

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### SABRIL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (VIGABATRINA)

~~FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL~~

~~SABRIL® comprimidos recubiertos 500 mg~~

#### COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Vigabatrina: 500 mg

Excipientes. Almidón glicolato sódico, Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Povidona, ~~Opadry blanco OY-S 7298 en solución acuosa al 6 %~~ (dióxido de titanio, hipromelosa ~~hidroxipropilmetilcelulosa~~, macrogol ~~polietilenglicol 8000~~), c.s.p

Descripción de los comprimidos:

Comprimidos recubiertos de color blanco a casi blanco, ovalados, biconvexos, ranurados en una cara y "SABRIL" grabado en la otra.

~~Blancos a ligeramente amarillentos, ovales, biconvexos. En una cara grabado "SABRIL" y en la otra una línea de corte solo para facilitar la toma y que no divide en dosis iguales.~~

NO UTILIZAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE LOS COMPRIMIDOS NO ESTÁ INTACTA.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo Terapéutico: Antiepiléptico. Derivados de ácidos grasos.

Código ATC: N03AG04

#### INDICACIONES

- Tratamiento de epilepsia no controlada adecuadamente por otros medicamentos antiepilépticos.
- Como monoterapia para el tratamiento de convulsiones focales y convulsiones tónico clónicas generalizadas secundarias.
- Monoterapia para el tratamiento de espasmos infantiles (Síndrome de West).

#### POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACIÓN

##### • General

La vigabatrina debe administrarse por vía oral una o dos veces por día. La dosis diaria inicial de 1 g puede ser adicionada al régimen actual de medicamentos anti-epilépticos del paciente. Si es necesario, la dosis diaria de vigabatrina puede ser titulada en incrementos de 0,5 g semanalmente o a intervalos mayores, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad. La eficacia máxima por lo general ocurre en el rango de 2 a 3 gramos al día. Las dosis por encima de 3 g/día sólo deben utilizarse en circunstancias excepcionales y con una estrecha vigilancia de los eventos adversos.

##### • Pediatría

##### Niños

La dosis inicial recomendada es de 40 mg/kg/día.

Las dosis de mantenimiento recomendadas son las siguientes:

<b>Peso corporal</b>	<b>Dosis diaria</b>
10 – 15 kg	0,5 - 1 g/día
15 – 30 kg	1 - 1,5 g/día
30 – 50 kg	1,5 - 3 g/día
> 50 kg	2 - 3 g/día

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### SABRIL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (VIGABATRINA)

Dosis superiores a 3 g/día solo se deben usar en circunstancias excepcionales y con control permanente, debido a la posibilidad de efectos adversos.

**Infantes** [Monoterapia para los espasmos infantiles (Síndrome de West)]

La dosis inicial recomendada es de 50 mg/kg/día. Esta dosis puede ir ajustándose a lo largo de una semana, si es necesario hasta un máximo de 150 mg/kg/día. Usualmente se obtiene respuesta dentro de las dos semanas.

#### **Ancianos**

Dado que la vigabatrina se elimina a través de los riñones, se debe ser cauto al administrar la droga a pacientes con *clearance* de creatinina menor de 60 ml/min. Debido a un menor *clearance* en pacientes ancianos con función renal normal o disminuida, son necesarias precauciones similares en esta población (Ver "*Pacientes con Deterioro Renal*"). Se deben considerar ajustes de dosis o de la frecuencia de administración. Estos pacientes pueden responder a dosis de mantenimiento más bajas y deben ser controlados ya que pueden aparecer efectos indeseados tales como sedación o confusión (Ver "*Precauciones*").

- **Poblaciones especiales**

**Deterioro Renal: ver punto anterior (Ancianos)**

La medicación puede ser tomada antes o después de las comidas.

#### **CONTRAINDICACIONES**

- Antecedentes de hipersensibilidad a vigabatrina o a cualquiera de los componentes del producto.
- Epilepsia primaria generalizada idiopática.

#### **ADVERTENCIAS**

Por defectos del campo visual, Ver "*Precauciones*" y "*Reacciones adversas*".

