución de la coordinación, somnolencia y confusión mental. También se han observado mareo, vértigo, insomnio, nerviosismo transitorio, espasmos motores, parestesias y cefaleas. Se han reportado casos raros de discinesias inducidas por fenitoína, incluida corea, distonía, tremor y asterixis, similar a la inducida por fenotiacina y otros neurolépticos. Se ha reportado atrofia cerebelosa, y aparece más probablemente en los ajustes de niveles elevados de fenitoína y/o por uso de fenitoína a largo plazo (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

Una polineuropatía predominantemente sensorial periférica se ha observado en pacientes que han recibido terapia prolongada con fenitoína.

**Piel y Anexos:** Las manifestaciones dermatológicas algunas veces acompañadas por fiebre incluyen erupciones escarlatatiniformes o morbiliformes. La erupción morbiliforme (similar al sarampión) es la más frecuente; otros tipos de dermatitis se observan más raramente. Otras formas más serias que pueden ser fatales incluyen dermatitis bullosa, exfoliativa o purpúrica, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES 5.3). También se han reportado casos de hipertricosis y urticaria.

**Órganos de los Sentidos:** Alteración del sentido del gusto incluida sabor metálico.

**Urogenitales:** Enfermedad de Peyronie.

PFIZER CONFIDENCIAL

## 7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La fenitoína se une extensamente a las proteínas plasmáticas séricas y está propensa a desplazamiento competitivo. La fenitoína se metaboliza por las enzimas hepáticas del citocromo P450, CYP2C9, CYP2C19 y son particularmente sensibles a interacciones medicamentosas inhibitorias debido a que están sujetas al metabolismo saturable. La inhibición del metabolismo puede producir aumentos significativos en las concentraciones circulantes de fenitoína y aumentar el riesgo de toxicidad al medicamento. Las determinaciones de las concentraciones séricas de fenitoína son especialmente útiles cuando se sospechan posibles interacciones medicamentosas.

La fenitoína es un inductor potente de enzimas metabolizantes de medicamentos.

### 7.1 Medicamentos que afectan la concentración de fenitoína:

La tabla 2 incluye las interacciones medicamentosas más comunes que afectan las concentraciones de fenitoína. Sin embargo, esta tabla no pretende ser inclusiva o completa. La información individual de prescripción de los medicamentos relevantes debe ser consultada.

La adición o retiro de estos agentes en pacientes en terapia con fenitoína puede requerir un ajuste de la dosis de fenitoína para obtener un resultado clínico óptimo.

**Tabla 2: Medicamentos que afectan las concentraciones de Fenitoína**

Agente que interactúa	Ejemplos
<b>Medicamentos que pueden incrementar los niveles séricos de fenitoína</b>	
Antiepilépticos	Etosuximida, felbamato, oxcarbazepina, metisuximida, topiramato
Azoles	fluconazol, ketoconazol, itraconazol, miconazol, voriconazol
Agentes Antineoplásicos	Capecitabina, fluorouracilo
Antidepresivos	fluoxetina, fluvoxamina, sertralina
Agentes reductores del ácido gástrico	antagonistas de H <sub>2</sub> (por ejemplo cimetidina) , omeprazol.
Sulfonamidas	sulfametizol, sulfafenazol, sulfadiazina, sulfametoxazol-trimetoprim),
Otros	consumo agudo de alcohol, amiodarona, cloranfenicol, clordiazepóxido, disulfiram, estrógenos, fluvastatina, isoniazida, metilfenidato, fenotiazinas, salicilatos, ticlopidina, tolbutamida, trazodona y warfarina.
<b>Medicamentos que pueden disminuir los niveles séricos de fenitoína</b>	
Antiácidos <sup>a</sup>	Carbonato de calcio, hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio <i>Prevención o Manejo</i> ; Cuando sea posible, la fenitoína y estos productos no deben tomarse a la misma hora del día
antineoplásicos en combinación	Bleomicina, carboplatino, cisplatino, doxorubicina, metotrexato
Agentes antivirales	Fosamprenavir, nelfinavir, ritonavir
Medicamentos antiepilépticos	carbamazepina, vigabatrina.
Otros	Abuso crónico de alcohol, diazepam, diazóxido, ácido fólico, reserpina, rifampina, hierba de San Juan <sup>b</sup> , sucralfato, teofilina
<b>Medicamentos que pueden aumentar o disminuir las concentraciones séricas de fenitoína</b>	

PFIZER CONFIDENCIAL

Medicamentos antiepilépticos	Fenobarbital, valproato sódico, ácido valproico
------------------------------	---

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

<sup>b</sup> El potencial de inducción de la hierba de San Juan puede variar ampliamente basado en la preparación.

