FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sabrilex 500 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido recubierto con película contiene: vigabatrina 500 mg.
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.
Comprimidos blanquecinos, ovales, biconvexos ranurados por una cara y con "SABRILEX" grabado por la otra cara.
La ranura sirve sólo para facilitar la rotura y mejorar la deglución y no para dividir el comprimido en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Está indicado, en combinación con otros medicamentos antiepilépticos, en el tratamiento de los pacientes con epilepsia parcial resistente, con o sin generalización secundaria, es decir, en la que otras combinaciones de medicamentos han mostrado ser inadecuadas o mal toleradas.

En monoterapia, en el tratamiento de los espasmos infantiles (síndrome de West).

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con Sabrilex solamente deberá ser iniciado por un especialista en epilepsia, neurología o en neurología pediátrica. El seguimiento del tratamiento deberá practicarse bajo la supervisión de un especialista en epilepsia, neurología o en neurología pediátrica.

<u>Posología</u>

Sabrilex debe administrarse por vía oral una o dos veces al día, antes o después de las comidas.

Si no se lograra una mejoría clínicamente importante del control de la epilepsia tras un período de ajuste de la dosis, no deberá continuarse el tratamiento con vigabatrina. La vigabatrina se retirará de manera gradual, bajo supervisión médica estrecha.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Adultos

La eficacia máxima se suele observar en el rango de 2-3 g/día. La dosis recomendada para iniciar el tratamiento es de 1g al día, la cual se debe añadir al tratamiento antiepiléptico que estuviera recibiendo el paciente. Posteriormente, se debe ajustar la dosis diaria de tratamiento aumentándola en 0,5 g a intervalos semanales, dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerancia del enfermo. La dosis más elevada recomendada es de 3 g/día.

No existe una correlación directa entre concentraciones plasmáticas y eficacia. La duración de los efectos del medicamento depende de la tasa de resíntesis de la GABA-transaminasa y no de la concentración plasmática del fármaco (ver también las secciones 5.1 y 5.2).

Población pediátrica

Epilepsia parcial resistente
La posología recomendada al comienzo del tratamiento en neonatos, niños y adolescentes es de 40 mg/Kg/día.
Las dosis de mantenimiento recomendadas según el peso corporal son las siguientes:

Peso corporal	10 - 15 Kg. :	0,5 - 1 g/día
	15 - 30 Kg. :	1 - 1,5 g/día
	30 - 50 Kg. :	1,5 - 3 g/día
	más de 50 Kg.:	2 - 3 g/día

No se debe exceder de la máxima dosis recomendada en cada una de las categorías citadas.

Monoterapia en los espasmos infantiles (síndrome de West)
La dosis de inicio recomendada es de 50 mg/Kg/día, que puede ajustarse a lo largo de un período de una semana si se precisa. Se han utilizado dosis de hasta 150 mg/Kg/día con buena tolerancia.

Pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal

Puesto que la vigabatrina se elimina por vía renal, se debe tener precaución cuando se administra a pacientes de edad avanzada y, en especial, a pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min. Deberá considerarse el ajuste de las dosis o de la frecuencia de administración. Dichos pacientes pueden responder con una dosis de mantenimiento menor.
Estos pacientes deberán controlarse en cuanto al desarrollo de reacciones adversas del tipo de sedación o confusión (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la vigabatrina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Excepto en el tratamiento de los espasmos infantiles, Sabrilex no debe iniciarse como monoterapia.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En pacientes tratados con vigabatrina se han notificado defectos de los campos visuales (DCV), con una elevada prevalencia (en torno a una tercera parte de los pacientes). En la sección 5.1 se presentan las frecuencias encontradas en un estudio clínico abierto. Su inicio suele tener lugar tras meses a varios años de tratamiento con vigabatrina. El grado de restricción de los campos visuales puede ser severo. La mayoría de los pacientes con defectos perimétricos confirmados se encuentran asintomáticos. Por lo tanto, este efecto indeseable sólo puede detectarse de manera fidedigna mediante perimetrías sistemáticas, las cuales generalmente sólo es posible realizar en pacientes con una edad de desarrollo superior a 9 años. Si se desea, esta compañía farmacéutica dispone a petición de un método desarrollado específicamente, basado en los potenciales evocados visuales (PEV) específicos de los campos, para examinar la presencia de visión periférica en el niño de edad igual o superior a 3 años. En la actualidad este método no ha sido validado en la detección de defectos de campos visuales atribuidos a vigabatrina. La electrorretinografía puede ser útil pero debe ser utilizada solamente en adultos incapaces de cooperar con la perimetría o en pacientes muy jóvenes (véase Defectos de los campos visuales). Los datos disponibles sugieren que los defectos de los campos visuales son irreversibles incluso tras la suspensión de la vigabatrina. No se puede excluir un deterioro en los defectos del campo visual tras la interrupción del tratamiento.