Debido al riesgo de pérdida de la visión, Sabril® debe ser retirado en pacientes que no muestren un beneficio clínico importante durante los 3 primeros meses o antes si el fracaso del tratamiento es evidente. La respuesta del paciente y la necesidad de continuidad del tratamiento con Sabril® deben ser reevaluados periódicamente.

Fueron informados defectos en el campo visual en aproximadamente 1/3 de los pacientes que recibieron vigabatrina. El riesgo en hombres puede ser mayor que en mujeres.

Sobre la base de datos actualmente disponibles, el patrón habitual es la constricción concéntrica del campo visual de ambos ojos, la cual generalmente es más marcada en el área nasal que en la temporal. En el campo visual central (dentro de los 30 grados de excentricidad), se observa frecuentemente un defecto anular nasal.

Los casos graves pueden caracterizarse por la visión en túnel. La mayoría de los pacientes con defectos perimétrales confirmados no habían previamente notado en forma espontánea ningún síntoma (eran asintomáticos), aún en los casos en los que se observó un defecto severo en perimetría. Por lo tanto, este efecto no deseado puede ser detectado indubitablemente solo por perimetría sistemática (método que, en general, únicamente puede practicarse en pacientes con más de nueve años de edad; Ver "*Precauciones*").

La evidencia disponible sugiere que los defectos del campo visual son irreversibles incluso luego de la discontinuación de vigabatrina. No puede excluirse un deterioro de los defectos del campo visual luego de que el tratamiento es discontinuado.

El inicio del problema puede ocurrir después de meses o años de tratamiento con vigabatrina.

En un estudio clínico abierto se ha mostrado una posible asociación entre el riesgo de defectos del campo visual y la magnitud de la exposición a vigabatrina, tanto en término de dosis diaria (de 1 a más de 3 g/día), como en términos de duración de la exposición.

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SABRIL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (VIGABATRINA)**

Los datos disponibles a la fecha, derivados de la selección sistemática de participantes en ensayos clínicos, parecen indicar que el riesgo de desarrollar defectos del campo visual con la continuación del uso de vigabatrina es bajo si el paciente no ha presentado tales defectos después de 3 a 4 años de tratamiento.

No se recomienda el uso de vigabatrina en pacientes con algún defecto preexistente del campo visual clínicamente significativo.

Vigabatrina no debe ser utilizada concomitantemente con drogas retinotóxicas.

Sobre la base de los datos actualmente disponibles, los defectos del campo visual pueden ser consecuencia del aumento del nivel de GABA en la retina.

### ***Conducción de vehículos o maquinarias peligrosas***

Como regla general, los pacientes con epilepsia no controlada no tienen permitido conducir o manipular maquinarias potencialmente peligrosas. Debe advertirse a los pacientes que al inicio del tratamiento puede aparecer somnolencia ya que esto fue observado en los ensayos clínicos, por lo que debe prohibirse la realización de tareas peligrosas en estos pacientes. Defectos del campo visual – que pueden afectar significativamente la capacidad de conducir u operar maquinarias - fueron reportados frecuentemente en asociación con vigabatrina. Evaluar en los pacientes la presencia de dichos defectos.

Ideación y comportamiento suicida:

Ideación y comportamiento suicida han sido reportados en pacientes tratados con agentes antiepilépticos en varias indicaciones. Un metaanálisis de ensayos clínicos randomizados controlados con placebo de drogas antiepilépticas han demostrado también un pequeño riesgo aumentado de ideación y comportamiento suicida. El mecanismo de este efecto es desconocido. (Ver “Reacciones adversas”).

Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados con respecto a signos de ideación y comportamiento suicida, y un tratamiento adecuado debe ser considerado. Los pacientes (y sus cuidadores) deben ser advertidos de consultar al médico inmediatamente en el caso de emerger signos de ideación o comportamiento suicida.

### **PRECAUCIONES**

La vigabatrina debe usarse con cautela en los pacientes con antecedentes de psicosis, depresión o problemas conductuales. Ciertos eventos psiquiátricos (por ej., agitación, depresión, pensamientos anormales, reacciones paranoides) fueron reportados durante el tratamiento con vigabatrina. Estos eventos ocurrieron en pacientes con y sin antecedentes psiquiátricos, y fueron usualmente reversibles cuando se redujeron las dosis de vigabatrina o cuando se discontinuó gradualmente su administración. En ensayos clínicos se observó depresión en menos del 10% de los pacientes y raramente requirieron la suspensión del tratamiento. Algunos eventos menos comunes incluyeron síntomas psicóticos.