## 7.2 Medicamentos afectados por la fenitoína

La tabla 3 incluye las interacciones con medicamentos que son afectados por la fenitoína. Sin embargo, esta lista no es completa o integral. Se deben consultar los insertos de cada uno de los medicamentos por separado. La adición o retiro de la fenitoína durante la terapia concomitante con estos agentes puede requerir un ajuste de dosis de los agentes para alcanzar un resultado clínico óptimo.

**Tabla 3: Medicamentos que son afectados por la Fenitoína**

Agente que interactúa	Ejemplos
<b>Medicamentos cuya eficacia se deteriora por la fenitoína</b>	
Azoles	fluconazol, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol
Agentes Antineoplásicos	Irinotecán, paclitaxel, teniposido
Delavirdina	La fenitoína puede reducir sustancialmente las concentraciones de delavirdina. Esto puede llevar a una pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia. (ver Contraindicaciones).
Agentes bloqueadores neuromusculares	Pancuronio, vecuronio, rocuronio y cisatracurio: La resistencia a la acción de bloqueo neuromuscular de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes se ha presentado en pacientes a los que se les ha administrado de manera crónica fenitoína. Se desconoce si la fenitoína tiene el mismo efecto sobre los no polarizantes.  <i>Prevención o Manejo:</i> Los pacientes deben ser monitoreados de cerca para una recuperación más rápida del bloqueo neuromuscular de lo esperado, y los requisitos de velocidad de infusión pueden ser mayores..
Warfarina	Se han reportado aumento y disminución de las respuestas PT/INR cuando la fenitoína se coadministra con warfarina.
Otros	Corticosteroides, doxiciclina, estrógenos, furosemida, anticonceptivos orales, paclitaxel, paroxetina, quinidina, rifampina, sertralina, teniposida, teofilina y vitamina D.
<b>Medicamentos cuyo nivel se deteriora por la fenitoína</b>	
Medicamentos antiepilépticos <sup>a</sup>	Carbamazepina, felbamato, lamotrigina, topiramato, oxcarbazepina
Agentes anti-lipídicos	Atorvastatina, fluvastatina, simvastatina
Agentes antivirales	Efavirenz, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir. Fosamprenavir: la fenitoína cuando se administra con fosamprenavir solo puede disminuir la concentración de amprenavir, el metabolito activo. La fenitoína cuando se administra con la combinación de

PFIZER CONFIDENCIAL

	fosamprenavir y ritonavir puede aumentar la concentración de amprenavir.
Bloqueadores de canales de calcio	Nifedipino, nomidipino, nidoldipino, verapamilo.
Otros	Albendazol (disminuye el metabolito activo), clorpropamida, clozapina, ciclosporina, digoxina, disopiramida, ácido fólico, metadona, mexiletina, praziquantel, quetiapina.

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

### 7.3 Interacción con Medicamentos y Preparaciones de Alimentación Nutricionales/Enteral/

Los reportes de la literatura sugieren que los pacientes que han recibido preparaciones de nutrición enteral y/o suplementos nutricionales relacionados tienen concentraciones plasmáticas de fenitoínas menores de lo esperado. Por tanto, se sugiere que la fenitoína no se debe administrar concomitantemente con una preparación de nutrición enteral. En estos pacientes podría ser necesario el monitoreo más frecuente de las concentraciones séricas de fenitoína.

### 7.4 Interacciones Medicamentosas o con Pruebas de Laboratorio

Deberá tenerse cuidado cuando se utilizan métodos inmunoanalíticos para medir las concentraciones plasmáticas de fenitoína.