Por tanto, la vigabatrina sólo deberá utilizarse tras una cuidadosa evaluación del balance entre beneficios y riesgos frente a otras alternativas.

No se recomienda el empleo de la vigabatrina en pacientes con cualquier defecto de los campos visuales clínicamente relevantes ya existente.

Los pacientes deben ser sometidos a un examen sistemático para la detección de defectos de los campos visuales y de agudeza visual reducida al inicio del tratamiento con vigabatrina y, posteriormente, a intervalos periódicos. Los exámenes del campo visual y la evaluación de la agudeza visual deben de continuar a intervalos semestrales durante toda la duración del tratamiento (ver Defectos de los campos visuales y agudeza visual).

Defectos del campo visual (DCV)

De acuerdo a los datos disponibles, el patrón habitual es una reducción concéntrica del campo visual de ambos ojos, que, por lo general, es más marcada en el sector nasal que en el temporal. En el campo visual central (dentro de 30° de excentricidad) se observa frecuentemente un defecto anular nasal. Sin embargo, los defectos de campos visuales notificados en pacientes tratados con vigabatrina han estado comprendidos desde leves a severos. Los casos severos podrían caracterizarse por visión en túnel. La ceguera sólo se notificó en casos severos.

La mayoría de los pacientes con defectos confirmados en la campimetría no habían señalado previamente ningún síntoma de manera espontánea, incluso en casos en los que un defecto severo fue observado en la campimetría. La evidencia disponible sugiere que los DCV son irreversibles incluso tras la suspensión de la vigabatrina. No se puede excluir un deterioro de DCV tras la interrupción del tratamiento.

Los datos acumulados procedentes de los estudios de prevalencia sugieren que una tercera parte de los pacientes sometidos a tratamiento con vigabatrina presentan DCV. Los varones pueden presentar un mayor riesgo que las mujeres. Las frecuencias encontradas en un estudio clínico abierto se presentan en la sección 5.1. En este estudio se observó una posible asociación entre el riesgo de defectos del campo

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

visual y el alcance de la exposición a vigabatrina, tanto al considerar la dosis diaria (de 1 gramo a más de 3 gramos) como al considerar la duración del tratamiento (máximo durante los primeros tres años).

Todos los pacientes deben ser sometidos a revisión oftalmológica con examen de los campos visuales antes del inicio del tratamiento con vigabatrina. Se debe realizar el estudio adecuado de los campos visuales (campimetría) mediante la campimetría estándar estática (Humphrey u Octopus) o cinética (Goldmann) antes del inicio del tratamiento y, semestralmente durante todo el tratamiento. El método de elección para la detección de los DCV asociados a la vigabatrina es la campimetría estática.

La electrorretinografía puede resultar útil pero sólo debe utilizarse en adultos incapaces de cooperar con la campimetría. Según los datos disponibles, el primer potencial oscilatorio y las respuestas de fusión a 30 Hz del electrorretinograma están relacionados con los DCV asociados a la vigabatrina. Estas respuestas están retrasadas y reducidas por debajo de los límites normales. Estas alteraciones no se han observado en los pacientes tratados con vigabatrina que no presentan un DCV.

Debe informarse cuidadosamente al paciente y/o al cuidador acerca de la frecuencia y de las implicaciones del desarrollo de DCV durante el tratamiento con vigabatrina. Los pacientes deben ser instruidos para que notifiquen cualquier problema y síntomas visuales nuevos que pudieran estar asociados a una reducción de los campos visuales. Si se presentaran síntomas visuales, el paciente deberá ser remitido a un oftalmólogo.

Si se observara una reducción de los campos visuales durante el seguimiento, deberá considerarse la suspensión gradual de la vigabatrina. Si se decidiera proseguir el tratamiento, deberá tenerse en consideración la conveniencia de seguimientos (campimetrías) más frecuentes que permitieran detectar la progresión o defectos amenazantes para la visión.

La vigabatrina no deberá utilizarse conjuntamente con otros medicamentos retinotóxicos.

Población pediátrica

La campimetría raramente es posible en los niños con una edad de desarrollo menor a 9 años de edad. Debe sopesarse cuidadosamente los riesgos del tratamiento frente al posible beneficio para el niño. En la actualidad, no se posee un método establecido que permita diagnosticar o excluir defectos de los campos visuales en los niños en los que no puede practicarse una campimetría estándar. Si se desea, esta compañía farmacéutica dispone a petición de un método desarrollado específicamente, basado en los potenciales evocados visuales (PEV) específicos de los campos, para examinar la presencia de visión periférica de los niños de edad igual o superior a 3 años. En la actualidad este método no ha sido validado en la detección de los defectos de los campos visuales atribuidos a vigabatrina. Si el método revela una respuesta normal del campo visual central, pero una ausencia de respuesta periférica, se debe revisar la relación beneficio/riesgo de vigabatrina y considerar una discontinuación gradual. La presencia de una visión periférica no excluye la posibilidad de desarrollo de DCV. La electrorretinografía puede ser útil, pero sólo debe utilizarse en niños de menos de 3 años de edad.

Agudeza visual

Se desconoce la prevalencia de la agudeza visual reducida en pacientes tratados con vigabatrina.
El trastorno de la retina, la visión borrosa, la atrofia óptica o la neuritis óptica pueden llevar a una disminución de la agudeza visual (ver sección 4.8). La agudeza visual se debe evaluar durante las consultas oftalmológicas antes de iniciar el tratamiento con vigabatrina y a intervalos de 6 meses durante el tratamiento.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos neurológicos y psiquiátricos

Dados los resultados de los estudios de seguridad en la experimentación animal (ver sección 5.3), se recomienda que los pacientes tratados con vigabatrina sean observados estrechamente en cuanto a efectos adversos sobre la función neurológica.

Se han descrito raras notificaciones, poco después del inicio del tratamiento con vigabatrina, de síntomas de encefalopatía, como sedación, estupor y confusión marcados, junto con actividad de ondas lentas inespecíficas en el electroencefalograma. Factores de riesgo para el desarrollo de estas reacciones incluyen una dosis inicial superior a la recomendada, el escalamiento de la dosis de manera más rápida y a niveles superiores de lo recomendado, y la insuficiencia renal. Estos acontecimientos han revertido tras la reducción de la dosis o la suspensión de la vigabatrina (ver sección 4.8).

Se han notificado casos de hallazgos anormales en RM cerebrales, especialmente en niños tratados para los espasmos infantiles con altas dosis de vigabatrina. La relevancia clínica de estos hallazgos se desconoce actualmente. También, se han notificado casos de edema intramielínico (EIM), especialmente en lactantes tratados por espasmos infantiles (ver secciones 4.8 y 5.3). Se ha notificado que el EIM es reversible tras la interrupción del fármaco y, por lo tanto, se recomienda suspender progresivamente la vigabatrina cuando se observe EIM.

Se han notificado trastornos del movimiento, incluyendo distonía, discinesia e hipertonía, en pacientes tratados para los espasmos infantiles. Se deberá evaluar el beneficio/riesgo de vigabatrina individualmente para cada paciente. Si aparecieran nuevos trastornos del movimiento durante el tratamiento con vigabatrina, se deberá considerar una reducción de la dosis o una interrupción gradual del tratamiento.

Con vigabatrina, al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar un aumento de la frecuencia de los ataques o la aparición de nuevos tipos de convulsiones (ver sección 4.8). Estos fenómenos también pueden ser consecuencia de una sobredosis, un descenso en las concentraciones plasmáticas de un tratamiento antiepiléptico concomitante, o un efecto paradójico.

Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, la suspensión brusca de la vigabatrina puede provocar un fenómeno de rebote de las convulsiones. Si a un paciente se le suspende el tratamiento con vigabatrina se recomienda que se efectúe mediante la reducción gradual de la dosis a lo largo de un período de 2-4 semanas.

La vigabatrina deberá utilizarse con precaución en los pacientes con historia de psicosis, depresión o problemas de la conducta. Durante el tratamiento con vigabatrina se han notificado acontecimientos psiquiátricos (tales como, agitación, depresión, pensamiento anormal, reacciones paranoides), en pacientes con o sin historia psiquiátrica, y que fueron generalmente reversibles tras la reducción o la suspensión gradual de la dosis de vigabatrina.

Ideación y comportamiento suicida

Se han notificado ideación y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos en varias indicaciones. Un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados, controlados, con placebo, de medicamentos antiepilépticos, también mostró un pequeño aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. No se conoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un riesgo aumentado para vigabatrina.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de ideación y comportamiento suicida, y se debe considerar un tratamiento adecuado. Debe advertirse a los pacientes (y a sus cuidadores) que pidan inmediatamente consejo médico, si aparecieran signos de ideación y comportamiento suicida.

Pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal

Puesto que la vigabatrina se elimina por vía renal, se debe tener precaución en los pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 60 ml/min y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deberán ser monitorizados cuidadosamente en cuanto al desarrollo de reacciones adversas del tipo de sedación o confusión (ver sección 4.2).

Interacciones que se deben tener en cuenta

El uso concomitante de vigabatrina y clonazepam podría exacerbar el efecto sedativo (ver sección 4.5). Se debe evaluar cuidadosamente la necesidad del uso concomitante.

Sabrilex comprimido recubierto con película contiene sodio. Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Puesto que la vigabatrina no se metaboliza, no se une a las proteínas y no es un inductor de las enzimas metabolizadoras de medicamentos del sistema del citocromo P450 hepático, no son probables sus interacciones con otros medicamentos. Sin embargo, durante los estudios clínicos controlados se ha observado una reducción gradual de las concentraciones plasmáticas de fenitoína en un 16-33%. Aunque por el momento no se entiende la naturaleza exacta de esta interacción, no es probable que sea de relevancia terapéutica en la mayoría de los casos.

Durante los ensayos clínicos controlados también se han monitorizado las concentraciones plasmáticas de carbamazepina, fenobarbital y ácido valproico, sin hallarse interacciones clínicas relevantes.

La vigabatrina puede resultar en una disminución de la actividad plasmática de la alanino aminotransferasa (ALT) y, en menor grado, de la aspartato aminotransferasa (AST). La magnitud de la supresión de la ALT se ha notificado que varía entre el 30% y el 100%. En consecuencia, estas pruebas hepáticas pueden no ser fidedignas desde el punto de vista cuantitativo en los pacientes tratados con vigabatrina (ver sección 4.8).

La vigabatrina puede aumentar la cantidad de aminoácidos en orina, lo que posiblemente puede resultar en un test falso positivo de ciertos trastornos metabólicos genéticos raros (por ejemplo alfa aminoadípico aciduria).