Fueron reportados casos de hallazgos anormales en RMN cerebral (Resonancia Magnética Nuclear), en particular en lactantes tratados por espasmos infantiles con altas dosis de vigabatrina. La relevancia clínica de estos hallazgos es actualmente desconocida. Además, se han informado casos de edema intramielínico (IME), particularmente en bebés tratados por espasmos infantiles (ver Reacciones Adversas)

Trastornos del movimiento, incluyendo distonía, disquinesia e hipertonía, fueron reportados en pacientes tratados por espasmos infantiles. El riesgo/beneficio de vigabatrina debe ser evaluado sobre la base de cada paciente. Si ocurren nuevos trastornos del movimiento durante el tratamiento con vigabatrina, debe considerarse una reducción de la dosis o una discontinuación del tratamiento.

Poco después de la iniciación del tratamiento con vigabatrina raramente hubo reportes de síntomas encefalopáticos tales como sedación marcada, estupor y confusión en asociación con actividad de onda lenta no-específica en el electroencefalograma. Los factores de riesgo para el desarrollo de estas reacciones incluyen: dosis iniciales más altas que las recomendadas, escalada de dosis más rápida a pasos más altos que los recomendados y falla renal. Estos eventos han sido reversibles luego de la reducción de dosis o discontinuación de vigabatrina. (Ver “Reacciones adversas”).

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SABRIL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (VIGABATRINA)**

### **Agudeza visual:**

El trastorno de la retina, la visión borrosa, la atrofia óptica o la neuritis óptica pueden provocar una disminución de la agudeza visual. La agudeza visual debe evaluarse durante las consultas oftalmológicas.

### **Defectos del campo visual:**

La evidencia disponible sugiere que los defectos del campo visual son irreversibles incluso luego de la discontinuación de vigabatrina. No puede descartarse deterioro del campo visual luego de la discontinuación del tratamiento. Para mayor información Ver “Advertencias” y “Reacciones adversas”.

No se recomienda el uso de vigabatrina en pacientes con algún defecto preexistente del campo visual clínicamente significativo. En estos casos la vigabatrina sólo deberá utilizarse tras una cuidadosa evaluación del balance entre beneficios y riesgos frente a otras alternativas terapéuticas. Antes de iniciar el tratamiento con vigabatrina todos los pacientes deben realizar una consulta oftalmológica que incluya examen del campo visual.

Para detectar defectos del campo visual - si fuera posible - deben realizarse, antes del inicio del tratamiento y en intervalos de seis meses, análisis adecuados (perimetría) usando perimetría estandarizada estática (tales como Humphrey u Octopus) o perimetría cinética (tal como Goldman). El método de elección para detectar el defecto visual asociado con vigabatrina es perimetría estática.

La perimetría rara vez puede ser realizada en niños menores de 9 años de edad de desarrollo. Actualmente, no está disponible un método establecido para diagnosticar y establecer o excluir defectos del campo visual en niños a quienes no puede realizárseles una perimetría estandarizada.

Varios parámetros electrorretinográficos parecen estar correlacionados con el defecto del campo visual asociado a vigabatrina; por lo tanto, la electrorretinografía puede llegar a ser útil solo en los casos de adultos que no puedan cooperar con la perimetría o en niños menores de tres años de edad. Sobre la base de los datos disponibles, las respuestas del primer potencial oscilatorio y la fluctuación de 30 Hz del electrorretinograma parecen estar correlacionadas con el defecto del campo visual asociado a vigabatrina. Estas respuestas están demoradas y reducidas más allá de los límites normales. Tales cambios no han sido observados en pacientes sin defecto del campo visual tratados con vigabatrina.

