

DATOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Estos datos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar SABRIL® de modo seguro y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de SABRIL.

SABRIL® (vigabatrina) comprimidos de uso oral
SABRIL® (vigabatrina) polvo para solución oral
Aprobación inicial de EE. UU.: 2009

ADVERTENCIA: PÉRDIDA PERMANENTE DE LA VISIÓN
Consulte la información de prescripción completa para ver todo el recuadro de advertencia

- SABRIL puede causar disminución concéntrica bilateral, permanente del campo visual, incluso visión de túnel, lo que podría causar discapacidad. En algunos casos, SABRIL también puede disminuir la agudeza visual (5.1).
- El riesgo se incrementa al aumentar la dosis y la exposición acumulativa, pero no se conoce ninguna dosis o exposición a SABRIL que esté libre del riesgo de pérdida de visión (5.1).
- El riesgo de aparición y empeoramiento de pérdida de la visión continúa mientras se utilice SABRIL, y posiblemente después de interrumpirlo (5.1).
- Se recomienda hacer evaluaciones iniciales y periódicas de la visión de los pacientes tratados con SABRIL. Sin embargo, no siempre es posible que esta evaluación prevenga los daños visuales (5.1).
- SABRIL está disponible solamente a través de un programa restringido llamado programa Estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (risk evaluation and mitigation strategy, REMS) de SABRIL (5.2).

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Recuadro de advertencia	06/2016
Posología y administración (2)	06/2016
Advertencias y precauciones (5)	06/2016

INDICACIONES Y USO

SABRIL está indicado para tratar:

- Crisis epilépticas parciales complejas resistentes al tratamiento en pacientes ≥ 10 años de edad que no hayan respondido adecuadamente a varios tratamientos alternativos; SABRIL no está indicado como agente de primera línea (1.1).
- Espasmos infantiles: monoterapia en bebés de 1 mes a 2 años de edad, en quienes los posibles beneficios superan el riesgo potencial de pérdida de visión (1.2)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Crisis epilépticas parciales complejas resistentes al tratamiento

- Adultos (17 años de edad y mayores): comience a 1000 mg/día (500 mg dos veces al día); aumente la dosis total cada semana en incrementos de 500 mg/día, hasta alcanzar la dosis recomendada de 3000 mg/día (1500 mg dos veces al día) (2.2).
- Pacientes pediátricos (10 a 16 años de edad): comience a 500 mg/día (250 mg dos veces al día); aumente la dosis total cada semana en incrementos de 500 mg/día, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento recomendada de 2000 mg/día (1000 mg dos veces al día); calcule la dosis de los pacientes que pesen más de 60 kg conforme a las recomendaciones para pacientes adultos (2.2).

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: PÉRDIDA PERMANENTE DE LA VISIÓN

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Crisis epilépticas parciales complejas (CPS) resistentes al tratamiento
- 1.2 Espasmos infantiles (IS)

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Instrucciones importantes de dosificación y administración
- 2.2 Crisis epilépticas parciales complejas resistentes al tratamiento
- 2.3 Espasmos infantiles
- 2.4 Pacientes con insuficiencia renal
- 2.5 Instrucciones de preparación y administración de SABRIL en polvo para solución oral

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Pérdida permanente de la visión

Espasmos infantiles

- Comience a una dosis diaria de 50 mg/kg (25 mg/kg dos veces al día); aumente la dosis total diaria cada 3 días, en incrementos de 25 mg/kg/día hasta 50 mg/kg/día, hasta una dosis diaria máxima de 150 mg/kg (75 mg/kg dos veces al día) (2.3).

Insuficiencia renal: se recomienda ajustar la dosis (2.4, 8.5, 8.6).

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Comprimido: 500 mg (3)
- Polvo para solución oral: 500 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Se han notificado cambios anormales de las señales de la resonancia magnética (magnetic resonance imaging, MRI) en algunos bebés con espasmos infantiles que recibían SABRIL (5.3).
- Comportamiento e ideas suicidas: Los fármacos antiepilépticos, incluido SABRIL, aumentan el riesgo de comportamiento e ideas suicidas (5.5)
- Retiro de los AED: Reduzca dosis en forma gradual para evitar convulsiones por interrupción del fármaco (5.6)
- Anemia: Monitorear para detectar síntomas de anemia (5.7)
- Somnolencia y cansancio: Aconsejar a los pacientes que no manejen ni operen maquinaria pesada hasta que tengan experiencia suficiente con SABRIL (5.8)

REACCIONES ADVERSAS

Crisis epilépticas parciales complejas resistentes al tratamiento

Las reacciones adversas más comunes en estudios controlados incluyen (incidencia de $\geq 5\%$ con respecto al placebo):

- Adultos: además de pérdida permanente de la visión, cansancio, somnolencia, nistagmo, temblores, visión borrosa, deterioro de la memoria, aumento de peso, artralgia, coordinación anormal y estado de confusión (6.1).
- Pacientes pediátricos (de 10 a 16 años de edad): aumento de peso, infección de las vías respiratorias superiores, temblores, cansancio, agresividad y diplopia (6.1).

Espasmos infantiles (incidencia de $>5\%$ y más en comparación con el placebo)

- Somnolencia, bronquitis, otitis y otitis media aguda (6.1).

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Lundbeck al 1-800-455-1141 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Disminución de las concentraciones plasmáticas de fenitoína: se podría necesitar un ajuste de la dosis (7.1)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo: según datos obtenidos en animales, puede causar daño fetal (8.1).
- Madres lactantes: SABRIL se elimina en la leche humana (8.3) (8.6).

Consulte la sección 17 para conocer la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN DEL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 06/2016

5.2	Programa REMS de SABRIL
5.3	Alteraciones de la resonancia magnética (MRI) de bebés
5.4	Neurotoxicidad
5.5	Comportamiento e ideas suicidas
5.6	Interrupción de fármacos antiepilépticos (AED)
5.7	Anemia
5.8	Somnolencia y cansancio
5.9	Neuropatía periférica
5.10	Aumento de peso
5.11	Edema
6	REACCIONES ADVERSAS
6.1	Experiencia en ensayos clínicos
6.2	Experiencia posterior a la comercialización
7	INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
7.1	Fármacos antiepilépticos
7.2	Anticonceptivos orales

7.3 Interacciones entre el fármaco y los análisis de laboratorio

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.3 Madres lactantes
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia renal

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DE FÁRMACOS

- 9.1 Sustancia controlada
- 9.2 Abuso
- 9.3 Dependencia

10 SOBREDOSIS

- 10.1 Signos, síntomas y datos de laboratorio de sobredosis
- 10.2 Tratamiento de sobredosis

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Crisis epilépticas parciales complejas
- 14.2 Espasmos infantiles

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- 16.1 Presentación
- 16.2 Almacenamiento y manipulación

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN DEL PACIENTE

* No se incluyen las secciones ni las subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

ADVERTENCIA: PÉRDIDA PERMANENTE DE LA VISIÓN

- **SABRIL puede causar disminución concéntrica bilateral, permanente del campo visual, incluso visión de túnel, lo que podría causar discapacidad. En algunos casos, SABRIL también puede dañar la retina central y disminuir la agudeza visual [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].**
- **El comienzo de la pérdida de la visión debido a SABRIL es impredecible y puede ocurrir semanas después de iniciar el tratamiento o antes, o en cualquier momento después de iniciar el tratamiento, incluso después de meses o años.**
- **Es poco probable que los pacientes o sus cuidadores reconozcan los síntomas de pérdida de la visión ocasionada por SABRIL antes de que esta sea grave. La pérdida de la visión de intensidad más leve, aunque a menudo el paciente o el cuidador no la reconoce, aún puede afectar de manera adversa la función.**
- **El riesgo de pérdida de la visión aumenta con el aumento de la dosis y la exposición acumulada, pero no hay una dosis o exposición exenta del riesgo de pérdida de la visión.**
- **Se recomienda realizar una evaluación de la visión al inicio (no más de 4 semanas después de comenzar a recibir SABRIL), al menos cada 3 meses durante el tratamiento, y alrededor de 3 a 6 meses después de interrumpir el tratamiento.**
- **Una vez que se detecta, la pérdida de la visión debido a SABRIL es irreversible. Se prevé que, incluso con un monitoreo frecuente, algunos pacientes sufrirán una pérdida grave de la visión.**
- **Si se registra que hay pérdida de visión, considere suspender el fármaco y hacer un balance de beneficios y riesgos.**
- **El riesgo de pérdida de visión nueva o agravada persiste mientras se use SABRIL. Es posible que la pérdida de la visión pueda empeorar a pesar de la interrupción de la administración de SABRIL.**
- **Debido al riesgo de pérdida de la visión, SABRIL debe interrumpirse en pacientes con crisis epilépticas parciales complejas resistentes al tratamiento que no tengan un beneficio clínico sustancial en un lapso de 3 meses del inicio del tratamiento y de 2 a 4 semanas del inicio del tratamiento en el caso de pacientes con espasmos infantiles o antes si el fracaso del tratamiento es evidente. Debe reevaluarse periódicamente la respuesta del paciente a SABRIL y la necesidad de continuar con el tratamiento de SABRIL.**
- **SABRIL no debe utilizarse en pacientes con otros tipos de pérdida irreversible de la visión, o con alto riesgo de sufrirla, a menos que los beneficios del tratamiento claramente superen los riesgos.**
- **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.**
- **Use la dosis más baja y la exposición más corta a SABRIL de acuerdo con los objetivos clínicos [consulte Dosis y administración (2.1)].**

Debido al riesgo de pérdida permanente de la visión, SABRIL solo está disponible a través de un programa restringido conforme a una Estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (REMS) conocida como el Programa REMS de SABRIL [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]. Más información disponible en www.SabrILREMS.com o 1-888-457-4273.

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Crisis epilépticas parciales complejas (CPS) resistentes al tratamiento

SABRIL está indicado como tratamiento complementario para pacientes adultos y pediátricos de 10 años en adelante con crisis epilépticas parciales complejas que no hayan respondido adecuadamente a varios tratamientos alternativos y para quienes los posibles beneficios superan los riesgos de pérdida de la visión [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]. SABRIL no está indicado como medicamentos de primera línea para las crisis epilépticas parciales complejas.

1.2 Espasmos infantiles (IS)

SABRIL está indicado como monoterapia para pacientes pediátricos con espasmos infantiles de 1 mes a 2 años de edad para quienes los posibles beneficios superan el riesgo de pérdida de la visión [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Instrucciones importantes de dosificación y administración

Dosis

Use la dosis más baja y la exposición más breve a SABRIL que concuerden con sus objetivos clínicos [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

La pauta posológica de SABRIL depende de la indicación, el grupo de edad, el peso y la forma farmacéutica (comprimidos o polvo para solución oral) [consulte Dosis y administración (2.2, 2.3)]. En pacientes con insuficiencia renal, es necesario ajustar la dosis [consulte Posología y administración (2.4)].

Las formulaciones de SABRIL en comprimidos y en polvo para solución oral son bioequivalentes. Se pueden usar comprimidos o polvo para tratar crisis epilépticas parciales complejas (complex partial seizures, CPS). El polvo para solución oral se debe usar para IS; los comprimidos no se deben usar para IS porque es muy difícil administrárselos a bebés y niños pequeños.

El monitoreo de las concentraciones plasmáticas de SABRIL para optimizar la terapia no es útil.

Administración

SABRIL se administra por vía oral, con o sin alimentos.

SABRIL en polvo para solución oral se debe mezclar con agua antes de la administración [*consulte Dosis y administración (2.5)*].

Si se toma la decisión de interrumpir SABRIL, la dosis se debe reducir gradualmente [*consulte Dosis y administración (2.2, 2.3)* y *Advertencias y precauciones (5.6)*].

2.2 Crisis epilépticas parciales complejas resistentes al tratamiento

Adultos (pacientes de 17 años de edad y mayores)

El tratamiento se debe iniciar con 1000 mg/día (500 mg dos veces al día). La dosis total diaria puede aumentarse administrando 500 mg en intervalos semanales, dependiendo de la respuesta. La dosis recomendada de SABRIL en adultos es de 3000 mg/día (1500 mg dos veces al día). No se ha demostrado que una dosis de 6000 mg/día brinde un beneficio adicional en comparación con la dosis de 3000 mg/día, y si se relaciona con una mayor incidencia de eventos adversos.

En estudios clínicos controlados de adultos con crisis epilépticas parciales complejas, la administración de SABRIL se ajustó al reducir la dosis diaria en 1000 mg/día cada semana hasta su interrupción [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

Pacientes pediátricos (de 10 a 16 años de edad)

El tratamiento se basa en el peso corporal como se muestra en la Tabla 1. El tratamiento se debe iniciar a una dosis diaria total de 500 mg/día (250 mg dos veces al día), y se puede aumentar semanalmente en incrementos de 500 mg/día hasta alcanzar una dosis de mantenimiento total de 2000 mg/día (1000 mg dos veces al día). A los pacientes que pesen más de 60 kg, se les deben administrar dosis de acuerdo con las recomendaciones para adultos.

Tabla 1. Recomendaciones de dosis pediátricas para CPS

Peso corporal [kg]	Dosis total* Dosis inicial [mg/día]	Dosis total* Dosis de mantenimiento [†] [mg/día]
25 a 60 ^{††}	500	2000

*Administrada en dos dosis divididas.

[†]La dosis de mantenimiento se basa en la dosis equivalente para adultos de 3000 mg/día

^{††}A los pacientes que pesen más de 60 kg, se les deben administrar dosis de acuerdo con las recomendaciones para adultos

En los pacientes con convulsiones parciales complejas refractarias, el tratamiento con SABRIL deberá suspenderse si no se observan beneficios clínicos considerables dentro de los primeros 3 meses de tratamiento. Si en la opinión clínica del médico que realiza la prescripción existen evidencias obvias de fracaso del tratamiento antes de 3 meses, el tratamiento deberá suspenderse en ese momento [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

En un estudio controlado de pacientes pediátricos con crisis epilépticas parciales complejas, la administración de SABRIL se ajustó al reducir un tercio de la dosis diaria cada semana durante tres semanas [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

2.3 Espasmos infantiles

La dosis inicial diaria es de 50 mg/kg/día, administrados en dos dosis divididas (25 mg/kg dos veces al día); la dosis posterior se puede aumentar en incrementos de 25 a 50 mg/kg/día cada 3 días hasta alcanzar un máximo de 150 mg/kg/día administrados en 2 dosis divididas (75 mg/kg dos veces al día) [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.4)*].

La Tabla 2 muestra el volumen de la solución de 50 mg/ml que se debe administrar como dosis individual a bebés de diferentes pesos:

Tabla 2. Tabla de dosis para bebés

Peso [kg]	Dosis inicial 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

En los pacientes con espasmos infantiles, el tratamiento con SABRIL deberá suspenderse si no se observan beneficios clínicos considerables en el lapso de 2 a 4 semanas. Si en la opinión clínica del médico que realiza la prescripción existen evidencias obvias de fracaso del tratamiento antes de 2 a 4 semanas, el tratamiento deberá suspenderse en ese momento [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

En un estudio clínico controlado de pacientes con espasmos infantiles, la administración de SABRIL se ajustó al reducir la dosis diaria a una tasa de 25 mg/kg a 50 mg/kg cada 3 a 4 días [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

2.4 Pacientes con insuficiencia renal

SABRIL se elimina principalmente a través del riñón.

Bebés

No se dispone de información sobre cómo ajustar la dosis en bebés con insuficiencia renal.

Pacientes adultos y pediátricos de 10 años y mayores

- Insuficiencia renal leve (CLcr de >50 a 80 ml/min): la dosis se debe reducir 25 %.
- Insuficiencia renal moderada (CLcr de >30 a 50 ml/min): la dosis se debe reducir 50 %.
- Insuficiencia renal grave (CLcr de >10 a 30 ml/min): la dosis se debe reducir 75 %.

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

- Pacientes de 10 a <12 años de edad: $CLcr (ml/min/1.73 m^2) = (K \times Ht) / Scr$

estatura (height, Ht) en cm; creatinina sérica (serum creatinine, Scr) en mg/dl

K (constante de proporcionalidad): Niña (<12 años): K=0.55;

Niño (<12 años): K=0.70

- Pacientes adultos y pediátricos de 12 años y mayores: $CLcr (ml/min) = [140 - edad (años)] \times peso (kg) / [72 \times creatinina sérica (mg/dl)] (\times 0.85 \text{ para pacientes de sexo femenino})$

No se ha estudiado de forma adecuada el efecto de la diálisis en la depuración de SABRIL [*consulte Farmacología clínica (12.3)*] y *Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

2.5 Instrucciones de preparación y administración de SABRIL en polvo para solución oral

Si usan SABRIL en polvo para solución oral, los médicos deberán revisar y comentar con el paciente o sus cuidadores la Guía del medicamento e instrucciones de mezclado y administración de SABRIL. Los médicos deberán confirmar que los pacientes o sus cuidadores entiendan cómo mezclar SABRIL en polvo con agua y administrar la dosis diaria correcta.

Vacíe el contenido completo de cada paquete de 500 mg en una taza limpia y disuélvalo en 10 ml de agua fría o a temperatura ambiente. Administre la solución resultante usando la jeringa oral de 10 ml que se suministra con el medicamento. La concentración de la solución final es de 50 mg/ml.

En la Tabla 3 a continuación, se indica cuántos paquetes y cuántos mililitros (ml) de agua serán necesarios para preparar cada dosis individual. La concentración después de la reconstitución es de 50 mg/ml.

Tabla 3. Número de paquetes de SABRIL y mililitros de agua necesarios para cada dosis individual

Dosis individual [mg] [administrada dos veces al día]	Número total de paquetes de SABRIL	Mililitros totales de agua necesarios para la disolución
0 a 500	1 paquete	10 ml
501 a 1000	2 paquetes	20 ml
1001 a 1500	3 paquetes	30 ml

Deseche la solución resultante si no es transparente (o libre de partículas) e incolora. Cada dosis individual se debe preparar y usar de inmediato. Deseche toda fracción de la solución sin usar después de administrar la dosis correcta.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimido: 500 mg: blanco, ovalado, recubierto, biconvexo, ranurado en uno de los lados y grabado con OV 111 en el otro.

Polvo para solución oral: Paquetes de 500 mg de polvo granulado de color blanco a blancuzco.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Pérdida permanente de la visión

SABRIL puede causar pérdida permanente de la visión. Debido a este riesgo y a que cuando es eficaz, SABRIL proporciona una mejora observable de los síntomas, se debe evaluar periódicamente la respuesta del paciente y la necesidad continua de tratamiento.

Según estudios en adultos, 30 % o más de los pacientes pueden ser afectados por constricciones bilaterales concéntricas del campo visual cuya gravedad fluctúa de leve a intensa. Los casos graves pueden caracterizarse por visión de túnel a menos de 10 grados del punto de fijación visual, lo que puede causar discapacidad. En algunos casos, SABRIL también puede dañar la retina central y disminuir la agudeza visual. Es poco probable que los pacientes o sus cuidadores detecten los síntomas de la pérdida de visión causada por SABRIL antes de que esta sea grave. Las pérdidas de visión de gravedad leve, aunque suelen pasar inadvertidas para el paciente o su cuidador, también pueden afectar negativamente esta función.

Puesto que evaluar la visión puede ser difícil en los lactantes y niños, la frecuencia y magnitud de las pérdidas de visión están mal caracterizadas en estos pacientes. Por tal motivo, la comprensión de este riesgo se basa principalmente en la experiencia de los adultos. No es posible excluir la posibilidad de que la pérdida de visión causada por SABRIL sea más frecuente, más grave o tenga consecuencias funcionales más serias en los lactantes y menores de edad que en los adultos.

El inicio de la pérdida de visión causada por SABRIL es impredecible y puede ocurrir en cuestión de semanas después de iniciar el tratamiento e incluso antes, o en cualquier momento después de iniciar el tratamiento, incluso después de meses o años.

El riesgo de pérdida de visión se incrementa al aumentar la dosis y la exposición acumulativa, pero no se conoce ninguna dosis o exposición que esté libre del riesgo de pérdida de visión.

En pacientes con crisis epilépticas parciales complejas resistentes al tratamiento, SABRIL debe interrumpirse si no se observa un beneficio clínico sustancial en un lapso de 3 meses del inicio del tratamiento. Si, según el criterio clínico de la persona que receta, hay evidencia obvia del fracaso del tratamiento antes de los 3 meses, el tratamiento de SABRIL deberá interrumpirse en ese momento. [consulte Dosis y administración (2.2) y Advertencias y precauciones (5.6)].

En pacientes con espasmos infantiles, SABRIL debe interrumpirse si no se observa un beneficio clínico sustancial en un lapso de 2 a 4 semanas. Si, según el criterio clínico de la persona que receta, hay evidencia obvia del fracaso del tratamiento antes de 2 a 4 semanas, deberá interrumpirse el tratamiento en ese momento [consulte Dosis y administración (2.3) y Advertencias y precauciones (5.6)].

SABRIL no se debe usar en pacientes con otros tipos de pérdida de visión irreversible o alto riesgo de esta, a menos que los beneficios del tratamiento superen claramente los riesgos. La interacción de otros tipos de daños visuales irreversibles con los daños visuales causados por SABRIL no se ha caracterizado debidamente, pero es probable que sea adversa.

SABRIL no se debe usar con otros fármacos asociados con efectos oftálmicos adversos serios, como retinopatía o glaucoma, a menos que los beneficios superen claramente los riesgos.

Monitoreo de la visión

Se recomienda que un oftalmólogo con experiencia en la interpretación del campo visual y capaz de realizar una oftalmoscopia indirecta de la retina dilata e inspecciona su visión [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]. Dado que es difícil realizar pruebas oftalmológicas en bebés, es probable que la pérdida de la visión no se detecte hasta que sea grave. En el caso de los pacientes que reciban SABRIL, se recomienda realizar una evaluación oftalmológica al inicio (no más de 4 semanas después de comenzar a recibir SABRIL), y al menos cada 3 meses durante el tratamiento y alrededor de 3 a 6 meses después de la interrupción del tratamiento. El método de diagnóstico se deberá individualizar para el paciente y la situación clínica.

En el caso de adultos y pacientes pediátricos capaces de cooperar, se recomienda la perimetría, de preferencia mediante una prueba de campo visual con umbral automatizado. Las pruebas adicionales también pueden incluir electrofisiología (por ejemplo, electroretinografía [ERG], estudios de diagnóstico por imágenes de la retina (por ejemplo, tomografía de coherencia óptica [OCT]), y/u otros métodos apropiados para el paciente. En los pacientes que no es posible evaluar, el tratamiento podrá continuar de acuerdo con el criterio clínico, con orientación apropiada del paciente. Debido a la variabilidad, los resultados del monitoreo oftalmológico deben interpretarse con precaución, y se recomienda repetir la evaluación si los resultados son anormales o no se pueden interpretar. Se recomienda repetir la evaluación en las primeras semanas del tratamiento para establecer si, y hasta qué grado, se pueden obtener resultados reproducibles, y guiar la selección de un monitoreo continuo apropiado para el paciente.

El comienzo y la evolución de la pérdida de la visión provocada por SABRIL son impredecibles, y pueden ocurrir o empeorar precipitadamente entre las evaluaciones. Una vez que se detecta, es irreversible. Se prevé que, incluso con un monitoreo frecuente, algunos pacientes que reciban SABRIL sufrirán una pérdida grave de la visión. Considere la interrupción del tratamiento, equilibrando los beneficios y riesgos, si se registra pérdida de la visión. Es posible que la pérdida de visión se agrave pese a la suspensión del tratamiento con SABRIL.

5.2 Programa REMS de SABRIL

SABRIL solo está disponible a través de un programa de distribución restringido llamado programa REMS de SABRIL, debido al riesgo de pérdida permanente de la visión.

Entre los componentes más destacados de los requisitos del programa REMS de SABRIL, se incluyen los siguientes:

- Los médicos que realizan la prescripción deben certificarse inscribiéndose en el programa, aceptar orientar a los pacientes sobre el riesgo de pérdida de la visión y la necesidad de vigilancia periódica de esta, e informar a Lundbeck todo evento posiblemente indicativo de pérdida de visión.
- Los pacientes se deben inscribir en el programa.
- Las farmacias debe ser certificadas y entregar SABRIL solamente a los pacientes autorizados para recibirlo.

Encontrará más información en www.SabriIREMS.com o llamando al teléfono 1-888-457-4273.

5.3 Alteraciones de la resonancia magnética (MRI) de bebés

En algunos bebés tratados con vigabatrina para espasmos infantiles se han observado cambios anormales de las señales de 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 de bebés con IS (N = 205), la prevalencia de estos cambios fue de 22 % en pacientes tratados con vigabatrina en comparación con 4 % de pacientes tratados con otros tratamientos.

En el citado estudio, en la experiencia posterior a la comercialización y en los reportes de las referencias bibliográficas publicadas, estos cambios se resolvieron generalmente al interrumpir el tratamiento. En unos cuantos pacientes, la lesión se resolvió a pesar del uso continuo. Se ha notificado que algunos bebés presentaron alteraciones motoras coincidentes, pero no se estableció una relación causal y no se ha estudiado adecuadamente la posibilidad de que ocurran secuelas clínicas a largo plazo.

Se observó neurotoxicidad (histopatología cerebral y alteraciones neuroconductuales) en ratas expuestas a la vigabatrina durante la gestación avanzada y los períodos neonatales y juveniles de desarrollo, y se observaron cambios histopatológicos en el cerebro en perros expuestos a vigabatrina durante el periodo juvenil de desarrollo. Se desconoce la relación entre estos hallazgos y los datos anormales de la MRI en bebés tratados con vigabatrina por espasmos infantiles [*consulte Advertencias y precauciones (5.4) y Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

El patrón específico de cambios en la señal observado en pacientes con IS no se observó en pacientes pediátricos mayores ni en adultos tratados con vigabatrina por CPS resistentes al tratamiento. En una revisión ciega de imágenes de MRI obtenidas en ensayos

clínicos prospectivos de pacientes con CPS resistentes al tratamiento 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 de la 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 de la MRI, ya que no hay evidencia de que la vigabatrina provoque cambios en la MRI en esta población.

5.4 Neurotoxicidad

Se ha observado vacuolación, caracterizada por acumulación de líquidos y separación de las capas externas de mielina, en las vías cerebrales de sustancia blanca de ratas adultas y jóvenes, y de ratones, perros y posiblemente monos adultos, después de la administración de vigabatrina. Esta lesión, conocida como edema intramielínico (intramyelinic edema, IME), se observó en animales que recibían dosis dentro del intervalo terapéutico de seres humanos. No se estableció una dosis sin efectos en roedores ni perros. En ratas y perros, la vacuolación fue reversible después de la interrupción del tratamiento de 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 vacuolación. La vacuolación en animales adultos se relacionó con alteraciones de la MRI y cambios en los potenciales provocados (EP) visuales y somatosensoriales.

La administración de vigabatrina en ratas durante los períodos neonatales y juveniles de desarrollo produjo cambios vacuolares en la sustancia gris del cerebro (incluyendo el tálamo, el cerebro medio, los núcleos profundos del cerebelo, la sustancia negra, el hipocampo y el prosencéfalo) que se consideraron distintos al IME observado en animales adultos tratados con vigabatrina. La disminución de la mielinización y la evidencia de lesión de los oligodendrocitos fueron hallazgos adicionales en el cerebro de ratas tratadas con vigabatrina. Se observó un aumento de la apoptosis en algunas regiones cerebrales después de la exposición a vigabatrina durante el período posnatal temprano. También se observaron alteraciones neuroconductuales (convulsiones, alteración neuromotriz, dificultades de aprendizaje) después de administrar el tratamiento de vigabatrina a ratas jóvenes. La administración de vigabatrina a perros jóvenes produjo cambios vacuolares en la sustancia gris del cerebro (incluidos el núcleo septal, el hipocampo, el hipotálamo, el tálamo, el cerebelo y el globus pallidus). No se evaluaron los efectos de la vigabatrina en el comportamiento neural en los perros jóvenes. Estos efectos observados en las crías ocurrieron en dosis menores a las que provocan neurotoxicidad en animales adultos y se asociaron con concentraciones plasmáticas de vigabatrina considerablemente inferiores a las que se alcanzaron clínicamente en bebés y niños [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.4)*].

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 a 7 posteriores al nacimiento.

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

En algunos bebés tratados con vigabatrina por IS, se han observado cambios anormales de las señales de 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 de pacientes adultos con epilepsia no demostraron alteraciones bien definidas [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*].

5.5 Comportamiento e ideas suicidas

Los fármacos antiepilépticos (antiepileptic drug, AED), incluido SABRIL, aumentan el riesgo de comportamiento o ideas suicidas en pacientes que toman estos fármacos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con un AED para cualquier indicación deben monitorearse para detectar la aparición o empeoramiento de depresión, comportamiento o ideas suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o comportamiento.

En análisis combinados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y tratamiento complementario) de 11 AED diferentes, se demostró que los pacientes aleatorizados para recibir uno de los AED tenían aproximadamente el doble de riesgo (Riesgo relativo ajustado 1.8, intervalo de confianza [IC] de 95 %: 1.2, 2.7) de tener comportamiento o ideas suicidas que los pacientes aleatorizados para recibir placebo. En estos estudios, que tuvieron una mediana de duración del tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de comportamiento o ideas suicidas entre 27,863 pacientes tratados con AED fue de 0.43 %, en comparación con 0.24 % entre 16,029 pacientes tratados con placebo, lo que representó un aumento de aproximadamente un caso de comportamiento o ideas suicidas por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios de pacientes tratados con fármacos en los estudios 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 comportamiento o ideas suicidas con AED se observó ya desde la primera semana después de iniciar el tratamiento farmacológico de los AED y persistió durante el tratamiento evaluado. Dado que la mayoría de los estudios incluidos en el análisis no duraron más de 24 semanas, no pudo evaluarse el riesgo de comportamiento o ideas suicidas después de 24 semanas.

En general, el riesgo de comportamiento o ideas suicidas 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 intervalo de indicaciones sugiere que el riesgo es aplicable para todos los AED utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió considerablemente según la edad (5-100 años) en los ensayos clínicos analizados. En la Tabla 4, se muestra el riesgo absoluto y el riesgo relativo conforme a la indicación de todos los AED evaluados.

Tabla 4. Riesgo según la indicación de los fármacos antiepilépticos en el análisis combinado

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

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

Todo aquel que considere recetar SABRIL o algún otro AED debe sopesar el riesgo de comportamiento o ideas 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 con un aumento del riesgo de comportamiento o ideas suicidas. Si surgen ideas y comportamientos 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 comportamiento e ideas suicidas y deben recibir asesoría respecto de la necesidad de estar alerta para detectar la aparición o el empeoramiento de signos y síntomas de depresión, cualquier cambio inusual del estado de ánimo o comportamiento, o la aparición de comportamiento o ideas suicidas o de ideas de autoagresión. Las conductas preocupantes deben ser informadas de inmediato a los proveedores de atención médica.

5.6 Interrupción de fármacos antiepilépticos (AED)

Al igual que con todos los AED, la administración de SABRIL debe interrumpirse de forma gradual. No obstante, si el retiro es necesario debido a un evento adverso serio, se puede considerar la suspensión rápida. Se les debe decir a los pacientes y a los cuidadores que no interrumpan el tratamiento de SABRIL abruptamente.

En estudios clínicos controlados de adultos con crisis epilépticas parciales complejas, la administración de SABRIL se ajustó al reducir la dosis diaria de 1000 mg/día cada semana hasta la interrupción.

En un estudio controlado de pacientes pediátricos con crisis epilépticas parciales complejas, la administración de SABRIL se ajustó al reducir la dosis diaria un tercio cada semana durante tres semanas.

En un estudio clínico controlado de pacientes con espasmos infantiles, la administración de SABRIL se ajustó al reducir la dosis diaria a una tasa de 25 a 50 mg/kg cada 3 a 4 días.

5.7 Anemia

En estudios controlados en Norteamérica realizados en adultos, 6 % de los pacientes (16/280) que recibieron SABRIL y 2 % (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 eritrocitos (red blood cell, RBC). En los ensayos clínicos de EE. UU., hubo disminuciones medias de la hemoglobina de aproximadamente 3 y 0 % en pacientes tratados con SABRIL y placebo, respectivamente, y una disminución media del hematocrito de aproximadamente 1 % en los pacientes tratados con SABRIL en comparación con un aumento medio de cerca de 1 % en pacientes tratados con placebo.

En estudios controlados y abiertos de 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 inexplicables de la hemoglobina a menos de 8 g/dl y/o del hematocrito a menos del 24 %.

5.8 Somnolencia y cansancio

SABRIL causa somnolencia y cansancio. 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 en su capacidad para realizar esas actividades.

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

Los datos combinados de tres estudios controlados de SABRIL realizados en pacientes pediátricos demostraron que 6 % (10/165) de los pacientes tratados con SABRIL experimentaron somnolencia en comparación con 5 % (5/104) de los pacientes que recibieron placebo. En esos mismos estudios, 10 % (17/165) de los pacientes tratados con SABRIL experimentaron cansancio en comparación con 7 % (7/104) de los pacientes que recibieron placebo. Ningún paciente tratado con SABRIL se retiró de los ensayos clínicos debido a somnolencia o cansancio.

5.9 Neuropatía periférica

SABRIL provoca síntomas de neuropatía periférica en adultos. Los ensayos clínicos pediátricos no se diseñaron para evaluar síntomas de neuropatía periférica, pero la incidencia observada de síntomas con base en datos combinados de estudios pediátricos controlados pareció ser similar para los pacientes pediátricos tratados con vigabatrina y placebo. En una combinación de estudios controlados y no controlados de epilepsia realizados en Norteamérica, 4.2 % (19/457) de los pacientes tratados con SABRIL presentaron signos y/o síntomas de neuropatía periférica. En el subgrupo de estudios controlados con placebo de epilepsia realizados en Norteamérica, 1.4 % (4/280) de los pacientes tratados con SABRIL y ningún (0/188) paciente tratado con placebo presentó signos y/o síntomas de neuropatía periférica. Las manifestaciones iniciales de neuropatía periférica en estos estudios incluyeron, en alguna combinación, síntomas de adormecimiento u hormigueo en los dedos del pie o en 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 de conducción nerviosa, prueba sensorial cuantitativa ni biopsias de piel o nervio. No hay evidencia suficiente para determinar si la presencia de estos signos y síntomas estuvo relacionada con la duración del tratamiento de SABRIL, la dosis acumulativa, o si los signos de neuropatía periférica fueron completamente reversibles después de interrumpir la administración de SABRIL.

5.10 Aumento de peso

SABRIL provoca aumento de peso en pacientes adultos y pediátricos.

En datos combinados de estudios aleatorizados y controlados de adultos, se descubrió que 17 % (77/443) de los pacientes tratados con SABRIL en comparación con 8 % (22/275) de los pacientes que recibieron placebo aumentaron ≥ 7 % del peso corporal inicial. En los mismos estudios, la media de cambio de peso entre los pacientes tratados con SABRIL fue de 3.5 kg en comparación con 1.6 kg en los pacientes tratados con placebo.

En datos combinados de estudios aleatorizados y controlados de pacientes pediátricos con crisis epilépticas parciales complejas resistentes al tratamiento, se descubrió que 47 % (77/163) de los pacientes tratados con SABRIL en comparación con 19 % (19/102) de los pacientes que recibieron placebo aumentaron ≥ 7 % del peso corporal inicial.

En todos los estudios de epilepsia, 0.6 % (31/4855) de los pacientes tratados con SABRIL interrumpieron su participación debido al aumento de peso. Se desconocen los efectos a largo plazo del aumento de peso relacionado con SABRIL. El aumento de peso no estuvo relacionado con la aparición de edema.

5.11 Edema

SABRIL provoca edema en adultos. Los ensayos clínicos pediátricos no se diseñaron para evaluar edema, pero se observó una incidencia de edema con base en datos combinados de estudios pediátricos controlados que pareció similar para los pacientes pediátricos tratados con vigabatrina y placebo.

Datos combinados de estudios controlados demostraron un aumento del riesgo de padecer 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 evento adverso (adverse event, AE) relacionado con edema. En adultos, 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 insuficiencia renal o hepática.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves e importantes se describen en otras partes de las etiquetas:

- Pérdida permanente de la visión [*consulte el RECUADRO DE ADVERTENCIA además de Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Alteraciones de la resonancia magnética (MRI) de bebés [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Neurotoxicidad [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Comportamiento e ideas suicidas [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Interrupción de fármacos antiepilépticos (AED) [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Anemia [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*]
- Somnolencia y cansancio [*consulte Advertencias y precauciones (5.8)*]
- Neuropatía periférica [*consulte Advertencias y precauciones (5.9)*]
- Aumento de peso [*consulte Advertencias y precauciones (5.10)*]
- Edema [*consulte Advertencias y precauciones (5.11)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

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

En estudios clínicos de EE. UU. y en estudios clínicos primarios realizados fuera de EE. UU., de los 4,079 pacientes tratados con SABRIL, las reacciones adversas más comunes ($\geq 5\%$) asociadas con el uso de SABRIL en combinación con otros AED fueron cefalea, somnolencia, cansancio, mareo, convulsiones, nasofaringitis, aumento de peso, infección de las vías respiratorias superiores, defecto del campo visual, depresión, temblores, nistagmo, náuseas, diarrea, deterioro de la memoria, insomnio, irritabilidad, coordinación anormal, visión borrosa, diplopia, vómitos, influenza, fiebre y erupción cutánea.

Las reacciones adversas que se asocian de manera más común con la interrupción del tratamiento de SABRIL en $\geq 1\%$ de los pacientes fueron convulsiones y depresión.

En pacientes con espasmos infantiles, las reacciones adversas que se asocian de manera más común con la interrupción del tratamiento de SABRIL en $\geq 1\%$ de los pacientes fueron infecciones, estado epiléptico, trastornos de coordinación en el desarrollo, distonía, hipotonía, hipertonía, aumento de peso e insomnio.

Crisis epilépticas parciales complejas resistentes al tratamiento

Adultos

En la Tabla 5, se listan las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 2\%$ y en más de un paciente por grupo tratado con SABRIL y que se presentaron con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo en 2 estudios clínicos complementarios de CPS resistentes al tratamiento realizados en EE. UU. en adultos.

Tabla 5. Reacciones adversas en ensayos complementarios y combinados en adultos con crisis epilépticas parciales complejas resistentes al tratamiento

Sistema corporal Reacción adversa	Dosis de SABRIL (mg/día)		
	3000 [N = 134]	6000 [N = 43]	Placebo [N = 135]
	%	%	%
Trastornos auditivos			
Tinnitus	2	0	1
Vértigo	2	5	1
Trastornos oculares			
Visión borrosa	13	16	5
Diplopía	7	16	3
Astenopía	2	2	0
Dolor ocular	0	5	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	10	16	7
Náusea	10	2	8
Vómito	7	9	6
Estreñimiento	8	5	3

Tabla 5. Reacciones adversas en ensayos complementarios y combinados en adultos con crisis epilépticas parciales complejas resistentes al tratamiento

Sistema corporal	Dosis de SABRIL (mg/día)		
	3000 [N = 134]	6000 [N = 43]	Placebo [N = 135]
Reacción adversa	%	%	%
Sistema corporal			
Dolor abdominal superior	5	5	1
Dispepsia	4	5	3
Malestar estomacal	4	2	1
Dolor abdominal	3	2	1
Dolor de muelas	2	5	2
Distensión abdominal	2	0	1
Trastornos generales			
Cansancio	23	40	16
Alteraciones en la marcha	6	12	7
Astenia	5	7	1
Edema periférico	5	7	1
Fiebre	4	7	3
Dolor torácico	1	5	1
Sed	2	0	0
Malestar general	0	5	0
Infecciones			
Nasofaringitis	14	9	10
Infección de las vías respiratorias superiores	7	9	6
Influenza	5	7	4
Infección urinaria	4	5	0
Bronquitis	0	5	1
Lesión			
Contusión	3	5	2
Esguince articular	1	2	1
Distensión muscular	1	2	1
Secreción de una herida	0	2	0
Trastornos metabólicos y alimenticios			
Aumento del apetito	1	5	1
Aumento de peso	6	14	3
Trastornos musculoesqueléticos			
Artralgia	10	5	3
Dolor de espalda	4	7	2
Dolor de las extremidades	6	2	4
Mialgia	3	5	1
Contracciones musculares involuntarias	1	9	1
Espasmos musculares	3	0	1
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	33	26	31
Somnolencia	22	26	13
Mareo	24	26	17
Nistagmo	13	19	9
Temblores	15	16	8
Deterioro de la memoria	7	16	3
Coordinación anormal	7	16	2
Trastornos de la atención	9	0	1
Trastornos sensitivos	4	7	2
Hiporreflexia	4	5	1
Parestesia	7	2	1
Letargo	4	7	2

Tabla 5. Reacciones adversas en ensayos complementarios y combinados en adultos con crisis epilépticas parciales complejas resistentes al tratamiento

Sistema corporal	Dosis de SABRIL (mg/día)		
	3000 [N = 134]	6000 [N = 43]	Placebo [N = 135]
Reacción adversa	%	%	%
Hiperreflexia	4	2	3
Hipoestesia	4	5	1
Sedación	4	0	0
Estado epiléptico	2	5	0
Disartria	2	2	1
Estupor poscrítico	2	0	1
Pérdida de la sensibilidad	0	5	0
Trastornos psiquiátricos			
Irritabilidad	7	23	7
Depresión	6	14	3
Estado de confusión	4	14	1
Ansiedad	4	0	3
Estado de ánimo depresivo	5	0	1
Pensamientos anormales	3	7	0
Pensamientos anormales	3	5	1
Trastorno del desarrollo del lenguaje expresivo	1	7	1
Nerviosismo	2	5	2
Sueños anormales	1	5	1
Aparato reproductor			
Dismenorrea	9	5	3
Disfunción eréctil	0	5	0
Trastornos respiratorios y torácicos			
Dolor faringolaríngeo	7	14	5
Tos	2	14	7
Congestión pulmonar	0	5	1
Cefalea originada en los senos paranasales	6	2	1
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea	4	5	4

En pacientes pediátricos de 10 a 16 años de edad

En la Tabla 6, se enlistan las reacciones adversas de los estudios clínicos controlados de pacientes pediátricos que recibieron SABRIL o placebo como tratamiento complementario contra crisis epilépticas parciales complejas resistentes al tratamiento. Las reacciones adversas enlistadas ocurrieron en al menos 2 % de los pacientes tratados con SABRIL y con mayor frecuencia que los tratados con placebo. La mediana de la dosis de SABRIL fue de 49.4 mg/kg, (intervalo de 8.0 a 105.9 mg/kg).

Tabla 6. Reacciones adversas en ensayos complementarios y combinados en pacientes pediátricos de 10 a 16 años de edad con crisis epilépticas parciales complejas resistentes al tratamiento

Sistema corporal	Todos los de	
	SABRIL [N = 109]	Placebo [N = 46]
Reacción adversa	%	%
Trastornos oculares		
Diplopía	5	0
Visión borrosa	3	0
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	6	2
Dolor abdominal superior	3	0
Estreñimiento	3	2

Tabla 6. Reacciones adversas en ensayos complementarios y combinados en pacientes pediátricos de 10 a 16 años de edad con crisis epilépticas parciales complejas resistentes al tratamiento

Sistema corporal Reacción adversa	Todos los de	
	SABRIL [N = 109] %	Placebo [N = 46] %
Trastornos generales		
Cansancio	9	4
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías respiratorias superiores	10	4
Influenza	6	2
Otitis media	6	2
Pruebas complementarias		
Aumento de peso	17	2
Trastornos del sistema nervioso		
Somnolencia	6	2
Temblores	6	0
Nistagmo	5	2
Hiperactividad psicomotriz	4	2
Trastornos psiquiátricos		
Conducta anormal	6	2
Agresión	5	0
Desorientación	4	0
Trastornos del aparato reproductor y mamarios		
Dismenorrea	3	0
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		
Acné	3	0

Espasmos infantiles

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo de IS con una fase de tratamiento doble ciego de 5 días (n = 40), las reacciones adversas que ocurrieron en >5 % de los pacientes tratados con SABRIL y que se presentaron con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo fueron somnolencia (SABRIL 45 %, placebo 30 %), bronquitis (SABRIL 30 %, placebo 15 %), otitis (SABRIL 10 %, placebo 5 %) y otitis media aguda (SABRIL 10 %, placebo 0 %).

En un estudio de respuesta a la dosis de dosis bajas de SABRIL (de 18 a 36 mg/kg/día) comparadas con dosis altas (de 100 a 148 mg/kg/día), no se observó una relación clara entre la dosis y la incidencia de las reacciones adversas. Las reacciones adversas (≥5 % en los dos grupos de dosis) se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7. Reacciones adversas en un ensayo controlado con placebo en pacientes con espasmos infantiles

Sistema corporal Reacción adversa	SABRIL Dosis baja [N = 114] %	SABRIL Dosis alta [N = 108] %
	Trastornos oculares (aparte de cambios en el campo visual o en la agudeza)	
Estrabismo	5	5
Conjuntivitis	5	2
Trastornos gastrointestinales		
Vómito	14	20
Estreñimiento	14	12
Diarrea	13	12
Trastornos generales		
Fiebre	29	19
Infecciones		
Rinofaringitis	51	46

Tabla 7. Reacciones adversas en un ensayo controlado con placebo en pacientes con espasmos infantiles

	SABRIL Dosis baja [N = 114]	SABRIL Dosis alta [N = 108]
Sistema corporal		
Reacción adversa	%	%
Otitis media	44	30
Infección vírica	20	19
Neumonía	13	11
Candidiasis	8	3
Otitis	7	14
Gastroenteritis vírica	6	5
Sinusitis	5	9
Infección urinaria	5	6
Influenza	5	3
Laringotraqueobronquitis aguda	5	1
Trastornos metabólicos y alimenticios		
Disminución del apetito	9	7
Trastornos del sistema nervioso		
Sedación	19	17
Somnolencia	17	19
Estado epiléptico	6	4
Letargo	5	7
Convulsiones	4	7
Hipotonía	4	6
Trastornos psiquiátricos		
Irritabilidad	16	23
Insomnio	10	12
Trastornos respiratorios		
Congestión nasal	13	4
Tos	3	8
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea	8	11

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han presentado las siguientes reacciones adversas durante el uso de SABRIL luego de su aprobación a nivel mundial. En esta sección, se enlistan todas las reacciones adversas que no aparecen previamente como reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos, que no son relativamente comunes en la población y que no son demasiado imprecisas como para ser útiles. Estas reacciones se notificaron 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. Las reacciones adversas se clasifican por clase de órgano o sistema.

Defectos congénitos: Defectos cardíacos congénitos, 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, deformidades congénitas del pie.

Trastornos auditivos: Sordera.

Trastornos endocrinos: Pubertad tardía

Trastornos gastrointestinales: Hemorragia gastrointestinal, esofagitis.

Trastornos generales: Retraso del desarrollo, edema facial, hipertermia maligna, insuficiencia multiorgánica

Trastornos hepatobiliares: Colestasis

Trastornos del sistema nervioso: Distonía, encefalopatía, hipertonía, hipotonía, espasticidad muscular, mioclonía, neuritis óptica, discinesia.

Trastornos psiquiátricos: Psicosis aguda, apatía, delirio, hipomanía, agitación neonatal, trastorno psicótico

Trastornos respiratorios: Edema laríngeo, embolia pulmonar, insuficiencia respiratoria, estridor

Trastornos de cutáneos y del tejido subcutáneo: Angioedema, erupción maculopapular, prurito, síndrome de Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome, SJS), necrólisis epidérmica tóxica (toxic epidermal necrolysis, TEN).

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Fármacos antiepilépticos

Fenitoína

Aunque, por lo regular, no es necesario ajustar dosis de fenitoína, se debe considerar el ajuste de la dosis de fenitoína si está clínicamente indicado, debido a que SABRIL puede causar una reducción moderada de las concentraciones plasmáticas totales de fenitoína [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

Clonazepam

SABRIL puede aumentar moderadamente la $C_{máx}$ del clonazepam, lo que puede provocar un aumento de reacciones adversas asociadas con clonazepam [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

Otros AED

No hay interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre SABRIL y fenobarbital o valproato sódico. Con base en la farmacocinética poblacional, al parecer, la carbamazepina, el clorazepato, la primidona y el valproato sódico no tiene ningún efecto en las concentraciones plasmáticas de vigabatrina [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

7.2 Anticonceptivos orales

Es poco probable que SABRIL afecte la eficacia de los anticonceptivos orales esteroideos [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

7.3 Interacciones entre el fármaco y los análisis de laboratorio

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

Es posible que SABRIL aumente la cantidad de aminoácidos en la orina, lo que posiblemente puede provocar una prueba falsa-positiva de ciertas enfermedades metabólicas genéticas raras (por ejemplo, aciduria alfa aminoadípica).

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría C en el embarazo.

La vigabatrina provocó toxicidad del desarrollo, como efectos teratógenos y neurohistopatológicos, al administrarse en animales preñados en dosis clínicamente pertinentes. Además, se observó neurotoxicidad del desarrollo en ratas tratadas con vigabatrina durante el período de desarrollo posnatal correspondiente al tercer trimestre del embarazo en seres humanos. No se han llevado a cabo estudios apropiados ni bien controlados en mujeres embarazadas. SABRIL debe utilizarse durante el embarazo solo si el posible beneficio justifica el riesgo para el feto.

La administración de vigabatrina (dosis orales de 50 a 200 mg/kg) en conejas preñadas durante el período de organogénesis se asoció con un aumento de la incidencia de malformaciones (paladar hendido) y muerte embrionaria; estos resultados se observaron en dos estudios diferentes. La dosis sin efecto de teratogénesis y letalidad embrionaria de 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 el área de superficie corporal (mg/m^2). En ratas, la administración oral de vigabatrina (50, 100 o 150 mg/kg) durante la organogénesis provocó una disminución del peso corporal del feto y un aumento de las incidencias de variaciones anatómicas fetales. La dosis sin efecto de toxicidad embrionaria 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) en ratas desde la última parte del embarazo hasta el destete provocó anomalías neurohistopatológicas (vacuolación del hipocampo) y neuroconductuales (convulsiones) a largo plazo en las crías. No se estableció una dosis sin efecto de neurotoxicidad del 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 una inyección intraperitoneal a una cepa de ratones con mutaciones un solo 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) en ratas jóvenes durante los períodos neonatales y juveniles de desarrollo (4 a 65 días posteriores al nacimiento) provocó anomalías neuroconductuales (convulsiones, alteración neuromotriz, dificultades de aprendizaje) y neurohistopatológicas (vacuolación cerebral, disminución de la mielinización y displasia retiniana) en animales tratados. Por lo general, se considera que el período posnatal temprano en ratas corresponde con la última parte del embarazo en seres humanos con respecto al desarrollo del cerebro. La dosis sin efecto de neurotoxicidad del desarrollo en ratas jóvenes (5 mg/kg) se asoció con exposiciones plasmáticas a vigabatrina (AUC) menores a 1/30 de las medidas de pacientes pediátricos que recibieron 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 reciban SABRIL que se inscriban en el Registro de embarazos y fármacos antiepilépticos de Norteamérica (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/>.

8.3 Madres lactantes

La vigabatrina se elimina en la leche humana. Debido a las posibles reacciones adversas graves ocasionadas por la vigabatrina en bebés lactantes, se debe tomar una decisión respecto de si se interrumpe la lactancia o se interrumpe la administración del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre [*consulte Advertencias y precauciones (5.3) y (5.4)*].

8.4 Uso pediátrico

Se estableció la seguridad y eficacia de SABRIL como tratamiento complementario de crisis epilépticas parciales complejas resistentes al tratamiento en pacientes pediátricos de 10 a 16 años de edad [*consulte Estudios clínicos (14.1)*]. La recomendación de dosis en esta población varía de acuerdo con el grupo de edad y se basa en el peso [*consulte Posología y administración (2.2)*]. Las reacciones adversas en esta población pediátrica son similares a las observadas en la población adulta [*consulte Reacciones adversas, (6.1)*].

No se ha establecido la seguridad y eficacia de SABRIL en pacientes pediátricos de menos de 10 años de edad con crisis epilépticas parciales complejas resistentes al tratamiento.

Se estableció la seguridad y eficacia de SABRIL como monoterapia para pacientes pediátricos con espasmos infantiles (1 mes a 2 años de edad) [*consulte Posología y administración (2.3) y Estudios clínicos (14.2)*].

La duración del tratamiento contra espasmos infantiles se evaluó en un análisis retrospectivo de un estudio de la Red canadiense de epilepsia pediátrica (Canadian Pediatric Epilepsy Network, CPEN) de desenlaces del desarrollo en pacientes con espasmos infantiles. Este análisis sugiere que una duración total de 6 meses de tratamiento de vigabatrina es adecuada para el tratamiento de espasmos infantiles. Sin embargo, las personas que recetan el fármaco deben usar su criterio clínico en cuanto a la duración más apropiada del uso [*consulte Estudios clínicos (14.2)*].

Se observaron cambios anormales en las señales de la MRI de bebés [*consulte Advertencias y precauciones, (5.3) y (5.4)*].

La administración oral de vigabatrina (de 5, 15 o 50 mg/kg) en ratas jóvenes durante los períodos neonatales y juveniles de desarrollo (días posteriores al nacimiento: 4-65) provocó alteraciones neuroconductuales (convulsiones, alteración neuromotriz, dificultades de aprendizaje) y neurohistopatológicas (vacuolación de la sustancia gris del cerebro, disminución de la mielinización y displasia retiniana). La dosis sin efecto de neurotoxicidad del desarrollo en ratas jóvenes (la dosis más baja probada) se asoció con exposiciones plasmáticas a vigabatrina (AUC) considerablemente menores a las medidas en pacientes pediátricos a las dosis recomendadas. En perros, la administración oral de vigabatrina (30 o 100 mg/kg) durante periodos seleccionados de desarrollo de las crías (días posteriores al nacimiento: 22-112) produjo alteraciones neurohistopatológicas (vacuolación de la sustancia gris del cerebro). No se evaluaron los efectos de la vigabatrina en el comportamiento neural en los perros jóvenes. No se estableció una dosis sin efecto para neurohistopatología en perros jóvenes; la dosis más baja con efecto (30 mg/kg) se asoció con exposiciones plasmáticas a vigabatrina menores a las medidas en pacientes pediátricos a las dosis recomendadas [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

8.5 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 a los pacientes más jóvenes.

Se sabe que la vigabatrina se elimina en gran medida a través de los riñones y que el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Dado que los pacientes ancianos tienen más probabilidades de presentar insuficiencia renal, se debe tener cuidado al momento de seleccionar la dosis y podría ser útil monitorear la función renal.

La administración oral de una sola dosis de 1.5 g de vigabatrina en pacientes ancianos (≥ 65 años) con reducción de la depuración de creatinina (< 50 ml/min) se asoció con sedación y confusión de moderada a grave en 4 de 5 pacientes, con una duración de hasta 5 días. La depuración renal de vigabatrina fue 36 % más baja en sujetos ancianos sanos (≥ 65 años) que en hombres jóvenes

sanos. Se debe considerar el ajuste de la dosis o la frecuencia de administración. Dichos pacientes pueden responder a una dosis de mantenimiento más baja [*consulte Posología y administración (2.4) y Farmacología clínica (12.3)*].

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

8.6 Insuficiencia renal

El ajuste de la dosis, incluso el inicio del tratamiento con una dosis más baja, es necesario en pacientes pediátricos de 10 años de edad y mayores, y en adultos con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina de >50 a 80 ml/min), moderada (depuración de creatinina de >30 a 50 ml/min) y grave (depuración de creatinina de >10 a 30 ml/min) [*consulte Posología y administración (2.4) y Farmacología clínica (12.3)*].

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DE FÁRMACOS

9.1 Sustancia controlada

La vigabatrina no es una sustancia controlada.

9.2 Abuso

La vigabatrina no provocó 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 (CNS) se usará incorrectamente, se desviará de su uso y/o se abusará de él una vez comercializado. En consecuencia, los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes para detectar antecedentes de drogadicción y seguir de cerca a esos pacientes, observándolos para identificar signos de uso incorrecto o abuso de vigabatrina (por ejemplo, aumento de la dosis, conductas que denotan búsqueda del fármaco).

9.3 Dependencia

Tras la administración crónica de vigabatrina en animales, no hubo signos evidentes de abstinencia al interrumpir 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 [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

10 SOBREDOSIS

10.1 Signos, síntomas y datos de laboratorio de sobredosis

Se notificaron sobredosis confirmadas y/o sospechas de sobredosis de vigabatrina durante ensayos clínicos y en la vigilancia posterior a la comercialización. Ninguna sobredosis de vigabatrina provocó la muerte. En los casos notificados, la dosis de vigabatrina ingerida osciló 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 presentaron desmayos, coma y/o somnolencia. Otros síntomas notificados con menor frecuencia incluyeron vértigo, psicosis, apnea o depresión respiratoria, bradicardia, agitación, irritabilidad, confusión, cefalea, hipotensión, conducta anormal, aumento de la actividad convulsiva, estado epiléptico y trastornos del habla. Estos síntomas se resolvieron con cuidados paliativos.

10.2 Tratamiento de sobredosis

No hay un antídoto específico para la sobredosis de SABRIL. Se deben utilizar las medidas estándar para eliminar el fármaco que no se absorba, incluida la eliminación mediante emesis o lavado gástrico. Se deben tomar medidas paliativas, incluido el monitoreo 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.

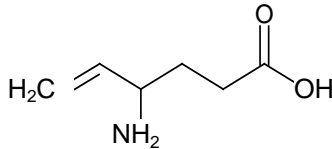
Se desconoce la eficacia de la hemodiálisis para el tratamiento de la sobredosis de SABRIL. En informes de casos aislados ocurridos en pacientes con insuficiencia renal que recibían dosis terapéuticas de vigabatrina, la hemodiálisis redujo las concentraciones plasmáticas de vigabatrina entre 40 y 60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

11 DESCRIPCIÓN

SABRIL (vigabatrina) es un fármaco antiepiléptico oral y está disponible en comprimidos blancos de 500 mg recubiertos y polvo granulado de color blanco a blancuzco para solución oral en paquetes de 500 mg.

El nombre químico de vigabatrina, una mezcla racémica que consta de dos enantiómeros, es (\pm) ácido 4-amino-5-hexenoico. La

fórmula molecular es $C_6H_{11}NO_2$ y la masa molecular es 129.16. Tiene la siguiente fórmula estructural:



La vigabatrina es un polvo de blanco a blancuzco libremente soluble en agua, poco soluble en alcohol metílico, muy poco 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 $P = -1.96$) con 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).

Cada comprimido de SABRIL contiene 500 mg de vigabatrina. Los ingredientes inactivos son hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, polietilenglicoles, povidona, glicolato de almidón sódico y dióxido de titanio.

SABRIL en polvo para solución oral está disponible como polvo granulado de color blanco a blancuzco para administración vía oral. Cada paquete contiene 500 mg de vigabatrina. El ingrediente inactivo es povidona.

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 inhibitor GABA. Esta acción provoca el aumento de las concentraciones de GABA en el sistema nervioso central.

No se ha establecido una relación 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 intervalo QT/QTc en dosis únicas de hasta 6.0 g. En un estudio aleatorizado, controlado con placebo y cruzado, se administró una dosis oral única de SABRIL (3 y 6 g) y placebo a 58 sujetos sanos. Las concentraciones máximas de 6.0 g de SABRIL fueron aproximadamente 2 veces más altas que las concentraciones máximas después de administrar 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 y 4 g, y después de la administración de dosis repetidas de 0.5 y 2.0 g dos veces al día. Se ha establecido la bioequivalencia entre la solución oral y las formulaciones en comprimidos. La siguiente información farmacocinética (PK) ($T_{máx.}$, semivida y depuración) de vigabatrina se obtuvo de estudios PK independientes y análisis PK poblacionales.

Absorción

Tras la administración oral, esencialmente la vigabatrina se absorbe por completo. El tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima ($T_{máx.}$) es de aproximadamente 1 hora en el caso de niños (de 10 a 16 años) y adultos, y de aproximadamente 2.5 horas en el caso de bebés (5 meses a 2 años). Hubo poca acumulación con la administración de dosis múltiples en pacientes adultos y pediátricos. Un estudio sobre el efecto del alimento que implicó la administración de vigabatrina a voluntarios sanos en ayunas y sin ayunar indicó que la $C_{máx.}$ disminuyó 33 %, el $T_{máx.}$ aumentó a 2 horas, y el AUC permaneció sin cambios con alimentos.

Distribución

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

Metabolismo y eliminación

La vigabatrina no se metaboliza significativamente; se elimina principalmente vía renal. La semivida terminal de la vigabatrina es de alrededor de 5.7 horas en el caso de bebés (de 5 meses a 2 años), 9.5 horas en el caso de niños (de 10 a 16 años) y 10.5 horas en el caso de adultos. Después de la administración de vigabatrina marcada con carbono 14 (^{14}C) a voluntarios varones sanos, alrededor de 95 % de la radioactividad total se recuperó en la orina a lo largo de 72 horas, y el fármaco original representó alrededor de 80 % de esto. La vigabatrina induce el CYP2C9, pero no induce otros sistemas enzimáticos hepáticos del citocromo P450.

Poblaciones específicas

Población geriátrica

La depuración renal de la vigabatrina en pacientes ancianos sanos (≥ 65 años de edad) fue 36 % menor que la de pacientes sanos más jóvenes. Este hallazgo se confirmó mediante un análisis de datos de un estudio clínico controlado [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.5)*].

Población pediátrica

La depuración de la vigabatrina es 2.4 l/h en el caso de bebés (de 5 meses a 2 años), 5.8 l/h en el caso de niños (10 a 16 años) y 7 l/h en el caso de adultos.

Sexo

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

Raza

No se realizó ningún estudio específico para investigar los efectos de la raza en la farmacocinética de la vigabatrina. Una comparación realizada 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 $C_{\text{máx}}$, y la semivida fueron similares en las dos poblaciones. No obstante, la depuración renal media de los caucásicos (5.2 l/h) fue 25 % más alta que la de los japoneses (4.0 l/h). La variabilidad interindividual de la depuración renal fue de 20 % en el caso de caucásicos y de 30 % en el caso de japoneses.

Insuficiencia renal

El AUC media aumentó 30 % y la semivida terminal aumentó 55 % (8.1 h frente a 12.5 h) en pacientes adultos con insuficiencia renal leve (CLcr de >50 a 80 ml/min) en comparación con sujetos normales.

El AUC media aumentó el doble y la semivida terminal aumentó el doble en pacientes adultos con insuficiencia renal moderada (CLcr de >30 a 50 ml/min) en comparación con sujetos normales.

El AUC media aumentó 4.5 veces y la semivida terminal aumentó 3.5 veces en pacientes adultos con insuficiencia renal grave (CLcr de >10 a 30 ml/min) en comparación con sujetos normales.

Pacientes adultos con insuficiencia renal

Se recomienda ajustar la dosis, lo que incluye comenzar con una dosis más baja, en pacientes adultos con cualquier grado de insuficiencia renal [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.6) y Posología y administración (2.4)*].

Bebés con insuficiencia renal

No se dispone de información sobre cómo ajustar la dosis en bebés con insuficiencia renal.

Pacientes pediátricos de 10 años y mayores con insuficiencia renal

Aunque no existe información disponible sobre los efectos de la insuficiencia renal en la depuración de vigabatrina en pacientes pediátricos de 10 años y mayores, la dosis se puede calcular con base en los datos de adultos y una fórmula establecida [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.6) y Posología y administración (2.4)*].

Insuficiencia hepática

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

Interacciones medicamentosas

Fenitoína

En estudios clínicos controlados de adultos, se presentó una reducción promedio de 16 a 20 % de las concentraciones plasmáticas 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 de vigabatrina sean el resultado de la inducción de las enzimas del citocromo P450 2C en algunos pacientes. Aunque por lo regular no es necesario ajustar la dosis de fenitoína, dicho ajuste debe tenerse en cuenta si está clínicamente indicado [*consulte Interacciones medicamentosas (7.1)*].

Clonazepam

En un estudio de 12 voluntarios adultos sanos, la administración simultánea de clonazepam (0.5 mg) no tuvo ningún efecto en las concentraciones de SABRIL (1.5 g dos veces al día). SABRIL aumenta la $C_{\text{máx}}$ media de clonazepam en un 30 % y disminuye el $T_{\text{máx}}$ medio en un 45 % [*consulte Interacciones medicamentosas (7.1)*].

Otros AED

Cuando se administró de forma simultánea 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 pertinentes. Con base en la farmacocinética poblacional, la carbamazepina, el clorazepato, la primidona y el valproato sódico no parecen tener efecto alguno en las concentraciones plasmáticas de vigabatrina [*consulte Interacciones medicamentosas (7.1)*].

Alcohol

La administración simultánea de etanol (0.6 g/kg) y 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, 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 orales esteroideos. Además, no se observaron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos (semivida de eliminación, AUC, C_{máx.}, depuración oral aparente, tiempo transcurridos hasta alcanzar la concentración máxima, y volumen de distribución aparente) de la vigabatrina después de administrar el tratamiento de etinilestradiol y levonorgestrel [*consulte Interacciones medicamentosas (7.2)*].

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad

La vigabatrina no mostró una capacidad oncógena en ratones o ratas cuando se administró en la alimentación 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 menores a la dosis máxima recomendada en seres humanos (MRHD) para espasmos infantiles (150 mg/kg/día) y crisis epilépticas parciales complejas resistentes al tratamiento (3 g/día) calculadas como mg/m².

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

No se observaron efectos adversos en la fertilidad masculina o femenina de ratas con dosis orales de hasta 150 mg/kg/día (aproximadamente la 1/2 de la MRHD de 3 g/día (en mg/m²) en el caso de adultos tratados por crisis epilépticas parciales complejas resistentes al tratamiento.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Crisis epilépticas parciales complejas

Adultos

La eficacia de SABRIL como tratamiento complementario de pacientes adultos se estableció en dos estudios clínicos multicéntricos, dobles ciegos, controlados con placebo y de grupos paralelos, realizados en EE. UU. Se incluyó a un total de 357 adultos (18 a 60 años) con crisis epilépticas parciales complejas, con o sin generalización secundaria (Estudios 1 y 2). Fue necesario que los pacientes estuvieran recibiendo una dosis adecuada y estable de un anticonvulsivo, y que tuvieran antecedentes de fracaso con un tratamiento 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 tratamiento 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 principal de eficacia fue la reducción del paciente de la frecuencia mensual media de crisis epilépticas parciales complejas más crisis epilépticas 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 constó de un período inicial de 8 semanas seguido de un período de tratamiento de 18 semanas. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir placebo o 1, 3 o 6 g/día de vigabatrina administrada dos veces al día. Durante las primeras 6 semanas después de 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 posterior en los grupos de 3 y 6 g/día, hasta alcanzar la dosis asignada.

En la Tabla 8, se presentan los resultados de la medida principal de eficacia, la reducción de la frecuencia mensual de crisis epilépticas parciales complejas. Los grupos que recibieron dosis de 3 y 6 g/día fueron estadística y significativamente superiores al placebo, pero la dosis de 6 g/día no fue superior a la dosis de 3 g/día.

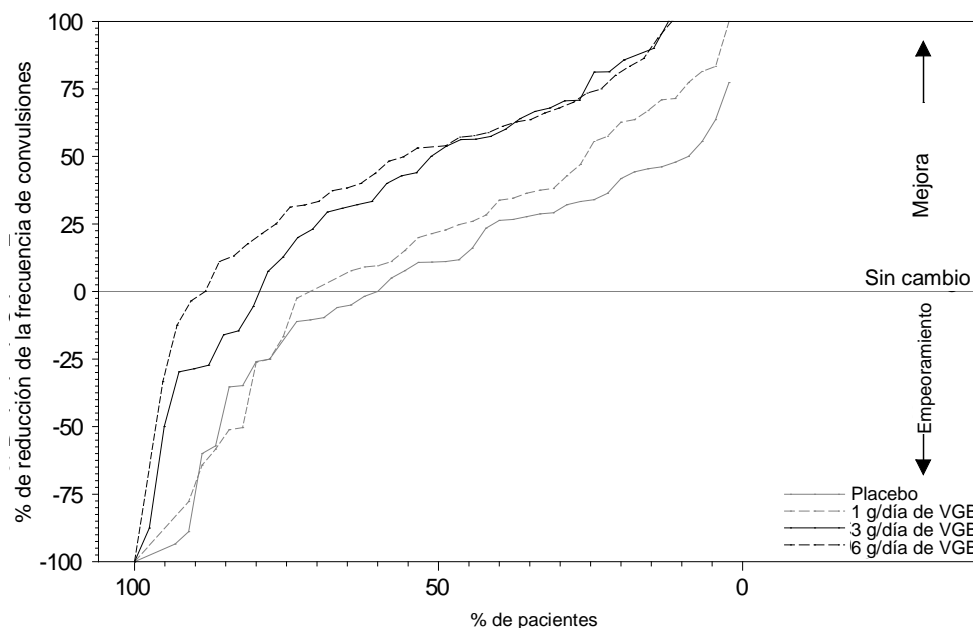
Tabla 8. Mediana de la frecuencia mensual de crisis epilépticas parciales complejas⁺

	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 crisis epilépticas parciales simples solo 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 que respondieron al tratamiento) 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 (es decir, una disminución de la frecuencia de crisis epilépticas parciales complejas), mientras que un valor negativo indica un empeoramiento con respecto al inicio (es decir, un aumento de la frecuencia de crisis epilépticas parciales complejas). Así, en una representación de este tipo, la curva de un tratamiento eficaz 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 crisis epilépticas parciales complejas fue consistentemente más alta para los grupos que recibieron 3 y 6 g/día de SABRIL en comparación con el grupo que recibió placebo. Por ejemplo, 51 % de los pacientes aleatorizados para recibir 3 g/día de SABRIL y 53 % de los asignados para recibir 6 g/día de SABRIL experimentaron una reducción de 50 % o más en la frecuencia de convulsiones, en comparación con 9 % de los pacientes aleatorizados a placebo. Los pacientes con un aumento de la frecuencia de convulsiones >100 % están representados en el eje de Y como iguales o mayores a -100 %.

Figura 1. Reducción porcentual con respecto al inicio de 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, de grupos paralelos que constó de un período inicial de 8 semanas y un período 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 a 0.5 g/día de manera semanal hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 3 g/día.

En la Tabla 9, se muestran los resultados de la medida principal de eficacia, la reducción de la frecuencia mensual de las crisis epilépticas parciales complejas. La vigabatrina 3 g/día fue estadística y significativamente superior al placebo en cuanto a la reducción de la frecuencia de las convulsiones.

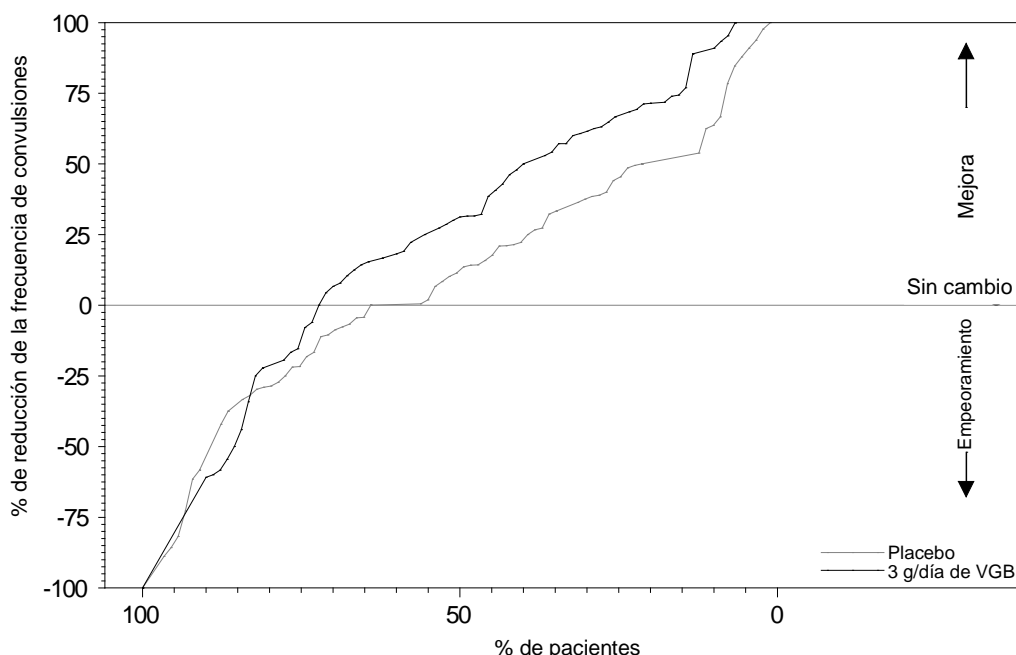
Tabla 9. Mediana de la frecuencia mensual de crisis epilépticas parciales complejas

	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

La Figura 2 presenta el porcentaje de pacientes (eje de X) con una reducción porcentual de la frecuencia de convulsiones (tasa de pacientes que respondieron al tratamiento) 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 (es decir, una disminución de la frecuencia de crisis epilépticas parciales complejas), mientras que un valor negativo indica un empeoramiento con respecto al inicio (es decir, un aumento de la frecuencia de crisis epilépticas complejas). Así, en una representación de este tipo, la curva de un tratamiento eficaz 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 crisis epilépticas parciales complejas fue consistentemente más alto para los grupos que recibieron 3 g/día de SABRIL en comparación con el grupo que recibió placebo. Por ejemplo, 39 % de los pacientes aleatorizados a SABRIL (3 g/día) experimentaron una reducción de 50 % o más de la frecuencia de crisis epilépticas parciales complejas, en comparación con 21 % de los pacientes aleatorizados a placebo. Los pacientes con un aumento de la frecuencia de convulsiones >100 % están representados en el eje de Y como iguales o mayores a -100 %.

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



En ambos estudios, no hubo diferencia de la eficacia 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.

Pacientes pediátricos de 10 a 16 años de edad

SABRIL se estudió en tres estudios dobles ciegos, controlados con placebo, de grupos paralelos realizados en 269 pacientes que recibieron SABRIL y en 104 pacientes que recibieron placebo. Ningún estudio tuvo el poder estadístico adecuado para determinar la eficacia en pacientes pediátricos de 10 años y mayores. Los datos de los tres estudios pediátricos se combinaron y usaron en un análisis de extrapolación farmacométrica usando dosis con pesos normalizados para establecer la eficacia y determinar la pauta posológica apropiada. Los tres estudios fueron estudios de tratamientos complementarios aleatorizados, dobles ciegos, controlados con placebo, realizados en pacientes de 3 a 16 años con crisis epilépticas parciales complejas no controladas, con o sin generalización secundaria. El período del estudio incluyó una fase inicial de 6 a 10 semanas y una fase de tratamiento de 14 a 17 semanas (compuesta de un período de ajuste de la dosis y de mantenimiento).

El enfoque de extrapolación farmacométrica consistió en definir una respuesta a la dosis con pesos normalizados, y en demostrar que existe una relación de respuesta a la dosis similar entre los pacientes pediátricos y los pacientes adultos cuando se administra SABRIL como tratamiento complementario contra crisis epilépticas parciales complejas. Las recomendaciones de dosis en pacientes pediátricos de 10 a 16 años de edad se derivaron de simulaciones utilizando estos análisis farmacométricos de respuesta a la dosis [*consulte Posología y administración (2.2)*].

14.2 Espasmos infantiles

La eficacia de SABRIL como monoterapia quedó demostrada para espasmos infantiles en dos estudios multicéntricos controlados. Ambos estudios fueron similares en cuanto a las características de la enfermedad y tratamientos previos de los pacientes, e incluyeron bebés con diagnóstico confirmado de espasmos infantiles.

Estudio 1

El estudio 1 (N = 221) fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, de dosis bajas y altas, de grupos paralelos y ocultación parcial (los cuidadores conocían la dosis real pero no sabían si el niño estaba clasificado dentro de la dosis baja o alta; el encargado de leer los electroencefalogramas (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 aparición reciente. Se estudiaron pacientes con causas sintomáticas y criptógenas. El estudio tuvo dos fases. La primera fue una fase de 14 a 21 días de ocultación parcial en la que se asignó aleatoriamente a los pacientes a recibir vigabatrina en dosis bajas (18 a 36 mg/kg/día) o alta (100 a 148 mg/kg/día). Se ajustó la dosis del fármaco del estudio a lo largo de 7 días y después se mantuvo una dosis constante durante 7 días. Si los espasmos desaparecían el día 14 o antes, el paciente debía recibir otros 7 días de la dosis constante. El criterio principal de valoración de eficacia de este estudio fue la proporción de pacientes que no presentaron espasmos durante 7 días consecutivos, desde los primeros 14 días de tratamiento de 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 hirsutismo durante 8 horas de registro de monitoreo EEG por televisión de circuito cerrado (CCTV) (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 en comparación con 8 pacientes del grupo de dosis baja. Esa diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.0375$). Los resultados principales de eficacia se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Ausencia de espasmos según los criterios principales (Estudio 1)

	Grupo de tratamiento de 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 principales fueron evaluados con base en la evaluación del cuidador y la confirmación por EEG CCTV 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 constó de un período previo al tratamiento (inicial) de 2 a 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 un ajuste permitido de hasta 150 mg/kg/día) o placebo. El criterio principal de valoración de eficacia de este estudio fue el cambio porcentual promedio de la frecuencia diaria de espasmos, evaluado durante un intervalo de evaluación predefinido y consistente de 2 horas, en el que se comparó el período inicial con los 2 últimos días de la fase de tratamiento doble ciego de 5 días. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia promedio de espasmos usando el intervalo de evaluación de 2 horas. Sin embargo, en un análisis retrospectivo alternativo de la eficacia, con un intervalo 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 %) ($p=0.030$).

La duración del tratamiento contra espasmos infantiles se evaluó en un análisis retrospectivo de un estudio de la Red canadiense de epilepsia pediátrica (CPEN) de desenlaces del desarrollo en pacientes con espasmos infantiles. De los 68 bebés 38 en el estudio respondieron al tratamiento con vigabatrina (cese completo de los espasmos e hirsutismo) continuaron el tratamiento de vigabatrina para una duración total de 6 meses de tratamiento. A los 38 bebés que respondieron al tratamiento, se les dio seguimiento durante 18 meses más después de la interrupción de vigabatrina para determinar su desenlace clínico. Un análisis retrospectivo indicado no observó recidiva de los espasmos infantiles en ninguno de los 38 bebés.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

16.1 Presentación

Los comprimidos de 500 mg de SABRIL son blancos, recubiertos, ovalados, biconvexos, ranurado en uno de los lados y grabado con OV 111 en el otro. Se suministran como frascos de 100 (NDC 67386-111-01).

Los paquetes de 500 mg de SABRIL contienen polvo granulado de color blanco a blancuzco. Se suministran en paquetes de 50 (NDC 67386-211-65).

16.2 Almacenamiento y manipulación

Almacenar a una temperatura entre 20 y 25 °C (68 y 77 °F). Consulte la temperatura ambiente controlada de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos (USP).

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN DEL PACIENTE

Aconseje a los pacientes y sus cuidadores que lean la ficha técnica para el paciente aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) (Guía del medicamento e Instrucciones de uso).

Instrucciones de administración de SABRIL en polvo para solución oral

Los médicos deberán confirmar que los cuidadores entiendan cómo mezclar SABRIL para solución oral y cómo administrar la dosis correcta a los lactantes [*consulte Dosis y administración (2.5)*].

Pérdida permanente de la visión

Informar a los pacientes y cuidadores del riesgo de pérdida permanente de la visión, particularmente de la visión periférica, debido a SABRIL, y la necesidad del monitoreo oftalmológico [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Se recomienda el monitoreo oftalmológico, incluida la evaluación de los campos visuales y la agudeza visual al inicio (no más de 4 semanas desde el comienzo del tratamiento de SABRIL), al menos cada 3 meses mientras se administra el tratamiento, y alrededor de 3 a 6 meses después de suspender la terapia. En pacientes a los que no se les puedan hacer pruebas oftalmológicas, el tratamiento puede continuar sin las evaluaciones recomendadas conforme al criterio clínico, con asesoría adecuada para el paciente o el cuidador. Se les debe informar a los pacientes o a los cuidadores que, si su visión no es normal al inicio o después, SABRIL deberá usarse solo si los beneficios del tratamiento claramente superan los riesgos de una pérdida adicional de la visión.

Informe a los pacientes y sus cuidadores que las pruebas oftalmológicas pueden ser insensibles y no detectar una pérdida de la visión antes de que sea grave. Además, deberá informar a los pacientes y sus cuidadores que si se documenta una pérdida de la visión, dicha pérdida es irreversible. Asegúrese de que los pacientes y sus cuidadores comprendan estos dos puntos.

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

Programa REMS de SABRIL

SABRIL está disponible solo a través de un programa restringido llamado Programa REMS de SABRIL [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]. Se les deben informar a los pacientes/cuidadores los siguientes requisitos:

- Los pacientes/cuidadores deben estar inscritos en el programa.
- Solo es posible obtener SABRIL en farmacias inscritas en el programa REMS de SABRIL.

Alteraciones de MRI de bebés

Informe a los cuidadores sobre la posibilidad de que los bebés pudieran provocar cambios anormales de la señal de MRI, cuya significación clínica se desconoce [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

Pensamiento e ideas suicidas

Advierta a los pacientes, sus cuidadores y las familias deben estar informados de que los AED, incluido SABRIL, pueden aumentar el riesgo de pensamiento e ideas suicidas. Asimismo, advierta a los pacientes sobre la necesidad de mantenerse atentos al surgimiento o agravamiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento, o al surgimiento de pensamientos y conductas suicidas o de autoagresión. Todo comportamiento inquietante se deberá comunicar de inmediato a los proveedores de atención médica [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

Uso en el embarazo

Indique 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 [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

Motive 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. También es posible encontrar información sobre el registro en el sitio web <http://www.aedpregnancyregistry.org/> [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Interrupción del tratamiento de SABRIL

Indique a los pacientes y a los cuidadores que no interrumpan el tratamiento de SABRIL abruptamente SABRIL sin consultar con su proveedor de atención médica. Como con todos los AED, la interrupción deberá hacerse en forma gradual [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

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

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



SABRIL es una marca registrada de Lundbeck