El uso concomitante de vigabatrina y clonazepam podría exacerbar el efecto sedativo (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Riesgo relacionado con la epilepsia y con medicamentos antiepilépticos en general

La prevalencia de malformaciones en hijos de mujeres tratadas con medicación antiepiléptica, es de dos a tres veces mayor que en población general. Los que se han notificado con más frecuencia han sido

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

labio leporino, malformaciones cardiovasculares y defectos del tubo neural. La politerapia con medicamentos antiepilépticos podría estar asociada con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia, por tanto es importante que se utilice la monoterapia siempre que sea posible.

Se debe proporcionar consejo especializado a todas las pacientes que puedan quedarse embarazadas o que estén en edad fértil. Cuando una paciente planee quedarse embarazada se deberá reevaluar la necesidad del tratamiento antiepiléptico.

Si una paciente se queda embarazada, el tratamiento antiepiléptico efectivo no se debe interrumpir repentinamente, debido a que el empeoramiento de la enfermedad podría ser perjudicial tanto para la madre como para el feto.

Riesgo relacionado con vigabatrina
Basándose en los datos en embarazos expuestos a vigabatrina, disponibles de notificaciones espontáneas, se notificaron casos de desenlaces anómalos (anomalías congénitas o aborto espontáneo) en la descendencia de madres que tomaban vigabatrina. No se puede extraer una conclusión definitiva acerca de si la vigabatrina produce un riesgo aumentado de malformación cuando se utiliza durante el embarazo, dados los datos limitados y la presencia de antiepilépticos concomitantes.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Sabrilex no debe utilizarse durante el embarazo al menos que las condiciones clínicas de la mujer requieran tratamiento con vigabatrina.

Se dispone de información limitada acerca de la posible aparición de defectos del campo visual en niños que han estado expuestos a vigabatrina en el útero.

Lactancia

Vigabatrina se excreta en la leche materna. No hay información suficiente acerca de los efectos de vigabatrina en recién nacidos/niños. Se debe tomar una decisión sobre si discontinuar la lactancia o discontinuar/abstenerse del tratamiento con Sabrilex teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

Los estudios de fertilidad en ratas no han mostrado ningún efecto en la fertilidad del hombre y la mujer (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Como regla general, a los pacientes con epilepsia no controlada no les está permitido conducir o manejar maquinaria potencialmente peligrosa. Dado que en los ensayos clínicos con Sabrilex se ha observado somnolencia, al inicio del tratamiento deberá advertirse a los pacientes acerca de esta posibilidad.

Se han notificado de manera frecuente defectos de los campos visuales asociados a Sabrilex que pueden afectar de manera significativa la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Deberá evaluarse a los pacientes en cuanto a la presencia de defectos de los campos visuales (ver también sección 4.4). Se deberá tener especial precaución al conducir, manejar maquinaria o realizar tareas de riesgo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En pacientes tratados con vigabatrina se han notificado de manera frecuente defectos de los campos visuales, de leves a severos. Los casos severos son potencialmente discapacitantes. Su presentación suele tener lugar tras meses a años de tratamiento con vigabatrina. Los datos acumulados de los estudios de prevalencia sugieren que una tercera parte de los pacientes tratados con vigabatrina desarrollan defectos de los campos visuales. (ver también sección 4.4).

Aproximadamente el 50% de los pacientes de estudios clínicos controlados han experimentado efectos adversos durante el tratamiento con vigabatrina. En adultos estuvieron principalmente relacionados con el SNC, tales como: sedación, somnolencia, fatiga y alteración de la concentración. Sin embargo, en niños la excitación o agitación es frecuente. La incidencia de estas reacciones adversas es, por lo común, mayor al inicio del tratamiento y disminuye con el tiempo.

Con vigabatrina, al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar un aumento de la frecuencia de los ataques, incluido el estatus epiléptico. Los pacientes con ataques mioclónicos pueden ser particularmente sensibles a este efecto. En raros casos puede producirse un mioclonus de nueva presentación y exacerbación de uno existente.

