

Primidona

Tableta 250 mg



MINSALUD

Fondo Nacional de Estupefacientes



**TODOS POR UN
NUEVO PAÍS**

PAZ EQUIDAD EDUCACIÓN

PRIMIDONA

Forma farmacéutica: tableta.

Presentación: 250 mg.

1. Composición cualitativa y cuantitativa (1):

- a. Primidona tableta x 250 mg.

2. Forma farmacéutica (1):

- a. Tableta.

3. Datos clínicos.

a. Indicaciones terapéuticas aprobadas en Colombia (1):

- Anticonvulsivante.

b. Posología:

- La primidona es parcialmente metabolizada a fenobarbital.
- Se cree que su efecto anticonvulsivante se deriva tanto de su metabolismo a fenobarbital como a un efecto propio.

• Adultos (2):

1. Epilepsia, como adyuvante o en monoterapia.

2. Pacientes sin tratamiento previo:

a. Dosis inicial:

- 100 a 125 mg por vía oral a la hora de acostarse los días 1 a 3.
- 100 a 125 mg dos cada 12 horas los días 4 a 6.
- 100 a 125 mg cada 8 horas los días 7 a 9.
- 250 mg cada 8 horas desde el día 10 hasta lograr el control de las convulsiones.

- b. Dosis de mantenimiento: 250 mg por vía oral cada 6 a 8 horas.

- c. Dosis máxima: 2000 mg/día.

3. Pacientes que ya está recibiendo otros anticonvulsivantes:

- a. Dosis inicial: 100 a 125 mg por vía oral al acostarse.
- b. Titulación: aumente gradualmente la dosis al tiempo que se suspenden (lentamente) los otros anticonvulsivantes que toma el paciente.
- c. Continúe aumentando la dosis hasta alcanzar un nivel de dosificación satisfactorio para la combinación, o hasta suspender completamente los otros medicamentos anticonvulsivantes que el paciente consume.
- d. La transición de la terapia concomitante a la monoterapia no debe completarse en menos de 2 semanas.

4. Interrupción: evitar suspender abruptamente ya que puede precipitar el estado epiléptico.

• Niños (2,3):

1. Niños de hasta 8 años:

a. Dosis inicial:

- i. 50 mg por vía oral a la hora de acostarse los días 1 a 3.
- ii. 50 mg cada 12 horas los días 4 a 6.

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017

Fecha de revisión: 26 noviembre 2017

Fecha de aprobación:

- iii. 100 mg cada 12 horas los días 7 a 9.
 - iv. 125 a 250 mg cada 8 horas el día 10.
 - b. Dosis de mantenimiento:
 - i. 125 a 250 mg por vía oral cada 8 horas o 10 a 25 mg/kg dividido en 3 dosis iguales.
2. Niños mayores de 8 años: se usa la misma pauta posológica y recomendaciones descritas para adultos.
3. Interrupción:
 - a. Evitar suspender abruptamente ya que puede precipitar el estado epiléptico.
 - b. La retirada gradual (más de 2 a 3 meses) de la medicación anticonvulsiva en niños sin convulsiones durante 2 a 4 años pareció ser relativamente segura en un estudio prospectivo (n=88).
 - c. El tipo de convulsión, la edad de inicio y las características del EEG se consideran importantes para predecir el resultado de la abstinencia anticonvulsiva.
- **Ajuste de dosis en poblaciones especiales:**
 1. Falla renal (2,3):
 - a. Adultos y pediatría:
 - i. Aclaramiento de creatinina (CrCl) > 50 mL/min: administrar en intervalos de dosificación de 8 horas.
 - ii. CrCl 10 a 50 mL/min: administrar en intervalos de dosificación de 8 a 12 horas.
 - iii. CrCl < 10 mL/min: administrar en intervalos de dosificación de 12 a 24 horas
 - iv. Hemodiálisis: se debe administrar un tercio de la dosis habitual, después del procedimiento
 2. Falla hepática: no requiere ajuste de dosis.
 3. Adulto mayor: no requiere ajuste de dosis.
- **Rangos de referencia (3):**
 1. Se debe monitorear tanto las concentraciones séricas de primidona como las de fenobarbital.
 2. Rango terapéutico: 5 a 12 µg/mL.
 3. Efectos tóxicos: rara vez se observan si la concentración sérica es menor a 10 µg/mL.
 4. Toxicidad: niveles por encima de 15 µg/mL.
- c. **Forma de administración:**
 - **Administración por vía oral:**
 1. Administrar con comida para disminuir el malestar estomacal que produce.
 2. Las primeras dosis deben administrarse antes de ir a dormir puesto que produce somnolencia.
 3. **No se debe masticar, chupar o triturar la tableta en la boca.**
 - **Administración por sonda (4):**
 1. La primidona es poco soluble en agua.

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 26 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	

2. Las tabletas se dispersan rápidamente cuando se colocan en 10 mL de agua; se forma una dispersión lechosa que se puede administrar a través de una sonda de hasta 8Fr sin que se observe obstrucción.
3. No se requiere suspender, por un periodo prolongado, la nutrición enteral antes o después de administrar este medicamento.
4. Las tabletas se deben dispersar inmediatamente antes de ser administradas.
5. La dispersión no debe tomar más de 5 minutos; avise al Químico farmacéutico si tarda más de ese tiempo.

• **Estabilidad:**

1. Almacenar a temperatura ambiente protegido de la humedad y de la luz.
2. No almacene tabletas que se han dispersado para facilitar la administración del medicamento a niños, pacientes con dificultad para deglutir o pacientes con sonda nasogástrica.

d. Contraindicaciones (2,3,5):

- Hipersensibilidad a la primidona, al fenobarbital o a cualquiera de sus componentes.
- Porfiria.

e. Advertencias y precauciones especiales de empleo (2,3):

- Los medicamentos anticonvulsivantes aumentan el riesgo de que el paciente tenga ideaciones suicidas; este riesgo se puede incrementar desde la primera semana de la terapia y continuar elevado durante la misma y no se ha observado que algún grupo etéreo tenga más o menos riesgo de desarrollar esta complicación.
- Antes de prescribir este medicamento se debe evaluar el beneficio a la luz del riesgo de aumento de ideaciones suicidas.
- Durante todo el tratamiento se debe monitorear la aparición de ideas o comportamientos suicidas, pensamientos de hacerse daño, cambios en el estado de ánimo o en el comportamiento y la aparición o empeoramiento de síntomas depresivos.
- El retiro abrupto del tratamiento debe ser evitado debido a la posibilidad de status epiléptico.
- Usar con precaución en pacientes con falla hepática o renal.
- La frecuencia de las convulsiones en la madre y el riesgo de malformaciones en el recién nacido se incrementa con la terapia anticonvulsiva; monitorear y administrar profilácticamente vitamina K a la madre antes del parto y al recién nacido después del parto para evitar trastornos hemorrágicos que pongan en peligro la vida.
- Se recomienda monitoreo con el uso prolongado, por ejemplo, hemograma.
- La tableta puede contener benzoato de sodio. El consumo de más de 99 mg/kg/día del benzoato puede producir reacciones adversas en los neonatos; esta reacción se conoce como el “síndrome de jadeo” y se caracteriza por acidosis metabólica, falla respiratoria, tirajes intercostales, convulsiones, hemorragia intracraneal, hipotensión y colapso cardiovascular. Se recomienda usar con precaución en neonatos y verificar siempre si la tableta contiene o no benzoato.

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 26 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	

- f. **Abuso, dependencia y tolerancia:**
- **Abuso:** no se reportar en la literatura.
 - **Dependencia:** no se reporta en la literatura.
- g. **Interacciones relevantes con otros medicamentos, con alimentos, con fitoterapéuticos y otras sustancias:**
- **Interacciones con medicamentos (2,3,5):**
 1. La primidona se metaboliza en parte a fenobarbital, y las interacciones registradas para el fenobarbital pueden ocurrir potencialmente en pacientes que reciben primidona.
 2. Los fármacos inductores de enzimas mejoran el metabolismo de primidona a fenobarbital y tienen el potencial de producir concentraciones elevadas de fenobarbital.
 3. Uso con otros anticonvulsivantes:
 - a. Fenitoína y carbamazepina mejoran el metabolismo de la primidona a fenobarbital y, cuando se combina primidona con fenitoína, se han reportado casos de toxicidad por fenobarbital.
 - b. Se ha reportado que el vigabatrin disminuye las concentraciones plasmáticas de primidona en algunos pacientes, aunque es poco probable que sean necesarios cambios en la dosificación.
 - c. El valproato puede aumentar las concentraciones plasmáticas de primidona y fenobarbital, pero la respuesta del paciente parece ser inconsistente.
 4. La primidona es un inductor fuerte de las isoenzimas CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 3 A4.
 5. Evitar el uso concomitante con:
 - a. Artemeter.
 - b. Dienogest.
 - c. Dronedarona.
 - d. Everolimus.
 - e. Elvitegravir.
 - f. Inhibidores de proteasa.
 - g. Lumefantrina.
 - h. Maraviroc.
 - i. Nilotinib.
 - j. Nisoldipine.
 - k. Pazopanib.
 - l. Ranolazina.
 - m. Romidepsin.
 - n. Tolvaptan.
 - o. Voriconazol.
 6. Los niveles séricos de primidona pueden ser disminuidos por: inhibidores de la anhidrasa carbónica, ácido fólico, ketorolaco, folinato de calcio, mefloquina, fenitoína.
 7. La primidona puede disminuir los niveles séricos de:
 - a. Bendamustina.
 - b. Corticoides sistémicos.
 - c. Sustratos de la CYP1A2: aminofilina, cafeína, clozapina, dacarbazina, duloxetina, estradiol,

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 26 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	

- estrógenos, fluvoxamina, flutamida, mirtazapina, olanzapina, propanolol, rasagilina, riluzol, teofilina, tizanidina, trifluoperazina.
- d. Sustratos de la CYP2B6: bupropión, ciclofosfamida, efavirenz, irinotecan, ketamina, Propofol, selegilina.
 - e. Sustratos de CYP2C8 (interacción de alto riesgo): amiodarona, paclitaxel, pioglitazona, repaglinida, rosiglitazona, tretinoína.
 - f. Sustratos de CYP2C9 (interacción de alto riesgo): bosentán, carvedilol, celecoxib, dapsona, fluoxetina, fluvastatina, fenitoína, glimepirida, glipizida, ketamina, losartán, montelukast, paclitaxel, Propofol, sulfas, tamoxifeno, tolbutamida, trimetoprim, voriconazol, warfarina, zafirlukast, zopiclona.
 - g. Sustratos de CYP3 A4: 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, 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 niveles séricos de primidona pueden ser elevados por: inhibidores de anhidrasa carbónica, divalproato, felbamato, ácido valproico.
 9. La primidona eleva los efectos/niveles séricos de: barbitúricos, depresores del sistema nervioso central.

• **Interacciones con nutrientes (3):**

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 26 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	

1. La primidona puede aumentar el consumo y metabolismo de las vitaminas D y K.
2. Durante el tratamiento a largo plazo se aumentan los requerimientos de las vitaminas D, K, B12, ácido fólico y calcio.
3. Se recomienda vigilar la aparición de signos de deficiencia, ajustar los aportes dietarios y/o suplementarlos.

h. Poblaciones especiales.

• Embarazo (3,6):

1. La primidona atraviesa la barrera placentaria.
2. En los medicamentos usados para el control de la epilepsia, algunos factores genéticos o una combinación de todos estos se han 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.

• Lactancia (3,6,7):

1. La primidona y el fenobarbital se excretan en la leche materna.
2. La concentración de primidona en leche materna esta alrededor de 2.3 µg/mL.
3. 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.**
4. OMS: el fenobarbital es un medicamento compatible con la lactancia materna.
5. 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.

• Falla renal (2):

1. Usar con precaución en esta población.
2. Requiere ajuste de dosis.

i. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas (2):

- Este medicamento puede provocar sueño (somnolencia).
- Se debe evitar conducir automóviles o maquinaria pesada hasta que el paciente no sepa cómo lo afectará.
- El alcohol puede aumentar la somnolencia provocada por este medicamento.

j. Efectos adversos (2,5):

• Serios:

1. Hematológico: trastorno granulocitopenico, anemia megaloblástica, trombocitopenia.
2. Endocrino metabólico: porfiria.

• Comunes:

1. Neurológico: ataxia, vértigo.

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 26 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	

- Los efectos adversos pueden ser más frecuentes que con el fenobarbital.
- La mayoría de los pacientes desarrollan rápidamente tolerancia a los efectos adversos de la primidona como ataxia, mareo, somnolencia, dolor de cabeza, náusea, vómito, nistagmo, erupciones cutáneas y trastornos visuales.

k. **Sobredosis:**

• **Síntomas (2,5):**

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. El SNC y la depresión respiratoria pueden verse exacerbados por la ingestión simultánea de otros sedantes.
4. Toxicidad leve a moderada:
 - a. Puede causar somnolencia, dificultad para hablar, nistagmo, confusión y ataxia.
 - b. Se ha reportado cristaluria después de sobredosis aguda de primidona; se reportó en 7 casos.
 - c. La cristaluria parece estar asociada con concentraciones séricas superiores a 80 µg/mL.
 - d. Hay evidencia de 2 reportes de daño renal asociado con la formación de cristales in vivo.
5. 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.

• **Epidemiología (2):**

1. El envenenamiento es poco común; sin embargo, la toxicidad puede ser grave y puede ocurrir por vía oral o parenteral.

• **Tratamiento (2,5):**

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 una vía aérea protegida.
3. Toxicidad grave:

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 26 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	

- 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. 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:

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 26 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	

- 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 a 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.
 - 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.

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 26 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	

4. Propiedades farmacológicas:

a. Propiedades farmacodinámicas (2):

- Se cree que los efectos anticonvulsivantes se deben al compuesto original, la primidona, así como a sus dos metabolitos activos, el fenobarbital y la feniletilmalonamida (PEMA), cuyas acciones pueden ser sinérgicas.
- Los barbitúricos deprimen de forma reversible la actividad de todos los tejidos excitables, sin embargo, no todos los tejidos se ven afectados a dosis equivalentes o concentraciones séricas similares.
- El SNC es mucho más sensible a los barbitúricos y con dosis hipnóticas y sedantes del fármaco, solo se observan efectos mínimos sobre el músculo esquelético, cardíaco o liso.
- El fenobarbital produce todos los grados de depresión del sistema nervioso central, desde la sedación hasta la anestesia general.
- 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; es decir, solo una ligera elevación en la dosis produce depresión no selectiva además de depresión sináptica selectiva.
- El fenobarbital y otros barbitúricos disminuyen la utilización de oxígeno en el cerebro durante la anestesia, probablemente secundarios a disminuciones en la actividad neuronal, y este efecto es 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.

b. Propiedades farmacocinéticas:

- **Absorción (2,3):**
 1. Rápidamente absorbido.
 2. Biodisponibilidad: 90 a 100%.
 3. Tiempo hasta concentración sérica máxima: 4 horas.
- **Distribución:**
 1. Volumen de distribución: 0,64 a 0,86 L/kg.
 2. Unión a proteínas: 99%.
- **Metabolismo:**
 1. Hepático.
 2. Metabolitos activos: fenobarbital (15 a 25%) y PEMA (feniletilmalonamida).
- **Eliminación:**
 1. Eliminación renal tanto de la primidona intacta como de los dos metabolitos activos.
 - a. Primidona intacta: 64%.
 - b. PEMA: 6,6%.
 - c. Fenobarbital: 5,1%.
- **Vida media:**
 1. Primidona: 3 a 23 horas.
 2. PEMA: 10 a 25 horas.
 3. Fenobarbital: 52 a 118 horas (dependiendo de la edad del paciente).

5. Información del contexto local:

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 26 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	

a. La Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la epilepsia recomienda (8):

- 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.
- Si el tratamiento inicial no es exitoso, se podrá intentar la monoterapia con otro fármaco.
- Tomar precauciones durante el periodo de transición.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- El tratamiento con FAE (ácido valproico, lamotrigina, topiramato, levetiracetam, fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina, lacosamida, etosuximida,

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 26 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	

vigabatrina, felbamato) generalmente se recomienda después de una segunda crisis epiléptica.

- En lo posible, seleccionar el FAE a suministrar con base en el síndrome epiléptico presente. Si el síndrome epiléptico no es claro en su presentación, fundamente su decisión en el tipo o tipos de crisis presentadas.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 26 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	

- 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.
- Administrar midazolam, propofol o tiopental sódico intravenoso para el tratamiento de adultos con estado epiléptico convulsivo refractario.
- 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.
- 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.
- 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.
- Continuar administrando los FAE habituales en dosis óptimas e investigar las causas del estado epiléptico.
- Una vía de tratamiento personalizado debe formularse para los niños, jóvenes y adultos con estado convulsivo epiléptico recurrente.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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,

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 26 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	

fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina, lacosamida, etosuximida, vigabatrina, felbamato).

- Las mujeres o niñas en tratamiento con FAE inductores enzimáticos (carbamazepina, etosuximida, fenitoína, oxcarbazepina, fenobarbital, lamotrigina, primidona, tiagabina, topiramato, ácido valproico) que decidan utilizar terapias combinadas con anticonceptivos orales deben consultar la dosificación en el SPC y versión actualizada de BNF (disponible en <http://bnf.org>).
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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).
- 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.

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 26 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	

- 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 usa carbamazepina, ofrecer preparaciones de carbamazepina con suministro controlado.

6. Datos farmacéuticos:

a. Lista de excipientes:

- Celulosa microcristalina.
- Lactosa monohidrato.
- Polivinilpirrolidona.
- Almidón glicolato sódico.
- Lauril sulfato de sodio.
- Estearato de magnesio.

b. Incompatibilidades:

- Ninguna reportada.

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

d. Precauciones especiales de conservación:

- Almacenar entre 20 y 25°C.

e. Naturaleza y contenido del envase:

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

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

- Todos los opioides son susceptibles de desviación y uso indebido por parte del público en general y de los trabajadores de la salud.
- 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/>.
- Para su destrucción según las normas establecidas para este fin en el país y debe informar al FRE mediante el acta de destrucción.
- 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.
- Estos medicamentos deben ser destruidos por una entidad avalada por la Secretaría del Medio Ambiente, bajo la inspección directa de

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 26 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	

un funcionario del Fondo Nacional de Estupefacientes o del respectivo FRE.

7. Titular del registro sanitario:
8. Número del registro sanitario:
9. Fecha del primer registro sanitario/renovación:
10. 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. Lexi-Comp; 2010. 1764 p.
4. White R, Bradnam V. Handbook of Drug Administration via Enteral Feeding Tubes. Pharm Press. 2007;569.
5. Sean S E. Martindale. The complete drug reference. 36th ed. Britain T royal pharmaceutical society of G, editor. London; 2009. 3694 p.
6. 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.
7. 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.
8. Guía de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de epilepsia [Internet]. [cited 2016 Jan16]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/gpc-diagnostico-tratamiento-epilepsia.pdf>.

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 26 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	