A los pacientes y al personal prestador de servicios de la salud se les debe dar una detallada explicación de la frecuencia e implicancia del desarrollo de defectos del campo visual durante el tratamiento con vigabatrina. Indicar a los pacientes que deben informar todo nuevo problema de visión y todo síntoma que pueda ser asociado con constricción del campo visual. Si se desarrollan síntomas visuales, el paciente debe ser referido a un oftalmólogo.

Si durante el seguimiento se identifican defectos del campo visual, la decisión de continuar o suspender vigabatrina debe estar basada en una evaluación individual riesgo-beneficio. Si se resuelve continuar el tratamiento, se debe hacer un seguimiento más frecuente (perimetría) para detectar la progresión o los defectos con riesgo para la vista. Como ocurre con otras drogas antiepilépticas, algunos pacientes pueden experimentar con vigabatrina aumento de la frecuencia de crisis convulsivas – inclusive *status epiléptico* – o aparición de otros tipos de dichas crisis. En casos raros puede presentarse inicio o exacerbación de mioclonus (Ver “Reacciones adversas”).

El retiro abrupto de vigabatrina puede ocasionar crisis convulsivas por rebote, tal como ocurre con otras drogas antiepilépticas; por lo tanto, se recomienda que sea gradual la reducción de la dosis para suspender el tratamiento (un período de 2 a 4 semanas).

Dado que vigabatrina se elimina por vía renal, se debe ser cauto cuando se administra la droga a personas con *clearance* de creatinina inferior a 60 ml/min. Las mismas precauciones se requieren en ancianos debido a que en esta población el *clearance* está disminuido tanto tengan función renal normal o disminuida. Estos pacientes deben controlarse estrechamente por la posibilidad de que sean afectados por eventos adversos tales como sedación o confusión.

El uso concomitante de vigabatrina y clonazepam puede exacerbar el efecto sedante o conducir al coma. La necesidad de uso concomitante debe evaluarse cuidadosamente.

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SABRIL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (VIGABATRINA)**

### **INTERACCIONES**

Las interacciones con otras drogas son poco probables dado que la vigabatrina no se metaboliza, no se liga a proteínas ni es un inductor de enzimas metabolizantes hepáticas del citocromo P450.

Durante la administración simultánea con vigabatrina, en algunos –pero no en todos– los ensayos clínicos informaron disminución del nivel de fenitoína. En los ensayos donde el nivel de fenitoína decreció, la media de la disminución estuvo entre 16 y 33%. Actualmente no se conoce la naturaleza exacta de esta disminución; sin embargo, en dichos ensayos clínicos la interacción no fue clínicamente relevante.

Las concentraciones plasmáticas de carbamazepina, fenobarbital, primidona y valproato sódico también fueron controladas en ensayos clínicos, y no se detectaron interacciones clínicamente relevantes.

El uso concomitante de vigabatrina y clonazepam puede exacerbar el efecto sedante o conducir al coma (ver Precauciones).

### **ANÁLISIS DE LABORATORIO Y PRUEBAS DIAGNÓSTICAS**

La vigabatrina puede llevar a una disminución de la actividad medida en plasma de la alanino-aminotransferasa y, en menor escala, de la aspartato-aminotransferasa. Las magnitudes reportadas de la supresión de la alanino-aminotransferasa variaron entre 30 y 100%. Por lo tanto, estos análisis hepáticos pueden no ser cuantitativamente confiables en pacientes que estén tomando vigabatrina.

Vigabatrina puede incrementar la cantidad de aminoácidos en orina y posiblemente originar resultados falso-positivo para ciertas enfermedades genéticas metabólicas raras (por ej. aciduria alfa-aminoadípica). Se especula que este efecto se debe a la inhibición que vigabatrina produce sobre otras enzimas y, más allá de los potenciales falso-positivos en análisis de laboratorio, no tiene otra relevancia clínica conocida.

### **Embarazo y teratogenicidad**

No existen estudios adecuados y bien controlados con vigabatrina en mujeres embarazadas. La vigabatrina no debe ser utilizada durante el embarazo, excepto si los beneficios potenciales para la madre justifican los riesgos potenciales para el feto.

Considerando la epilepsia y el uso de medicación antiepiléptica, la tasa promedio de malformación en hijos de mujeres con epilepsia fue 2-3 veces más alta que en el promedio de la población (aproximadamente 3-4%). Los efectos reportados más frecuentemente incluyen labio leporino, trastornos cardiovasculares y defectos del tubo neural. La politerapia antiepiléptica puede estar asociada con mayor riesgo de malformación congénita que la monoterapia. Sobre la base de datos provenientes de un número limitado de embarazadas que tomaban vigabatrina, obtenidos de reportes espontáneos, se notificaron nacimientos anormales (anomalías congénitas o abortos espontáneos); en la descendencia de madres que tomaban vigabatrina. No es posible establecer conclusiones definitivas respecto al riesgo de malformación inducido por vigabatrina durante el embarazo debido al número insuficiente de datos, y al uso concomitante de otros antiepilépticos.

Por lo tanto, la necesidad de tratamiento antiepiléptico debe ser reevaluada en mujeres que deseen quedar embarazadas. Debería brindarse consejo especializado a mujeres en edad fértil o que deseen un embarazo. Si la paciente ya está embarazada, no interrumpir el tratamiento y consultar a un neurólogo. La interrupción brusca de un tratamiento antiepiléptico efectivo puede causar el agravamiento de la condición de la madre, lo que va también en detrimento del feto.

En conejos la vigabatrina está asociada con una baja incidencia de paladar hendido tras dosis orales de 150 (2%) y 200 (9%) mg/kg/día (equivalente a 3 a 4 veces la dosis/hombre); las dosis mayores también indujeron toxicidad materna, evidenciada a juzgar por la disminución de peso y del consumo de alimentos.

Se observó disminución del peso y varias malformaciones esqueléticas en fetos de ratones TO expuestos a dosis únicas IP de 300 mg/kg de vigabatrina (equivalente a 6 veces la dosis/hombre); defectos embriofetales adicionales fueron observados luego de dosis IP de 450 mg/kg (equivalente a 9 veces la dosis/hombre) incluyendo aumento de las resorpciones y una incidencia del 2% de exoftalmos; se observó mortalidad materna tras dosis IP de 600. En

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### SABRIL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (VIGABATRINA)

ratas la vigabatrina en dosis orales de hasta 150 mg/kg/día (equivalente a 3 veces la dosis/hombre) no evidenció teratogenia.

**Lactancia.** Vigabatrina es excretada en la leche materna en bajas concentraciones. Por lo tanto, la decisión sobre suspender el amamantamiento o interrumpir la administración de la droga debe ser tomada considerando la importancia de la droga para la madre.

**Carcinogénesis.** Los estudios de carcinogenicidad indican que vigabatrina no es potencialmente carcinogénica. Tampoco afectó adversamente la expectativa de vida en las dos especies estudiadas (rata y ratón).

**Mutagenicidad.** Varios ensayos realizados en células microbianas y mamarias no revelaron evidencias de mutagenicidad causada por vigabatrina.

#### Trastornos de la fertilidad.

Estudios sobre reproducción y fertilidad utilizando dosis de hasta 150 mg/kg/día, que corresponden a aproximadamente 3 veces la dosis diaria recomendada para humanos, no han demostrado ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina en ratas.

**Empleo en insuficiencia renal.** Ver "Posología/Dosificación" y "Precauciones".

#### REACCIONES ADVERSAS

Datos agrupados de estudios de prevalencia sugieren que 1/3 de los pacientes que reciben vigabatrina pueden desarrollar defectos del campo visual (Ver "Advertencias" y "Precauciones")

Los eventos adversos estuvieron mayoritariamente relacionados con el sistema nervioso central, tales como sedación, somnolencia, fatiga y deterioro de la concentración. Los eventos adversos más frecuentemente reportados en niños fueron excitación y agitación. La incidencia de los eventos adversos generalmente es mayor al comienzo del tratamiento y disminuyen con el tiempo.

Algunos pacientes pueden experimentar con vigabatrina incremento en la frecuencia de convulsiones, incluyendo status epiléptico. Pacientes con convulsiones mioclónicas pueden ser particularmente propensos a este efecto. En raros casos puede ocurrir nuevo mioclonos o exacerbación del mioclonos existente.