## 8. USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Resumen de Riesgos.

En seres humanos, la exposición prenatal a la fenitoína puede aumentar los riesgos de malformaciones congénitas y otros resultados adversos del desarrollo. La exposición prenatal a la fenitoína está asociada con una mayor incidencia de malformaciones, incluyendo (tales como hendiduras orofaciales y defectos cardíacos). Además, se ha descrito el síndrome fetal por hidantoína, un patrón de anomalías que incluye rasgos craneofaciales dismórficos, hipoplasia de uñas y dedos, anormalidades del crecimiento incluida la microcefalia y déficit cognitivo en hijos de mujeres epilépticas que estaban siendo administradas con fenitoína sola o de manera concomitante con otros fármacos antiepilépticos durante el embarazo [consulte la sección Datos]. También se han informado varios casos de neoplasias, como neuroblastoma, en niños cuyas madres que estaban siendo administradas con fenitoína durante el embarazo.

La administración de fenitoína en animales preñados produjo un aumento en la incidencia de malformaciones fetales y otras manifestaciones de toxicidad del desarrollo (incluidos muerte embriofetal, deterioro del crecimiento y anomalías de la conducta) en múltiples especies en dosis de importancia clínica [consulte la sección Datos].

En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de presentar defectos de nacimiento importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de un 2% a un 4% y de un 15% a un 20%, respectivamente.

Se desconoce el riesgo de fondo de los principales defectos de nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada.

#### Consideraciones Clínicas

##### *Riesgo materno asociado a la enfermedad*

PFIZER CONFIDENCIAL

Un incremento en la frecuencia de las convulsiones puede ocurrir durante el embarazo a causa de la alteración de la farmacocinética de la fenitoína. Mediciones periódicas de concentraciones séricas de fenitoína pueden ser valiosas en el manejo de mujeres embarazadas como una guía para un ajuste apropiado de dosis (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN). Asimismo, la restauración posparto de la dosis original posiblemente sea indicada.

### *Reacciones Adversas Fetales/Neonatales*

Pueden presentarse trastornos hemorrágicos potencialmente mortales relacionados con la disminución de los niveles de factores de coagulación dependientes de la vitamina K en neonatos expuestos a fenitoína en el útero. Esta condición inducida por medicamentos puede prevenirse con la administración de vitamina K a la madre antes del nacimiento y al neonato después del nacimiento.

### Datos

#### *Datos en humanos*

Los metaanálisis utilizando 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 del crecimiento prenatal y deficiencias en el desarrollo neurológico.

#### *Datos en Animales*

La administración de fenitoína a ratas, conejos y ratones preñadas durante la organogénesis produjo muerte embrionaria, malformaciones fetales y disminución del crecimiento fetal. Se observaron malformaciones (incluidas anomalías craneofaciales, cardiovasculares, neurales, en las extremidades y los dedos) en ratas, conejos y ratones en dosis a partir de 100 mg/kg, 75 mg/kg y 12,5 mg/kg, respectivamente.

## **8.2 Lactancia**

Resumen de los riesgos.

La fenitoína se secreta en la leche humana. Los beneficios de desarrollo y de salud de la lactancia deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre por EPAMIN XR y cualquier efecto adverso potencial para el infante lactante causado por EPAMIN XR o por su condición de madre lactante.

## **8.3 Pacientes Pediátricos**

Inicialmente, 5 mg/kg/día en dos o tres dosis igualmente divididas, con posología subsiguiente individualizada a un máximo de 300 mg diarios. Una dosis de mantenimiento diaria recomendada es usualmente 4 a 8 mg/kg. Los niños mayores de 6 años y adolescentes pueden requerir la dosis para adultos mínima (300 mg/día) (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN (2.2)).

## **8.4 Uso Geriátrico**

PFIZER CONFIDENCIAL

El aclaramiento de fenitoína tiende a disminuir con el aumento en la edad (ver FARMACOLOGIA CLINICA). Puede requerir una disminución en la dosificación o una dosificación menos frecuente.

### 8.5 Pacientes con enfermedad renal o hepática o hipoalbuminemia:

El hígado es el sitio principal de biotransformación de la fenitoína; pacientes con función hepática disminuida, pacientes ancianos, o aquellos que se encuentran gravemente enfermos pueden mostrar signos tempranos de toxicidad.

Debido a un aumento en la fracción de la fenitoína no unida a proteína en pacientes con enfermedad renal, hepática o con hipoalbuminemia, la interpretación de la concentración plasmática de fenitoína total debe realizarse con precaución

## 9. SOBREDOSIS

Se desconoce la dosis letal en los pacientes pediátricos. La dosis letal en los adultos estimada es de 2 a 5 gramos. Los síntomas iniciales son nistagmo, ataxia y disartria. Otros signos son tremor, hiperreflexia, letargia, dificultad para hablar, visión borrosa, náuseas y vómito. El paciente puede tornarse comatoso e hipotenso. Bradicardia y paro cardiaco han sido reportados (ver Advertencias y precauciones (5.6)). La muerte se produce debido a la depresión respiratoria y circulatoria.

