

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar SABRIL de manera segura y efectiva. Consulte la información de prescripción completa de SABRIL.

Sabril® (vigabatrina) Comprimidos  solamente

Sólo para administración por vía oral
Aprobación inicial en EE. UU.: 2009

ADVERTENCIA: PÉRDIDA DE VISIÓN Consulte la información de prescripción completa para ver el recuadro de advertencia completo.

- SABRIL causa disminución concéntrica bilateral, progresiva y permanente del campo visual en un alto porcentaje de pacientes. En algunos casos, SABRIL también puede reducir la agudeza visual.
- El riesgo aumenta con la dosis total y la duración del uso, pero no se conoce una exposición al SABRIL que esté exenta del riesgo de pérdida de visión.
- El riesgo de aparición o empeoramiento de pérdida de visión continúa mientras se utilice SABRIL, y posiblemente después de interrumpirlo.
- Los pacientes que reciban SABRIL deben realizarse pruebas periódicas de la visión, pero no se puede confiar en que eso impida el daño a la visión.
- Debido al riesgo de pérdida permanente de visión, SABRIL está disponible solamente a través de un programa especial de distribución restringida.

-----INDICACIONES Y USO-----

SABRIL es un fármaco antiepiléptico (antiepileptic drug, AED) indicado para:

- **Convulsiones parciales complejas refractarias en adultos** (1.1). Debe utilizarse como tratamiento complementario en pacientes que no hayan respondido adecuadamente a varios tratamientos alternativos.

-----POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN-----

- Convulsiones parciales complejas refractarias en adultos: Comenzar el tratamiento con 500 mg dos veces al día, aumentando la dosis diaria total según las instrucciones. La dosis recomendada es 1.5 gramos dos veces al día (3.1)
- Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con deterioro de la función renal (2.2)
- Reduzca la dosis gradualmente para interrumpirlo (2.3)

--FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIONES-

Comprimido: 500 mg (3.1)

-----CONTRAINDICACIONES-----

Ninguna (4)

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- SABRIL causa pérdida permanente de visión (5.1)
- Se han informado cambios anormales en las señales en la resonancia magnética (Magnetic Resonance Imaging, MRI) de algunos lactantes con espasmos infantiles (Infantile Spasms, IS) que recibían SABRIL (5.3)
- Los fármacos antiepilépticos, incluido SABRIL, aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas (5.5)
- La dosificación debe disminuirse gradualmente para evitar convulsiones por interrupción del fármaco (5.6)
- SABRIL causa anemia (5.7)
- SABRIL causa somnolencia y fatiga (5.8)
- SABRIL causa neuropatía periférica (5.9)
- SABRIL causa aumento de peso (5.10)
- SABRIL causa edema (5.11)

-----REACCIONES ADVERSAS-----

Las reacciones adversas más habituales (cambio de \geq 5% con respecto al placebo) además de la pérdida permanente de visión en estudios controlados de vigabatrina realizados en adultos fueron fatiga, somnolencia, nistagmo, temblores, visión borrosa, deterioro de la memoria, aumento de peso, artralgia, coordinación anormal y estado de confusión (6.1)

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS comuníquese con Lundbeck Inc. al 1-800-455-1141 o www.lundbeckinc.com o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

-----INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS-----

- Se han informado niveles disminuidos de fenitoína en plasma (7.1)

-----USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS-----

- Embarazo: Según datos obtenidos en animales, puede causar daño fetal. Registro de embarazos disponible (8.1)
- Madres lactantes: SABRIL se excreta en la leche humana (8.2)
- Deterioro de la función renal: Se recomienda ajustar la dosis (2.2, 8.4, 8.5)

Consulte la sección 17 para conocer la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Guía del medicamento).

Emitido: 02/2010

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO

ADVERTENCIA: PÉRDIDA DE VISIÓN

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Convulsiones parciales complejas refractarias en adultos

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

1.1 Convulsiones parciales complejas refractarias en adultos

2.2 Pacientes con deterioro de la función renal

2.3 Consideraciones generales de dosificación

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

3.1 Comprimido

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Pérdida de visión (consulte el RECUADRO DE ADVERTENCIA)

5.2 Programa de distribución de SABRIL

5.3 Alteraciones en la resonancia magnética (Magnetic Resonance Imaging, MRI)

5.4 Neurotoxicidad

5.5 Conductas e ideas suicidas

5.6 Interrupción de fármacos antiepilépticos (Antiepileptic drugs, AED)

5.7 Anemia

5.8 Somnolencia y fatiga

5.9 Neuropatía periférica

5.10 Aumento de peso

5.11 Edema

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Reacciones adversas en estudios clínicos

6.2 Experiencia poscomercialización

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Fenitoína

7.2 Otros AED

7.3 Clonazepam

7.4 Anticonceptivos orales

7.5 Interacciones entre el fármaco y los análisis de laboratorio

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

8.2 Madres lactantes

8.3 Uso pediátrico

8.4 Uso geriátrico

8.5 Deterioro de la función renal

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DE FÁRMACOS

9.1 Clase de sustancia controlada

9.2 Abuso

9.3 Dependencia

10 SOBREDOSIFICACIÓN

10.1 Signos, síntomas y hallazgos de laboratorio de sobredosificación

10.2 Tratamiento o manejo de la sobredosificación

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Convulsiones parciales complejas en adultos

15 REFERENCIAS

16 MODO DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

- 16.1 SABRIL Comprimido
- 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**
 - 17.1 Pérdida de visión
 - 17.2 Pensamientos y conductas suicidas
 - 17.3 Uso en el embarazo
 - 17.4 Interrupción de la terapia con SABRIL
 - 17.5 Guía del medicamento aprobada por la FDA

ADVERTENCIA: PÉRDIDA DE VISIÓN

- SABRIL causa disminución concéntrica bilateral permanente del campo visual en 30% o más de los pacientes, con una seriedad de leve a grave, incluida visión en túnel hasta dentro de 10 grados de fijación visual, y puede dar como resultado una discapacidad. En algunos casos, SABRIL también puede dañar la retina central y disminuir la agudeza visual.
- El comienzo de la pérdida de visión debido a SABRIL es impredecible y puede ocurrir dentro de las primeras semanas después de comenzar el tratamiento o antes, o en cualquier momento del tratamiento, incluso después de meses o años.
- El riesgo de pérdida de visión aumenta con el aumento de la dosis y la exposición acumulada, pero no hay una dosis o exposición que se sepa que esté exenta del riesgo de pérdida de visión.
- Los adultos que reciban SABRIL deben someterse a pruebas de la visión al comienzo del tratamiento (no más de 4 semanas después de comenzar a tomar SABRIL) y al menos cada 3 meses durante el tratamiento. También se necesitan pruebas de la visión aproximadamente a los 3 a 6 meses de interrumpir el tratamiento con SABRIL. Una vez que se detecta, la pérdida de visión debida a SABRIL no es reversible. Se prevé que, incluso con una monitorización frecuente, algunos pacientes desarrollarán una pérdida grave de la visión.
- Es posible que la pérdida de visión pueda empeorar a pesar de interrumpir la administración de SABRIL.
- Debido al riesgo de pérdida de visión, la administración de SABRIL debe interrumpirse en los pacientes que no muestren un beneficio clínico sustancial dentro de los 3 meses iniciales de tratamiento, o antes si el fracaso del tratamiento es evidente. Deben reevaluarse periódicamente la respuesta del paciente a SABRIL y la necesidad de continuar con SABRIL.
- Es poco probable que los pacientes o sus cuidadores reconozcan los síntomas de la pérdida de visión debida a SABRIL antes de que la misma sea grave. La pérdida de visión de gravedad más leve, si bien a menudo no es reconocida por el paciente, puede afectar adversamente la función de todos modos.
- SABRIL no debe utilizarse en pacientes con otros tipos de pérdida irreversible de visión, o con alto riesgo de sufrirla, a menos que los beneficios del tratamiento claramente superen los riesgos. No se ha caracterizado bien la interacción de otros tipos de daño irreversible de la visión con el daño a la visión debido a SABRIL, pero es probable que sea adversa.
- SABRIL no debe usarse con otros fármacos asociados con efectos adversos oftálmicos graves como retinopatía o glaucoma, a menos que los beneficios claramente superen los riesgos.
- Deben usarse la dosis más baja y la exposición más corta a SABRIL que sean compatibles con los objetivos clínicos.

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Convulsiones parciales complejas refractarias en adultos

SABRIL[®] está indicado como tratamiento complementario para pacientes adultos con convulsiones parciales complejas (complex partial seizures, CPS)

refractarias que no hayan respondido adecuadamente a varios tratamientos alternativos y para quienes los beneficios potenciales superan los riesgos de la pérdida de visión [consulte ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Pérdida de visión (5.1)]. SABRIL no está indicado como agente de primera línea para las convulsiones parciales complejas.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

1.1 Convulsiones parciales complejas refractarias en adultos

SABRIL 500 mg en comprimidos debe administrarse dos veces al día por vía oral con o sin alimento. La terapia debe iniciarse con 1 g/día (500 mg dos veces al día). La dosis diaria total puede aumentarse con incrementos de 500 mg en intervalos semanales, dependiendo de la respuesta. La dosis recomendada de SABRIL en adultos es 3 g/día (1.5 g dos veces al día). No se ha demostrado que una dosis de 6 mg/día brinde un beneficio adicional en comparación con la dosis de 3 g/día, y se le asocia con una mayor incidencia de eventos adversos.

2.2 Pacientes con deterioro de la función renal

SABRIL se elimina principalmente a través del riñón. En pacientes con deterioro de la función renal, los ajustes de la dosis deben realizarse de la siguiente manera:

En pacientes con deterioro leve de la función renal (CLcr >50 a 80 ml/min), la dosis debe disminuirse en un 25%; en pacientes con deterioro moderado de la función renal (CLcr >30 a 50 ml/min), la dosis debe disminuirse en un 50%; y en pacientes con deterioro grave de la función renal (CLcr >10 a <30 ml/min), la dosis debe disminuirse en un 75%.

La CLcr en ml/min puede calcularse a partir de una determinación de creatinina sérica (mg/dl) usando la siguiente fórmula:

$$CLcr * = [140 - edad (años)] \times peso (kg) / 72 \times creatinina \text{ sérica (mg/dl)}$$

*[$\times 0.85$ para pacientes femeninas]

No se ha estudiado adecuadamente el efecto de la diálisis sobre la depuración de SABRIL.

[consulte FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Farmacocinética, Deterioro de la función renal (12.3) y USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS, deterioro de la función renal (8.5)].

2.3 Consideraciones generales de dosificación

El cese de la administración de SABRIL debe realizarse gradualmente. En estudios clínicos controlados realizados en adultos con CPS, la administración de vigabatrina se disminuyó gradualmente, reduciendo la dosis diaria en 1 g/día

cada semana hasta la interrupción [consulte ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Interrupción de fármacos antiepilépticos (Antiepileptic drugs, AED) (5.6)].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

3.1 Comprimido

Comprimido de 500 mg.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Pérdida de visión (consulte el RECUADRO DE ADVERTENCIA)

Debido al riesgo de pérdida de visión y a que SABRIL, cuando es efectivo, produce una mejoría observable de los síntomas, a todo paciente que no muestre un beneficio clínico sustancial dentro de los 3 primeros meses de iniciado el tratamiento, se le deberá interrumpir la administración de SABRIL. Si, según el criterio clínico de la persona que receta, hay evidencia obvia del fracaso del tratamiento antes de los 3 meses, deberá interrumpirse el tratamiento con SABRIL en ese momento. Deben reevaluarse periódicamente la respuesta del paciente y la necesidad de continuar el tratamiento.

Monitorización de la visión

Se requiere la monitorización de la visión por parte de un oftalmólogo con experiencia en la interpretación del campo visual y con la capacidad de realizar una oftalmoscopia indirecta de la retina con dilatación. Los adultos que reciban SABRIL deberán someterse a pruebas de la visión al comienzo del tratamiento (no más de 4 semanas después de comenzar con SABRIL) y al menos cada 3 meses. También se deben realizar pruebas de la visión aproximadamente a los 3 a 6 meses de interrumpir el tratamiento con SABRIL.

El abordaje diagnóstico deberá individualizarse según el paciente y la situación clínica, pero en todos los pacientes se deberán documentar los intentos de monitorizar la visión periódicamente en el programa SHARE. Se recomienda la perimetría, preferentemente mediante una prueba de campo visual con umbral automatizado. Las pruebas adicionales también pueden incluir electrofisiología (p. ej., electroretinografía [ERG], estudios por imágenes de la retina (ej., tomografía de coherencia óptica [optical coherence tomography, OCT]), y/u otros métodos apropiados para el paciente. En pacientes en quienes no sea posible

hacer pruebas de la visión, el tratamiento podrá continuar de acuerdo con el criterio clínico, con un apropiado asesoramiento para el paciente y con documentación en el programa SHARE de la imposibilidad de evaluar la visión. Debido a la variabilidad, los resultados de la monitorización oftalmológica deben interpretarse con precaución, y se recomienda repetir la prueba si los resultados son anormales o ininterpretables. Se recomienda repetir las pruebas en las primeras semanas del tratamiento para establecer si pueden obtenerse resultados reproducibles (y en qué grado) y para guiar la selección de una monitorización continua apropiada para el paciente.

El comienzo y la progresión de la pérdida de visión debido a SABRIL son impredecibles, y pueden ocurrir o empeorar precipitadamente entre las pruebas. Una vez que se detecta, la pérdida de visión debido a SABRIL no es reversible. Se prevé que, incluso con una monitorización frecuente, algunos pacientes que reciban SABRIL desarrollarán una pérdida grave de la visión.

5.2 Programa de distribución de SABRIL

SABRIL está disponible solamente bajo un programa especial de distribución restringida llamado SHARE. Según el programa SHARE, solamente las personas que recetan el fármaco y las farmacias registradas en el programa podrán prescribir y distribuir SABRIL. Además, SABRIL puede dispensarse solamente a pacientes que estén inscritos y que cumplan todas las condiciones de SHARE. Comuníquese con el programa SHARE al 1-888-45-SHARE.

Para inscribirse en SHARE, las personas que recetan deben comprender los riesgos de SABRIL y completar el Formulario de inscripción y acuerdo para personas que recetan SHARE (SHARE Prescriber Enrollment and Agreement Form), en el que deben indicar que aceptan:

- Inscribir a todos los pacientes en SHARE.
- Repasar la Guía del medicamento SABRIL con cada paciente.
- Educar a los pacientes sobre los riesgos de SABRIL, incluido el riesgo de pérdida de visión [consulte el RECUADRO DE ADVERTENCIA: PÉRDIDA DE VISIÓN]
- Ordenar y revisar evaluaciones de la visión al inicio del tratamiento con SABRIL y cada 3 meses durante la terapia.
- Finalizar el tratamiento con SABRIL en pacientes que no experimenten una reducción significativa de las convulsiones.
- Asesorar a los pacientes que no cumplan con los requisitos del programa.
- Finalizar el tratamiento con SABRIL en pacientes que no cumplan con los requisitos del programa después de un asesoramiento adecuado.

5.3 Alteraciones en la resonancia magnética (Magnetic Resonance Imaging, MRI)

En algunos lactantes tratados con vigabatrina para espasmos infantiles (infantile spasms, IS) se han observado cambios anormales de las señales en la MRI

caracterizados por aumento de la señal T2 y difusión restringida en un patrón simétrico que involucra el tálamo, los ganglios basales, el tronco encefálico y el cerebelo. En un estudio epidemiológico retrospectivo en lactantes con IS (N=205), la prevalencia de estos cambios fue de 21.5% en pacientes tratados con vigabatrina frente a 4.1% en pacientes tratados con otras terapias.

En el citado estudio, en la experiencia poscomercialización y en los informes publicados en la literatura, estos cambios en general se resolvieron al interrumpir el tratamiento. En unos pocos pacientes la lesión se resolvió a pesar del uso continuado. Se ha informado que algunos lactantes presentaron alteraciones motoras coincidentes, pero no se estableció una relación causal y el potencial de secuelas clínicas a largo plazo no se ha estudiado adecuadamente.

Se observó neurotoxicidad (incluidas convulsiones e hipomielinización) en ratas expuestas a la vigabatrina durante la gestación avanzada y los periodos neonatales y juveniles de desarrollo. Se desconoce la relación entre estos hallazgos y los hallazgos anormales en la MRI en lactantes tratados con vigabatrina por IS [consulte ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Neurotoxicidad (5.4) y USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS, Embarazo (8.1)].

El patrón específico de cambios en la señal observado en pacientes con IS no se observó en niños más grandes ni en pacientes adultos tratados con vigabatrina por CPS. En una revisión en forma ciega de imágenes de MRI obtenidas en estudios clínicos prospectivos en pacientes con CPS de 3 años de edad o más (N=656), no se observaron diferencias en la distribución anatómica o la prevalencia de los cambios en las señales en las MRI entre los pacientes tratados con vigabatrina y los que recibieron placebo.

En el caso de adultos tratados con SABRIL, no es necesaria la vigilancia de rutina con MRI, ya que no hay evidencia de que la vigabatrina provoque cambios en la MRI en esta población.

5.4 Neurotoxicidad

Se ha observado vacuolización, caracterizada por acumulación de líquidos y separación de las capas externas de mielina, en los tractos cerebrales de sustancia blanca de ratas adultas y juveniles y de ratones adultos, perros y posiblemente monos, después de la administración de vigabatrina. Esta lesión, conocida como edema intramielínico (intramyelinic edema, IME), se observó en animales que recibían dosis dentro del rango terapéutico para seres humanos. No se estableció una dosis sin efectos en roedores ni perros. En ratas y perros, la vacuolización fue reversible después de la interrupción del tratamiento con vigabatrina pero, en ratas, se observaron cambios patológicos compuestos por axones edematizados o con cambios degenerativos, mineralización y gliosis en áreas del cerebro en las que se había observado previamente vacuolización. La vacuolización en animales adultos se correlacionó con alteraciones en la MRI y

cambios en los potenciales evocados (evoked potentials, EP) visuales y somatosensoriales.

La administración de vigabatrina a ratas durante los periodos neonatal y juvenil de desarrollo produjo cambios vacuolares en la sustancia gris (áreas que incluyen el tálamo, el cerebro medio, los núcleos profundos del cerebelo, la sustancia negra, el hipocampo y el cerebro anterior) que se consideran distintos de los IME observados en animales adultos tratados con vigabatrina. También se observaron disminución de la mielinización, displasia de retina y anomalías neuroconductuales (convulsiones, alteración neuromotriz, trastornos del aprendizaje) después del tratamiento de ratas jóvenes con vigabatrina. Estos efectos se produjeron con dosis asociadas a niveles plasmáticos de vigabatrina sustancialmente inferiores a los alcanzados clínicamente en lactantes y niños.

En la autopsia, se informó edema intramielínico (intramyelinic edema, IME) en un bebé que recibía tratamiento con vigabatrin. El bebé presentaba una lesión cerebral hipóxico-isquémica y anomalías en la mielina antes del tratamiento con vigabatrin.

En un estudio publicado, la vigabatrina (200, 400 mg/kg/día) indujo neurodegeneración apoptótica en el cerebro de ratas jóvenes cuando se administró mediante inyección intraperitoneal en los días 5-7 posteriores al nacimiento.

La administración de vigabatrina a ratas hembra durante el embarazo y la lactancia en dosis inferiores a las utilizadas clínicamente provocaron vacuolación en el hipocampo y convulsiones en las crías maduras.

En algunos lactantes tratados con vigabatrina por IS se han observado cambios anormales de las señales en la MRI caracterizados por aumento de la señal T2 y difusión restringida en un patrón simétrico que involucra el tálamo, los ganglios basales, el tronco encefálico y el cerebelo. Algunos estudios sobre los efectos de la vigabatrina en la MRI y los EP en pacientes adultos con epilepsia no demostraron alteraciones bien definidas [consulte ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Alteraciones en la MRI (5.3)].

5.5 Conductas e ideas suicidas

Los fármacos antiepilépticos (AED), incluido SABRIL, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en pacientes que toman estos fármacos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con un AED para cualquier indicación deben ser monitorizados para detectar la aparición de depresión, pensamientos o conductas suicidas o el empeoramiento de ellos y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o la conducta.

En análisis combinados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia complementaria) de 11 AED diferentes se demostró que los pacientes aleatorizados para recibir uno de los AED presentaban

aproximadamente el doble de riesgo (Riesgo relativo ajustado 1.8, IC 95%: 1.2, 2.7) de tener pensamientos o conductas suicidas comparado con los pacientes aleatorizados para recibir placebo. En estos ensayos, que tuvieron una mediana de duración del tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de conductas o ideas suicidas entre 27,863 pacientes tratados con AED fue del 0.43%, en comparación con el 0.24% entre 16,029 pacientes tratados con placebo, lo que representó un aumento de aproximadamente un caso de pensamientos o conductas suicidas por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios de pacientes tratados con fármacos en los ensayos y ninguno entre los pacientes tratados con placebo, pero la cantidad es demasiado pequeña para permitir llegar a una conclusión sobre el efecto del fármaco en el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o conductas suicidas con AED se observó ya en la primera semana posterior al comienzo del tratamiento farmacológico con los AED y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado. Dado que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más de 24 semanas, el riesgo de pensamientos o conductas suicidas después de las 24 semanas no pudo evaluarse.

El riesgo de pensamientos o conductas suicidas en general fue consistente entre los fármacos según los datos analizados. El hallazgo de aumento del riesgo con AED de diversos mecanismos de acción y dentro de un rango de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los AED utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente según la edad (5-100 años) en los ensayos clínicos analizados. En la Tabla 1 se muestra el riesgo absoluto y el riesgo relativo según la indicación para todos los AED evaluados.

Tabla 1. Riesgo según la indicación de los fármacos antiepilépticos en el análisis combinado

Indicación	Pacientes tratados con placebo con eventos cada 1000 pacientes	Pacientes tratados con fármacos con eventos cada 1000 pacientes	Riesgo relativo: Incidencia de eventos con el fármaco en pacientes tratados con fármacos/Incidencia en los pacientes tratados con placebo	Diferencia de riesgo: Pacientes adicionales tratados con fármacos con eventos cada 1000 pacientes
Epilepsia	1.0	3.4	3.5	2.4
Psiquiátrica	5.7	8.5	1.5	2.9
Otras	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

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

Todo aquel que considere prescribir SABRIL o algún otro AED debe sopesar el riesgo de pensamientos o conductas suicidas con el riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se recetan AED

están asociadas con morbilidad y mortalidad y con un aumento del riesgo de pensamientos o conductas suicidas. Si surgen pensamientos y conductas suicidas durante el tratamiento, la persona que receta el fármaco debe considerar si la aparición de estos síntomas en un paciente dado está relacionada con la enfermedad tratada.

Los pacientes, sus cuidadores y las familias deben estar informados de que los AED aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas y deben recibir asesoramiento respecto de la necesidad de estar alerta para detectar la aparición o el empeoramiento de signos y síntomas de depresión, todo cambio inusual en el estado de ánimo o la conducta, o la aparición de pensamientos o conductas suicidas o de ideas de autoagresión. Las conductas preocupantes deben ser informadas de inmediato a proveedores de atención médica.

5.6 Interrupción de fármacos antiepilépticos (AED)

Al igual que con todos los AED, la administración de SABRIL debe interrumpirse en forma gradual. En estudios clínicos controlados realizados en adultos con CPS, SABRIL se disminuyó gradualmente reduciendo 1 g/día la dosis diaria en forma semanal hasta la interrupción [consulte POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, Consideraciones generales de dosificación (2.3), INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE, Interrupción de la terapia con SABRIL (17.4)].

5.7 Anemia

En ensayos controlados en América del Norte, el 5.7% de los pacientes (16/280) que recibieron SABRIL y el 1.6% de los pacientes (3/188) que recibieron placebo tuvo eventos adversos de anemia y/o cumplieron con los criterios de cambios hematológicos posiblemente importantes a nivel clínico relacionados con los índices de hemoglobina, hematocrito y/o glóbulos rojos. En los ensayos clínicos de los EE. UU., hubo disminuciones promedio de la hemoglobina de aproximadamente 3% y 0% en pacientes tratados con SABRIL y placebo, respectivamente, y del hematocrito de aproximadamente 1% en los pacientes tratados con Sabril en comparación con un aumento de cerca de 1% en pacientes tratados con placebo.

En ensayos controlados y de diseño abierto sobre epilepsia, se interrumpió el tratamiento en 3 pacientes tratados con SABRIL (0.06%, 3/4855) debido a anemia y 2 pacientes tratados con SABRIL experimentaron disminuciones sin explicación de la hemoglobina a menos de 8 g/dl y/o del hematocrito a menos del 24%.

5.8 Somnolencia y fatiga

SABRIL causa somnolencia y fatiga. Se debe recomendar a los pacientes que no conduzcan un automóvil ni operen otro tipo de maquinaria compleja hasta que estén familiarizados con los efectos de SABRIL sobre su capacidad para realizar esas actividades.

Los datos combinados de dos ensayos controlados de SABRIL demostraron que el 24% (54/222) de los pacientes tratados con SABRIL experimentó somnolencia comparado con el 10% (14/135) de los pacientes que recibieron placebo. En algunos estudios, el 28% de los pacientes tratados con SABRIL experimentó fatiga comparado con el 15% (20/135) de los pacientes que recibieron placebo. Casi un 1% de los pacientes tratados con SABRIL interrumpió su participación en ensayos clínicos debido a somnolencia y casi un 1% interrumpió su participación debido a fatiga.

5.9 Neuropatía periférica

SABRIL produce síntomas de neuropatía periférica. En una combinación de estudios controlados y no controlados sobre epilepsia en América del Norte, el 4.2% (19/457) de los pacientes tratados con SABRIL desarrolló signos y/o síntomas de neuropatía periférica. En el subgrupo de ensayos controlados con placebo sobre epilepsia en América del Norte, el 1.4% (4/280) de los pacientes tratados con SABRIL y ningún (0/188) paciente tratado con placebo desarrolló signos y/o síntomas de neuropatía periférica. Las manifestaciones iniciales de neuropatía periférica en estos ensayos incluyeron, en alguna combinación, síntomas de adormecimiento u hormigueo en los dedos del pie o los pies, signos de disminución de la sensación de vibración o posición a nivel distal en las extremidades inferiores o pérdida progresiva de reflejos, a partir de los tobillos. Los estudios clínicos en el programa de desarrollo no fueron diseñados para investigar la neuropatía periférica sistemáticamente y no incluyeron estudios sobre conducción nerviosa, prueba sensorial cuantitativa ni biopsias de piel o nervio. No hay evidencia suficiente para determinar si el desarrollo de estos signos y síntomas estuvo relacionado con la duración del tratamiento con SABRIL, la dosis acumulativa, o si los hallazgos de neuropatía periférica fueron completamente reversibles después de interrumpir la administración de SABRIL.

5.10 Aumento de peso

SABRIL causa aumento de peso. En datos combinados de ensayos aleatorizados controlados se descubrió que el 17% (77/443) de los pacientes tratados con SABRIL frente al 8% (22/275) de los pacientes que recibieron placebo aumentaron $\geq 7\%$ del peso corporal basal. En los mismo ensayos, la media de cambio de peso entre los pacientes tratados con SABRIL fue de 3.5 kg comparado con 1.6 kg en los pacientes tratados con placebo. En todos los ensayos sobre epilepsia, el 0.6% (31/4855) de los pacientes tratados con SABRIL interrumpió su participación debido al aumento de peso. Los efectos a largo plazo del aumento de peso relacionado con SABRIL se desconocen. El aumento de peso no estuvo relacionado con la aparición de edema.

5.11 Edema

SABRIL causa edema. Datos combinados de ensayos controlados demostraron un aumento del riesgo de desarrollar edema periférico (SABRIL 2%, placebo 1%) y edema (SABRIL 1%, placebo 0%) entre los pacientes tratados con SABRIL comparados con los pacientes tratados con placebo. En estos estudios,

un paciente tratado con SABRIL y ninguno tratado con placebo interrumpió su participación debido a un AE relacionado con edema. No hubo asociación evidente entre el edema y los eventos cardiovasculares adversos, como la hipertensión o la insuficiencia cardíaca congestiva. El edema no estuvo relacionado con los cambios en los análisis de laboratorio que sugieren deterioro de la función renal o hepática.

6 REACCIONES ADVERSAS

SABRIL produce daño permanente en la visión en un alto porcentaje de pacientes [consulte el RECUADRO DE ADVERTENCIA: PÉRDIDA DE LA VISIÓN Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Pérdida de la visión (5.1)].

6.1 Reacciones adversas en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Reacciones adversas en estudios clínicos de EE. UU. y estudios clínicos primarios fuera de EE. UU.

En los estudios clínicos en EE. UU. y estudios clínicos primarios fuera de EE. UU. en 4,079 pacientes tratados con SABRIL, las reacciones adversas más comúnmente observadas ($\geq 5\%$) asociadas con el uso de SABRIL en combinación con otros AED fueron dolor de cabeza (18%), somnolencia (17%), fatiga (16%), mareos (15%), convulsiones (11%), nasofaringitis (10%), aumento de peso (10%), infección de las vías respiratorias superiores (10%), defecto del campo visual (9%), depresión (8%), temblor (7%), nistagmo (7%), náuseas (7%), diarrea (7%), deterioro de la memoria (7%), insomnio (7%), irritabilidad (7%), coordinación anormal (7%), visión borrosa (6%), diplopía (6%), vómitos (6%), influenza (6%), pirexia (6%) y erupción (6%).

Las reacciones adversas que se asocian más comúnmente con la interrupción del tratamiento con SABRIL en $\geq 1\%$ de los pacientes fueron convulsión (1.4%) y depresión (1.5%).

Reacciones adversas más comunes en los estudios clínicos controlados

Convulsiones parciales complejas refractarias en adultos

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas emergentes del tratamiento que se produjeron en $\geq 2\%$ y en más de un paciente por grupo tratado con SABRIL y que se produjeron con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo en 2 estudios clínicos complementarios realizados en EE. UU. sobre CPS refractarias en adultos.

Tabla 2. Reacciones adversas emergentes del tratamiento que se produjeron en $\geq 2\%$ y en más de un paciente por grupo tratado con SABRIL y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo (Estudios 024 y 025)

Sistema corporal Término preferido	SABRIL 3 g/día (N=134) n(%)	SABRIL 6 g/día (N=43) n(%)	Placebo (N=135) n(%)
Trastornos auditivos			
Tinnitus	3 (2)	0 (0)	2 (1)
Vértigo	3 (2)	2 (5)	2 (1)
Trastornos visuales			
Visión borrosa	18 (13)	7 (16)	7 (5)
Diplopía	9 (7)	7 (16)	4 (3)
Astenopía	3 (2)	1 (2)	0 (0)
Dolor en los ojos	0 (0)	2 (5)	0 (0)
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	14 (10)	7 (16)	10 (7)
Náuseas	13 (10)	1 (2)	11 (8)
Vómitos	9 (7)	4 (9)	8 (6)
Estreñimiento	11 (8)	2 (5)	4 (3)
Dolor abdominal superior	7 (5)	2 (5)	2 (1)
Dispepsia	6 (4)	2 (5)	4 (3)
Molestia estomacal	5 (4)	1 (2)	1 (1)
Dolor abdominal	4 (3)	1 (2)	2 (1)
Dolor de dientes	3 (2)	2 (5)	3 (2)
Distensión abdominal	3 (2)	0 (0)	1 (1)
Trastornos generales			
Fatiga	31 (23)	17 (40)	21 (16)
Alteraciones en la marcha	8 (6)	5 (12)	9 (7)
Astenia	7 (5)	3 (7)	2 (1)
Edema periférico	7 (5)	3 (7)	1 (1)
Fiebre	6 (4)	3 (7)	4 (3)
Dolor en el pecho	2 (1)	2 (5)	2 (1)
Sed	3 (2)	0 (0)	0 (0)
Malestar	0 (0)	2 (5)	0 (0)
Infecciones			
Nasofaringitis	19 (14)	4 (9)	14 (10)
Infección de las vías respiratorias superiores	10 (7)	4 (9)	8 (6)
Influenza	7 (5)	3 (7)	5 (4)
Infección de las vías urinarias	5 (4)	2 (5)	0 (0)
Bronquitis	0 (0)	2 (5)	2 (1)
Lesión			
Contusión	4 (3)	2 (5)	3 (2)
Esguince articular	2 (1)	1 (2)	1 (1)
Distensión muscular	1 (1)	1 (2)	2 (1)
Secreciones por una herida	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Trastornos metabólicos y			

Tabla 2. Reacciones adversas emergentes del tratamiento que se produjeron en $\geq 2\%$ y en más de un paciente por grupo tratado con SABRIL y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo (Estudios 024 y 025)

Sistema corporal Término preferido	SABRIL 3 g/día (N=134) n(%)	SABRIL 6 g/día (N=43) n(%)	Placebo (N=135) n(%)
nutricionales			
Aumento de apetito	2 (1)	2 (5)	1 (1)
Aumento de peso	8 (6)	6 (14)	4 (3)
Trastornos musculoesqueléticos			
Artralgia	14 (10)	2 (5)	4 (3)
Dolor de espalda	6 (4)	3 (7)	3 (2)
Dolor en extremidades	8 (6)	1 (2)	5 (4)
Mialgia	4 (3)	2 (5)	2 (1)
Fasciculaciones musculares	1 (1)	4 (9)	2 (1)
Espasmos musculares	4 (3)	0 (0)	1 (1)
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	44 (33)	11 (26)	42 (31)
Somnolencia	29 (22)	11 (26)	18 (13)
Mareos	32 (24)	11 (26)	23 (17)
Nistagmo	17 (13)	8 (19)	12 (9)
Temblor	20 (15)	7 (16)	11 (8)
Deterioro de la memoria	9 (7)	7 (16)	4 (3)
Coordinación anormal	10 (7)	7 (16)	3 (2)
Trastorno de la atención	12 (9)	0 (0)	1 (1)
Trastorno sensorial	6 (4)	3 (7)	3 (2)
Hiporreflexia	6 (4)	2 (5)	1 (1)
Parestesia	9 (7)	1 (2)	1 (1)
Letargo	6 (4)	3 (7)	3 (2)
Hiperreflexia	5 (4)	1 (2)	4 (3)
Hipoestesia	5 (4)	2 (5)	2 (1)
Sedación	5 (4)	0 (0)	0 (0)
Status epilepticus (estado de mal epiléptico)	3 (2)	2 (5)	0 (0)
Disartria	3 (2)	1 (2)	1 (1)
Estado posictal	3 (2)	0 (0)	1 (1)
Pérdida sensorial	0 (0)	2 (5)	0 (0)
Trastornos psiquiátricos			
Irritabilidad	10 (7)	10 (23)	10 (7)
Depresión	8 (6)	6 (14)	4 (3)
Estado de confusión	5 (4)	6 (14)	1 (1)
Ansiedad	6 (4)	0 (0)	4 (3)
Estado de ánimo depresivo	7 (5)	0 (0)	1 (1)
Pensamientos anormales	4 (3)	3 (7)	0 (0)
Conducta anormal	4 (3)	2 (5)	1 (1)
Trastorno del lenguaje	2 (1)	3 (7)	1 (1)

Tabla 2. Reacciones adversas emergentes del tratamiento que se produjeron en $\geq 2\%$ y en más de un paciente por grupo tratado con SABRIL y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo (Estudios 024 y 025)

Sistema corporal Término preferido	SABRIL 3 g/día (N=134) n(%)	SABRIL 6 g/día (N=43) n(%)	Placebo (N=135) n(%)
expresivo			
Nerviosismo	3 (2)	2 (5)	3 (2)
Sueños anormales	2 (1)	2 (5)	1 (1)
Sistema reproductor			
Dismenorrea	12 (9)	2 (5)	4 (3)
Disfunción eréctil	0 (0)	2 (5)	0 (0)
Trastornos respiratorios y torácicos			
Dolor faringolaríngeo	10 (7)	6 (14)	7 (5)
Tos	3 (2)	6 (14)	9 (7)
Congestión pulmonar	0 (0)	2 (5)	1 (1)
Dolor de cabeza originado en los senos paranasales	8 (6)	1 (2)	1 (1)
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo			
Erupción	6 (4)	2 (5)	6 (4)

6.2 Experiencia poscomercialización

Los siguientes eventos adversos graves se informaron desde la aprobación y el uso de SABRIL en todo el mundo. En esta sección se enumeran todos los eventos adversos graves que no se enumeran arriba como eventos adversos informados en ensayos clínicos, que no son relativamente comunes en la población y no son demasiado imprecisos como para ser útiles. Estas reacciones se informaron voluntariamente en una población de tamaño incierto; por lo tanto, no es posible calcular su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Los eventos se clasifican según órganos, aparatos y sistemas.

Defectos de nacimiento: Anomalías cardíacas congénitas, anomalía congénita del oído externo, hemangioma congénito, hidronefrosis congénita, malformación genital masculina congénita, malformación oral congénita, reflujo vesicoureteral congénito, anomalía dentofacial, dimorfismo, síndrome fetal por anticonvulsivos, hamartomas, displasia de cadera, malformación de extremidad, defecto por reducción de extremidad, implantación baja de pabellones auriculares, aplasia renal, retinitis pigmentaria, pezones supernumerarios, talipes.

Oído: Sordera.

Endocrino: Retraso de la pubertad.

Gastrointestinal: Hemorragia gastrointestinal, esofagitis.

General: Retraso en el desarrollo, edema facial, hipertermia maligna, insuficiencia multiorgánica.

Hepatobiliar: Colestasis

Sistema nervioso: Distonía, encefalopatía, hipertonía, hipotonía, espasticidad muscular, mioclono, neuritis óptica.

Psiquiátricas: Psicosis aguda, apatía, delirio, hipomanía, agitación neonatal, trastorno psicótico.

Respiratorio: Edema laríngeo, embolia pulmonar, insuficiencia respiratoria, estridor.

Piel y tejido subcutáneo: Angioedema, erupción maculopapular, prurito.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Para obtener información detallada sobre Interacciones medicamentosas consulte FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Farmacocinética, Interacciones medicamentosas (12.3).

7.1 Fenitoína

En estudios clínicos controlados se informó entre un 16% y un 20% de reducción promedio de los niveles plasmáticos totales de fenitoína.

7.2 Otros AED

No hay interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre SABRIL y fenobarbital o valproato sódico. En función de la farmacocinética de la población, la carbamazepina, el clorazepato, la primidona y el valproato sódico no parecen tener efecto alguno en las concentraciones plasmáticas de vigabatrina.

7.3 Clonazepam

En un estudio de 12 voluntarios sanos, la coadministración de clonazepam (0.5 mg) no tuvo ningún efecto en las concentraciones de SABRIL (1.5 g dos veces al día). SABRIL aumenta la $C_{m\acute{a}x}$ media de clonazepam en un 30% y disminuye el $t_{m\acute{a}x}$ medio en un 45%.

7.4 Anticonceptivos orales

Es poco probable que SABRIL afecte la eficacia de los anticonceptivos esteroides orales.

7.5 Interacciones entre el fármaco y los análisis de laboratorio

SABRIL disminuye la actividad plasmática de la alanina transaminasa (alanine transaminase, ALT) y la aspartato transaminasa (aspartate transaminase, AST) hasta en un 90% de los pacientes. En algunos pacientes, estas enzimas se vuelven indetectables. La supresión de la actividad de la ALT y la AST generada por SABRIL puede impedir el uso de estos marcadores, en especial de la ALT, para detectar lesión hepática temprana.

Es posible que SABRIL aumente la cantidad de aminoácidos en la orina, lo que posiblemente produzca una prueba falso-positiva de ciertas enfermedades metabólicas genéticas poco frecuentes (p. ej., aciduria alfa aminoadípica).

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría C en el embarazo. Vigabatrina produjo toxicidad en el desarrollo, incluidos efectos teratogénicos y neurohistopatológicos, cuando se administró a animales preñadas en dosis clínicamente importantes. Además, se observó neurotoxicidad en el desarrollo en ratas tratadas con vigabatrina durante el periodo de desarrollo posnatal correspondiente al tercer trimestre del embarazo en los seres humanos. No hay estudios apropiados y bien controlados en mujeres embarazadas. SABRIL debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

La administración de vigabatrina (dosis orales de 50 a 200 mg/kg) a conejas preñadas durante el periodo de organogénesis se asoció a un aumento de la incidencia de malformaciones (paladar hendido) y muerte embrio-fetal; estos hallazgos se observaron en dos estudios diferentes. La dosis sin efecto de teratogenicidad y muerte de embriones en conejos (100 mg/kg) es aproximadamente 1/2 de la dosis máxima recomendada en seres humanos (maximum recommended human dose, MRHD) de 3 g/día según área de superficie corporal (mg/m^2). En ratas, la administración oral de vigabatrina (50, 100 o 150 mg/kg) durante la organogénesis produjo una disminución en el peso corporal del feto y un aumento de las incidencias de variaciones anatómicas fetales. La dosis sin efecto de toxicidad embrio-fetal en ratas (50 mg/kg) es de aproximadamente 1/5 de la MRHD en mg/m^2 . La administración oral de vigabatrina (50, 100, 150 mg/kg) a ratas desde la última parte del embarazo hasta el destete produjo anomalías neurohistopatológicas (vacuolación en el hipocampo) y neuroconductuales (convulsiones) a largo plazo en la cría. No se estableció una dosis sin efecto de neurotoxicidad en el desarrollo en ratas; la dosis con efectos bajos (50 mg/kg) es de aproximadamente 1/5 de la MRHD en mg/m^2 .

En un estudio publicado, la vigabatrina (300 o 450 mg/kg) se administró mediante inyección intraperitoneal a una cepa de ratones mutantes un único día

durante la organogénesis (día 7, 8, 9, 10, 11 o 12). Se observó un aumento de las malformaciones (incluido el paladar hendido) con ambas dosis.

La administración oral de vigabatrina (5, 15, o 50 mg/kg) a ratas jóvenes durante los periodos neonatal y juvenil de desarrollo (4-65 días posteriores al nacimiento) produjo anomalías neuroconductuales (convulsiones, alteración neuromotriz, déficits de aprendizaje) y neurohistopatológicas (vacuolación en el cerebro, disminución de la mielinización y displasia de retina) en los animales tratados. Por lo general se considera que el periodo posnatal temprano en ratas se corresponde con la última parte del embarazo en seres humanos respecto del desarrollo del cerebro. La dosis sin efecto de neurotoxicidad en el desarrollo en ratas pequeñas (5 mg/kg) se asoció con exposiciones a vigabatrina plasmática (AUC) inferiores a 1/30 de las medidas en pacientes pediátricos que reciben una dosis oral de 50 mg/kg.

Registro de embarazos: Para proporcionar información sobre los efectos de la exposición *in utero* a SABRIL, se aconseja a los médicos que recomienden a las pacientes embarazadas que reciben SABRIL que se inscriban en el Registro de embarazos y fármacos antiepilépticos de América del Norte (North American Antiepileptic Drug, NAAED). Esto puede hacerse llamando al número gratuito 1-888-233-2334 y deben hacerlo los propios pacientes. También se puede encontrar información sobre el registro en el sitio web <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

8.2 Madres lactantes

La vigabatrina se excreta en la leche humana. Debido a las posibles reacciones adversas graves ocasionadas por vigabatrina en lactantes [consulte ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Alteraciones en la MRI (5.3) y Neurotoxicidad (5.4)], se debe tomar una decisión respecto de si se interrumpe la lactancia o se interrumpe la administración del fármaco, teniendo cuenta la importancia del fármaco para la madre.

8.3 Uso pediátrico

No se han determinado la seguridad y la eficacia de SABRIL en pacientes pediátricos (<16 años de edad) con CPS.

Se observaron cambios anormales en las señales de la MRI en lactantes [consultar ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Alteraciones en la MRI (5.3) y Neurotoxicidad (5.4)].

La administración oral de vigabatrina (5, 15, o 50 mg/kg) a ratas jóvenes durante los periodos neonatal y juvenil de desarrollo (4-65 días posteriores al nacimiento) produjo anomalías neuroconductuales (convulsiones, alteración neuromotriz, déficits de aprendizaje) y neurohistopatológicas (vacuolación en el cerebro, disminución de la mielinización y displasia de retina) en los animales tratados. La dosis sin efecto de neurotoxicidad en el desarrollo en ratas pequeñas (5 mg/kg)

se asoció con exposiciones a vigabatrina plasmática (AUC) inferiores a 1/30 de las medidas en pacientes pediátricos que reciben una dosis oral de 50 mg/kg.

8.4 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de vigabatrina no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de 65 años de edad o más como para determinar si respondían de manera diferente que los pacientes más jóvenes.

Se sabe que la vigabatrina se excreta sustancialmente a través de los riñones y que el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal. Dado que los pacientes ancianos tienen más probabilidades de presentar deterioro de la función renal, se debe ser cuidadoso en la selección de la dosis y monitorizar la función renal podría ser útil.

La administración oral de una única dosis de 1.5 g de vigabatrina a pacientes ancianos (>65 años) con reducción de la depuración de creatinina (<50 ml/min) se asoció con sedación y confusión de moderadas a graves en 4 de 5 pacientes, con una duración de hasta 5 días. La depuración renal de vigabatrina fue un 36% más baja en sujetos ancianos sanos (>65 años) que en hombres jóvenes sanos. Se debe considerar el ajuste de la dosis o de la frecuencia de administración. Dichos pacientes pueden responder a una dosis de mantenimiento más baja [consultar FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Farmacocinética, Deterioro de la función renal (12.3) y POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, pacientes con deterioro de la función renal (2.2)].

Otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes.

8.5 Deterioro de la función renal

El ajuste de la dosis, incluido el inicio del tratamiento con una dosis más baja, es necesario en pacientes con deterioro leve de la función renal (depuración de creatinina >50-80 ml/min), moderado (depuración de creatinina >30-50 ml/min) y grave (depuración de creatinina >10-30 ml/min) [consulte FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Farmacocinética, Deterioro de la función renal (12.3) y POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, Pacientes con deterioro de la función renal (2.2)].

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DE FÁRMACOS

9.1 Clase de sustancia controlada

La vigabatrina no es una sustancia controlada.

9.2 Abuso

La vigabatrina no produjo eventos adversos ni conductas evidentes asociadas con abuso cuando se administró a seres humanos o animales. No es posible

predecir la medida en la que un fármaco activo a nivel del sistema nervioso central se utilizará erróneamente, se desviará su uso y/o se hará abuso de él una vez comercializado. En consecuencia, los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes para detectar antecedentes de abuso de fármacos y seguir de cerca a esos pacientes, observándolos para identificar signos de mal uso o abuso de vigabatrina (p. ej., aumento de la dosis, conductas que denotan búsqueda del fármaco).

9.3 Dependencia

Tras la administración crónica de vigabatrina a animales, no hubo signos evidentes de abstinencia cuando se interrumpió la administración del fármaco. Sin embargo, al igual que con todos los AED, la administración de vigabatrina se debe interrumpir gradualmente para minimizar el aumento de la frecuencia de convulsiones [consultar ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Interrupción de fármacos antiepilépticos (AED) (5.6) e INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE, Interrupción de la terapia con SABRIL (17.4)].

10 SOBREDOSIFICACIÓN

10.1 Signos, síntomas y hallazgos de laboratorio de sobredosificación

Se informaron sobredosificaciones confirmadas y/o sospechas de sobredosificación de vigabatrina durante ensayos clínicos y en la vigilancia posterior a la comercialización. Ninguna sobredosis de vigabatrina produjo la muerte. En los casos informados, la dosis de vigabatrina ingerida fue de entre 3 y 90 g, pero la mayoría osciló entre 7.5 y 30 g. Casi la mitad de los casos implicaron ingestas de múltiples fármacos, incluidos carbamazepina, barbitúricos, benzodiazepinas, lamotrigina, ácido valproico, acetaminofeno y/o clorfeniramina.

En la mayoría de los casos de sobredosis de vigabatrina se describieron coma, pérdida de la conciencia y/o somnolencia. Otros síntomas informados con menor frecuencia incluyeron vértigo, psicosis, apnea o depresión respiratoria, bradicardia, agitación, irritabilidad, confusión, dolor de cabeza, hipotensión, conducta anormal, aumento de la actividad convulsiva, estado de mal epiléptico y trastornos del habla. Estos síntomas se resolvieron con cuidados paliativos.

10.2 Tratamiento o manejo de la sobredosificación

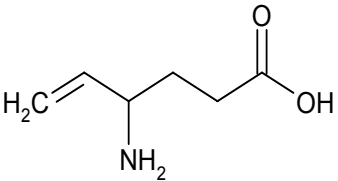
No hay un antídoto específico para la sobredosis de SABRIL. Se deben utilizar las medidas estándar para eliminar el fármaco no absorbido, incluida la eliminación mediante emesis o lavado gástrico. Se deben tomar medidas paliativas, incluida la monitorización de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente.

En un estudio *in vitro* el carbón activado no adsorbió de manera significativa la vigabatrina.

Se desconoce la efectividad de la hemodiálisis para el tratamiento de la sobredosis de SABRIL. En informes de casos aislados en pacientes con insuficiencia renal que recibían dosis terapéuticas de vigabatrina, la hemodiálisis redujo las concentraciones plasmáticas de vigabatrina en un 40% a 60%.

11 DESCRIPCIÓN

Tabla 3. Descripción

Nombre patentado:	SABRIL®
Nombre establecido:	Vigabatrina comprimido
Forma farmacéutica:	Comprimido blanco, con cubierta entérica
Vía de administración:	Oral
Clase farmacológica del fármaco:	Antiepiléptico
Nombre químico:	ácido (±) 4-amino-5-hexenoico
Fórmula estructural:	

SABRIL (vigabatrina) se presenta como un comprimido blanco, con cubierta entérica, para administración oral. Cada comprimido contiene 500 mg de vigabatrina. Los comprimidos también contienen como ingredientes inactivos: hidroxipropil metilcelulosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, polietilenglicoles, povidona, glicolato de almidón sódico y dióxido de titanio. La vigabatrina es un fármaco antiepiléptico oral que lleva el nombre químico ácido (±) 4-amino-5-hexenoico. Es una mezcla racémica que consiste en dos enantiómeros. La fórmula molecular es $C_6H_{11}NO_2$ y el peso molecular es 129.16.

La vigabatrina es un polvo blanco a blancuzco libremente soluble en agua, levemente soluble en alcohol metílico, muy levemente soluble en alcohol etílico y cloroformo, e insoluble en tolueno y hexano. El pH de una solución acuosa al 1% es de alrededor de 6.9. El coeficiente de partición n-octanol/agua de la vigabatrina es de alrededor de 0.011 (logaritmo $P=-1.96$) a un pH fisiológico. La vigabatrina se funde con descomposición en un

rango de 3 grados dentro del intervalo de temperatura de 171 °C a 176 °C. Las constantes de disociación (pK_a) de la vigabatrina son 4 y 9.7 a temperatura ambiente (25 °C).

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo preciso del efecto anticonvulsivo de la vigabatrina, pero se cree que es el resultado de su acción como inhibidor irreversible de la ácido γ -aminobutírico transaminasa (GABA-T), la enzima responsable del metabolismo del neurotransmisor inhibitorio GABA. Esta acción provoca el aumento de los niveles de GABA en el sistema nervioso central.

No se ha establecido una correlación directa entre la concentración plasmática y la eficacia. Se presume que la duración del efecto farmacológico depende de la tasa de resíntesis enzimática más que de la tasa de eliminación del fármaco de la circulación sistémica.

12.2 Farmacodinámica

Efectos en el electrocardiograma

No hay indicios de que SABRIL tenga un efecto de prolongación del QT/QTc en dosis únicas de hasta 6.0 g. En un estudio aleatorizado, controlado con placebo y con cruzamiento de grupos, se administró una dosis oral única de SABRIL (3 g y 6 g) y placebo a 58 sujetos sanos. Las concentraciones máximas para 6.0 g de SABRIL fueron aproximadamente 2 veces más altas que las concentraciones máximas tras una dosis oral única de 3.0 g.

12.3 Farmacocinética

La vigabatrina presentó una farmacocinética lineal después de la administración de dosis únicas que oscilaron entre 0.5 g y 4 g, y después de la administración de dosis repetidas de 0.5 g y 2.0 g dos veces al día con una vida media de alrededor de 7.5 horas. Se ha establecido la bioequivalencia entre la solución oral y las formulaciones en comprimidos.

Absorción

Tras la administración oral, esencialmente la vigabatrina se absorbe por completo. El tiempo hasta la concentración máxima ($t_{m\acute{a}x}$) es de aproximadamente 1 hora después de dosis únicas y múltiples. Hubo poca acumulación con la dosificación múltiple. Un estudio sobre el efecto del alimento que implicó la administración de vigabatrina a voluntarios sanos en ayunas y sin ayunar indicó que la $C_{m\acute{a}x}$ disminuyó un 33%, el $t_{m\acute{a}x}$ aumentó a 2 horas, y el AUC permaneció sin cambios en ausencia de ayuno [ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN (2)].

Distribución

La vigabatrina no se une a proteínas plasmáticas. La vigabatrina se distribuye ampliamente por todo el cuerpo; el volumen medio de distribución en fase estable es 1.1 l/kg (CV = 20%).

Metabolismo y eliminación

La vigabatrina no se metaboliza significativamente; se elimina principalmente a través de la excreción renal. La vida media de la vigabatrina es de alrededor de 7.5 horas. Después de la administración de ¹⁴C-vigabatrina a voluntarios varones sanos, alrededor del 95% de la radiactividad total se recuperó en la orina a lo largo de 72 horas, y el fármaco original representó alrededor del 80% de esto. La vigabatrina induce el CYP2C9, pero no induce otros sistemas enzimáticos hepáticos del citocromo P450.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Geriátrica

La depuración renal de la vigabatrina en pacientes ancianos sanos (≥ 65 años de edad) fue 36% menor que en pacientes sanos más jóvenes. Este hallazgo se confirmó mediante un análisis de datos de un estudio clínico controlado.

Sexo

No se observaron diferencias relacionadas con el sexo para los parámetros farmacocinéticos de la vigabatrina en los pacientes.

Raza

No se realizó ningún estudio específico para investigar los efectos de la raza sobre la farmacocinética de SABRIL. Una comparación en un estudio cruzado entre 23 pacientes caucásicos y 7 pacientes japoneses que recibieron 1, 2, y 4 g de vigabatrina indicó que el AUC, la $C_{m\acute{a}x}$, y la vida media fueron similares para las dos poblaciones. No obstante, la depuración renal media de los caucásicos (5.2 l/h) fue un 25% más alta que la de los japoneses (4.0 l/h). La variabilidad intersujeto en la depuración renal fue de 20% en caucásicos y de 30% en los pacientes japoneses.

Deterioro de la función renal

El AUC promedio aumentó un 30% y la vida media terminal aumentó un 55% (8.1 h frente a 12.5 h) en pacientes con deterioro leve de la función renal (CLcr de >50-810 ml/min) en comparación con sujetos normales.

El AUC promedio aumentó dos veces y la vida terminal media aumentó dos veces en pacientes con deterioro moderado de la función renal (CLcr de >30-50 ml/min) en comparación con sujetos normales.

El AUC promedio aumentó 4.5 veces y la vida media terminal aumentó 3.5 veces en pacientes con deterioro grave de la función renal (CLcr de >10-30 ml/min) en comparación con sujetos normales.

Se recomienda ajustar la posología, incluyendo comenzar con una dosis más baja, en pacientes con cualquier grado de deterioro de la función renal [ver USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS, Deterioro de la función renal (8.5) y POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, Pacientes con deterioro de la función renal (2.2)].

Deterioro de la función hepática

La vigabatrina no se metaboliza significativamente. No se ha estudiado la farmacocinética de la vigabatrina en pacientes con deterioro de la función hepática.

Interacciones medicamentosas

Fenitoína

En estudios clínicos controlados se informó entre un 16% y un 20% de reducción promedio de los niveles plasmáticos totales de fenitoína. *Estudios in vitro* del metabolismo del fármaco indican que es probable que la disminución de las concentraciones de fenitoína al agregar un tratamiento con vigabatrina sean el resultado de la inducción de las enzimas del citocromo P450 2C en algunos pacientes. Si bien habitualmente no se requiere ajustar la dosis de fenitoína, dicho ajuste debe tenerse en cuenta si está clínicamente indicado.

Otros AED

Cuando se coadministró con vigabatrina, la concentración de fenobarbital (a partir de fenobarbital o primidona) se redujo en promedio 8% a 16%, y las concentraciones plasmáticas de valproato sódico se redujeron en promedio 8%. Estas reducciones no parecieron ser clínicamente relevantes. En función de la farmacocinética de la población, la carbamazepina, el clorazepato, la primidona y el valproato sódico no parecen tener efecto alguno en las concentraciones plasmáticas de vigabatrina.

Clonazepam

En un estudio de 12 voluntarios sanos, la coadministración de clonazepam (0.5 mg) no tuvo ningún efecto en las concentraciones de SABRIL (1.5 g dos veces al día). SABRIL aumenta la $C_{m\acute{a}x}$ media de clonazepam en un 30% y disminuye el $t_{m\acute{a}x}$ medio en un 45%.

Alcohol

La coadministración de etanol (0.6 g/kg) con vigabatrina (1.5 g dos veces al día) indicó que ninguno de los fármacos influye en la farmacocinética del otro.

Anticonceptivos orales

En un estudio doble ciego y controlado con placebo en el que se utilizó un anticonceptivo oral combinado que contenía 30 µg de etinilestradiol y 150 µg de levonorgestrel, la vigabatrina (3 g/día) no interfirió significativamente con el metabolismo mediado por la isoenzima del citocromo P450 (CYP3A) del anticonceptivo probado. Con base en este estudio, es poco probable que la vigabatrina afecte la eficacia de los anticonceptivos esteroides orales. Además, no se encontraron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos (vida media de eliminación, AUC, C_{máx}, depuración oral aparente, tiempo hasta el pico, y volumen de distribución aparente) de la vigabatrina después del tratamiento con etinilestradiol y levonorgestrel.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

La vigabatrina no mostró un potencial carcinogénico en ratones o ratas cuando se administró en la dieta en dosis de hasta 150 mg/kg/día durante 18 meses (ratón) o en dosis de hasta 150 mg/kg/día durante 2 años (rata). Estas dosis son menos que la dosis máxima recomendada para seres humanos (maximum recommended human dose, MRHD) de 3 g/día en mg/m².

La vigabatrina fue negativa en ensayos *in vitro* (Ames, mutación genética anterógrada de células de mamíferos CHO/HGPRT, aberración cromosómica en linfocitos de rata) e *in vivo* (micronúcleo de médula ósea murina).

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad masculina o femenina en ratas con dosis orales de hasta 150 mg/kg/día (aproximadamente 1/2 de la MRHD en mg/m²).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Convulsiones parciales complejas en adultos

La efectividad de SABRIL como tratamiento complementario en pacientes adultos con CPS se estableció en dos estudios clínicos multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo y con grupos paralelos, realizados en EE. UU. Se inscribió a un total de 357 adultos (18 a 60 años de edad) con CPS, con o sin generalización secundaria (Estudios 1 y 2). Se requirió que los pacientes estuvieran recibiendo una dosis adecuada y estable de un anticonvulsivo, y que tuvieran antecedentes de fracaso con un régimen adecuado de carbamazepina o fenitoína. Los pacientes tenían antecedentes de haber sufrido alrededor de 8 convulsiones al mes (mediana) durante 20 años (mediana) antes de ingresar al estudio. Estos estudios no fueron capaces, por su diseño, de demostrar la superioridad directa de SABRIL sobre cualquier otro anticonvulsivo agregado a un régimen al que el paciente no haya respondido adecuadamente. Incluso, en

estos estudios, los pacientes habían sido tratados previamente con una gama limitada de anticonvulsivos.

La medida primaria de eficacia fue la reducción en el paciente de la frecuencia mensual media de convulsiones parciales complejas más convulsiones parciales generalizadas secundariamente al final del estudio, en comparación con el inicio.

Estudio 1

El estudio 1 (N=174) fue un estudio de respuesta a la dosis, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que consistió en un periodo inicial de 8 semanas seguido de un periodo de tratamiento de 18 semanas. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir placebo o 1, 3 o 6 g/día de vigabatrina administrada dos veces al día. Durante las primeras 6 semanas tras la aleatorización, se aumentó paulatinamente la dosis, comenzando con 1 g/día y aumentando 0.5 g/día los días 1 y 5 de cada semana subsiguiente en los grupos de 3 g/día y 6 g/día, hasta que se alcanzaba la dosis asignada.

En la Tabla 4 se presentan los resultados de la medida primaria de efectividad, la reducción de la frecuencia mensual media de convulsiones parciales complejas. Los grupos que recibieron dosis de 3 g/día y 6 g/día fueron superiores al placebo de manera estadísticamente significativa, pero la dosis de 6 g/día no fue superior a la dosis de 3 g/día.

Tabla 4. Mediana de la frecuencia mensual de convulsiones parciales complejas+

	N	Inicio	Fin del estudio
Placebo	45	9.0	8.8
1 g/día de SABRIL	45	8.5	7.7
3 g/día de SABRIL	41	8.5	3.7*
6 g/día de SABRIL	43	8.5	4.5*

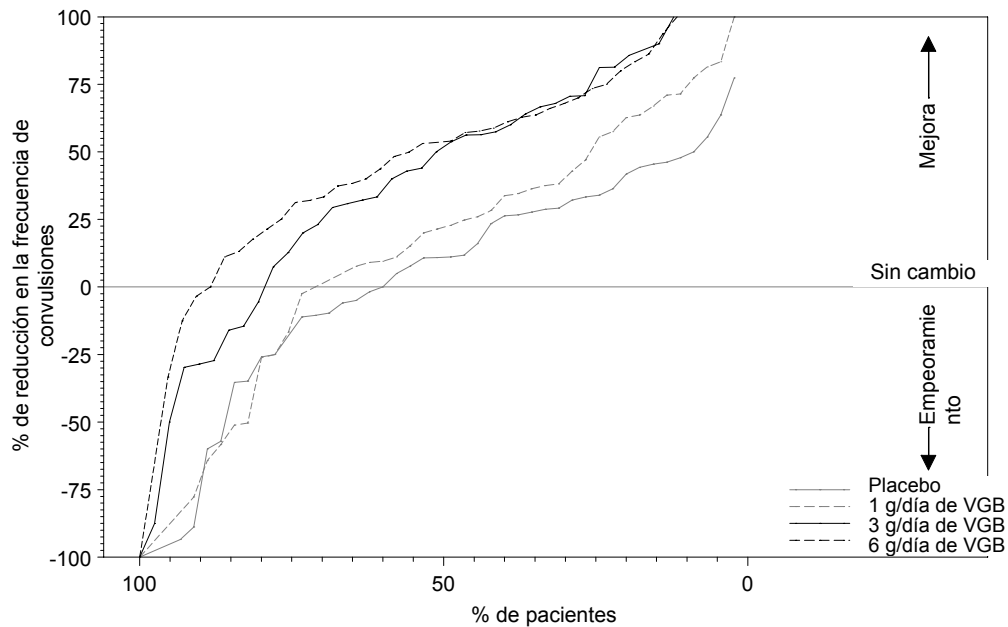
*P<0.05 comparado con placebo

+Incluido un paciente con convulsiones parciales simples solamente con generalización secundaria

La Figura 1 presenta el porcentaje de pacientes (eje de X) con una reducción porcentual de la frecuencia de convulsiones (tasa de pacientes con respuesta) desde el inicio hasta la fase de mantenimiento al menos igual que la representada en el eje de Y. Un valor positivo en el eje de Y indica una mejora con respecto al inicio (o sea, una disminución de la frecuencia de convulsiones parciales complejas), mientras que un valor negativo indica un empeoramiento con respecto al inicio (o sea, un aumento en la frecuencia de convulsiones parciales complejas). Así, en una representación de este tipo, la curva de un tratamiento efectivo se desplaza a la izquierda de la curva del placebo. La proporción de pacientes que alcanzaron cualquier nivel en particular de reducción de la frecuencia de convulsiones parciales complejas fue consistentemente más alto para los grupos que recibieron SABRIL 3 y 6 g/día en comparación con el grupo que recibió placebo. Por ejemplo, el 51% de los

pacientes aleatorizados a recibir SABRIL 3 g/día y el 53% de los asignados a SABRIL 6 g/día experimentaron una reducción del 50% o más en la frecuencia de convulsiones, comparado con el 9% de los pacientes aleatorizados a placebo. Los pacientes con un aumento de la frecuencia de las convulsiones >100% están representados en el eje de Y como iguales o mayores a -100%.

Figura 1. Reducción porcentual con respecto al inicio en la frecuencia de convulsiones



Estudio 2

El estudio 2 (N=183 aleatorizados, 182 evaluados para eficacia) fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con grupo paralelo que consistió en un periodo inicial de 8 semanas y un periodo de tratamiento de 16 semanas. Durante las primeras 4 semanas posteriores a la aleatorización, la dosis de vigabatrina se aumentó paulatinamente comenzando con 1 g/día y se aumentó en 0.5 g/día de manera semanal hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 3 g/día.

Tabla 5. Mediana de la frecuencia mensual de convulsiones parciales complejas

	N	Inicio	Fin del estudio
Placebo	90	9.0	7.5
3 g/día de SABRIL	92	8.3	5.5*

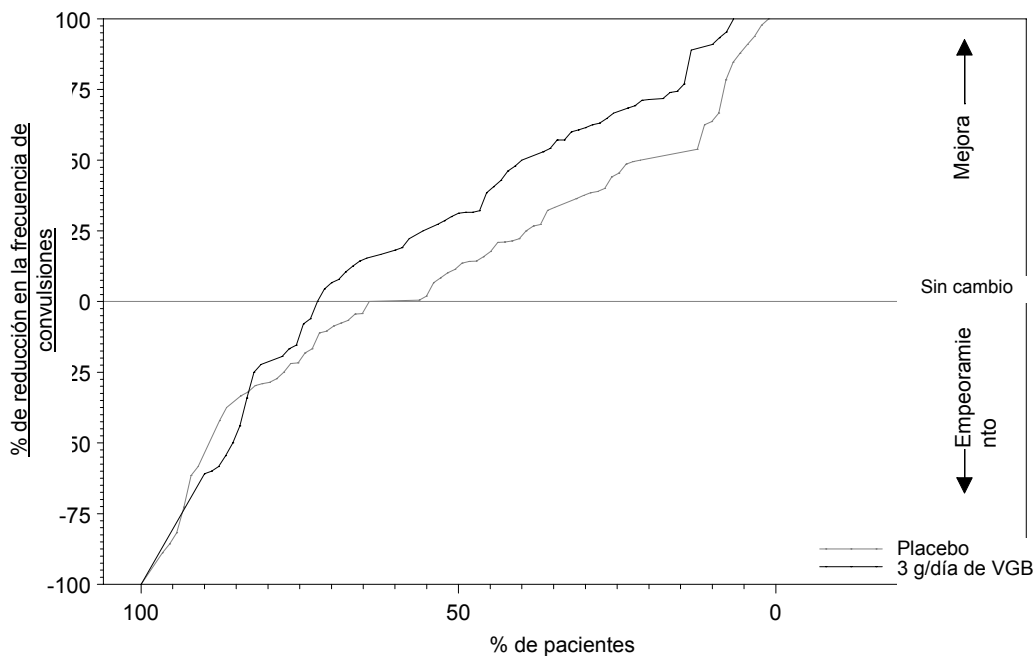
*P<0.05 comparado con placebo

En la Tabla 5 se muestran los resultados para la medida primaria de efectividad, la reducción de la frecuencia mensual media de convulsiones parciales complejas. La vigabatrina 3 g/día fue superior al placebo de manera

estadísticamente significativa en cuanto a la reducción de la frecuencia de las convulsiones.

La Figura 2 presenta el porcentaje de pacientes (eje de X) con una reducción porcentual de la frecuencia de convulsiones (tasa de pacientes con respuesta) entre el inicio y la fase de mantenimiento con al menos igual importancia que la representada en el eje de Y. Un valor positivo en el eje de Y indica una mejora con respecto al inicio (o sea, una disminución de la frecuencia de convulsiones parciales complejas), mientras que un valor negativo indica un empeoramiento con respecto al inicio (o sea, un aumento en la frecuencia de convulsiones complejas). Así, en una representación de este tipo, la curva de un tratamiento efectivo se desplaza a la izquierda de la curva del placebo. La proporción de pacientes que alcanzaron cualquier nivel en particular de reducción de la frecuencia de convulsiones parciales complejas fue consistentemente más alta para los grupos que recibieron SABRIL 3 g/día en comparación con el grupo que recibió placebo. Por ejemplo, 39% de los pacientes aleatorizados a SABRIL (3 g/día) experimentó una reducción del 50% o más de la frecuencia de convulsiones parciales complejas, en comparación con el 21% de los pacientes aleatorizados a placebo. Los pacientes con un aumento de la frecuencia de las convulsiones >100% están representados en el eje de Y como iguales o mayores a -100%.

Figura 2. Reducción porcentual con respecto al inicio en la frecuencia de convulsiones



Para ambos estudios, no hubo diferencia en la efectividad de la vigabatrina entre los pacientes masculinos y femeninos. Los análisis de edad y raza no fueron

posibles ya que casi todos los pacientes tenían entre 18 y 65 años y eran caucásicos.

15 REFERENCIAS

Ninguna

16 MODO DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

16.1 SABRIL Comprimido

Cada comprimido de SABRIL, con cubierta entérica, contiene 500 mg de vigabatrina y es de color blanco, con cubierta entérica, ovalado, biconvexo, ranurado en uno de los lados, y con la inscripción OV 111 grabada en el otro lado.

NDC 67386-111-01: Frascos de 100.

Almacenar a 20-25 °C (68-77 °F). Consulte temperatura ambiente controlada según la USP.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Ver la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (17.5)

Se debe informar a los pacientes acerca de la disponibilidad de una Guía del medicamento. Se debe indicar a los pacientes que lean la Guía del medicamento antes de comenzar el tratamiento con SABRIL y con cada reaprovisionamiento de la receta. Los médicos deben revisar la Guía del medicamento de SABRIL con cada paciente antes de comenzar el tratamiento. Se les debe indicar a los pacientes que tomen SABRIL exclusivamente como se les prescribió.

17.1 Pérdida de visión

Se les debe informar a los pacientes el riesgo de pérdida permanente de visión, particularmente de la visión periférica, debido a SABRIL, y la necesidad de controlar la visión [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Pérdida de visión (5.1)].

Es necesaria la monitorización de la visión, incluida la evaluación de los campos visuales y la agudeza visual, en los adultos al inicio (no más de 4 semanas desde el comienzo de SABRIL) y al menos cada 3 meses mientras se recibe el tratamiento, a menos que no sea posible después de varios intentos. En pacientes en quienes no sea posible hacer pruebas de la visión, el tratamiento podrá continuar de acuerdo con el criterio clínico, con un asesoramiento adecuado para el paciente y con documentación en el programa SHARE de la imposibilidad de evaluar la visión. Se les debe informar a los pacientes que, si la

visión no es normal al inicio o posteriormente, SABRIL deberá usarse solamente si los beneficios del tratamiento con SABRIL claramente superan los riesgos de una pérdida adicional de la visión.

Los pacientes deben entender que las pruebas de la visión pueden no ser sensibles y no detectar una pérdida de la visión antes de que sea grave. Los pacientes también deben entender que si se documenta una pérdida de la visión, dicha pérdida es irreversible.

Se les debe informar a los pacientes que si sospechan cambios en la visión, deben notificarlo de inmediato a su médico.

17.2 Pensamientos y conductas suicidas

Los pacientes, sus cuidadores y las familias deben estar informados de que los AED, incluido SABRIL, aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas y deben recibir asesoramiento respecto de la necesidad de estar alerta para detectar la aparición o el empeoramiento de signos y síntomas de depresión, todo cambio inusual en el estado de ánimo o la conducta, o la aparición de pensamientos o conductas suicidas o de ideas de autoagresión. Las conductas preocupantes se deben informar de inmediato a los proveedores de atención médica [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Conductas e ideas suicidas (5.5)].

17.3 Uso en el embarazo

Se debe instruir a las pacientes que notifiquen a su médico si quedan embarazadas o planean quedar embarazadas durante el tratamiento, y que notifiquen a su médico si están amamantando o planean hacerlo durante el tratamiento [ver USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS, Embarazo (8.1), y Madres lactantes (8.2)].

Se debe alentar a las pacientes a que se inscriban en el Registro de embarazos del NAAED si quedan embarazadas. Este registro está recabando información acerca de la seguridad de los fármacos antiepilépticos durante el embarazo. Para inscribirse, las pacientes pueden llamar al número gratuito 1-888-233-2334 [ver USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS, Embarazo (8.1)]. También puede encontrar información sobre el registro en el sitio web <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

17.4 Interrupción de la terapia con SABRIL

Se les debe decir a los pacientes que no interrumpan el tratamiento con SABRIL en forma abrupta. Como con todos los AED, la interrupción debe ser gradual. En estudios clínicos controlados realizados en adultos con CPS, la administración de vigabatrina se disminuyó gradualmente, reduciendo la dosis diaria en 1 g/día cada semana hasta la interrupción.

17.5 Guía del medicamento aprobada por la FDA

Fabricado por: Patheon
Cincinnati, OH 45237, EE. UU.

Para: Lundbeck Inc.
Deerfield, IL 60015, EE. UU.



® Marca registrada de Lundbeck Inc.
Emitido: Febrero de 2010

70020971