

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vigzip 100 mg/ml solución oral

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución oral contiene 100 mg de vigabatrina.

Excipientes con efecto conocido:

parahidroxibenzoato de metilo (E 218)	1,25 mg/ml
parahidroxibenzoato de propilo (E216)	0,125 mg/ml

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral

Solución transparente, de incolora a amarillo pálido.

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

##### Posología

##### Adultos

Una dosis inicial de 1 g al día debe añadirse a la pauta de tratamiento antiepiléptico actual del paciente, A continuación la dosis diaria debe ajustarse en incrementos de 0,5 g a intervalos semanales, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad.

La eficacia máxima se observa en un rango de 2-3 g/día.

La máxima dosis recomendada es de 3 g/día.

No existe una correlación directa entre las concentraciones plasmáticas y la 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 principio activo (ver también las secciones 5.1 y 5.2).

Vigzip debe administrarse una o dos veces al día, antes o después de las comidas.

Si no se lograra una mejoría clínicamente significativa del control de la epilepsia tras un estudio adecuado, no deberá continuarse el tratamiento con Vigzip, y vigabatrina deberá retirarse de manera gradual, bajo supervisión médica minuciosa.

### *Poblaciones especiales*

Pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal

Puesto que 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 a una dosis de mantenimiento inferior. Estos pacientes deberán ser monitorizados en cuanto al desarrollo de reacciones adversas como sedación o confusión (ver secciones 4.4 y 4.8).

### 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 a 15 kg:	0,5-1 g/día
	15 a 30 kg:	1-1,5 g/día
	30 a 50 kg:	1,5-3 g/día
	>50 kg:	2-3 g/día

No debe excederse la máxima dosis recomendada para cada una de las categorías citadas.

#### *Monoterapia para espasmos infantiles (Síndrome de West)*

La dosis inicial recomendada es de 50 mg/kg/día. Las dosis subsiguientes pueden ajustarse en incrementos de 25 mg/kg/día cada 3 días, hasta la dosis máxima recomendada de 150 mg/kg/día.

### Forma de administración

Vigzip es para uso por vía oral.

*El envase contiene una jeringa para uso por vía oral (10 ml, con graduaciones cada 0,25 ml después de 1,0 ml), junto con un adaptador.*

Una jeringa para uso por vía oral llena (10 ml) equivale a 1.000 mg de vigabatrina. El volumen mínimo que puede extraerse es de 1,0 ml (100 mg de vigabatrina). Pueden extraerse volúmenes superiores a 1,0 ml en incrementos de 0,25 ml, cada uno de los cuales equivale a 25 mg de vigabatrina.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a vigabatrina o a cualquiera 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, vigabatrina no debe iniciarse como monoterapia.

En pacientes tratados con vigabatrina se han notificado defectos del campo visual (DCV), con una elevada prevalencia (alrededor de 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 del campo visual puede ser grave. Vigabatrina puede causar la pérdida permanente de la visión.

La mayoría de los pacientes con defectos perimétricos confirmados son asintomáticos. Por lo tanto, esta reacción adversa solo puede detectarse de manera fidedigna mediante campimetrías sistemáticas, las cuales generalmente solo es posible realizar en pacientes con una edad de desarrollo superior a los 9 años. Para los pacientes más jóvenes debe usarse la electroretinografía, que también puede usarse con adultos incapaces de cooperar con la campimetría (véase Defectos del campo visual).

Los datos disponibles sugieren que los defectos del campo visual son irreversibles incluso tras la suspensión de vigabatrina. No se puede excluir un deterioro en los defectos del campo visual tras la interrupción del tratamiento.

Por tanto, vigabatrina solo deberá utilizarse tras una cuidadosa evaluación de la relación entre beneficios y riesgos frente a otras alternativas.

No se recomienda el uso de vigabatrina en pacientes con cualquier defecto pre-existente clínicamente relevante en el campo visual.

Los pacientes deben someterse a un examen sistemático para la detección de defectos del campo visual 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. Estas evaluaciones también deben continuar durante 6 a 12 meses tras la suspensión del tratamiento (ver Defectos del campo visual y agudeza visual).

#### Defectos del campo visual (DCV)

Conforme 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 DCV notificados en pacientes tratados con vigabatrina han sido de leves a graves. Los casos graves podrían caracterizarse por visión en túnel. También se notificó ceguera en casos graves.

La mayoría de los pacientes con defectos confirmados en la campimetría no había notado previamente ningún síntoma de por sí, ni siquiera en los casos en los que se observó un defecto grave 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 del DCV tras la interrupción del tratamiento.

Los datos acumulados procedentes de los estudios de prevalencia sugieren que una tercera parte de los pacientes tratados con vigabatrina presentan DCV. Los hombres pueden presentar un mayor riesgo que las mujeres. Las frecuencias encontradas en un estudio clínico abierto se detallan en la sección 5.1. En este estudio se observó una posible asociación entre el riesgo de defectos del campo visual y el alcance de la exposición a vigabatrina, tanto en función de la dosis diaria (de 1 g a más de 3 g) como de la duración del tratamiento (máximo durante los primeros tres años).

Todos los pacientes deben someterse a un control oftalmológico con examen del campo visual antes de iniciar el tratamiento con vigabatrina.

Debe completarse un estudio adecuado del campo visual (campimetría) con campimetría estándar estática (Humphrey u Octopus) o cinética (Goldmann) antes de iniciar el tratamiento y a intervalos semestrales durante todo el mismo. El método preferido para la detección del defecto del campo visual asociado a la vigabatrina es la campimetría estática.

La electroretinografía puede resultar útil pero solo 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 en el electroretinograma parecen estar relacionados con los defectos del campo visual asociados con la

vigabatrina. Estas respuestas están retrasadas y reducidas más allá de los límites normales. Dichas alteraciones no se han observado en los pacientes tratados con vigabatrina que no presentan un defecto del campo visual.

Debe informarse cuidadosamente al paciente y/o al cuidador acerca de la frecuencia y de las implicaciones del desarrollo del defecto del campo visual (DCV) durante el tratamiento con vigabatrina. Un defecto del campo visual puede no detectarse hasta que sea grave, y los defectos moderados no detectados pueden afectar la integridad del paciente. En consecuencia, se requiera un control de visión inicial (no más de 4 semanas de iniciado el tratamiento) y al menos cada 6 meses durante su transcurso. Este control debe continuar de 6 a 12 meses después de suspendida la terapia.

Los datos disponibles sugieren que los defectos en el campo visual son irreversibles.

Los pacientes deben recibir instrucciones para que notifiquen cualquier problema y síntoma visual nuevo que pudieran estar asociados a una reducción del campo visual. Si se presentaran síntomas visuales, el paciente deberá ser derivado a un oftalmólogo.

Si se observara una reducción del campo visual 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 de los defectos o la aparición de defectos que amenazaran la vista.

La vigabatrina no deberá utilizarse concomitantemente con otros medicamentos retinotóxicos.

### 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 debe evaluarse durante las consultas oftalmológicas antes de iniciar el tratamiento con vigabatrina y a intervalos de 6 meses durante el mismo.

### Trastornos neurológicos y psiquiátricos

Dados los resultados de los estudios de seguridad con animales (ver sección 5.3), se recomienda que los pacientes tratados con vigabatrina se controlen minuciosamente para detectar cualquier efecto adverso 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, con baja actividad de ondas inespecíficas en el electroencefalograma. Los factores de riesgo para el desarrollo de estas reacciones incluyen una dosis inicial superior a la recomendada, la escalada más rápida de la dosis a niveles superiores de lo recomendado y la insuficiencia renal. Estos acontecimientos han podido revertirse tras la reducción de la dosis o la suspensión de la vigabatrina (ver sección 4.8).

### Señales anómalas en las imágenes de RMN

Se han observado cambios anormales en las señales de las imágenes de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) caracterizados por un aumento de la señal T2 y difusión restringida en un patrón simétrico, en el que participan el tálamo, los ganglios basales, el tronco encefálico y el cerebelo, en algunos lactantes medicados con vigabatrina para tratar espasmos infantiles. En un estudio epidemiológico retrospectivo en lactantes con espasmos infantiles (N=205), la prevalencia de estos cambios fue del 22% en los pacientes tratados con vigabatrina frente a 4% en los pacientes tratados con otras terapias.

En este estudio, en la experiencia de poscomercialización y en los informes de la literatura publicada, estos cambios se han resuelto mediante la suspensión del tratamiento. En algunos pacientes, la lesión se resolvió a pesar del uso continuo.

También, se han notificado casos de edema intramielínico (EIM), en especialmente en lactantes medicados para tratar 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, disquinesia e hipertonía, en pacientes tratados para los espasmos infantiles. Se deberá evaluar el beneficio/riesgo de vigabatrina individualmente para cada paciente. En caso de aparecer nuevos trastornos del movimiento durante el tratamiento con vigabatrina, se deberá considerar la reducción de la dosis o una interrupción gradual del tratamiento.

Con vigabatrina, algunos pacientes pueden experimentar un aumento de la frecuencia de los ataques o la aparición de nuevos tipos de convulsiones (ver sección 4.8). Los pacientes con convulsiones mioclónicas pueden ser especialmente sensibles a este efecto. Estos fenómenos también pueden ser consecuencia de una sobredosis, un descenso en las concentraciones plasmáticas de un tratamiento antiepiléptico concomitante o un efecto paradójico.

La interrupción abrupta puede provocar un fenómeno de rebote de las convulsiones. Cuando a un paciente se le suspenda el tratamiento con vigabatrina, se recomienda hacerlo mediante la reducción gradual de la dosis a lo largo de un período de 2 a 4 semanas.

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

#### Ideación y comportamiento suicida

Se ha informado de 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.

Por lo tanto, debe monitorizarse a los pacientes para detectar signos de ideación y comportamiento suicida, y considerarse un tratamiento adecuado. También debe advertirse a los pacientes (y a sus cuidadores) que pidan asistencia médica de inmediato en caso de manifestarse signos de ideación y comportamiento suicida.

#### Excipientes

Vigzip 100 mg/ml solución oral contiene

- parahidroxibenzoato de metilo (E 218) y parahidroxibenzoato de propilo (E 216): pueden producir reacciones alérgicas (posiblemente de forma retardada).

#### Población pediátrica

La campimetría rara vez es posible en los niños con una edad de desarrollo inferior a los 9 años de edad. Deben sopesarse cuidadosamente los riesgos del tratamiento frente al posible beneficio para los niños. En la actualidad, no existe un método establecido que permita diagnosticar o excluir defectos del campo visual en los niños que no pueden someterse a una campimetría estándar. La frecuencia y la gravedad solo se han caracterizado indirectamente en esta población en presencia de anomalías en los potenciales evocados visuales o en el electroretinograma.

La electroretinografía se recomienda en lactantes y niños que no pueden cooperar con la campimetría.

Puede llevarse a cabo una prueba especial (VEP) para evaluar la presencia de defectos de visión periférica en niños mayores de 3 años. Si este método revela una respuesta de campo visual central normal, pero una ausencia de respuesta periférica, deberá sopesarse la relación de beneficio/riesgo de vigabatrina y considerarse su suspensión gradual. La presencia de visión periférica no excluye la posibilidad de desarrollar DCV.

#### Interferencia con los análisis de laboratorio

Vigabatrina puede aumentar la cantidad de aminoácidos en la orina, lo que puede llevar a un resultado falso positivo en las pruebas para detectar ciertos trastornos metabólicos genéticos raros (por ejemplo, aciduria alfa-aminoadípica).

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Dado que vigabatrina no se metaboliza, ni se une a las proteínas ni tampoco es un inductor de las enzimas metabolizadoras del citocromo P450 hepático, no es probable su interacción 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 a 33%. Aunque por el momento no se entiende la naturaleza exacta de esta interacción, no es probable que sea de importancia 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 detectarse interacciones clínicas relevantes.

La vigabatrina puede producir una disminución de la actividad plasmática medida de la alanina aminotransferasa (ALT) y, en menor grado, de la aspartato aminotransferasa (AST). Se ha informado que la magnitud de la supresión de la ALT varía entre el 30% y el 100%. En consecuencia, estos análisis hepáticos pueden no ser fidedignos desde el punto de vista cuantitativo en los pacientes tratados con vigabatrina (ver sección 4.8).

El uso concomitante de vigabatrina y clonazepam podría exacerbar el efecto sedante.

#### **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 la población general. Los notificados con más frecuencia han sido labio leporino, malformaciones cardiovasculares y defectos del tubo neural. La politerapia puede estar asociada con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia, por lo que es importante que la monoterapia se utilice siempre que sea posible.

Debe ofrecerse asesoramiento especializado a todas las pacientes que puedan quedarse embarazadas o que estén en edad fértil. Cuando una paciente planea quedarse embarazada, deberá reevaluarse la necesidad del tratamiento antiepiléptico.

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

##### *Riesgo relacionado con vigabatrina*

En base a datos de embarazos expuestos a vigabatrina, disponibles por notificaciones espontáneas, se notificaron casos de resultados 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 mayor riesgo de malformación cuando se utiliza durante el embarazo debido a la escasez de datos y la presencia de antiepilépticos concomitantes.

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

Vigzip no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer requiera el 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 humana. No hay información suficiente acerca de los efectos de vigabatrina en recién nacidos/lactantes. Debe tomarse la decisión de si interrumpir la lactancia o suspender/abstenerse del tratamiento con vigabatrina, 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 masculina ni femenina (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 ni manejar maquinaria potencialmente peligrosa.

Vigabatrina tiene un potente efecto sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria.

Dado que en los ensayos clínicos con vigabatrina se ha observado somnolencia, al inicio del tratamiento deberá advertirse a los pacientes acerca de esta posibilidad.

Con frecuencia, se han notificado defectos del campo visual asociados con vigabatrina, que pueden afectar de forma significativa a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Deberá evaluarse en los pacientes la presencia de defectos del campo visual (ver también sección 4.4). Los pacientes deberán tomar precauciones especiales al conducir, manejar maquinaria o realizar tareas peligrosas.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

En pacientes tratados con vigabatrina se han notificado con frecuencia defectos del campo visual, que han sido de leves a graves. Los casos graves son potencialmente incapacitantes. Pueden iniciarse tras meses a años de tratamiento con vigabatrina. Los datos combinados de los estudios de prevalencia sugieren que una tercera parte de los pacientes tratados con vigabatrina desarrollan defectos del campo visual (ver también sección 4.4).

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

Con vigabatrina, algunos pacientes pueden experimentar un aumento de la frecuencia de los ataques, incluido el estatus epiléptico. Los pacientes con convulsiones mioclónicas pueden ser particularmente sensibles a este efecto. En raros casos puede producirse mioclonía de nueva presentación y la exacerbación de uno existente.

Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación incluimos una lista de las reacciones adversas clasificadas en función de su frecuencia conforme a la siguiente convención:

muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raros ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		anemia				
<i>Trastornos psiquiátricos*</i>		agitación, agresión, nerviosismo, depresión, reacción paranoide, insomnio	hipomanía, manía, trastorno psicótico	intento de suicidio	alucinaciones	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	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 intramielínico (en particular en niños pequeños) (ver secciones 4.4 y 5.3). Se han notificado trastornos del movimiento, incluyendo distonía, disquinesia e hipertonía, ya sean aislados o en asociación con anomalías en la RM (ver

						sección 4.4)
<i>Trastornos de la vista</i>	defecto del campo visual	visión borrosa, diplopía, nistagmo		trastorno retiniano (principalmente periférico)	atrofia óptica	agudeza visual reducida
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		náuseas, vómitos, dolor abdominal				
<i>Trastornos hepato biliares</i>					hepatitis	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		alopecia	erupción cutánea	angioedema, urticaria		
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	artralgia					
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	fatiga	edema, irritabilidad				
<i>Exploraciones complementarias*</i> **		aumento de peso				

\*Se han notificado reacciones psiquiátricas durante el tratamiento con vigabatrina. Estas reacciones se produjeron en pacientes con y sin antecedentes psiquiátricos y por lo general pudieron revertirse con la reducción de la dosis o la suspensión gradual de vigabatrina (ver sección 4.4). La depresión fue una reacción psiquiátrica frecuente en los ensayos clínicos, aunque rara vez requirió la interrupción de vigabatrina.

\*\* Se ha informado de notificaciones raras, poco después del inicio del tratamiento con vigabatrina, de síntomas de encefalopatía, como sedación, estupor y confusión marcados, junto con baja actividad de ondas inespecífica en el electroencefalograma. Estas reacciones se revirtieron por completo 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 produce 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.

El tratamiento crónico con vigabatrina puede estar asociado con una leve reducción de la hemoglobina, que casi nunca es de importancia.

Se han observado anomalías cerebrales asintomáticas y pasajeras en las RMN de algunos lactantes medicados con vigabatrina para tratar espasmos infantiles. Se desconoce la importancia clínica de estas anomalías en las RMN. Dado que no se recomienda de rutina la monitorización de esta población pediátrica mediante RMN, la frecuencia de las anomalías de RMN no se puede estimar de forma fidedigna a partir de los datos disponibles. Se ha notificado trastornos del movimiento solos o asociados con otras anomalías en las RMN en pacientes tratados con vigabatrina para los espasmos infantiles, pero su frecuencia es desconocida.

## 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 profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del 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 estuvo disponible, las dosis más frecuentes fueron de 7,5 a 30 g. No obstante, se han notificado casos de ingestión de hasta 90 g de vigabatrina. Casi la mitad de los casos señalados tomaron medicamentos múltiples. Cuando se notificó, los síntomas más frecuentes incluyeron somnolencia o coma. Otros síntomas notificados con menor frecuencia incluyeron vértigo, cefalea, psicosis, depresión respiratoria o apnea, bradicardia, hipotensión, agitación, irritabilidad, confusión, comportamiento anómalo y trastornos del habla. Ninguna de las sobredosis produjo la muerte.

### Tratamiento

No hay antídoto específico. Deben utilizarse las medidas de tratamiento habituales. Deberá considerarse el uso de medidas dirigidas a eliminar el fármaco no absorbido. En un estudio *in vitro*, se ha demostrado 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 informes de casos aislados de pacientes con insuficiencia renal tratados con dosis terapéuticas de vigabatrina, la hemodiálisis redujo las concentraciones plasmáticas de vigabatrina en un 40 a 60%

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos, Derivados de ácidos grasos  
Código ATC: N03AG04

### Mecanismo de acción

Vigabatrina es un medicamento antiepiléptico con un mecanismo de acción claramente definido. El tratamiento con vigabatrina provoca un aumento de las concentraciones de GABA (ácido gamma-amino-butírico), el principal neurotransmisor inhibitorio cerebral. Esto se debe a que vigabatrina se diseñó racionalmente como inhibidor selectivo e irreversible de la GABA-transaminasa, la enzima responsable de la descomposición metabólica del GABA.

### Eficacia clínica y seguridad

Estudios clínicos controlados y a largo plazo han demostrado que vigabatrina es un agente anticonvulsivo eficaz como tratamiento de primera línea en pacientes con espasmos infantiles y como terapia

complementaria en pacientes con epilepsia no controlada satisfactoriamente con la terapia convencional. Su eficacia es, en especial, más marcada en los ataques epilépticos de origen parcial.

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

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

	Niños (de 8 a 12 años)			Adultos y adolescentes (>12 años)		
	Grupo I 1	Grupo II 2	Grupo III	Grupo I 3	Grupo II 4	Grupo III
	N=38	N=47	N=41	N=150	N=151	N=97
Defecto del campo visual sin etiología identificada:						
- Observado en la inclusión	1 (4,4%)	3 (8,8%)	2 (7,1%)	31 (34,1%)	20 (19,2%)	1 (1,4%)
- Observado en la primera evaluación	4 (10,5%)	6 (12,8%)	2 (4,9%)	59 (39,3%)	39 (25,8%)	4 (4,1%)
- Observado en la última evaluación	10 (26,3%)	7 (14,9%)	3 (7,3%)	70 (46,7%)	47 (31,1%)	5 (5,2%)

<sup>1</sup> Mediana de la duración del tratamiento: 44,4 meses, dosis media diaria 1,48 g

<sup>2</sup> Mediana de la duración del tratamiento: 20,6 meses, dosis media diaria 1,39 g

<sup>3</sup> Mediana de la duración del tratamiento: 48,8 meses, dosis media diaria 2,10 g

<sup>4</sup> Mediana de la duración del tratamiento: 23,0 meses, dosis media diaria 2,18 g

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Vigabatrina es un compuesto soluble en agua que se absorbe de forma rápida y completa del tracto gastrointestinal. La ingestión de alimentos no altera la medida en la que vigabatrina se absorbe. 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 a la cantidad total de agua corporal. La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. Las concentraciones plasmáticas y en el LCR están relacionadas linealmente con la dosis en el 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 excreción renal con una semivida terminal de 5 a 8 horas. El aclaramiento oral (Cl/F) de vigabatrina es de aproximadamente 7 l/h (es decir 0,10 l/h/kg). Alrededor del 70% de una dosis oral única se recuperó en orina como fármaco inalterado en las 24 horas posteriores a su administración.

### Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

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

### Población pediátrica

Se han evaluado las propiedades farmacocinéticas de vigabatrina en grupos de seis neonatos (edad 15 a 26 días), seis lactantes (5 a 22 meses) y seis niños (edad 4,6 a 14,2 años) con epilepsia refractaria. Después de la administración de una dosis única de solución oral de 37 a 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 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 con rata, ratón, perro y mono han indicado que vigabatrina no presenta efectos adversos significativos en hígado, riñón, pulmón, corazón o tubo digestivo.

En cerebro, se ha observado microvacuolación en tractos de sustancia blanca de rata, ratón y perro a dosis de 30 a 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 menor grado 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 está asociado con un aumento de la latencia del potencial evocado somatosensorial, que es reversible tras la suspensión del medicamento.

Solamente se ha observado retinopatía asociada a la vigabatrina en las ratas albinas, pero no en las especies pigmentadas de ratas, perros o monos. Las alteraciones retinianas de las ratas albinas se caracterizaron por una desorganización focal o multifocal de la capa nuclear externa con desplazamiento de los núcleos a la zona de bastones y conos. No se vieron afectadas las otras capas de la retina. Estas lesiones se observaron en el 80 a 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 las ratas albinas tras su exposición excesiva a la luz. No obstante, las alteraciones retinianas también podrían representar un efecto directo inducido por el fármaco.

Los experimentos con animales han demostrado que la vigabatrina no tiene efecto negativo sobre la fertilidad o el desarrollo de las crías. No se ha observado teratogenicidad en las ratas con dosis de hasta 150 mg/kg (tres veces la dosis humana) o en conejos con dosis de hasta 100 mg/kg. Sin embargo, en los conejos se observó un ligero aumento de la incidencia de labio leporino 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**

parahidroxibenzoato de metilo (E 218)  
parahidroxibenzoato de propilo (E 216)  
Sucralosa

Sabor a hierbabuena (contiene mentofurano, pulegona, estragol)  
Agua purificada

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

2 años

Tras abrir el frasco por primera vez: 90 días.

No conservar a temperaturas superiores a 25°C tras abrir el frasco por primera vez.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperaturas superiores a 30°C.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de HDPE con tapa a prueba de niños (PP) y sello por inducción interno, que contiene 150 ml de solución oral.

El envase contiene una jeringa de uso oral de 10 ml (PP) con un émbolo de HDPE y marcas impresas a 1,0 ml, 2,0 ml, 3,0 ml, 4,0 ml, 5,0 ml, 6,0 ml, 7,0 ml, 8,0 ml, 9,0 y 10,0 ml y graduaciones cada 0,25 ml después de la marca de 1,0 ml; junto con un adaptador (LDPE) para el frasco.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

RIA Generics Limited  
The Black Church  
St. Mary's Place, Dublín 7  
D07 P4AX, Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

89.567

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

Mayo 2024

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Febrero 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)