Existen variaciones marcadas entre las personas con respecto a las concentraciones plasmáticas de fenitoína donde puede ocurrir toxicidad. El nistagmo o la lateralidad de la mirada, usualmente aparecen a los 20 mcg/mL, la ataxia a los 30 mcg/mL; la disartria y la letargia aparecen cuando la concentración plasmática es mayor de 40 mcg/mL, aunque a concentraciones de hasta 50 mcg/mL no se ha reportado ninguna evidencia de toxicidad. Cuando se ha ingerido hasta 25 veces la dosis terapéutica que produce una concentración sérica mayor de 100 mcg/mL con recuperación completa. Se han reportado atrofia y disfunción cerebelosa irreversible.

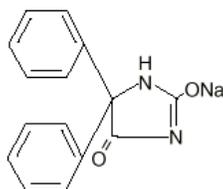
**Tratamiento:** No se especifica ningún tratamiento ya que no existe antídoto.

La adecuación de los sistemas respiratorio y circulatorio debe observarse cuidadosamente y emplearse medidas de soporte apropiadas. La hemodiálisis puede considerarse ya que la fenitoína no se une completamente a las proteínas plasmáticas. Se ha utilizado transfusión de intercambio total en el tratamiento de la intoxicación severa de pacientes pediátricos.

En caso de sobredosis aguda, deberá considerarse la posibilidad de otros depresores del SNC, incluido el alcohol.

## 10. DESCRIPCIÓN

La fenitoína sódica está relacionada con los barbitúricos en su estructura química, pero cuenta con un anillo de cinco miembros. El nombre químico es 5,5-difenil-1,2,4-imidazolidinadiona sódica, que tiene la siguiente fórmula estructural:



PFIZER CONFIDENCIAL

Cada 100 mg de Epamin® XR -100 mg (cápsulas de fenitoína sódica de liberación prolongada, USP)- contiene 100 mg de fenitoína sódica. El comportamiento del producto in vivo, se caracteriza por una tasa de absorción lenta y prolongada con una concentración máxima en sangre esperada entre 4 a 12 horas en contraste con las cápsulas de liberación rápida de fenitoína sódica, USP con una tasa de absorción rápida y una concentración máxima en sangre esperada a las 1 ½ a 3 horas.

## **11. FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

### **11.1. Mecanismo de Acción**

El mecanismo preciso por el cual fenitoína ejerce su efecto terapéutico no se ha establecido, pero se cree que involucra el bloqueo de los canales de sodio de la membrana que dependen del voltaje, lo que produce una disminución en las descargas neuronales sostenidas de alta frecuencia.

### **11.2. Propiedades Farmacocinéticas**

#### *Absorción*

Para EPAMIN XR cápsulas, los niveles séricos máximos se presentan 4 a 12 horas después de la administración. Los niveles terapéuticos del estado estacionario se alcanzan por lo menos de 7 a 10 (5 a 7 vidas medias) días después del inicio del tratamiento con dosis recomendadas de 300mg/día. Cuando se necesiten determinaciones del nivel sérico, se deberán obtener por lo menos 5 a 7 de vida media después de iniciado el tratamiento, de un cambio de la dosis, del agregado o sustracción de otro fármaco al régimen para que se alcance un equilibrio o un estado estacionario.

#### *Distribución*

Fenitoína se une extensamente a proteínas plasmáticas séricas.

#### *Eliminación*

La vida media plasmática en el ser humano después de la administración oral de la fenitoína, promedia en 22 horas, con un intervalo de 7 a 42 horas.

#### *Metabolismo*

Fenitoína es metabolizada por las enzimas hepáticas del citocromo P450 CYP2C9 y CYP2C19. Debido a que la fenitoína se hidroxila en el hígado por un sistema de enzimas que se satura a concentraciones plasmáticas altas, dosis incrementales pequeñas pueden aumentar la vida media y producir aumentos muy sustanciales en las concentraciones séricas, cuando se encuentran en un rango superior. Al aumentar la dosis en un 10% o mayor, podría causar intoxicación debido a que la concentración en el estado estacionario puede aumentarse desproporcionadamente.

En la mayoría de los pacientes que se mantienen con dosis estables, se pueden alcanzar concentraciones séricas estables de fenitoína. Puede presentarse gran variabilidad entre pacientes en las concentraciones séricas de fenitoína con dosis equivalentes. Los pacientes que presenten concentraciones bajas inusuales pueden ser pacientes que no cumplen con el

PFIZER CONFIDENCIAL

tratamiento o son hipermetabolizadores de fenitoína. Inusualmente las altas concentraciones se deben a enfermedad hepática, variaciones en los alelos de CYP2C9 y CYP2C19 o interacciones medicamentosas que resultan en interferencia metabólica. El paciente con amplias variaciones en las concentraciones plasmáticas de fenitoína, a pesar de las dosis estándar, presentan un problema de dificultad clínica. Las determinaciones de las concentraciones séricas en dichos pacientes pueden ser particularmente útiles. Como la fenitoína presenta alta unión a proteínas, las concentraciones de fenitoína libre pueden alterarse en pacientes cuyas características de unión a las proteínas difieren de lo normal.

### *Excreción*

La mayoría del medicamento se elimina en la bilis como metabolitos inactivos que son posteriormente absorbidos desde el tubo intestinal y se eliminan en la orina. La eliminación urinaria de la fenitoína y sus metabolitos ocurren particularmente por filtración glomerular pero de manera más importante mediante secreción tubular.

### Poblaciones Específicas

#### Edad: Población Geriátrica

La depuración de fenitoína tiende a disminuir a medida que aumenta la edad (20% menos en pacientes mayores de 70 años de edad con relación a la de los pacientes entre 20 a 30 años de edad). Ya que el aclaramiento de creatinina disminuye ligeramente en pacientes ancianos, una dosis menor o menos frecuente debe ser suministrada (Ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

#### Sexo y Raza:

El sexo y la raza no tiene impacto significativo sobre la farmacocinética de la fenitoína.

#### Daño Renal o Hepático

Se ha informado un aumento de la fracción de fenitoína libre en pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia.

#### Embarazo

En la bibliografía se ha informado que la depuración plasmática de fenitoína por lo general aumentó durante el embarazo, alcanzó el pico en el tercer trimestre y volvió al nivel previo al embarazo algunas semanas o meses después del parto.

### Estudios de Interacción entre medicamentos

La fenitoína se metaboliza por las enzimas hepáticas del citocromo P450, CYP2C9, CYP2C19. La fenitoína es un inductor potente de enzimas hepáticas metabolizadoras de medicamentos.

## **13. TOXICOLOGIA NO CLINICA**

### **13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Fertilidad**

Carcinogénesis: Ver Advertencias (Complicaciones hematopoyéticas 5.9).

En estudios de carcinogenicidad, se administró fenitoína en la dieta a ratones (10, 25 o 45 mg/k/día) y ratas (25, 50 o 100 mg/kg/día) durante 2 años. La incidencia de tumores hepatocelulares aumentó en ratones macho y hembra bajo la dosis más alta. No se observaron aumentos en la incidencia de tumores en ratas. Las dosis más altas analizadas en estos estudios

PFIZER CONFIDENCIAL

se vieron asociadas con niveles plasmáticos máximos de fenitoína por debajo de las concentraciones terapéuticas humanas.

En estudios de carcinogenicidad informados en la bibliografía, se administró fenitoína en la dieta a ratones y ratas en dosis de hasta 600 ppm (aproximadamente 160 mg/kg/día) y 2400 ppm (aproximadamente 120 mg/kg/día), respectivamente, durante 2 años. Las incidencias de tumores hepatocelulares aumentaron en ratones hembra, en todas las dosis analizadas salvo la más baja. No se observaron aumentos en la incidencia de tumores en ratas.

### Mutagenesis

La fenitoína fue negativa en la prueba de Ames y en el ensayo in vitro de clastogenicidad en células de ovario de hámster chino (CHO).

En estudios informados en la bibliografía, la fenitoína fue negativa en el ensayo in vitro de linfoma en ratones y en el ensayo in vivo de micronúcleo en ratones. La fenitoína fue clastogénica en el ensayo in vitro de intercambio de cromátidas hermanas en células CHO.

### Fertilidad

No se ha evaluado adecuadamente a la fenitoína para determinar los efectos sobre la fertilidad masculina o femenina.