Los eventos adversos ordenados de acuerdo a su frecuencia se listan a continuación, utilizando la siguiente convención: Muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco común ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); muy raro ( $> 1/10000$ ); no conocida (no puede estimarse con los datos disponibles).

#### Investigaciones

Común: aumento de peso.

#### Trastornos del Sistema nervioso

*Muy común:* somnolencia

*Común:* trastornos del habla, cefalea, mareos, parestesias, trastornos en la atención, alteraciones de la memoria, alteraciones mentales (trastornos del pensamiento), temblor.

*Poco común:* coordinación anormal (ataxia), trastornos del movimiento incluyendo distonía, disquinesia e hipertonia, solas o en asociación con anomalías en las imágenes de la resonancia magnética nuclear. (Ver "Precauciones").

*Raro:* encefalopatía\*\* (reportes raros de síntomas encefalopáticos tales como sedación marcada, estupor y confusión asociados con actividad de ondas lentas no específicas en electroencefalograma, se han descrito poco después de iniciar el tratamiento con vigabatrina. Tales reacciones fueron completamente reversibles con la reducción de la dosis o con la interrupción del tratamiento).

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

### **SABRIL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (VIGABATRINA)**

*Muy raro:* neuritis óptica.

*No conocida:* Han sido reportados, casos de anormalidades en RMN cerebral (resonancia magnética nuclear), que podrían ser indicativos de edema citotóxico, edema intramielínico, particularmente en bebés (Ver "Precauciones").

#### **Trastornos oculares**

Muy común: defectos del campo visual.

Común: visión borrosa, diplopía, nistagmo.

Raro: desórdenes de la retina (principalmente periféricos)

Muy raro: atrofia óptica.

#### **Trastornos gastrointestinales.**

Común: náuseas, vómitos, dolor abdominal.

#### **Trastornos de la piel y tejido celular subcutáneo**

Común: alopecia

Poco común: rash.

Raro: angioedema, urticaria.

#### **Trastornos generales y condiciones de la vía de administración**

Poco común: fatiga.

Común: edema, irritabilidad.

#### **Trastornos psiquiátricos\*\*\***

Se han reportado reacciones psiquiátricas durante el tratamiento con vigabatrina. Estas reacciones pueden ocurrir en pacientes con o sin antecedentes psiquiátricos. Los mismos fueron generalmente reversibles con la reducción de la dosis o la discontinuación gradual (Ver "Advertencias" y "Precauciones").

La depresión fue una reacción psiquiátrica común en estudios clínicos, pero rara vez requirió la discontinuación de vigabatrina.

Muy Común: excitación y agitación (en niños).

Común: agitación, agresividad, nerviosismo, depresión, reacción paranoide, insomnio.

Poco común: hipomanía, manía, trastorno psicótico.

Raro: intento de suicidio.

Muy raro: alucinaciones.

#### **Trastornos sanguíneos y del sistema linfático**

Común: anemia.

#### **Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conectivo**

Muy común: artralgia.

Disminución de la alanino-aminotransferasa y de la aspartato-aminotransferasa, considerada consecuencia de la inhibición de estas transferasas por efecto de vigabatrina (Ver "Análisis de laboratorio y pruebas diagnósticas").

**\*\*** Reportes raros de síntomas encefalopáticos como sedación marcada, estupor y confusión en asociación con actividad no específica de ondas lentas en el electroencefalograma, han sido descriptos poco después de la iniciación del tratamiento con vigabatrina. Tales reacciones han sido completamente reversibles luego de la reducción de la dosis o la discontinuación de vigabatrina (Ver "Advertencias" y "Precauciones").

**\*\*\*** Han sido reportadas reacciones psiquiátricas durante la terapia con vigabatrina. Estas reacciones se producen en pacientes con y sin antecedentes psiquiátricos y por lo general fueron reversibles cuando las dosis de vigabatrina fueron reducidas o gradualmente discontinuadas (Ver "Advertencias" y "Precauciones"). La depresión fue una reacción psiquiátrica común en estudios clínicos, pero rara vez fue requerida la discontinuación de vigabatrina.

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SABRIL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (VIGABATRINA)**

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Fueron reportadas sobredosis con vigabatrina. Las dosis más comunes eran de 7,5 a 30 g, pero también fueron informadas ingestiones de hasta 90 g. Aproximadamente la mitad de los casos correspondieron a la ingestión de múltiples drogas. Al momento del informe los síntomas más comunes fueron somnolencia o coma. Otros síntomas indicados menos frecuentemente fueron vértigo, dolor de cabeza, psicosis, depresión o apnea, bradicardia, hipotensión, agitación, irritabilidad, confusión, comportamiento anormal o trastornos del habla. No fueron mencionadas muertes resultantes de sobredosis.

No existe un antídoto específico. Se deben instituir las medidas habituales de soporte. Considerar acciones para remover droga no absorbida. El carbón activado no adsorbe significativamente vigabatrina, según lo observado en un estudio *in vitro*.

Se desconoce el grado de efectividad de la hemodiálisis en el tratamiento de sobredosis por vigabatrina. En casos aislados de pacientes con falla renal que recibieron dosis terapéuticas del producto, la hemodiálisis redujo las concentraciones plasmáticas de dicha droga en un 40 a 60%.

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**

#### **FARMACODINAMIA**

La vigabatrina es efectiva como anticonvulsivo en diversos modelos experimentales de epilepsia. El mecanismo de acción es atribuido a la inhibición dosis-dependiente de la enzima GABA-transaminasa (GABA-T) y al consecuente aumento de los niveles del neurotransmisor inhibidor GABA.

Pruebas clínicas controladas de corto y largo plazo han demostrado que la vigabatrina reduce la frecuencia de crisis convulsivas cuando se administra ya sea como terapia adicional en pacientes con epilepsia no satisfactoriamente controlada por tratamiento convencional o como monoterapia en espasmos infantiles. La eficacia es particularmente marcada en pacientes con crisis convulsivas parciales complejas.

En dos estudios doble-ciego controlados con placebo de pacientes epilépticos que recibieron vigabatrina durante 4 meses y en estudios no controlados, inclusive un estudio de 16 pacientes pediátricos que recibieron vigabatrina durante 1 a 30 meses (promedio, 11 meses), las imágenes por resonancia magnética no mostraron ninguna alteración o anomalía sugerentes de edema intramielínico. Después de 4 meses de tratamiento, no se observó ninguna alteración estadísticamente importante en las latencias de los análisis de potencial visual evocado (PVE), de potencial somatosensorial evocado (PSE) y de los potenciales evocados del cerebro (PEC) entre los pacientes que recibieron vigabatrina o placebo. No se observaron alteraciones en PVE y PSE en estudios no controlados con pacientes que fueron seguidos durante más de 9 años. Muestras post mortem y quirúrgicas de tejido cerebral de pacientes que habían tomado vigabatrina no mostraron evidencia de edema intramielínico.

#### **FARMACOCINÉTICA**

La vigabatrina es soluble en agua y se absorbe rápidamente por el tracto gastrointestinal. En voluntarios sanos, las concentraciones máximas se alcanzaron en las 2 primeras horas después de la administración. La ingesta de alimentos disminuye la tasa, pero no altera el grado de absorción de vigabatrina.

La droga se distribuye ampliamente, con un volumen aparente de distribución poco mayor que el del agua corporal total.

Las concentraciones en plasma y líquido cefalorraquídeo están relacionadas linealmente a la dosis en el rango de dosis recomendado.

No hay correlación directa entre la concentración en plasma y la eficacia. La duración del efecto de la droga depende de la tasa de resíntesis de enzima más que de la concentración en plasma de la droga.

La vigabatrina es eliminada del plasma con una vida-media terminal de 5-8 horas. Aproximadamente el 70% de una dosis oral única se recupera en la orina como droga no modificada en las primeras 24 horas después de la administración.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SABRIL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (VIGABATRINA)**

La vigabatrina no induce las enzimas hepáticas del citocromo P450 ni se metaboliza extensivamente. Tampoco se une a las proteínas del plasma.

---

**Mayor información disponible en el Dpto. Médico de Sanofi-aventis de Chile S.A. Teléfono 2 2366 7000.**