Tabla de reacciones adversas

A continuación se indican los efectos adversos ordenados por frecuencias, utilizando la siguiente clasificación:
Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100); raras (≥1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		anemia				
Trastornos psiquiátricos *		agitación, agresión, nerviosismo, depresión, reacción	hipomanía, manía, trastorno psicótico	intento de suicidio	alucinaciones	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		paranoide, insomnio				
Trastornos del sistema nervioso	somnolencia	trastornos del habla, dolor de cabeza, mareo, parestesia, trastornos de la atención y deterioro de la memoria, deterioro mental (trastorno del pensamiento), temblor	coordinación anómala (ataxia)	Encefalopatía**	Neurtis óptica	Se han notificado casos de RM cerebrales anómalas, edema intramielinico (particularmente en lactantes) (ver sección 4.4 y 5.3). Se han notificado trastornos del movimiento, incluyendo distonía, discinesia e hipertonía, ya sean aislados o en asociación con anomalías en la RM (ver sección 4.4)
Trastornos oculares	defectos de los campos visuales	visión borrosa, diplopía, nistagmo		trastorno retiniano (principalmente periférico)	atrofia óptica	Agudeza visual reducida
Trastornos gastrointestinales		náuseas, vómitos, dolor abdominal				

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos hepatobiliares					hepatitis	
Trastonos de la piel y del tejido subcutáneo		alopecia	rash	angioedema, urticaria		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia					
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga	edema, irritabilidad				
Exploraciones complementarias***		Aumento de peso				

*Se han notificado reacciones psiquiátricas durante el tratamiento con vigabatrina. Estas reacciones se produjeron en pacientes con y sin historia psiquiátrica y, habitualmente, fueron reversibles con la reducción de la dosis o la suspensión gradual de la vigabatrina (ver sección 4.4). La depresión fue una reacción psiquiátrica frecuente en los ensayos clínicos, aunque raramente requirió la suspensión de la vigabatrina.

** Se ha descrito raras notificaciones, poco después del inicio del tratamiento con vigabatrina, de síntomas de encefalopatía, como sedación, estupor y confusión marcados, junto con actividad de ondas lentas inespecífica en el electroencefalograma. Estas reacciones han revertido completamente tras la reducción de la dosis o la suspensión de la vigabatrina (ver sección 4.4).

*** Los datos de laboratorio indican que el tratamiento con vigabatrina no conduce a la toxicidad renal. Se han observado disminuciones de los valores de ALT y AST, que se consideran como consecuencia de la inhibición de estas aminotransferasas por la vigabatrina.

Población pediátrica

Trastornos psiquiátricos
Muy frecuentes: excitación, agitación

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Se han notificado casos de sobredosis con vigabatrina. En los casos en los que este dato estaba disponible, las dosis más frecuentes se encontraron entre 7,5 y 30 g; no obstante, se han notificado ingestiones de hasta 90 g de vigabatrina. Cerca de la mitad de los casos señalados tomaron múltiples medicamentos. En los casos en que se especificaron, los síntomas más comunes incluían somnolencia o coma; también se notificaron con menor frecuencia síntomas incluyendo vértigo, cefalea, psicosis, depresión respiratoria o apnea, bradicardia, hipotensión, agitación, irritabilidad, confusión, comportamiento anómalo y trastornos del habla. Ninguna de las sobredosis resultó en muerte.

Tratamiento

No hay antídoto específico. Deben utilizarse las medidas de sostén habituales. Deberá considerarse el empleo de medidas dirigidas a eliminar el fármaco no absorbido. En un estudio "in vitro" se ha visto que el carbón activado no adsorbe significativamente la vigabatrina. Se desconoce la efectividad de la hemodiálisis en el tratamiento de la sobredosis de vigabatrina. En casos notificados aislados de pacientes con insuficiencia renal que recibían dosis terapéuticas de vigabatrina, la hemodiálisis redujo las concentraciones plasmáticas de vigabatrina en un 40-60%.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo fármacoterapéutico: Antiepilépticos, código ATC: N03AG04

Mecanismo de acción

La vigabatrina es un medicamento antiepiléptico con un mecanismo de acción bien establecido. El tratamiento con vigabatrina resulta en un aumento de las concentraciones cerebrales del GABA (ácido gamma-amino-butírico), el principal neurotransmisor inhibidor cerebral. Esto es, la vigabatrina se diseñó racionalmente como inhibidor selectivo e irreversible de la GABA-transaminasa, la enzima responsable de la escisión metabólica del GABA.

