

PRIMIDONA

Fecha: Mayo 2004

Página: 1

Producto N°IMED-099-

Versión : 01

198

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1.- Denominación:

Nombre : Primidona

Principio Activo : Primidona

Forma Farmacéutica : Comprimidos

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA
Departamento de Control Nacional
RegistroF-1404/03.....

2.- Presentación:

- Primidona 250 mg comprimidos.

Cada comprimido contiene:

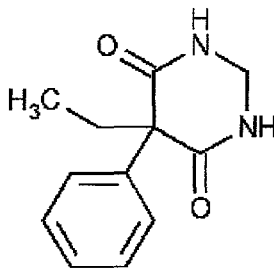
Primidona 250 mg

Excipientes c.s.

Excipientes: Gelatina, lauril sulfato de sodio, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, talco, lactosa monohidrato, almidón de maíz, color amarillo FD&C N° 5 y color amarillo FD&C N° 6

DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL
N° REP: 17230/04
17 JUN 2005
UNIDAD DE MODIFICACIONES

3.- Fórmulas:



Fórmula Global : C₁₂ H₁₄ N₂ O₂

P.M. : 218,25

4.- Categoría: Antiepiléptico

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA MARKETING DIVISION ETICOS	
PRIMIDONA			
Fecha: Mayo 2004	Página: 2	Producto N°IMED-099	Versión : 01

5.- Indicaciones:

~~Tratamiento de la EPILEPSIA~~ Está indicada para el control de las convulsiones epilépticas generalizada tónico-clónica o Gran Mal y de las ~~EPILEPSIA~~ convulsiones epilépticas parcial, simple o compleja; puede usarse como terapia única o bien, asociada a otros anticonvulsivantes.

~~Posología:~~

~~Vía oral:~~

~~Adultos y mayores de 9 años: comenzar con 125 mg (1/2 comprimido) una vez al día, tomado de preferencia, a última hora de la tarde (días 1 a 3); esta dosis se va aumentando en 125 mg cada tres días hasta alcanzar una dosis de 500 mg/día, o sea, 1 comprimido dos veces al día; en adelante se sigue con incrementos de 250 mg cada tres días hasta alcanzar la dosis máxima de 1500 mg/día (2 comprimidos tres veces en el día)~~

~~Niños hasta 2 años: comenzar con 65 mg cada 24 h (días 1 a 3), aumentando la dosis diaria en 65 mg cada tres días hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 250-500 mg/día (1/2 a 1 comprimido dos veces en el día)); de 500-750 mg/día (1 comprimido dos o tres veces en el día) en niños de 2 a 5 años; y de 750-1000 mg/día (1 comprimido tres o cuatro veces en el día) en niños de 6 a 9 años. En los niños, se estima una dosis adecuada de mantención, 10 a 25 mg/kg de peso corporal.~~

6.- Posología: Se administra en forma oral. La dosis debe ser lenta y cuidadosamente ajustada de acuerdo a los requerimientos individuales y la respuesta del paciente. Puede ser usada como monoterapia o en combinación con otros anticonvulsivantes.

La dosis usual para adultos y niños mayores de 8 años, que no han recibido tratamiento previo, es de 100-125 mg al acostarse durante los 3 primeros días, 100-25 mg 2 veces al día para los días 4-6 y de 125-250 mg 2 veces al día para los días 7-9. La dosis de mantención usual es de 250 mg 2 veces al día.

En caso necesario, la dosis puede incrementada hasta 1,5 g diarios en tomas divididas, siendo cada toma no mayor a 500 mg.

La dosis usual de Primidona para niños menores de 8 años, que no han recibido tratamiento previo, es de 50 mg al acostarse durante los 3 primeros días, 50 mg 2 veces al día en los días 4-6, 100 mg 2 veces al día para los días 7-9 y la dosis de mantención es de 125-250 mg 3 veces al día (o 10 a 25 mg/kg de peso al día en dosis dividida)

Cuando Primidona se usan en reemplazo de otro medicamento anticonvulsivante, la dosis de Primidona se debe aumentar gradualmente mientras se disminuye gradualmente la dosis del otro medicamento. Este proceso debe durar a lo menos 2 semanas de modo de asegurar el adecuado control de las convulsiones.

Normas para la correcta administración: Es preferible dividir la dosis total diaria en 2 o 3 fracciones iguales. (mañana y tarde).

Si los accesos son nocturnos la dosis mayor se administrará por la tarde. Se recomienda administrar el medicamentos conjuntamente con las comidas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA MARKETING DIVISION ETICOS	
PRIMIDONA			
Fecha: Julio 2001	Página: 3	Producto N°IMED-099	Versión : 01

7.- Farmacología:

Mecanismo de Acción:

Los efectos anticonvulsivantes de los derivados barbitúricos son múltiples y más bien no selectivos. Se cree que el principal mecanismo de acción de la Primidona es la reducción de la transmisión sináptica, resultando en una disminución de la excitabilidad de la célula nerviosa. También aumenta el umbral de la estimulación eléctrica de la corteza motora.

Anticonvulsivante y sedante, análogo estructural del fenobarbital. El fenobarbital eleva el umbral de la generación de las convulsiones. Su biotransformación genera fenobarbital y feniletilmalonamida, ambos metabolitos activos, aunque es el fenobarbital al que debe principalmente su acción anticonvulsivante. La primidona también posee acción anticonvulsivante "per se".

8.- Farmacocinética:

~~Vía oral: Su biodisponibilidad es del 60-80%.~~

~~Es absorbido rápidamente (Tmax = 4 h).~~

~~El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 20%.~~

~~Es metabolizado en el hígado a fenobarbital (15%) y feniletilmalonamida, ambos metabolitos activos, siendo eliminado mayoritariamente con la orina, parte inalterado (15-25% en tratamiento crónico) y parte en forma de feniletilmalonamida (50-70%).~~

Absorción: Aproximadamente entre 60-80% de una dosis oral de Primidona se absorbe desde el tracto gastrointestinal. Después de la administración oral, la concentración plasmática peak se alcanza en aproximadamente 4 horas, el grado de unión a proteínas plasmáticas es del 20%.

Distribución: Primidona se distribuye ampliamente en los tejidos del organismo, presentándose altas concentraciones en el cerebro e hígado. Primidona se distribuye a la placenta y leche materna.

Eliminación: Primidona es lentamente metabolizada por el hígado y lentamente excretada en la orina como Feniletilmalonamida (PEMA), fobarbital y p-hidroxifenobarbital. Tanto PEMA como fenobarbital poseen actividad anticonvulsivante.

Durante la terapia crónica, aproximadamente 15-20% de la dosis oral se excreta por la orina como droga inalterada, aproximadamente entre 15-25% se metaboliza a fenobarbital y entre 50-70% se excreta en la orina como PEMA.

Primidona es removida por hemodiálisis.

Su ~~semivida~~ vida media de eliminación es de 10 - 15 horas para la primidona y de 24 - 48 horas para la feniletilmalonilamida.

En tratamiento crónico se han detectado valores de fenobarbital sérico 2-3 veces superiores a los de primidona. La fracción de la dosis eliminable mediante hemodiálisis es del 30%.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA MARKETING DIVISION ETICOS	
PRIMIDONA			
Fecha: Julio 2001	Página: 4	Producto N°IMED-099	Versión : 01

9.-

Información para su prescripción:

Contraindicaciones:

No administrar este medicamento a personas que padezcan:

- Alergia a primidona o a los Barbitúricos.
- Depresión: puede agravar la enfermedad.
- Porfiria: su metabolización hepática puede potenciar la síntesis de porfirinas, lo que provoca la exacerbación de la enfermedad.
- Embarazo: Riesgo de malformaciones y hemorragias.
- Lactancia: Se han descrito somnolencia y algunos casos de metahemoglobinemia en el lactante.

Precauciones y Advertencias:

Debido a que la terapia con Primidona es generalmente prolongada, se recomienda un hemograma completo cada 6 meses.

Debe ser usada con precaución en pacientes ancianos, con enfermedad hepática, renal o alguna enfermedad pulmonar crónica y en niños con hiperactividad.

La suspensión de la droga debe hacerse en forma gradual.

Algunos niños pueden reaccionar con excitación paradójica e intranquilidad frente al tratamiento con esta droga.

Administrar solamente después de evaluar cuidadosamente cada caso:

- Asma crónica o insuficiencia respiratoria: posibilidad de provocar depresión respiratoria.
- Historial de drogadicción: el uso prolongado de barbitúricos puede producir dependencia psíquica y física.
- Insuficiencia hepática: dado que se metaboliza mayoritariamente en el hígado, deben ajustarse las dosis, según el grado de incapacidad funcional del mismo.
- Insuficiencia renal: dado que se elimina mayoritariamente por vía renal, debe ajustarse la posología de acuerdo al grado de funcionalismo renal.

Efectos sobre la conducción de vehículos:

Este medicamento puede alterar la capacidad de conducción y los reflejos debido a que produce sedación y somnolencia. No operar maquinarias o equipos hasta que el paciente no sepa como le afecta este medicamento y esté adecuadamente controlada la epilepsia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA MARKETING DIVISION ETICOS	
PRIMIDONA			
Fecha: Julio 2001	Página: 5	Producto N°IMED-099	Versión : 01

Interacciones:

Acetazolamida: Se ha registrado posible potenciación de la toxicidad de fenobarbital.

- Anticonceptivos orales: ~~se ha informado inhibición del efecto anticonceptivo, con casos de embarazo, por posible inducción de su metabolismo hepático~~

Primidona puede aumentar el metabolismo tanto del componente estrogénico como progestágeno del anticonceptivo, presumiblemente por inducción de las enzimas hepáticas microsomales. Este efecto puede disminuir la efectividad del tratamiento con anticonceptivos orales, pudiendo ocurrir embarazos no planeado.

Antidepresivos:

Los antidepresivos tricíclicos pueden precipitar convulsiones. Por esta razón, los pacientes epilépticos en tratamiento con anticonvulsivantes deben ser cuidadosamente observados al iniciar una terapia con antidepresivos tricíclicos.

En caso necesario, la dosis del anticonvulsivante debe ser ajustada. Además Primidona puede potenciar los efectos adversos, como la depresión respiratoria, producidos por dosis tóxicas de antidepresivos tricíclicos.

Aparentemente los inhibidores de la monoaminoxidasa inhiben el metabolismo de Primidona, resultando en una prolongación del efecto.

Anticoagulantes:

La administración concomitante de Primidona con anticoagulantes cumarínicos puede resultar en un aumento del metabolismo del anticoagulante y en una disminución de su respuesta.

Corticoides:

Primidona puede incrementar el metabolismo de corticoides, probablemente por inducción de las enzimas hepáticas microsomales.

PRIMIDONA

Fecha: Julio 2001

Página: 6

Producto N°IMED-099

Versión : 01

- Carbamazepina: hay algún estudio en el que se ha registrado aumento de los niveles plasmáticos de carbamazepina y disminución de los de fenobarbital.
- Etosuximida: hay algún estudio en el que se ha registrado disminución de los niveles séricos de primidona y fenobarbital.
- Fenitoína: hay estudios en los que se ha registrado aumento de los niveles séricos de fenobarbital (metabolito activo), con posible potenciación de su acción y/o toxicidad.
- Valproico, ácido: hay algún estudio en el que se ha registrado potenciación de la acción y/o toxicidad de primidona, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

No asociar Primidona con ninguno de los siguientes productos sin control permanente:

Anticoagulantes

Anticonceptivos Orales

Antidepresivos tricíclicos

Antisicóticos

Amoxicilina

Ciclosporina

Cloranfenicol

Corticoides

Doxiciclina

Metronidazol

Griseofulvina

Digitoxina

Tiroxina

Teofilina

Inhibidores de MAO Moclobemida

Selegilina

Furazolidona)

Depresores del SNC y alcohol.

La primidona puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

Sangre: aumento (biológico) de fosfatasa alcalina, gamma glutamiltransferasa (GGT), y globulina de unión de las hormonas sexuales. Reducción (biológica) de calcio, ácido úrico, TSH, tiroxina, tiroxina libre, índice de tiroxina libre y testosterona libre.

Uso en embarazo y lactancia: No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos. No obstante, se han

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA MARKETING DIVISION ETICOS	
PRIMIDONA			
Fecha: Julio 2001	Página: 7	Producto N°IMED-099	Versión : 01

registrado casos aislados en los que se han producido síntomas similares a los del síndrome fetal por hidantoína (retraso en el crecimiento, malformaciones craneofaciales y cardíacas e hipoplasia de las uñas y las falanges distales). Estudios retrospectivos han registrado un aumento exponencial de los efectos teratogénos con la administración conjunta de dos o mas antiepilépticos; no obstante, en casos graves, se recomienda no discontinuar la administración de fármacos antiepilépticos, ya que los riesgos asociados al tratamiento suelen ser menores que los derivados de precipitarse el status epilepticus (hipoxia y trauma asociado, pudiendo llegar a muerte fetal); se aconseja monitorear los niveles plasmáticos de los antiepilépticos . Se ha descrito hemorragia neonatal con un defecto en la coagulación similar al provocado por deficiencia de vitamina K, por ello se ha sugerido la administración profiláctica a la madre de vitamina K el mes anterior y durante el parto, y al recién nacido inmediatamente después del nacimiento; también se recomienda suplemento de ácido fólico durante el embarazo. Los métodos anticonceptivos no hormonales son los recomendados en mujeres en edad fértil en tratamiento con antiepilépticos que quieran evitar un embarazo.

Lactancia: La ~~primidona~~ lactancia debe ser discontinuada en pacientes que están en tratamiento con Primidona debido a que se excreta en leche materna en cantidades considerables (relación leche/plasma aproximadamente de 0,8). A causa de que la primidona se metaboliza en parte a fenobarbital, también se podría esperar la presencia de éste en la leche materna. Existe riesgo potencial de aturdimiento y letargo no habitual en el neonato.

La Academia Americana de Pediatría considera la primidona como un agente que puede producir efectos adversos significativos en el lactante, y que por ello deberá usarse con especial precaución en madres lactantes.

Niños: Algunos niños reaccionan a la primidona con excitación y

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

nerviosismo paradójico. Uso aceptado en niños, no obstante, se recomienda especial control clínico, pudiendo necesitarse dosis menores con ajuste posterior.

Ancianos: Los pacientes geriátricos pueden presentar excitación y desasosiego no habituales como reacción paradójica. Uso aceptado en ancianos, no obstante, se recomienda especial control clínico, pudiendo necesitarse dosis menores con ajuste posterior.

10.- Reacciones Adversas:

Los efectos adversos de Primidona son, en general, frecuentes y moderadamente importantes. El perfil toxicológico de este fármaco es similar al del fenobarbital, aunque de forma más acentuada, y los efectos aparecen con más frecuencia. En la mayor parte de los casos, los efectos adversos son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al sistema nervioso central.

~~Los efectos adversos más característicos son:~~

Efectos sobre el Sistema Nervios Central:

~~Frecuentemente (10-25%): sedación, somnolencia y ataxia.~~

~~Ocasionalmente (1-9%): mareos, alteraciones del humor, alteraciones cognitivas, depresión; excitación paradójica en niños o en ancianos, con ansiedad y agresividad; depresión respiratoria, apnea, nistagmo; erupciones exantemáticas y maculopapulares, náuseas, vómitos, cefalea, fiebre.~~

Los efectos adversos más comunes a la terapia con Primidona son los relacionados al Sistema Nervioso Central e incluyen: somnolencia, ataxia, irritabilidad, dolor de cabeza, nistagmus, mareos, vértigo. Estos efectos son usualmente dosis dependiente, son más notorios al comienzo de la terapia y frecuentemente disminuyen o desaparecen al continuar con el tratamiento. Si estos efectos persisten, es necesario reducir la dosis de Primidona o reemplazar por otro anticonvulsivante.

Ocasionalmente Primidona puede causar hiperexcitabilidad o exacerbar una hiperactividad, especialmente en niños, siendo necesario cambiar a otro anticonvulsivante.

Los pacientes ancianos pueden reaccionar con excitación, agresividad, confusión o depresión a la terapia con Primidona.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA MARKETING DIVISION ETICOS	
PRIMIDONA			
Fecha: Julio 2001	Página: 8	Producto N°IMED-099	Versión : 01

Efectos gastrointestinales: Los efectos gastrointestinales reportados incluyen: náuseas, vómitos, pérdida del gusto, constipación, diarrea. La severidad de estos efectos puede ser minimizada administrando la droga con suficiente agua o con las comidas.

Efectos dermatológicos: Se incluyen los siguientes efectos: urticaria, rash morbiliforme, eosinofilia, ictericia, los que pueden ser acompañados de fiebre.

Otros efectos: Otras reacciones adversas reportadas durante la terapia con Primidona son: alopecia, leucopenia, edema, impotencia, anemia megalobástica.

11.-Información Toxicológica:

~~Los síntomas son una exacerbación de los efectos adversos, aunque no se han descrito reacciones graves: sedación, vértigo, náuseas, vómitos, ataxia, diplopia, nistagmo. Las reacciones de hipersensibilidad mas frecuentes son: exantema morbiliforme y otras manifestaciones alérgicas de la piel.~~

Manifestaciones: La sobredosis de Primidona puede producir una profunda depresión del Sistema Nervioso Central, pudiendo resultar en ataxia, pérdida de conciencia, depresión respiratoria, coma e incluso muerte.

En caso de aparición de síntomas que hagan sospechar sobredosificación, suspender la medicación y acudir a un centro de atención de urgencia para adoptar las medidas necesarias de mantención.

Tratamiento: El tratamiento de sobredosis por Primidona es principalmente de soporte e incluye mantenimiento adecuado de la vía aérea y ventilación, aspiración del contenido estomacal o emesis. También puede ser útil la administración de carbón activado. En casos de intoxicación severa se puede realizar hemodiálisis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA MARKETING DIVISION ETICOS	
PRIMIDONA			
Fecha: Julio 2001	Página: 8	Producto N°IMED-099	Versión : 01

12.- Bibliografía:

Drugs -Facts & comparisons . 2000.-

Goodman Gilman.-Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 2001.-

Col. Farm. de España .Información de Medicamentos.-

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL