

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



solamente

### **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:

- Espasmos infantiles (Infantile Spasms, IS): 1 mes a 2 años de edad (1.1)**

### POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- Espasmos infantiles: Comenzar el tratamiento con 50 mg/kg/día dos veces al día, aumentando la dosis diaria total según las instrucciones hasta un máximo de 150 mg/kg/día (2.1).
- 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

Polvo para solución oral: 500 mg (3.1)

### CONTRAINDICACIONES

Ninguna (4)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- SABRIL causa pérdida permanente de visión (5.1)
- Se han informado cambios en las señales en la resonancia magnética (Magnetic Resonance Imaging, MRI) de algunos lactantes con 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 descritas en adultos (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](http://www.lundbeckinc.com) o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o [www.fda.gov/medwatch](http://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).

Publicado: 02/2010

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO

### ADVERTENCIA: PÉRDIDA DE VISIÓN

- INDICACIONES Y USO**
  - Espasmos infantiles (1 mes a 2 años de edad)
- POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**
  - Espasmos infantiles (1 mes a 2 años de edad)
  - Pacientes con deterioro de la función renal
  - Consideraciones generales de dosificación

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

3.1 Polvo para solución oral

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Pérdida de visión (consulte el RECUADRO DE ADVERTENCIA)
- Programa de distribución de SABRIL
- Alteraciones en la resonancia magnética (Magnetic Resonance Imaging, MRI)
- Neurotoxicidad
- 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
<b>6</b>	<b>REACCIONES ADVERSAS</b>
6.1	Reacciones adversas en ensayos clínicos
6.2	Experiencia poscomercialización
<b>7</b>	<b>INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS</b>
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
<b>8</b>	<b>USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS</b>
8.1	Embarazo
8.2	Madres lactantes
8.3	Uso pediátrico
8.4	Uso geriátrico
8.5	Deterioro de la función renal
<b>9</b>	<b>ABUSO Y DEPENDENCIA DE FÁRMACOS</b>
9.1	Clase de sustancia controlada
9.2	Abuso
9.3	Dependencia
<b>10</b>	<b>SOBREDOSIFICACIÓN</b>
10.1	Signos, síntomas y hallazgos de laboratorio de sobredosificación
10.2	Tratamiento o manejo de la sobredosificación
<b>11</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>
<b>12</b>	<b>FARMACOLOGÍA CLÍNICA</b>
12.1	Mecanismo de acción
12.2	Farmacodinámica
12.3	Farmacocinética
<b>13</b>	<b>TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA</b>
13.1	Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
<b>14</b>	<b>ESTUDIOS CLÍNICOS</b>
14.1	Espasmos infantiles
<b>15</b>	<b>REFERENCIAS</b>
<b>16</b>	<b>MODO DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO</b>
16.1	Paquete de SABRIL
<b>17</b>	<b>INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE</b>
17.1	Pérdida de visión
17.2	Alteraciones en la MRI
17.3	Pensamientos y conductas suicidas
17.4	Uso en el embarazo
17.5	Interrupción de la terapia con SABRIL
17.6	Guía del medicamento aprobada por la FDA

## **ADVERTENCIA: PÉRDIDA DE VISIÓN**

- SABRIL causa pérdida permanente de la visión en lactantes, niños y adultos. Debido a que la evaluación de la pérdida de visión es difícil en niños, la frecuencia y magnitud de la pérdida de visión en lactantes y niños no está bien caracterizada. Por este motivo, los datos descritos a continuación se basan principalmente en la experiencia en adultos.
- En adultos, 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 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.
- Es posible que la pérdida de visión pueda empeorar a pesar de interrumpir la administración de SABRIL.
- Debido al riesgo de pérdida de visión, SABRIL debe interrumpirse en los pacientes con espasmos infantiles que no muestren un beneficio clínico sustancial dentro de las 2 a 4 primeras semanas del 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.
- En lactantes y niños, la pérdida de visión puede no detectarse hasta que es grave. Sin embargo, se debe evaluar la visión dentro de lo posible al inicio (no más de 4 semanas después de comenzar a recibir SABRIL) y al menos cada 3 meses durante la terapia. Una vez que se detecta, la pérdida de visión debido a SABRIL no es reversible. También se deben realizar pruebas de la visión aproximadamente a los 3 a 6 meses de interrumpir el tratamiento con SABRIL.
- Es poco probable que los padres o los cuidadores reconozcan los síntomas de la pérdida de visión debido a SABRIL antes de que la misma sea grave. La pérdida de visión de gravedad más leve, aunque no sea reconocida por el cuidador, puede afectar adversamente la función.
- 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.
- No se puede excluir la posibilidad de que la pérdida de visión debido a SABRIL sea más común, más grave, o tenga consecuencias funcionales más graves en lactantes y niños que en adultos.

Debido al riesgo de pérdida permanente de visión, SABRIL está disponible solamente a través de un programa especial de distribución restringida llamado SHARE, al que se accede llamando al 1-888-45-SHARE. Solamente quienes recetan el fármaco y las farmacias registradas en SHARE podrán prescribir y distribuir SABRIL. Además, SABRIL puede dispensarse solamente a pacientes que estén inscritos y que cumplan todas las condiciones de SHARE [consulte ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Programa de distribución de SABRIL (5.2)].

## 1 INDICACIONES Y USO

### 1.1 Espasmos infantiles (1 mes a 2 años de edad)

SABRIL<sup>®</sup> está indicado como monoterapia para pacientes pediátricos con espasmos infantiles (infantile spasms, IS) para quienes los beneficios potenciales superen el riesgo potencial de pérdida de visión [consulte ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Pérdida de visión (5.1)].

## 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

### 2.1 Espasmos infantiles (1 mes a 2 años de edad)

Los médicos deben revisar y analizar la Guía del medicamento con el/los cuidador(es) antes de la preparación y administración de SABRIL. Los médicos deben confirmar que el/los cuidador(es) entienden cómo reconstituir SABRIL y administrar la dosis correcta a sus lactantes.

SABRIL debe administrarse dos veces al día por vía oral con o sin alimento. La dosificación inicial es 50 mg/kg/día, administrados en dos dosis divididas y se puede aumentar con incrementos de 25-50 mg/kg/día cada 3 días hasta un máximo de 150 mg/kg/día [consulte USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS, Uso pediátrico (8.3)].

Se debe vaciar el contenido completo de la cantidad adecuada de paquetes (500 mg/paquete) de polvo en un vaso vacío, y se lo debe disolver en 10 ml de agua fría o a temperatura ambiente por paquete, usando la jeringa para administración oral de 10 ml que se suministra con el medicamento. La concentración de la solución final es 50 mg/ml. La Tabla 1 a continuación describe cuántos paquetes y cuántos ml de agua se necesitarán para preparar cada dosis individual. Cada dosis individual se debe preparar inmediatamente antes de usar y se debe administrar fría o a temperatura ambiente.

**Tabla 1. Cantidad de paquetes y ml de agua usados para cada dosis individual**

Cada dosis individual (Preparada y administrada dos veces al día)	Cantidad de paquetes	Cantidad de ml de agua para disolver
0 a 500 mg	1 paquete	10 ml

501 a 1000 mg	2 paquetes	20 ml
1001 a 1500 mg	3 paquetes	30 ml

La Tabla 2 a continuación muestra el volumen que se debe administrar como dosis individuales en lactantes de diferentes pesos:

**Tabla 2. Tabla para dosificación en lactantes**

Peso (kg)	Dosis de inicio 50 mg/kg/día	Dosis máxima 150 mg/kg/día
3	1.5 ml dos veces al día	4.5 ml dos veces al día
4	2 ml dos veces al día	6 ml dos veces al día
5	2.5 ml dos veces al día	7.5 ml dos veces al día
6	3 ml dos veces al día	9 ml dos veces al día
7	3.5 ml dos veces al día	10.5 ml dos veces al día
8	4 ml dos veces al día	12 ml dos veces al día
9	4.5 ml dos veces al día	13.5 ml dos veces al día
10	5 ml dos veces al día	15 ml dos veces al día
11	5.5 ml dos veces al día	16.5 ml dos veces al día
12	6 ml dos veces al día	18 ml dos veces al día
13	6.5 ml dos veces al día	19.5 ml dos veces al día
14	7 ml dos veces al día	21 ml dos veces al día
15	7.5 ml dos veces al día	22.5 ml dos veces al día
16	8 ml dos veces al día	24 ml dos veces al día

## 2.2 Pacientes con deterioro de la función renal

SABRIL se elimina principalmente a través del riñón. No se dispone de información sobre cómo ajustar la dosis en pacientes pediátricos con deterioro de la función renal.

Los siguientes ajustes de dosis son pertinentes para el posible uso de esta forma farmacéutica en adultos con deterioro de la función renal:

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:

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

\*[×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**

La monitorización de las concentraciones plasmáticas de SABRIL para optimizar el tratamiento no resulta de utilidad. Si se toma la decisión de interrumpir SABRIL, la dosis se debe disminuir gradualmente. En un estudio clínico controlado realizado en pacientes con IS, la vigabatrina se disminuyó gradualmente reduciendo la dosis a una tasa de 25-50 mg/kg cada 3-4 días [consulte ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Interrupción de fármacos antiepilépticos (Antiepileptic Drugs (AED)) (5.6)].

## **3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

### **3.1 Polvo para solución oral**

Paquete 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 2 a 4 semanas 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 las 2 a 4 semanas, 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***

Dado que es difícil realizar pruebas de visión en lactantes y niños, es posible que la pérdida de visión recién se detecte cuando sea grave. Sin embargo, se debe realizar una 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 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. Esta evaluación debe incluir pruebas de agudeza visual y campo visual siempre que sea posible.

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. 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 los cuidadores 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.

El comienzo y la progresión de la pérdida de visión debido a SABRIL son impredecibles, y pueden ocurrir o empeorar precipitadamente. Una vez que se detecta, la pérdida de visión debido a SABRIL no es reversible.

## **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 de 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 cuidador.
- Educar a los cuidadores sobre los riesgos de SABRIL, incluido el riesgo de pérdida de visión [consulte el RECUADRO DE ADVERTENCIA: PÉRDIDA DE VISIÓN].
- Solicitar un examen de campo visual y retina con un profesional experimentado y revisar la evaluación visual antes de iniciar el tratamiento con SABRIL y cada 3 meses durante el tratamiento.
- Finalizar el tratamiento con SABRIL en pacientes que no experimenten una reducción significativa de las convulsiones.
- Asesorar a los cuidadores que no cumplan con los requisitos del programa.
- Finalizar el tratamiento con SABRIL en pacientes cuyos cuidadores 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 SABRIL 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. En un estudio epidemiológico retrospectivo en lactantes con IS (N=205), la prevalencia de estos cambios fue de 21.5% en pacientes tratados con SABRIL 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 convulsiones parciales complejas (CPS) refractarias. En una revisión en forma ciega de imágenes de MRI obtenidas en estudios clínicos prospectivos en pacientes con CPS refractarias 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.

### **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 vacuolización 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**

La siguiente información es pertinente para el posible uso de esta forma farmacéutica en adultos. 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 3 se muestra el riesgo absoluto y el riesgo relativo según la indicación para todos los AED evaluados.

**Tabla 3. 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 (Antiepileptic drugs, AED)**

Al igual que con todos los AED, la administración de SABRIL debe interrumpirse en forma gradual.

Se les debe decir a los cuidadores que no interrumpan el tratamiento con SABRIL en forma abrupta. En un estudio clínico controlado realizado en pacientes con IS, la vigabatrina se disminuyó gradualmente reduciendo la dosis a una tasa de 25-50 mg/kg cada 3-4 días [consulte POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, Consideraciones generales de dosificación (2.3), INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE, Interrupción de la terapia con SABRIL (17.5)].

## **5.7 Anemia**

En ensayos controlados en América del Norte realizados en adultos, el 5.7% de los pacientes (16/280) que recibieron SABRIL y el 1.6% de los pacientes (3/188) que recibieron placebo tuvieron eventos adversos de anemia y/o cumplieron con los criterios de cambios hematológicos posiblemente importantes a nivel clínico que implicaron 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 realizados en adultos demostraron que el 24% (54/222) de los pacientes tratados con SABRIL experimentó somnolencia en comparación 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**

Se ha demostrado que SABRIL produce síntomas de neuropatía periférica en adultos. El diseño de los estudios clínicos realizados en pacientes pediátricos no era adecuado para evaluar si esos síntomas se producen en la población pediátrica o no.

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**

Se ha demostrado que SABRIL produce aumento de peso en adultos. El diseño de los estudios clínicos realizados en pacientes pediátricos no era adecuado para evaluar si el aumento de peso se produce en la población pediátrica o no.

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**

Se ha demostrado que SABRIL produce edema en adultos. El diseño de los estudios clínicos realizados en pacientes pediátricos no era adecuado para evaluar si se produce edema en la población pediátrica o no.

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 en comparación 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.

***Eventos adversos 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. de 3139 pacientes adultos y 999 pacientes pediátricos tratados con SABRIL, los eventos adversos más comúnmente observados ( $\geq 5\%$ ) asociados 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 más comúnmente asociadas con la interrupción del tratamiento con SABRIL en  $\geq 1\%$  de los pacientes con IS fueron infección (1.5%), estado de mal epiléptico (1.2%), trastorno de coordinación del desarrollo (1.2%), distonía (1.2%), hipotonía (1.2%), hipertonía (1.2%), aumento de peso (1.2%) e insomnio (1.2%).

### **Reacciones adversas más comunes en los estudios clínicos controlados**

#### *Espasmos infantiles*

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo sobre IS con una fase de tratamiento doble ciego de 5 días (n=40), los eventos adversos informados en  $>5\%$  de los pacientes tratados con SABRIL y que fueron más frecuentes que en los pacientes tratados con placebo fueron somnolencia (SABRIL 45%, placebo 30%), bronquitis (SABRIL 30%, placebo 15%), infección en el oído (SABRIL 10%, placebo 5%), y otitis media aguda (SABRIL 10%, placebo 0).

En un estudio de respuesta a la dosis con dosis bajas de vigabatrina (18-36 mg/kg/día) comparadas con dosis altas (100-148 mg/kg/día), no se observó una correlación clara entre la dosis y la incidencia de los efectos adversos. Las reacciones adversas emergentes del tratamiento ( $\geq 5\%$  en cualquiera de los dos grupos de dosis) se resumen en la Tabla 4.

**Tabla 4. Eventos adversos emergentes del tratamiento que ocurrieron en  $\geq 5\%$  de los pacientes (Estudio 1A)**

<b>Sistema corporal</b> Evento	SABRIL Dosis baja [N = 114] %	SABRIL Dosis alta [N = 108] %
<b>Trastornos oculares (que no sean cambios en el campo visual o la agudeza)</b>		
Estrabismo	5	5
Conjuntivitis	5	2
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Vómitos	14	20
Estreñimiento	14	12
Diarrea	13	12
<b>Trastornos generales</b>		

**Tabla 4. Eventos adversos emergentes del tratamiento que ocurrieron en  $\geq 5\%$  de los pacientes (Estudio 1A)**

Fiebre	29	19
<b>Infecciones</b>		
Infección de las vías respiratorias superiores	51	46
Otitis media	44	30
Infección viral	20	19
Neumonía	13	11
Candidiasis	8	3
Infección en el oído	7	14
Gastroenteritis viral	6	5
Sinusitis	5	9
Infección de las vías urinarias	5	6
Influenza	5	3
Crup infeccioso	5	1
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>		
Disminución de apetito	9	7
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Sedación	19	17
Somnolencia	17	19
Status epilepticus (estado de mal epiléptico)	6	4
Letargo	5	7
Convulsiones	4	7
Hipotonía	4	6
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Irritabilidad	16	23
Insomnio	10	12
<b>Trastornos respiratorios</b>		
Congestión nasal	13	4
Tos	3	8
<b>Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo</b>		
Erupción	8	11

*Convulsiones parciales complejas refractarias en adultos*

Debido a que los estudios controlados en lactantes fueron de corta duración e incluyeron pocos pacientes, se presentan los eventos adversos de estudios clínicos realizados en adultos. En la Tabla 5 se enumeran las reacciones adversas emergentes del tratamiento que se produjeron en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con SABRIL y que se produjeron con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo en 2 estudios clínicos de adición del fármaco en EE. UU. sobre convulsiones parciales complejas refractarias en adultos.

**Tabla 5. Reacciones adversas emergentes del tratamiento que se produjeron en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con SABRIL y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo (Estudios 024 y 025)**

<b>Sistema corporal</b> Término preferido	SABRIL [N=222] %	Placebo [N=135] %
<b>Trastornos visuales</b>		
Visión borrosa	11	5
Diplopía	3	0
Trastornos oculares (que no sean cambios en el campo visual o la agudeza)	3	0
Astenopía	2	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea	10	7
Náuseas	9	8
Vómitos	7	6
Estreñimiento	6	3
Dolor abdominal superior	5	2
Dispepsia	4	3
Molestia estomacal	3	1
Hemorroides	2	0
<b>Trastornos generales</b>		
Fatiga	27	16
Astenia	5	2
Edema periférico	5	1
Fiebre	5	3
<b>Infecciones</b>		
Nasofaringitis	13	10
Infección de las vías respiratorias superiores	9	5
Influenza	5	4
Infección de las vías urinarias	4	0
<b>Lesión</b>		
Contusión	4	2
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>		
Retención de líquido	2	0
Aumento del apetito	2	0
Aumento de peso	8	3
<b>Trastornos musculoesqueléticos</b>		
Artralgia	8	3
Dolor de espalda	6	2
Dolor en extremidades	5	4
Mialgia	3	2
Edema articular	2	0
Espasmos musculares	2	1
Omalgia	2	1
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Somnolencia	22	13
Mareos	21	17
Nistagmo	15	9
Temblor	14	8
Deterioro de la memoria	10	3
Coordinación anormal	9	2
Trastorno de la atención	5	1
Trastorno sensorial	5	2
Hiporreflexia	5	1

**Tabla 5. Reacciones adversas emergentes del tratamiento que se produjeron en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con SABRIL y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo (Estudios 024 y 025)**

<b>Sistema corporal</b> Término preferido	SABRIL [N=222] %	Placebo [N=135] %
Parestesia	5	1
Letargo	4	2
Hipoestesia	3	2
Sedación	2	0
Status epilepticus (estado de mal epiléptico)	2	0
Disartria	2	1
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Irritabilidad	10	7
Depresión	7	3
Estado de confusión	6	1
Estado de ánimo depresivo	4	1
Ansiedad	4	3
Pensamientos anormales	3	0
Conducta anormal	3	1
Agresión	2	0
<b>Sistema reproductor</b>		
Dismenorrea	7	3
<b>Trastornos respiratorios y torácicos</b>		
Dolor faringolaríngeo	9	5
Disnea	2	0
Dolor de cabeza originado en los senos paranasales	4	1

## 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, mioclonos, neuritis óptica.

**Psiquiátricos:** 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  $C_{máx}$  media de clonazepam en un 30% y disminuye el  $t_{máx}$  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**

La siguiente información es pertinente para el posible uso de esta forma farmacéutica en adultos.

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 la 1/2 de la dosis máxima recomendada en seres humanos (maximum recommended human dose, MRHD) de 3 g/día según área de superficie corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) para adultos tratados con vigabatrina para convulsiones parciales complejas refractarias. 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 adultos calculada como  $\text{mg}/\text{m}^2$ . 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 efecto bajos (50 mg/kg) es de aproximadamente 1/5 de la MRHD en adultos calculada como mg/m<sup>2</sup>.

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 embarazo:** 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 las propias pacientes. También puede encontrar información sobre el registro en el sitio web <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

## 8.2 Madres lactantes

La siguiente información es pertinente para el posible uso de esta forma farmacéutica en adultos.

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

SABRIL está indicado como monoterapia para pacientes pediátricos con IS (1 mes a 2 años de edad) para quienes los beneficios potenciales superen el riesgo potencial de pérdida de visión permanente.

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. 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. Es posible que exista una relación dependiente de la dosis, ya que los niños con IS expuestos a una dosis más alta de vigabatrina ( $\geq 125$  mg/kg/día) tuvieron una prevalencia de 29.5%, mientras que los niños expuestos a dosis más bajas de vigabatrina tuvieron una prevalencia de 12.5%; sin embargo, esas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0.099$ ).

En el estudio precedente, en la experiencia poscomercialización y en los informes publicados en la literatura, estos cambios en general se resolvieron al interrumpir el tratamiento, aunque 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 [consulte ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Alteraciones en la resonancia magnética (Magnetic Resonance Imaging, MRI) (5.3) y Neurotoxicidad (5.4)].

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 refractarias. En una revisión en forma ciega de imágenes de MRI obtenidas en estudios clínicos prospectivos en pacientes con CPS refractarias 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.

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**

La siguiente información es pertinente para el posible uso de esta forma farmacéutica en adultos.

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**

No se dispone de información sobre cómo ajustar la dosis en pacientes pediátricos con deterioro de la función renal.

Los siguientes ajustes de dosis son pertinentes para el posible uso de esta forma farmacéutica en adultos con 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%.

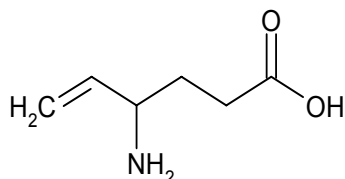
## 11 DESCRIPCIÓN

**Tabla 6. Descripción**

---

Nombre patentado:	SABRIL®
Nombre establecido:	Vigabatrina para solución oral
Forma farmacéutica:	Paquete
Vía de administración:	Oral
Clase farmacológica del fármaco:	Antiepiléptico
Nombre químico:	ácido (±) 4-amino-5-hexenoico
Fórmula estructural:	

---



SABRIL (vigabatrina) se presenta como un polvo granulado blanco para administración oral. Cada paquete contiene 500 mg de vigabatrina. Cada paquete contiene, además, el ingrediente inactivo povidona. 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<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> 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<sub>a</sub>) 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  $\gamma$ -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 a 2.0 g dos veces al día. 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 aproximadamente 2.5 horas en lactantes y aproximadamente 1 hora en niños después de una dosis única. 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, Espasmos Infantiles (2.1)].

#### *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 en adultos es de alrededor de 7.5 horas y es de alrededor de 5.7 horas en lactantes. Después de la administración de <sup>14</sup>C-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. Un análisis de farmacocinética poblacional de los datos de los pacientes también confirmó esas diferencias relacionadas con la edad.

#### *Pediátrica*

En lactantes y niños la depuración fue 2.4±0.8 y 5.7±2.5 l/h, respectivamente frente a 7 l/h en adultos.

#### *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 adultos y 7 pacientes japoneses adultos que recibieron 1, 2 y 4 g de vigabatrina indicó que el AUC, la C<sub>máx</sub>, 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*

No existe información disponible acerca de la farmacocinética de la vigabatrina en pacientes pediátricos con deterioro de la función renal.

En pacientes adultos con deterioro leve de la función renal (CLcr de >50-80 ml/min), el AUC promedio aumentó un 30% y la vida media terminal aumentó un 55% (8.1 h frente a 12.5 h) 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 terminal media aumentó 3.5 veces en pacientes con deterioro grave de la función renal (CLcr de >10-30 ml/min) en comparación con sujetos normales.

Si bien los ajustes de la dosis están justificados en pacientes pediátricos con deterioro de la función renal, no existen datos disponibles para guiar los ajustes de la dosis en esta población de pacientes. Se recomienda ajustar la posología en adultos con deterioro de la función renal [consulte 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<sub>máx</sub>, 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 inferiores a la dosis máxima recomendada en seres humanos (MRHD) para IS (150 mg/kg/día) y convulsiones parciales complejas refractarias en adultos (3 g/día) calculadas como mg/m<sup>2</sup>.

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 la 1/2 de la MRHD de 3 g/día (en mg/m<sup>2</sup>) para adultos tratados con vigabatrina por convulsiones parciales complejas refractarias.

## **14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

### **14.1 Espasmos infantiles**

La eficacia de SABRIL como monoterapia quedó demostrada para IS en dos estudios multicéntricos controlados. Ambos fueron similares en cuanto a las características de la enfermedad y tratamiento previo de los pacientes, e incluyeron lactantes con diagnóstico confirmado de IS.

## Estudio 1

El estudio 1 (N=221) fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, de dosis bajas y altas, con grupos paralelos y ocultación parcial (los cuidadores conocían la dosis real pero no sabían si el niño estaba clasificado como con dosis baja o alta; el encargado de leer los EEG no conocía la asignación pero los investigadores sí) para evaluar la seguridad y la eficacia de la vigabatrina en pacientes <2 años de edad con espasmos infantiles de comienzo reciente. Se estudiaron pacientes con etiologías sintomáticas y criptogénicas. El estudio tuvo dos fases. La primera fue una fase de 14 a 21 días con ocultación parcial en la que se asignó aleatoriamente a los pacientes a recibir vigabatrina en dosis baja (18-36 mg/kg/día) o alta (100-148 mg/kg/día). El fármaco del estudio fue titulado a lo largo de 7 días, seguido por una dosis constante de 7 días. Si los espasmos desaparecían el día 14 o antes, el paciente debía recibir otros 7 días de la dosis constante. La variable de análisis primaria de eficacia de este estudio fue la proporción de pacientes que no presentaron espasmos durante 7 días consecutivos, comenzando dentro del período de 14 días de tratamiento con vigabatrina. Los pacientes que no presentaron espasmos fueron definidos como los pacientes que no tuvieron episodios de espasmos (evaluados según la respuesta del cuidador a un cuestionario directo sobre la frecuencia de los espasmos) y que no presentaron indicios de espasmos o hipsarritmia durante 8 horas de registro de CCTV EEG (que incluyera al menos un ciclo de sueño-vigilia-sueño) realizado dentro de los 3 días posteriores al séptimo día sin espasmos e interpretado por un especialista en EEG que desconocía las dosis. Diecisiete pacientes del grupo que recibió la dosis alta no presentaron espasmos, comparados con 8 pacientes del grupo de dosis baja. Esa diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0.0375$ ). Los resultados primarios de eficacia se muestran en la Tabla 7.

**Tabla 7. Ausencia de espasmos según los criterios primarios (Estudio 1A)**

	Grupo de tratamiento con SABRIL	
	18-36 mg/kg/día [N=114] n (%)	100-148 mg/kg/día [N=107] n (%)
Pacientes que no presentaron espasmos	8 (7.0)	17 (15.9)

$p=0.0375$

Nota: Los criterios primarios fueron evaluados en función de la evaluación del cuidador y la confirmación por CCTV EEG dentro de los 3 días posteriores al séptimo día sin espasmos.

## Estudio 2

El estudio 2 (N=40) fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos que consistió en un período previo al tratamiento (basal) de 2-3 días, seguido de una fase de tratamiento doble ciego de 5 días, durante la cual los pacientes fueron tratados con vigabatrina

(dosis inicial de 50 mg/kg/día con una titulación permitida de hasta 150 mg/kg/día) o placebo. La variable de análisis primaria de eficacia de este estudio fue el cambio porcentual medio en la frecuencia diaria de espasmos, evaluado durante una ventana de evaluación predefinida y consistente de 2 horas, donde se comparó el período basal con los 2 últimos días de la fase de tratamiento doble ciego de 5 días. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia media de espasmos usando la ventana de evaluación de 2 horas. Sin embargo, en un análisis post-hoc alternativo de la eficacia con una ventana de evaluación clínica de 24 horas se halló una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje total de reducciones de los espasmos entre el grupo tratado con vigabatrina (68.9%) y el que recibió placebo (17.0%) ( $p=0.030$ ).

## **15 REFERENCIAS**

Ninguna

## **16 MODO DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO**

### **16.1 Paquete de SABRIL**

Cada paquete de SABRIL contiene 500 mg de vigabatrina como polvo granulado de color blanco a blancuzco.

NDC 67386-211-65: Paquetes de 50.

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 (17.6)

Se debe informar a los cuidadores acerca de la disponibilidad de una Guía del medicamento. Se les debe indicar a los cuidadores 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 cuidador antes de comenzar el tratamiento. Se debe indicar a los cuidadores que administren SABRIL únicamente como está prescrito.

Los médicos deben confirmar que el/los cuidador(es) entienden cómo reconstituir SABRIL para solución oral y administrar la dosis correcta a sus lactantes.

### **17.1 Pérdida de visión**

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

Aunque las pruebas de visión en lactantes carecen de sensibilidad, se debe evaluar la visión en la medida de lo posible al inicio del tratamiento (no más de 4 semanas después de comenzar con SABRIL) y al menos cada 3 meses durante el tratamiento. Los cuidadores deben entender que las pruebas de la visión no son sensibles y pueden no detectar una pérdida de visión antes de que sea grave. Los cuidadores también deben entender que si se documenta pérdida de visión, esta es irreversible [consulte ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Pérdida de visión (5.1)].

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

### **17.2 Alteraciones en la MRI**

Se les debe informar a los cuidadores de la posibilidad de desarrollar cambios anormales de las señales en la MRI, cuya significancia clínica se desconoce.

### **17.3 Pensamientos y conductas suicidas**

La siguiente información es pertinente para el posible uso de esta forma farmacéutica en adultos.

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**

La siguiente información es pertinente para el posible uso de esta forma farmacéutica en adultos.

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 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/>.

### **17.5 Interrupción de la terapia con SABRIL**

Se les debe decir a los cuidadores que no interrumpan el tratamiento con SABRIL en forma abrupta. Como con todos los AED, la interrupción debe ser gradual. En un estudio clínico controlado realizado en pacientes con IS, la vigabatrina se disminuyó gradualmente reduciendo la dosis a una tasa diaria de 25-50 mg/kg cada 3-4 días.

### **17.6 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.  
Publicado: Febrero de 2010

30142-01