Eficacia clínica y seguridad

Estudios clínicos controlados y a largo plazo han demostrado que la administración de vigabatrina produce efectos anticonvulsivantes marcados cuando este medicamento es añadido a la terapéutica estándar de los enfermos epilépticos no controlados satisfactoriamente con la terapia usual. Su eficacia es particularmente más elevada en los ataques epilépticos de origen parcial.

La epidemiología de DCV en pacientes con epilepsia parcial refractaria fue examinada en un estudio fase IV observacional, abierto, multicéntrico, comparativo, de grupos paralelos, que incluía 734 pacientes, con edad mínima de 8 años, con epilepsia parcial refractaria durante al menos un año.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los pacientes fueron divididos en tres grupos de tratamiento: pacientes actualmente tratados con vigabatrina (grupo I), pacientes previamente expuestos a vigabatrina (grupo II) y pacientes nunca expuestos a vigabatrina (grupo III).
La siguiente tabla presenta los hallazgos más importantes en la inclusión y en la primera y última evaluaciones concluyentes en la población evaluable (n=524):

	Niños (de 8 a 12 años)			**Adultos (más de 12 años)**		
	Grupo I[1] N= 38	**Grupo II[2]** N = 47	**Grupo III** N = 41	**Grupo I[3]** N = 150	**Grupo II[4]** N = 151	**Grupo III** N = 97
Defectos del campo visual con etiología no identificada:						
- *Observados en la inclusión*	1 (4,4%)	3 (8,8%)	2 (7,1%)	31 (34,1%)	20 (19,2 %)	1 (1,4%)
- *Observados en la primera evaluación concluyente*	4 (10,5%)	6 (12,8%)	2 (4,9%)	59 (39,3%)	39 (25,8%)	4 (4,1%)
-*Observados en la última evaluación concluyente*	10 (26,3%)	7 (14,9%)	3 (7,3%)	70 (46,7%)	47 (31,1%)	5 (5,2%)

[1] Duración media del Tratamiento: 44,4 meses, dosis media diaria 1,48 g
[2] Duración media del Tratamiento: 20,6 meses, dosis media diaria 1,39 g
[3] Duración media del Tratamiento: 48,8 meses, dosis media diaria 2,10 g
[4] Duración media del Tratamiento: 23,0 meses, dosis media diaria 2,18 g

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Vigabatrina es un compuesto fácilmente soluble en agua y se absorbe rápida y completamente a partir del tracto gastrointestinal. La administración de alimento no altera la absorción total de vigabatrina. El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima (t_{max}) es de aproximadamente 1 hora.

Distribución

Vigabatrina se distribuye ampliamente, con un volumen de distribución aparente ligeramente superior que la cantidad total de agua corporal. La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. Las concentraciones plasmáticas y en el LCR están linealmente relacionadas con la dosis a lo largo del rango recomendado de dosis de vigabatrina.

Biotransformación

Vigabatrina no se metaboliza de forma significativa. No se ha identificado ningún metabolito en plasma.

Eliminación

Vigabatrina se elimina vía renal con una semivida terminal de 5-8 horas. El aclaramiento oral (Cl/F) de vigabatrina es aproximadamente de 7 L/h (es decir 0,10 L/h/kg).Aproximadamente, el 70% de una dosis

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

oral única se recuperó en orina como producto inalterado en las siguientes 24 horas tras su administración.

Relaciones farmacocinética/farmacodinámica

No existe una correlación directa entre la concentración plasmática y la eficacia. La duración del efecto del medicamento es dependiente de la tasa de resíntesis de la GABA- transaminasa.

Población pediátrica

Se ha investigado las propiedades farmacocinéticas de vigabatrina en grupos de seis neonatos (edad 15-26 días), seis lactantes (5-22 meses) y seis niños (edad 4,6-14,2 años) con epilepsia refractaria. Después de la administración de una dosis única de solución oral de 37-50 mg/kg, el t_{max} de vigabatrina fue de aproximadamente 2,5 horas en neonatos y lactantes, y 1 h en niños. La semivida terminal media de vigabatrina fue de aproximadamente de 7,5 horas en neonatos, 5,7 horas en lactantes y 5,5 horas en niños. El Cl/F medio del S-enantiómero activo de vigabatrina en lactantes y niños fue de 0,591 L/h/kg y 0,446 L/h/kg, respectivamente.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de seguridad en animales, realizados en rata, ratón, perro y mono, han apuntado que vigabatrina no presenta efectos adversos significativos en hígado, riñón, pulmón, corazón o tracto gastrointestinal.
En cerebro, se ha observado microvacuolación en tractos de sustancia blanca de rata, ratón y perro a dosis de 30-50 mg/Kg/día. En el mono, estas lesiones son mínimas o dudosas. Este efecto se debe a una separación de la vaina laminar externa de las fibras mielínicas, alteración que es característica del edema intramielínico. El edema intramielínico fue reversible en la rata y en el perro tras la suspensión del tratamiento con vigabatrina e incluso se observó su regresión histológica al continuar el tratamiento. No obstante, en los roedores se han observado alteraciones residuales de grado menor consistentes en axones con tumefacción (esferoides eosinofílicos) y microcuerpos mineralizados. En el perro, los resultados de un estudio electrofisiológico han señalado que el edema intramielínico cursa con un aumento de la latencia del potencial evocado someto-sensorial que es reversible tras la suspensión del medicamento.

Solamente se ha observado retinopatía asociada a la vigabatrina en la rata albina, pero no en las especies pigmentadas de ratas, perros o monos. Las alteraciones retinianas de la rata albina consistieron en una desorganización focal o multifocal de la capa nuclear externa con desplazamiento de los núcleos a la zona de bastones y conos. No se encontraban afectadas las otras capas de la retina. Estas lesiones se observaron en el 80-100% de los animales con la dosis de 300 mg/Kg/día por vía oral. El aspecto histológico de estas lesiones fue similar al hallado en la rata albina tras su exposición excesiva a la luz. No obstante, las alteraciones retinianas también podrían representar un efecto directo inducido por el fármaco.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La experimentación animal ha demostrado que la vigabatrina no influye de manera negativa sobre la fertilidad o el desarrollo de las crías. No se ha observado teratogenia en la rata con dosis de hasta 150 mg/Kg (tres veces la dosis humana) o en el conejo con dosis de hasta 100 mg/Kg. Sin embargo, en el conejo se observó un ligero aumento de la incidencia de fisura de paladar a dosis de 150-200 mg/Kg.

Los estudios con vigabatrina no revelaron evidencia de efectos mutagénicos o carcinogénicos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Povidona K30 (E1201**)**
Celulosa microcristalina (E460)
Estearato de magnesio
Glicolato sódico de almidón (tipo A)

Recubrimiento
Hipromelosa 15 mPa.s (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 8000

6.2. Incompatibilidades

No aplicable

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PVC transparente incoloro/aluminio, con 10 comprimidos recubiertos con película o Blisters de PVC opaco azul/aluminio, con 10 comprimidos recubiertos con película.

Cada envase contiene 30, 50, 60, 100 o 200 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis, S.A.
C/ Rosselló i Porcel, 21

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

08016 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

59361

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 14 julio 1992
Fecha de la última renovación: 19 de junio 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2021

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios