

Fenobarbital

Tableta 10 mg



MINSALUD

Fondo Nacional de Estupefacientes



**TODOS POR UN
NUEVO PAÍS**
PAZ EQUIDAD EDUCACIÓN

FENOBARBITAL	Forma farmacéutica: tableta por 10 mg
	Presentación: caja por 30 tabletas.
Fecha de elaboración: 24 noviembre 2017	Fecha de revisión:

1. Composición cualitativa y cuantitativa (1):

- Principio activo: fenobarbital.
- Concentración: 10 mg.

2. Forma farmacéutica (1): tableta de liberación inmediata.

3. Datos clínicos.

a. Indicaciones terapéuticas aprobadas en Colombia (1):

- Anticonvulsivante.

b. Posología:

i. Niños (2,3)

- La dosis de mantenimiento usualmente se inicia 12 horas después de la dosis de carga.
- Neonatos:
 - 3 a 4 mg/kg/día en una sola toma.
 - Se recomienda medir los niveles séricos (después de 2 semanas de terapia) y ajustar hasta 5 mg/kg/día si se requiere.
- Lactantes:
 - 5 a 6 mg/kg/día, por vía oral, divididos en 2 dosis iguales.
- Niños:
 - 1 a 5 años: 6 a 8 mg/kg/día, por vía oral, divididos en 2 dosis iguales.
 - 5 a 12 años: 4 a 6 mg/kg/día, por vía oral, divididos en 2 dosis iguales.
 - 12 a 18 años: 1 a 3 mg/kg/día, por vía oral, divididos en 2 dosis iguales.

ii. Adultos (2,4):

- Epilepsia:
 - 50 a 400 mg/día, por vía oral, divididos en 2 o 3 dosis iguales.
 - O 1 a 3 mg/kg/día, por vía oral, divididos en 2 dosis iguales.
- Se pueden requerir dosis más grandes en pacientes en estado epiléptico, psicosis, excitación pronunciada y en pacientes mentales con insomnio; sin embargo, la dosis total no debe exceder 600 mg/día.

iii. Ajuste de dosis en poblaciones especiales:

1. Falla renal (2); adultos y niños:

- GFR < 10 mL/min: administrar cada 12 a 16 horas.
- GFR > 10 mL/min: no requiere ajuste.
- Se debe evitar el uso a largo plazo de barbitúricos de acción prolongada en pacientes con insuficiencia renal.
- Las dosis se deben disminuir significativamente durante la terapia a corto plazo.

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 24 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	

- e. Se debe una dosis adicional después de hemodiálisis y diálisis peritoneal para asegurar niveles terapéuticos adecuados en sangre.
2. Falla hepática (2); adultos y niños:
 - a. El uso de fenobarbital está contraindicado en pacientes con un marcado deterioro de la función hepática.
 - b. Los barbitúricos deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda reducir la dosis inicial y titular lentamente.
3. Adulto mayor (2):
 - a. Los barbitúricos deben usarse con precaución en pacientes geriátricos porque esta población puede ser más sensible a la acción del fármaco.
 - b. La vida media de eliminación parece ser elevada, lo que puede deberse a un cambio en la biotransformación hepática relacionado con la edad.
 - c. La reducción de dosis es probablemente necesaria.
- c. **Forma de administración:**
 - i. **Administración por vía oral (4,3):**
 1. Las tabletas se deben ingerir completas, sin masticar, y con la ayuda de un poco de agua o leche azucarada.
 2. No se debe suspender el tratamiento bruscamente, conviene hacerlo de forma paulatina.
 - ii. **Administración por sonda (5):**
 1. No se han reportado interacciones o incompatibilidades con el material de la sonda o con las mezclas para alimentación enteral.
 2. Preparación extemporánea:
 - a. En caso de administración por sonda, a pacientes con compromiso de la deglución o con estado mental alterado use la preparación líquida.
 - b. Tenga en cuenta que esa preparación líquida puede tener una alta concentración de alcohol.
 - c. No es necesaria una interrupción prolongada en la alimentación enteral.
 - iii. **Estabilidad (2):**
 1. Almacenar a temperatura ambiente controlada, entre 20 y 25 grados °C.
 2. Proteger las tabletas de la luz y la humedad.
- d. **Contraindicaciones (1,2,4):**
 - i. No debe usarse en pacientes con:
 1. Historia de alergia a los barbitúricos.
 2. Depresión respiratoria.
 3. Asma bronquial.
 4. Sedación.
 5. Depresión cardiovascular, hipotensión y shock.
 6. Porfiria.
 7. Uso concomitante de rilpivirina.
 - ii. Su uso prolongado puede causar:
 1. Farmacodependencia.

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 24 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	



2. Trastornos de la densidad mineral ósea que pueden conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.
- e. **Advertencias y precauciones especiales de empleo (2,3):**
- i. La interrupción abrupta después del uso prolongado puede resultar en síntomas de abstinencia, incluyendo, delirio, convulsiones y posible muerte.
 - ii. Puede ocurrir, tolerancia, dependencia psicológica y física; utilizar con precaución en pacientes con depresión mental, tendencias suicidas, y antecedente de abuso de drogas.
 - iii. Se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de depresión, comportamiento suicida o de abuso de medicamentos (sedantes, hipnóticos).
 - iv. Los medicamentos anticonvulsivantes pueden aumentar el riesgo de ideaciones y comportamientos suicidas. Se recomienda monitorear en los pacientes la aparición o empeoramiento de pensamientos suicidas, ideas de hacerse daño, cambios inusuales en el comportamiento o en el estado de ánimo o la aparición de conductas depresivas. Si el paciente es un niño, se debe instruir al cuidador en la detección de los signos antes descritos.
 - v. Riesgo de efectos diseminados de corticosteroides exógenos y endógenos con la función hipo adrenal al límite.
 - vi. Se ha reportado con el uso del fenobarbital oral:
 1. Excitación marcada en niños.
 2. Defectos cognitivos en niños en tratamiento para convulsiones febriles complicadas.
 - vii. No está recomendado el uso con etravirina, la combinación de ritonavir/lopinavir o griseofulvina.
 - viii. La eficacia de la anticoncepción se ve disminuida; se recomienda uso de métodos anticonceptivos alternos.
 - ix. En pacientes adultos mayores o debilitados, existe un riesgo marcado de excitación, depresión y confusión.
 - x. Se recomienda monitoreo de la función hematopoyética.
 - xi. Se recomienda monitoreo y ajuste de dosis en pacientes con deterioro de la función hepática o insuficiencia hepática severa. No administrar en pacientes con signos que sugieran coma hepático.
 - xii. Se recomienda monitoreo y ajuste de la dosis en pacientes con deterioro de la función renal.
 - xiii. Se recomienda reducción de dosis en pacientes debilitados.
 - xiv. El uso en pacientes con dolor agudo o crónico puede inducir excitación paradójica o enmascarar los síntomas.
- f. **Abuso, dependencia y tolerancia:**
- i. **Abuso:**
 1. No se describe en la literatura el abuso de esta sustancia.
 - ii. **Dependencia (6):**
 1. El desarrollo de dependencia es un riesgo alto durante el tratamiento con amobarbital y otros barbitúricos.
 2. Puede ocurrir después del uso regular e incluso a dosis terapéuticas durante períodos cortos.

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 24 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	

3. Por lo tanto, los barbitúricos no se deben suspender abruptamente, sino que se deben suspender mediante la reducción gradual de la dosis durante un período de días o semanas.
4. Un barbitúrico de acción prolongada como el fenobarbital puede ser sustituido por uno de acción corta o intermedia, seguido por una reducción gradual de la dosis de fenobarbital.
5. Los síntomas de abstinencia son similares a los de la abstinencia alcohólica y se caracterizan por:
 - a. Aprensión y debilidad inicial.
 - b. Seguidos por ansiedad, dolor de cabeza, mareos, irritabilidad, temblores, náuseas y vómitos, calambres abdominales, insomnio, distorsión en la percepción visual, espasmos musculares y taquicardia.
 - c. La hipotensión ortostática y las convulsiones pueden desarrollarse después de uno o dos días, lo que a veces conduce al estado epiléptico.
 - d. Las alucinaciones y el delirium tremens pueden desarrollarse después de varios días y pueden evolucionar hasta el coma antes de que desaparezcan los síntomas o se produzca la muerte.
- g. **Interacciones relevantes con otros medicamentos, con alimentos, con fitoterapéuticos y otras sustancias:**
 - i. **Interacciones con medicamentos (2,4,3):**
 1. El fenobarbital es sustrato de las isoenzimas CYP2C9, 2C19, 2E1.
 2. El fenobarbital es un inductor potente de las isoenzimas CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 3A4.
 3. Uso concomitante contraindicado: darunavir, rilpivirina, dronedarona, etravirina, everolimus, nilotinib, pazopanib, ranolazina, romidepsin, tolvaptan, voriconazol.
 4. Medicamentos que actúan sobre el sistema cardiovascular: disminución de las concentraciones plasmáticas y de la eficacia de estos medicamentos por aumento del metabolismo hepático.
 5. El fenobarbital aumenta el efecto del alcohol, los depresores del sistema nervioso central, meperidina y las tiazidas.
 6. El efecto del fenobarbital se ve aumentado por los siguientes medicamentos:
 - a. Inhibidores de la anhidrasa carbónica.
 - b. Cloranfenicol.
 - c. Inhibidores (moderados) de CYP2C19:
 - i. Amodafinil.
 - ii. Bortezomib.
 - iii. Cimetidina.
 - iv. Delavirdina.
 - v. Dexlansoprazol.
 - vi. Efavirenz.
 - vii. Esomeprazol.
 - viii. Fluconazol.
 - ix. Fluoxetina.

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017

Fecha de revisión: 24 noviembre 2017

Fecha de aprobación:

- x. Fluvoxamina.
- xi. Propofol.
- xii. Gemfibrozilo.
- xiii. Isoniazida.
- xiv. Ketoconazol.
- xv. Lansoprazol.
- xvi. Loratadina.
- xvii. Miconazol.
- xviii. Modafinil.
- xix. Omeprazol.
- xx. Rabeprazol.
- xxi. Sertralina.
- xxii. Ticlopidina.
- xxiii. Tranilcipromina.

7. El fenobarbital puede disminuir el efecto de:

- a. Acetaminofén.
- b. Bendamustina.
- c. Betabloqueadores.
- d. Bloqueadores de canales de calcio.
- e. Cloranfenicol.
- f. Anticonceptivos (estrógenos y progestágenos).
- g. Corticoides sistémicos.
- h. Ciclosporina.
- i. Sustratos de CYP1A2: aminofilina, cafeína, clozapina, dacarbazina, duloxetina, estrógenos, fluvoxamina, mirtazapina, olanzapina, propranolol, rasagilina, riluzol, teofilina, tizanidina, trifluoperazina.
- j. Sustratos de CYP2A6: dexmedetomidina, ifosfamida.
- k. Sustratos de CYP2B6: bupropión, ciclofosfamida, efavirenz, propofol, irinotecan, ketamina, prometazina, selegilina.
- l. Sustratos de CYP2C8 (interacción de alto riesgo): amiodarona, paclitaxel, pioglitazona, rosiglitazona, tretinoína.
- m. Sustratos de CYP2C9 (interacción de alto riesgo): acenocumarol, bosentán, carvedilol, celecoxib, dapsona, fluoxetina, fluvastatina, fenitoína, propofol, glimepirida, ketamina, losartán, montelukast, paclitaxel, sulfas, tamoxifén, tolbutamida, torasemida, trimetoprim, voriconazol, warfarina, zopiclona, zafirlukast.
- n. Sustratos de CYP3A4: alfentanilo, alfuzosina, alprazolam, ambrisentán, amiodarona, amlodipino, aprepitán, aripiprazol, atazanavir, atorvastatina, bortezomib, bosentán, bromazepam, bromocriptina, budesonida, buprenorfina, buspirona, busulfán, carbamazepina, cloroquina, ciclesonida, cilostazol, citalopram, claritromicina, clobazam, clonazepam, cocaína, colchicina, ciclofosfamida, ciclosporina, dantroleno, dapsona, darunavir, dasatinib, dexametasona, diazepam, diltiazem, docetaxel,

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 24 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	

doxorubicina, efavirenz, eplerenona, ergotamina, erlotinib, eritromicina, escitalopram, estrógeno, estradiol, ezopiclona, etinilestradiol, etosuximida, etoposido, exemestano, felbamato, fentanilo, flutamida, fluticasona, fosamprenavir, fosaprepitán, fenitoína, haloperidol, ifosfamida, imatinib, indinavir, irinotecan, dinitrato de isosorbide, ixabepilona, lansoprazol, ketoconazol, lapatinib, levonorgestrel, lopinavir, losartán, lovastatina, maraviroc, medroxiprogesterona, metadona, metilprednisolona, midazolam, mirtazapina, montelukast, nelfinavir, nevirapina, nifedipina, nilotinib, nimodipina, noretindrona, norgestrel, omeprazol, ondansetrón, paclitaxel, pazopanib, primaquina, progesterona, quetiapina, ritonavir, saquinavir, sildenafil, simvastatina, espiromicina, sunitinib, tacrolimus, tamoxifeno, tamsulosina, temsirolimus, teniposido, tetraciclina, tinidazol, tipranavir, tolterodina, tramadol, trazodona, trimetoprim, vardenafil, venlafaxina, verapamilo, vinblastina, vincristina, vinorelbina, zolpidem, zopiclona.

8. Los siguientes medicamentos pueden disminuir el efecto del fenobarbital:

- a. Colestiramina.
- b. Inductores potentes de CYP2C19: carbamazepina, fenitoína, rifampicina.
- c. Ácido fólico.
- d. Ketorolaco.
- e. Leucovorina.
- f. Mefloquina.
- g. Piridoxina.
- h. Derivados de la rifamicina.
- i. Tipranavir.

ii. **Interacciones con alimentos (2,3):**

1. Piridoxina: altas dosis de este medicamento pueden disminuir el efecto del fenobarbital.
2. Los barbitúricos pueden aumentar el metabolismo, y los requerimientos, de los siguientes micronutrientes:
 - a. Vitamina D.
 - b. Vitamina K.
 - c. Vitamina C.
 - d. Vitamina B12.
 - e. Ácido fólico.
 - f. Calcio.
3. Se debe vigilar la aparición de signos de deficiencia y ajustar el aporte diario de estos micronutrientes; especialmente, en terapias a largo plazo.

h. **Poblaciones especiales.**

i. **Embarazo (3,7):**

1. El fenobarbital atraviesa la barrera placentaria.

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 24 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	

2. La epilepsia en sí, los medicamentos usados para su control, algunos factores genéticos o una combinación de todos estos se ha asociado a los efectos teratogénicos y fetotóxicos observados en mujeres epilépticas que quedan en embarazo.
 3. Se ha reportado toxicidad fetal específica por:
 - a. Depleción materna de ácido fólico (riesgo de espina bífida) y vitamina K (enfermedad hemorrágica neonatal).
 - b. Dismorfia facial.
 4. Manifestaciones neurológicas en el recién nacido: hiperactividad, tumores del SNC, síntomas de retirada del medicamento (usualmente dentro de las primeras 48 horas e vida).
 5. También se han reportado efectos adversos en el neurodesarrollo del neonato.
 6. Sin embargo, el balance riesgo-beneficio usualmente favorece el continuar la terapia durante el embarazo, en virtud del riesgo que significa para la madre (y el feto) la pérdida del control de las convulsiones al retirar el medicamento.
 7. Se debe continuar la terapia a la dosis más baja posible que logre el control de las convulsiones.
- ii. **Lactancia (3,7,8):**
1. El fenobarbital se excreta en la leche materna.
 2. Se ha estimado que un lactante puede consumir hasta 2-4 mg/día de fenobarbital si su mamá requiere la dosis promedio reportada y si se alimenta exclusivamente de leche materna.
 3. La farmacocinética del fenobarbital cambia en los lactantes lo que puede conducir a acumulación del medicamento y a alcanzar niveles tóxicos.
 4. La Academia Americana de Pediatría recomienda que, debido a los efectos adversos observado en el lactante, este agente debe usarse con precaución en mujeres lactantes.
 5. OMS:
 - a. El fenobarbital es un medicamento compatible con la lactancia materna.
 - b. En caso de que se deba usar, se recomienda vigilar en el lactante la aparición de signos como somnolencia, poco consumo de leche materna y poco aumento de peso.
 - c. También se recomienda monitorear los niveles séricos de fenobarbital en el lactante; especialmente en hijos de mujeres que requieren dosis altas de este medicamento.
- iii. **Pediatría (2,4):**
1. La farmacocinética del medicamento varía significativamente en esta población.
- iv. **Adulto mayor (2):**
1. Los barbitúricos deben usarse con precaución en pacientes geriátricos porque esta población puede ser más sensible a la acción del fármaco.

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 24 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	

2. La semivida de eliminación parece ser elevada, lo que puede deberse a un cambio en la biotransformación hepática relacionado con la edad.
- v. **Falla renal (2):**
 1. Se debe evitar el uso a largo plazo de barbitúricos de acción prolongada en pacientes con insuficiencia renal.
 2. Las dosis se deben disminuir significativamente durante la terapia a corto plazo.
 3. Se debe una dosis adicional después de hemodiálisis y diálisis peritoneal para asegurar niveles terapéuticos adecuados en sangre.
- vi. **Falla hepática (2):**
 1. El uso de fenobarbital está contraindicado en pacientes con un marcado deterioro de la función hepática.
 2. Los barbitúricos deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda reducir la dosis inicial y titular lentamente.
- i. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas (4):**
 - i. El fenobarbital actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción.
 - ii. Estos efectos, así como la propia enfermedad, hacen que se deba insistir a los pacientes que tengan precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido su sensibilidad particular al medicamento.
- j. **Efectos adversos:**
 - i. **Serios (2):**
 1. Cardiovasculares: síncope (<1%), tromboflebitis (inyectable).
 2. Dermatológicos: eritoderma.
 3. Hematológicos: anemia megaloblástica (<1%).
 4. Hepáticos: daño hepático (<1%).
 5. Inmunológicos: reacción de hipersensibilidad (<1%).
 6. Psiquiátricos: alucinaciones (<1%).
 7. Otros: síndrome de abstinencia a barbitúricos, angioedema (inyectable).
 - ii. **Comunes (2):**
 1. Neurológicos: somnolencia (1% a 3%).
- k. **Sobredosis:**
 - i. **Síntomas (2,9):**
 1. La toxicidad es la extensión del efecto farmacológico.
 2. La depresión del sistema nervioso central debido a la actividad aumentada de GABA es el efecto primario, y puede estar acompañada de hipotensión secundaria a la depresión miocárdica directa.
 3. La sobredosis aguda con fenobarbital afecta principalmente al sistema nervioso central y al sistema cardiovascular.
 4. La sobredosis leve se asemeja a la intoxicación por alcohol.
 5. Puede causar somnolencia, confusión, estupor, depresión respiratoria, ataxia, reflejos lentos o ausentes, hipotermia temprana, fiebre tardía, depresión cardiovascular con hipotensión, insuficiencia renal, arritmias cardíacas, edema

pulmonar, neumonía por aspiración, ampollas sobre puntos de presión y disminución de la motilidad gastrointestinal. síntomas.

6. Toxicidad severa:

- a. Los efectos graves pueden incluir coma, hipotensión, disminución de la contractilidad miocárdica, hipotermia e insuficiencia respiratoria.
- b. Pueden aparecer escaras secundarias a la inmovilización prolongada del coma.
- c. Los pacientes pueden tener pupilas de pequeñas a medianas y tener reflejos muy disminuidos.
- d. La muerte es causada comúnmente por depresión respiratoria y colapso cardiovascular.
- e. Los pacientes que sigan vivos después de un coma prolongado corren el riesgo de neumonía por aspiración, rabdomiolisis e insuficiencia renal.

7. Las dosis que resultan en toxicidad varían ampliamente entre pacientes y dependen de la ingestión simultánea de otros medicamentos y sustancias de abuso y las comorbilidades subyacentes del paciente.

8. Se cree que la dosis letal de fenobarbital es 5 g.

9. La dosis más baja de fenobarbital que se reporta que ha llevado a la muerte es de 1,41 g.

10. De acuerdo con la literatura, la dosis aguda más alta de fenobarbital que no resultó en la muerte fue de 27 g, que correspondió a 253 µg/mL de fenobarbital en plasma humano.

11. La ingestión crónica de fenobarbital resulta en el desarrollo de tolerancia y se pueden ingerir grandes dosis sin toxicidad manifiesta.

12. La toxicidad grave puede dar lugar a niveles más bajos de fenobarbital si se combina con alcohol u otras drogas depresoras del sistema nervioso central.

ii. **Tratamiento (2,6,9):**

1. Se recomienda la hidratación vigorosa en pacientes en riesgo, para disminuir el potencial de toxicidad renal y mejorar la eliminación.

2. Toxicidad leve a moderada:

- a. Se puede administrar carbón activado si los pacientes acuden a urgencias poco después de la ingestión, están despiertos, alerta y con la vía aérea protegida.

3. Toxicidad grave:

- a. Intubación orotraqueal para la protección de la vía aérea si el paciente está cada vez más somnoliento o en estado de coma.
- b. Carbón activado: la descontaminación gastrointestinal debe realizarse solo en pacientes con vía aérea protegida o que están intubados.
- c. Hipotensión severa e hipotermia: el tratamiento de apoyo agresivo es la base del tratamiento, incluido el recalentamiento pasivo, la administración de solución salina normal y, en casos graves, vasopresores.

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 24 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	

- Iniciar vasopresores hasta alcanzar una presión arterial media de al menos 60 mmHg; controlar cuidadosamente la producción de orina.
- d. Las manifestaciones clínicas pueden prolongarse debido a la larga vida media del medicamento.
 - e. Descontaminación gastrointestinal antes de llegar al hospital: no se recomienda debido a la posibilidad de somnolencia y pérdida de la protección de las vías respiratorias.
 - f. Antídoto: Ninguno
 - g. Bradicardia:
 - i. Monitoreo cardíaco constante.
 - ii. Corregir la hipotermia, si está presente, antes de iniciar otro tratamiento para la bradicardia.
 - iii. No trate la bradicardia sinusal a menos que el paciente este sintomático/hipotenso.
 - iv. Siga el protocolo de ACLS, incluido el uso de atropina y, si es necesario, epinefrina.
4. Monitoreo del paciente:
- a. Controle los signos vitales y el estado mental.
 - b. El monitoreo de rutina de electrolitos, función renal, glucosa, oximetría de pulso y gases en sangre puede ser útil.
 - c. En general, las concentraciones de fenobarbital de 3 a 40 mg/L se asocian con letargo y ataxia en individuos no tolerantes.
 - d. Concentraciones de más de 60 a 80 mg/L se asocian con coma y concentraciones de más de 150 a 200 mg/L con hipotensión.
 - e. Monitoreo cardíaco continuo en pacientes con toxicidad de moderada a grave.
 - f. Monitorear la creatinina fosfoquinasa en pacientes con inmovilización prolongada debido al coma; controlar la función renal y la producción de orina en pacientes con rabdomiólisis.
 - g. Controle la producción de orina y el pH en pacientes tratados con alcalinización.
 - h. Deben descartarse otras causas de coma e hipotensión.
5. Aumento de la eliminación:
- a. La alcalinización urinaria puede mejorar la eliminación de fenobarbital.
 - b. Administre 1 a 2 mEq/kg de bicarbonato intravenoso seguido de una infusión de 30 mEq de bicarbonato de sodio mezcladas en 1 litro de DAD 5%; el volumen/día de esta mezcla es equivalente a 1,5- 2 veces el aporte hídrico de mantenimiento.
 - c. El pH objetivo de la orina es de 7,5 a 8.
 - d. No permita que el pH del suero exceda 7,55.
 - e. Siga cuidadosamente el pH de la orina, el pH del suero y el potasio sérico.

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 24 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	

- f. Agregue cloruro de potasio al bicarbonato si el potasio sérico es bajo.
 - g. Repetir la dosis de carbón activado disminuye la vida media del fenobarbital, pero no se ha demostrado que mejore el resultado; no debe administrarse de forma rutinaria.
 - h. Carbón activado: administrar 0,25 a 0,5 g/kg cada 2 a 4 horas (NO se debe administrar dosis múltiples de carbón a ningún paciente con íleo ya que puede causar obstrucción intestinal o infarto).
 - i. Los objetivos de la terapia son la disminución del nivel de fármaco en suero y la mejoría clínica, esto generalmente toma 24 horas.
 - j. Se debe realizar hemodiálisis o hemo perfusión en pacientes con inestabilidad hemodinámica que no responden a la atención de soporte sintomática.
 - k. La hemodiálisis o la hemo perfusión se también se deben considerar en pacientes sintomáticos que se encuentran en insuficiencia renal o que no toleran sobrecarga de líquidos, como los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.
6. Criterios de observación:
- a. Los pacientes con ingestión deliberada y pacientes sintomáticos deben ser enviados a un establecimiento de atención médica para observación durante al menos 6 a 8 horas.
 - b. Se debe observar a cualquier persona que ingiera 8 mg/kg o más de fenobarbital y que no sea tolerante.
 - c. Todo paciente que desarrolle somnolencia leve y cuya concentración sérica de fenobarbital ha alcanzado un máximo y está claramente disminuyendo, pueden ser dados de alta después de una evaluación psiquiátrica.
7. Criterios de hospitalización:
- a. Deben admitirse los pacientes con toxicidad, persistente significativa, del sistema nervioso central (es decir, depresión, confusión o ataxia del SNC) o concentraciones crecientes de fenobarbital.
 - b. Los pacientes con coma, hipotensión, depresión respiratoria o hipotermia deben ser trasladados a cuidados intensivos.

4. Propiedades farmacológicas:

a. Propiedades farmacodinámicas (2):

- i. Los barbitúricos deprimen de forma reversible la actividad de todos los tejidos excitables, sin embargo, no todos los tejidos se ven afectados a dosis o concentraciones séricas equivalentes.
- ii. El sistema nervioso central es mucho más sensible a los barbitúricos y a dosis hipnóticas y sedantes del fármaco, solo se observan efectos mínimos sobre el músculo esquelético, cardíaco o liso.
- iii. El fenobarbital produce todos los grados de depresión del sistema nervioso central, desde la sedación hasta la anestesia general. Se ha demostrado que deprime las respuestas mono-sinápticas en el

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 24 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	

sistema nervioso central solo transitoriamente, pero la recuperación sináptica se retrasa y se observa una disminución de la resistencia postsináptica en algunas sinapsis. Las respuestas poli sinápticas se ven afectadas en mayor medida.

- iv. El fenobarbital y otros barbitúricos exhiben efectos de tipo GABA, lo que sugiere similitudes con las benzodiazepinas. Sin embargo, los barbitúricos difieren de las benzodiazepinas en que el margen de selectividad de los barbitúricos es pequeño; con barbitúricos, solo una ligera elevación en la dosis produce depresión no selectiva además de depresión sináptica selectiva.
 - v. El fenobarbital y otros barbitúricos disminuyen la utilización de oxígeno en el cerebro durante la anestesia, probablemente secundario a la disminución en la actividad neuronal, y estos efectos son la base del uso de barbitúricos en la prevención del edema cerebral y la protección contra el infarto cerebral durante la isquemia cerebral y la lesión craneal.
 - vi. El fenobarbital se usa principalmente como un anticonvulsivo, sin embargo, el fármaco aún mantiene cierta utilización en los síndromes de abstinencia del alcohol.
 - vii. Como anticonvulsivo, los efectos del medicamento son relativamente no selectivos; el medicamento limita la propagación de la actividad convulsiva y también eleva el umbral convulsivo.
 - viii. El medicamento está indicado principalmente en las convulsiones generalizadas tónico-clónicas (gran mal) y las convulsiones parciales (motoras focales o sensoriales).
- b. **Propiedades farmacocinéticas:**
- i. **Absorción (2,3):**
 1. Vía oral: 70 a 90%.
 2. Tiempo para alcanza la concentración pico: 1 a 6 horas,
 - ii. **Distribución (2,3):**
 1. Unión a proteínas: 20 a 60%.
 2. En neonatos la unión a proteínas es del 35 a 50%.
 3. Volumen de distribución:
 - a. Neonatos: 0,8 a 1 L/kg.
 - b. Lactantes: 0,7 a 0,8 L/kg.
 - c. Niños: 0,6 a 0,7 L/kg.
 - iii. **Metabolismo (2,3):**
 1. Vía hepática, principalmente hidroxilación y glucuronidación.
 - iv. **Eliminación (2,3):**
 1. 20 a 50% se excreta sin cambio en la orina.
 2. El aclaramiento se aumenta cuando se alcaliniza la orina.
 3. Moderadamente dializable: 20 a 50%.
 4. Aclaramiento corporal total: 3 a 3,8 mL/kg/h.
 - v. **Vida media (2,3):**
 1. Neonatos: 45 a 500 horas.
 2. Lactantes: 20 a 133 horas
 3. Niños: 37 a 73 horas.
 4. Adultos: 53 a 140 horas.

5. Información del contexto local:

- a. La Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la epilepsia recomienda (10):

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 24 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	



- i. Se recomienda tratar a niños, jóvenes y adultos con un solo fármaco contra la epilepsia (monoterapia), (ácido valproico, lamotrigina, topiramato, levetiracetam, fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina, lacosamida, etosuximida, vigabatrina, felbamato), siempre que sea posible.
- ii. Si el tratamiento inicial no es exitoso, se podrá intentar la monoterapia con otro fármaco.
- iii. Tomar precauciones durante el periodo de transición.
- iv. Si un FAE (fármaco antiepiléptico), (ácido valproico, lamotrigina, topiramato, levetiracetam, fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina, lacosamida, etosuximida, vigabatrina, felbamato) fracasa debido a efectos adversos o crisis repetidas, iniciar un segundo fármaco (puede ser un fármaco alterno de primera o segunda línea), e incrementar la dosis hasta la dosis adecuada o máxima tolerada y después suspender de manera titulada el primer fármaco.
- v. Si el segundo fármaco no resulta efectivo, suspender el primer o segundo fármaco, según la efectividad relativa, efectos adversos y tolerancia al fármaco, antes de iniciar otra medicación.
- vi. Se recomienda considerar la terapia combinada (terapia adyuvante o 'complementaria') cuando otros intentos de monoterapia con FAE (ácido valproico, lamotrigina, topiramato, levetiracetam, fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina, lacosamida, etosuximida, vigabatrina, felbamato) no hayan librado al paciente de las crisis.
- vii. Si los ensayos de terapia combinada no aportan beneficios significativos, será necesario volver a un régimen bien sea de monoterapia o de terapia combinada, que haya sido comprobada como la más aceptable para el niño, joven o adulto en la medida en que proporcione el mejor balance entre efectividad en reducción de la frecuencia de las crisis y tolerabilidad de los efectos adversos.
- viii. La terapia con FAE (ácido valproico, lamotrigina, topiramato, levetiracetam, fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina, lacosamida, etosuximida, vigabatrina, felbamato) deberá iniciarse en adultos por recomendación de un especialista.
- ix. Un especialista deberá iniciar la terapia con FAE en niños y jóvenes. La decisión de iniciar la terapia con FAE será tomada por el niño, joven o adulto, familiares y cuidadores, según corresponda, con el especialista después de sostener una conversación detallada acerca de los riesgos y beneficios del tratamiento. Esta conversación tendrá en cuenta detalles del síndrome epiléptico, pronóstico y estilo de vida de la persona.
- x. El tratamiento con FAE (ácido valproico, lamotrigina, topiramato, levetiracetam, fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina, lacosamida, etosuximida, vigabatrina, felbamato) generalmente se recomienda después de una segunda crisis epiléptica.
- xi. En lo posible, seleccionar el FAE a suministrar con base en el síndrome epiléptico presente. Si el síndrome epiléptico no es claro en

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 24 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	



su presentación, fundamente su decisión en el tipo o tipos de crisis presentadas.

- xii. Considerar y analizar la terapia con FAE (ácido valproico, lamotrigina, topiramato, levetiracetam, fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina, lacosamida, etosuximida, vigabatrina, felbamato) con los niños, jóvenes, adultos, familiares y cuidadores, según corresponda, luego de una primera crisis no provocada, en los siguientes casos:
 1. El niño, joven o adulto tiene un déficit neurológico.
 2. El EEG indica actividad epiléptica inequívoca.
 3. El niño, joven o adulto, familiares y cuidadores consideran inaceptable el riesgo de volver a tener una crisis.
 4. La imagen cerebral muestra anomalía estructural.
- xiii. Indicaciones de monitorización de niveles de FAE (ácido valproico, lamotrigina, topiramato, levetiracetam, fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina, lacosamida, etosuximida, vigabatrina, felbamato) en sangre:
 1. Detección de falta de adherencia a la medicación formulada.
 2. Sospecha de toxicidad.
 3. Manejo de interacciones farmacocinéticas (por ejemplo, cambios en biodisponibilidad, cambios en la eliminación y medicación concomitante con los fármacos en interacción) condiciones clínicas específicas, por ejemplo, estado epiléptico, falla de órganos y situaciones específicas del embarazo.
- xiv. Administrar carbamazepina, clobazam, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, valproato sódico o topiramato como tratamiento adyuvante en niños y jóvenes con epilepsia benigna de puntas centro temporales, síndrome Panayiotopoulos o epilepsia occipital de la niñez de inicio tardío (tipo Gastaut) si los tratamientos de primera línea son inefectivos o no son bien tolerados. Tener en cuenta los riesgos teratogénicos del valproato sódico.
- xv. Si el tratamiento adyuvante resulta inefectivo o no es bien tolerado, analizar con un especialista en epilepsia en un mayor nivel de complejidad o remitir el paciente al mismo. Otros FAE que podrían ser considerados por el especialista son lacosamida, fenobarbital, fenitoína, pregabalina y vigabatrina. Analizar con atención la relación riesgo-beneficio al utilizar vigabatrina debido al riesgo de un daño irreversible en el campo visual.
- xvi. La suspensión del tratamiento con FAE (ácido valproico, lamotrigina, topiramato, levetiracetam, fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina, lacosamida, etosuximida, vigabatrina, felbamato) en un niño, joven o adulto libre de crisis, debe realizarse lentamente (por lo menos a lo largo de 2 a 3 meses) y debe suspenderse un solo fármaco a la vez.
- xvii. Remitir al especialista en epilepsia pediátrica en un mayor nivel de complejidad a los niños y jóvenes con epilepsia cuyas crisis no han respondido a los FAE (ácido valproico, lamotrigina, topiramato, levetiracetam, fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina, lacosamida, etosuximida,

- vigabatrina, felbamato) adecuados, a fin de considerar el uso de una dieta cetogénica.
- xviii. Administrar midazolam, propofol o tiopental sódico intravenoso para el tratamiento de adultos con estado epiléptico convulsivo refractario.
 - xix. Se requiere la monitorización adecuada de niveles de FAE (ácido valproico, lamotrigina, topiramato, levetiracetam, fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina, lacosamida, etosuximida, vigabatrina, felbamato) en sangre y sistemas de soporte vital crítico.
 - xx. Administrar midazolam o tiopental sódico por vía intravenosa para tratar a niños y jóvenes con estado epiléptico convulsivo refractario. Se requiere la monitorización adecuada de niveles de FAE en sangre y sistemas de soporte vital crítico.
 - xxi. Si la vía de tratamiento progresa, se debe contar con el conocimiento experto de un anestesiólogo o intensivista. En caso de requerirse un protocolo completo o cuidados intensivos, se acudirá a servicios de alto nivel de complejidad.
 - xxii. Continuar administrando los FAE habituales en dosis óptimas e investigar las causas del estado epiléptico.
 - xxiii. Una vía de tratamiento personalizado debe formularse para los niños, jóvenes y adultos con estado convulsivo epiléptico recurrente.
 - xxiv. Analizar con las mujeres y las niñas en edad fértil (incluyendo las niñas jóvenes que seguramente necesitarán tratamiento en sus años fértiles) y sus padres o cuidadores, según corresponda, el riesgo de malformaciones y posibles deficiencias de neurodesarrollo del feto como consecuencia del uso de los FAE (ácido valproico, lamotrigina, topiramato, levetiracetam, fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina, lacosamida, etosuximida, vigabatrina, felbamato). Evaluar los riesgos y beneficios del tratamiento con cada fármaco.
 - xxv. Existe información limitada sobre los riesgos del feto asociados a fármacos más recientes. Analizar de manera específica el riesgo del uso continuo del valproato sódico para el feto, teniendo en cuenta que las dosis más altas de valproato sódico (más de 800 mg por día) y la poli terapia, especialmente con valproato sódico están asociadas a un riesgo mayor.
 - xxvi. Tener en cuenta los datos más recientes sobre los riesgos del feto asociados al uso de terapias con FAE, al formular medicamentos a mujeres y niñas en edad fértil presente y futura. Se deben administrar 5 mg de ácido fólico diario a todas las mujeres y niñas que reciban FAE, ante cualquier posibilidad de embarazo.
 - xxvii. En el caso de mujeres en edad fértil se debe analizar la posibilidad de interacción con anticonceptivos orales y se debe efectuar una valoración de los riesgos y beneficios del tratamiento con cada fármaco (ácido valproico, lamotrigina, topiramato, levetiracetam, fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina, lacosamida, etosuximida, vigabatrina, felbamato).
 - xxviii. Las mujeres o niñas en tratamiento con FAE inductores enzimáticos (carbamazepina, etosuximida, fenitoína, oxcarbazepina fenobarbital, lamotrigina, primidona, tiagabina, topiramato, ácido valproico) que

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 24 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	



decidan utilizar terapias combinadas con anticonceptivos orales deben consultar la dosificación en el SPC y versión actualizada de BNF (disponible en <http://bnf.org>).

- xxix. No se recomienda el uso de anticonceptivos orales de solo progestágeno como anticoncepción segura para mujeres y niñas en tratamiento con FAE inductores enzimáticos. No se recomienda el uso de implantes de progestágeno para mujeres y niñas en tratamiento con FAE inductores enzimáticos.
- xxx. Se debe realizar una ecografía de alta resolución a las mujeres y niñas gestantes en tratamiento con FAE (ácido valproico, lamotrigina, topiramato, levetiracetam, fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina, lacosamida, etosuximida, vigabatrina, felbamato) a fin de detectar anomalías estructurales. Esta ecografía debe realizarse durante la semana 18 a 20 de la gestación por un ecógrafo con formación adecuada; sin embargo, la escanografía más temprana puede permitir la detección anticipada de malformaciones graves.
- xxxi. Todos los hijos de madres en tratamiento con FAE inductores enzimáticos (carbamazepina, etosuximida, fenitoína, oxcarbazepina, fenobarbital, lamotrigina, primidona, tiagabina, topiramato, ácido valproico, deben recibir 1 mg de vitamina K por vía parenteral al nacer.
- xxxii. Procurar que no se presenten crisis antes de la concepción y durante el embarazo, especialmente en mujeres y niñas con crisis tónico-clónicas generalizadas pero se debe tener en cuenta el riesgo de efectos adversos de los FAE (ácido valproico, lamotrigina, topiramato, levetiracetam, fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina, lacosamida, etosuximida, vigabatrina, felbamato) y utilizar la mínima dosis efectiva de cada FAE, evitando en lo posible, la poli terapia.
- xxxiii. No efectúe monitorización de niveles de FAE de manera rutinaria durante el embarazo. Si las crisis aumentan o existe la posibilidad de que aumenten, la monitorización de los niveles de FAE puede ser útil para ajustar las dosis (en particular de los niveles de lamotrigina y fenitoína, los cuales pueden verse afectados durante el embarazo).
- xxxiv. Se debe promover la lactancia de todas las mujeres y niñas con epilepsia, excepto en muy raras circunstancias. Para la mayor parte de las mujeres y niñas en tratamiento con FAE (ácido valproico, lamotrigina, topiramato, levetiracetam, fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina, lacosamida, etosuximida, vigabatrina, felbamato) la lactancia es generalmente segura y se debe promover. Sin embargo, cada madre debe ser apoyada en su elección del método de alimentación que resulte mejor para ella y su familia.
- xxxv. Prestar atención especial a los aspectos de farmacocinética y farmacodinamia con poli farmacéutica y comorbilidades en adultos mayores con epilepsia. Considerar el uso de dosis inferiores de FAE (ácido valproico, lamotrigina, topiramato, levetiracetam, fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina, lacosamida, etosuximida, vigabatrina, felbamato) y si

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 24 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	

usa carbamazepina, ofrecer preparaciones de carbamazepina con suministro controlado.

6. Datos farmacéuticos:

a. Lista de excipientes:

- i. Almidón de maíz USP.
- ii. Polivinilpirrolidona.
- iii. Lactosa monohidrato NF.
- iv. Talco USP.
- v. Estearato de magnesio.

b. Incompatibilidades:

- i. Ninguna reportada.

c. Tiempo de vida útil determinado en el registro sanitario (1):

- i. 2 años.

d. Precauciones especiales de conservación (1):

- i. Almacenar a temperatura inferior a 30°C en su material de empaque y envase original.

e. Naturaleza y contenido del envase.

- i. Blister de PVC (Polivinil cloruro) transparente con cierre de aluminio impreso.

f. Precauciones especiales de eliminación, y «otras manipulaciones», en su caso:

- i. Todos los opioides son susceptibles de desviación y uso indebido por parte del público en general y de los trabajadores de la salud.
- ii. En los casos de cambio de terapia o muerte del paciente, si existen sobrantes del medicamento entregado al paciente, estos deben ser devueltos al punto de dispensación en que fueron recibidos o depositados en un Punto Azul para su disposición final; se puede ubicar un punto azul cercano mediante el buscador disponible en la página web de Punto Azul: <http://puntoazul.com.co/donde-estamos-3/>.
- iii. Para su destrucción según las normas establecidas para este fin en el país y debe informar al FRE mediante el acta de destrucción.
- iv. El Fondo Nacional de Estupefacientes y los Fondos Rotatorios de Estupefacientes (FRE) de las Secretarías, Institutos y/o Direcciones Departamentales de Salud, son los únicos entes autorizados para avalar la destrucción de medicamentos de control especial vencidos, averiados, parcialmente utilizados o sobrantes que sean generados cualquier establecimiento farmacéutico (laboratorios, droguerías, farmacias, hospitales, clínicas, etc.), como por el paciente. El responsable de estos medicamentos debe seguir la legislación vigente para programar con los FRE o el FNE la destrucción de los mismos.
- v. Estos medicamentos deben ser destruidos por una entidad avalada por la Secretaría del Medio Ambiente, bajo la inspección directa de un funcionario del Fondo Nacional de Estupefacientes o del respectivo FRE.

7. Titular del registro sanitario: U.A.E. Fondo Nacional de Estupefacientes-Ministerio de Salud y Protección Social.

8. Número del registro sanitario: INVIMA 2016M-0016858

9. Fecha del primer registro sanitario/renovación: 2016/02/23

10. Fecha de la revisión del texto

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 24 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	

11. Bibliografía:

1. INVIMA Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas.
2. Home - MICROMEDEX® [Internet]. 2015 [cited 2015 Aug 25]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>
3. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric Dosage Handbook: Including Neonatal Dosing, Drug Administration & Extemporaneous Preparations [Internet]. Lexi-Comp; 2010. (Lexi-Comp's drug reference handbooks). Available from: <https://books.google.com.co/books?id=SjnLSAAACAAJ>
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS [Internet]. [cited 2015 Sep 15]. Available from: <http://www.aemps.gob.es/>
5. White R, Bradnam V. Handbook of Drug Administration via Enteral Feeding Tubes. Pharm Press. 2007;569.
6. Sean S E. Martindale. The complete drug reference. 36th ed. Britain T royal pharmaceutical society of G, editor. London; 2009. 3694 p.
7. Briggs GG, Freeman RK YSD in P and LARG to F and NR [Internet]. LW& W 2011 [cited 2015 A 27]. 1703 p. A from: <https://books.google.com/books?id=OlGTE4aynrMC&pgis=>. Drugs in pregnancy and lactation.
8. WHO_Department of Child and Adolescent Health and Development World Health Organization. Breastfeeding and Maternal Medication_Recommendations for Drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugs. 2003;1–35.
9. Government of Canada HCPAC and RB. Drug Product Database Online Query.
10. Guía de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de epilepsia recomienda [Internet]. [cited 2016 Jan16]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RI/DE/INEC/IETS/gpc-diagnostico-tratamiento-epilepsia.pdf>.

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 24 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	