

**DICTAMEN DEL COMITÉ DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS DE
CONFORMIDAD CON EL ARTÍCULO 12 DE LA DIRECTIVA 75/319/CEE DEL CONSEJO
MODIFICADA, PARA**

Medicamentos

Nombres:	véase Anexo II
Denominación Común Internacional:	Vigabatrina
Formas farmacéuticas:	véase Anexo II
Dosis:	véase Anexo II
Vía de administración:	véase Anexo II
Presentación y tamaños del envase:	véase Anexo II

Fundamento del dictamen

El 12 de octubre de 1998 Finlandia solicitó a la EMEA una remisión de conformidad con el Artículo 12 de la Directiva 75/319/CEE modificada. Los fundamentos de la remisión fueron enviados el 12 de octubre de 1998 y se adjuntan a este dictamen. La solicitud de Finlandia al CPMP fue:

“que emita una opinión sobre si vigabatrina presenta una relación beneficio/riesgo desfavorable, especialmente con relación a su potencial para inducir defectos de los campos visuales importantes.”

La cuestión fue remitida al CPMP el 21 de octubre 1998.

El período de tiempo inicial acordado por el CPMP el 21 de octubre de 1998 fue de 180 días.

Sobre la base de la remisión, los aspectos considerados por el CPMP fueron:

1. Información de los medicamentos que contienen vigabatrina disponibles en el mercado de la UE, incluyendo información sobre la indicación(indicaciones), dosis, duración de tratamiento, cifras de ventas y situación legal.
2. Valoración general del perfil de seguridad de los medicamentos que contienen vigabatrina incluyendo un análisis específico de las alteraciones visuales, si las hubiere.
3. Detalles de todos los casos de alteraciones visuales que se han producido en el mundo en pacientes en tratamiento con vigabatrina. Este informe debe incluir detalles de diagnóstico (i.e. enfermedad sintomática o asintomática), gravedad, evolución, frecuencia, relación con el uso de la droga y posibles factores de riesgo como la edad, dosis, duración, indicación y comedicación.
4. Detalles de todos los estudios que se han realizado, o que se pueden realizar, para evaluar la incidencia y prevalencia de alteraciones visuales, incluyendo alteraciones de los campos visuales, en pacientes adultos y pediátricos, tratados o no con vigabatrina. Información sobre cualquier población de alto riesgo que pudiera haberse identificado.
5. Propuestas para la explicación fisiopatológica de estas anomalías y remisión de detalles de todos los estudios que se han realizado, o que se pudieran realizar, para investigar el mecanismo de acción.
6. Información disponible sobre prevención, predicción y reversibilidad de las alteraciones visuales producidas en los pacientes tratados con vigabatrina.
7. Prueba del beneficio del tratamiento con vigabatrina para cada indicación aprobada, teniendo en cuenta las alternativas terapéuticas disponibles en la UE.

8. Dictamen sobre si la aparición de alteraciones visuales en pacientes tratados con vigabatrina modifica la relación beneficio/riesgo de los medicamentos que contienen vigabatrina. Este dictamen deberá tener en cuenta el perfil de seguridad global y el beneficio terapéutico para cada indicación aprobada.
9. Medidas específicas adoptadas con objeto de minimizar el riesgo de aparición de alteraciones visuales en pacientes tratados con vigabatrina, y su impacto.
10. Propuestas de otras medidas que se pudieran adoptarse para mejorar la relación beneficio/riesgo de vigabatrina y cómo se debe supervisar y evaluar su impacto.

Estos puntos se incluyeron en la lista de cuestiones enviadas a los Titulares de Autorización de Comercialización que figuran en el Anexo II.

Los Titulares de la Autorización de Comercialización presentaron alegaciones escritas el 27 de noviembre de 1998.

Los Titulares de la Autorización de Comercialización presentaron información adicional el 15 de marzo de 1999 y el 22 de abril de 1999.

Los Titulares de la Autorización de Comercialización presentaron alegaciones verbales el 22 de abril de 1999.

Dictamen

El CPMP, tras examinar la cuestión, según el informe de evaluación que se adjunta y el Resumen de las Características del Producto presentados por los Titulares de Autorizaciones de Comercialización, recomienda que se mantengan las Autorizaciones de Comercialización de todos los medicamentos relacionados en el Anexo II, de acuerdo con el Resumen de Características del Producto del Anexo III.

Las conclusiones científicas y los fundamentos para la modificación del Resumen de las Características del Producto figuran en el Anexo I.

Las condiciones que afectan a las Autorizaciones de Comercialización, como se señala en el Artículo 13(4) de la Directiva 75/319/CEE del Consejo modificada, figuran en el Anexo IV.

El presente dictamen, junto con sus anexos y apéndices, se transmite a la Comisión Europea, a los Estados miembros y a los Titulares de Autorizaciones de Comercialización.

Londres, 20 de mayo de 1999

En nombre del CPMP
Prof. J.-M. Alexandre, Presidente

ANEXO I
CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y FUNDAMENTOS PRESENTADOS POR LA EMEA
PARA LA MODIFICACIÓN DE LOS RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL
PRODUCTO

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE LOS MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN VIGABATRINA

En un estudio abierto de seguimiento realizado en Finlandia durante el verano de 1998, la prevalencia de reducción grave de los campos visuales en pacientes tratados con vigabatrina era del 15%, y la de cualquier reducción de los campos visuales, del 40% frente a un 0% en pacientes tratados con carbamazepina o no tratados. Como consecuencia de estos datos, el 12 de octubre de 1998 Finlandia solicitó al CPMP que, de conformidad con el artículo 12 de la Directiva 75/319/CEE del Consejo modificada, dictaminara si vigabatrina presenta una relación beneficio/riesgo desfavorable, especialmente respecto a su potencial de producir defectos graves de los campos visuales.

El CPMP consideró este asunto en su reunión de 18-20 de mayo de 1999 y llegó a las siguientes conclusiones, sobre la base del Informe de Evaluación adjunto preparado por el Ponente y el Ponente adjunto.

SEGURIDAD

Se revisó el perfil general de seguridad de vigabatrina. La principal cuestión tratada relativa a la seguridad fue la presentación de los defectos de los campos visuales (DCV).

Defectos de los Campos Visuales

Datos preclínicos relativos a la toxicidad ocular

La retinotoxicidad por vigabatrina ha sido observada únicamente en ratas albinas, pero no en ratas pigmentadas, perros o monos. Las alteraciones retinianas de la ratas albina consistieron en 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 vía oral. El aspecto histológico de estas alteraciones fue similar a la que se encontró 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.

Estudios farmacocinéticos preclínicos realizados en ratas evidencian la afinidad de vigabatrina por la melanina. La captación de melanina puede ser de hecho un factor protector en animales pigmentados ya que la concentración tópica libre del medicamento puede disminuir.

Defectos de los Campos Visuales en adultos

Los Titulares de Autorización de Comercialización recibieron en total 363 informes de defectos de los campos visuales el 15 de noviembre de 1998. De un total de 208 gráficos de campo visual obtenidos por los Titulares de Autorizaciones de Comercialización, 87 presentaban un defecto del campo visual típico consistente en una reducción concéntrica binasal con una menor afectación relativa del campo temporal. Según los datos disponibles, los casos de pérdida del campo visual parecen ser preferentemente no-sintomáticos y, por tanto, la verdadera prevalencia en los pacientes tratados con vigabatrina es probablemente mucho más alta de lo que se desprende de las comunicaciones de casos.

Se analizó una actualización de la prevalencia, incidencia acumulada, gravedad y factores de riesgo de vigabatrina asociados a DCV. Para la actualización se usaron cohortes de pacientes tratados con vigabatrina de 7 estudios clínicos abiertos.

De entre las cohortes, 335 pacientes mayores de 14 años de edad tratados con vigabatrina tenían estudios de campo visual aprovechables para la investigación. De estos, 31% (95% IC 26%-37%) presentaron DCV atribuibles a vigabatrina comparando con 0% (por encima del 95% IC 3%) en la cohorte control no expuesta.

Con relación a la incidencia acumulada de DCV en función de la duración del tratamiento con vigabatrina, tal incidencia aumentó rápidamente en los dos primeros años de tratamiento, estabilizándose ligeramente a los 3 años. Sin embargo, el número de pacientes cuya duración de tratamiento superó los 5-6 años era pequeño. No hay ninguna prueba de que el riesgo de aparición de DCV atribuible a vigabatrina disminuya después de los tres primeros años de tratamiento.

La asociación entre la incidencia acumulada de DCV en función de la dosis de vigabatrina acumulada se investigó en una cohorte de 291 pacientes. La prevalencia de DCV en esta cohorte era 30,2%. Se encontró un gran incremento en la incidencia acumulada tras la ingesta de los dos primeros kilogramos de vigabatrina. La incidencia presentaba una meseta después de la ingesta de un total de 3 kg de vigabatrina (i.e. 3 g/ día durante aproximadamente un año).

La gravedad de los DCV atribuible a vigabatrina pudo ser determinada en 92 pacientes. De estos, el 22% correspondía al Grado 1, el 31% al Grado 2, el 27% al Grado 3 y el 20% al Grado 4. La frecuencia global de síntomas fue del 4,4%, 6% en los DCV de Grado 3 y del 12,5% en los DCV de Grado 4. El grado medio de gravedad de los DCV fue similar en todos los grupos de duración del tratamiento.

Respecto a los factores de riesgo, se encontró una asociación entre género masculino y aparición de pérdida de campo visual atribuible a vigabatrina con un riesgo relativo no clasificado (tasa de incidencia acumulada) de 1,9 (IC 1,4-2,7). No se encontró ninguna relación con la duración de la epilepsia, la edad, peso o índice de masa corporal.

La verdadera incidencia, tasa de progresión y la proporción de defectos de los campos visuales que evolucionan de leves a graves es actualmente desconocida. Se han publicado muy pocos informes que sugieran que los defectos de los campos visuales son irreversibles incluso tras la suspensión de vigabatrina. Como la mayor parte de los casos son asintomáticos, sólo pueden ser identificados mediante la realización de estudios rutinarios del campo visual según pautas estandarizadas.

Defectos de los Campos Visuales en niños

Sólo se habían presentado estudios de perimetría fiables sobre 22 niños menores de 14 años de edad de los incluidos en la investigación. En dos casos se identificaron DCV atribuibles a vigabatrina. La incidencia acumulada fue del 9,1% (95% IC 1%-29%). Debido a la escasez de datos no se pudo realizar ningún estudio posterior por lo que la valoración de la diferencia de riesgo de DCV en niños y en adultos no puede ser concluyente.

No se dispone de información fiable de la prevalencia de DCV atribuible a vigabatrina en niños. Por tanto, el pequeño número de informes de DCV en niños debe actualmente atribuirse a las dificultades diagnósticas de las anormalidades del campo visual.

La valoración del campo visual en niños menores de 9 años de edad no suele ser realizable. Otros métodos, como el electroretinograma y los potenciales evocados no han sido validados para el diagnóstico/exclusión de DCV atribuibles a vigabatrina.

No hay información sobre la posible aparición de DCV en niños que han sido expuestos a vigabatrina *in utero*.

EFICACIA

Tratamiento de la epilepsia parcial en adultos

En estudios aleatorizados cruzados placebo-control y estudios de grupo paralelos en pacientes con epilepsia parcial resistente al tratamiento, el tratamiento coadyuvante con vigabatrina ha conseguido al menos un 50% de reducción en la frecuencia de convulsiones en el 40% de los pacientes. Sin embargo, en ensayos clínicos controlados con otros fármacos antiepilépticos, la monoterapia con vigabatrina ha sido ligeramente menos eficaz que la monoterapia con carbamazepina. La dosis diaria de vigabatrina ha sido generalmente de 2-3 g y según un amplio estudio aleatorizado, dosis más altas no se asocian a mayor eficacia. No se dispone de datos de comparaciones directas de vigabatrina con

otros fármacos antiepilépticos como tratamiento coadyuvante. Vigabatrina puede aumentar la frecuencia de ausencias y convulsiones mioclónicas.

Tratamiento de la epilepsia parcial en niños

La epilepsia en niños difiere ampliamente de la epilepsia de los adultos por lo que debe considerarse de manera distinta tanto respecto a incidencia, convulsiones y síndromes, como a las consecuencias de la epilepsia refractaria infantil en el desarrollo psicomotor y la integración social.

Como ocurre en los adultos, en un 20-30% de los niños con epilepsia no se pueden controlar las convulsiones con medicación anticonvulsivante convencional, lo que implica que la necesidad de usar una medicación anticonvulsivante más efectiva es al menos tan grande como en el adulto (*Pellock 1989; Dodson 1993; Heller 1993*).

En niños con epilepsia parcial resistente al tratamiento se ha observado una reducción de la frecuencia de convulsiones mayor del 50% en el 40-60% de los pacientes con tratamiento coadyuvante con vigabatrina. Vigabatrina ha sido eficaz tanto en las convulsiones parciales simples como en las complejas y en el control de la generalización secundaria. Los estudios de seguimiento a largo plazo de niños con epilepsia resistente al tratamiento han demostrado generalmente un control adecuado de las epilepsias parciales con o sin generalización secundaria. Sin embargo, en el síndrome de Lennox Gastaut, los resultados no son esperanzadores ni a corto ni a largo plazo, habiéndose observado un incremento de convulsiones mioclónicas.

No se dispone de ensayos clínicos controlados para valorar la eficacia de la monoterapia con vigabatrina en niños. Tampoco se dispone de ensayos comparativos para evaluar la eficacia de vigabatrina en comparación con otros anticonvulsivantes, incluso fármacos nuevos, tal como oxcarbazepina, felbamato, lamotrigina y topiramato que han sido aprobadas en algunos Estados Miembros de la UE para el tratamiento de la epilepsia en niños mayores de 2-4 años de edad.

Tratamiento de los Espasmos Infantiles (Síndrome de West)

Vigabatrina ha demostrado ser un tratamiento eficaz para los niños con espasmos. En ensayos clínicos controlados la monoterapia con vigabatrina produce tasas clínicas de respuesta más altas que placebo o hidrocortisona oral. La monoterapia con vigabatrina parece ser menos eficaz que ACTH, pero es generalmente mejor tolerada que el tratamiento con ACTH, el cual presenta efectos indeseables importantes.

ANÁLISIS BENEFICIO-RIESGO

Beneficio-riesgo en adultos

El perfil beneficio-riesgo de vigabatrina como monoterapia en pacientes adultos con epilepsia es negativo debido a los problemas de seguridad que plantea (reacciones psiquiátricas graves y riesgo de defectos de los campos visuales) y a la menor eficacia comparando con carbamazepina.

El perfil beneficio-riesgo de vigabatrina como tratamiento coadyuvante en pacientes adultos con epilepsia parcial resistente al tratamiento, con o sin generalización secundaria, en casos donde todas las demás combinaciones de medicamentos han demostrado ser inadecuadas o no han sido toleradas, sólo puede ser considerado positivo si se modifican los Resúmenes de Características del Producto como se ha requerido y los Titulares de Autorizaciones de Comercialización se comprometen a cumplir los requisitos del CPMP respecto a estudios preclínicos, clínicos y medidas de seguimiento.

Beneficio-riesgo en niños

El perfil beneficio-riesgo de vigabatrina como monoterapia en niños con epilepsia parcial es negativo.

El perfil beneficio-riesgo de vigabatrina como tratamiento coadyuvante en pacientes pediátricos con epilepsia parcial resistente al tratamiento, con o sin generalización secundaria, en casos donde todas las demás combinaciones de medicamentos han demostrado ser inadecuadas o no han sido toleradas, sólo puede ser considerado positivo si se modifican los Resúmenes de Características del Producto según lo requerido y los Titulares de Autorizaciones de Comercialización se comprometen a cumplir

los requisitos del CPMP respecto a estudios preclínicos, clínicos y medidas de seguimiento.

Con las mismas reservas, el perfil beneficio-riesgo de la monoterapia con vigabatrina en niños con espasmos infantiles se considera positivo. Las alternativas del tratamiento (ACTH, corticosteroides) en esta indicación están asociadas a graves efectos indeseables que ponen en peligro la vida del niño.

Por consiguiente el CPMP consideró favorable el balance beneficio-riesgo de los medicamentos con vigabatrina y que deben mantenerse las Autorizaciones de Comercialización, a condición de que:

- Se modifique el Resumen de las Características del Producto según el Anexo III haciendo énfasis en lo siguiente:
 - Restricción de las indicaciones al tratamiento como monoterapia de pacientes con espasmos infantiles (síndrome de West) y al tratamiento en combinación con otros fármacos antiepilépticos de pacientes con epilepsia parcial resistente, con o sin generalización secundaria, si otras combinaciones de medicamentos apropiadas han demostrado ser inadecuadas o no se han tolerado.
 - Iniciación y compromiso de seguimiento del tratamiento por un especialista en epilepsia, neurología o neurología pediátrica.
 - Inclusión de advertencias respecto a la aparición de DCV y la necesidad de realizar un screening sistemático y a intervalos regulares de los pacientes cuando se instaure el tratamiento con vigabatrina para detectar DCV.
 - Actualización de la sección de Reacciones Adversas haciendo énfasis en los DCV y su gravedad, aparición y prevalencia.
- Los Titulares de Autorizaciones de Comercialización deben cumplir los requisitos del CPMP que figuran en el Anexo IV en relación con:
 - Estudios Preclínicos
Se deben realizar estudios preclínicos para investigar los mecanismos de producción de retinotoxicidad inducida por vigabatrina y proporcionar información de las posibles diferencias de sensibilidad a la retinotoxicidad en animales jóvenes y en adultos.
 - Estudios Clínicos
Deben realizarse estudios clínicos para evaluar la frecuencia, gravedad, progresión y reversibilidad de los DCV.
 - Seguimiento de los pacientes
El seguimiento de los pacientes debe incluir datos de la prevalencia y características de los DCV en niños expuestos a vigabatrina y datos de seguimiento a los 6 meses de la comercialización así como datos de otros informes.

FUNDAMENTOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LOS RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Considerando que

- El Comité analizó la remisión presentada de conformidad con el artículo 12 de la Directiva 75/319/CEE del Consejo modificada para los medicamentos que contienen vigabatrina
- el Comité acordó que había especial preocupación con la seguridad de los medicamentos que contienen vigabatrina respecto al riesgo de aparición de defectos de los campos visuales y por

consiguiente el perfil de seguridad de los medicamentos que contienen vigabatrina es sólo aceptable si se usa según condiciones estrictas

- el Comité acordó que los medicamentos que contienen vigabatrina son eficaces como tratamiento coadyuvante en pacientes adultos y niños con epilepsia parcial resistente al tratamiento, con o sin generalización secundaria, y como monoterapia en niños con espasmos infantiles

- el Comité consideró que el balance beneficio/riesgo de los medicamentos que contienen vigabatrina es favorable como tratamiento coadyuvante en pacientes adultos y niños con epilepsia parcial resistente al tratamiento, con o sin generalización secundaria, en aquellos casos donde otras combinaciones apropiadas de medicamentos han demostrado ser inadecuadas o no se han tolerado, y en monoterapia en niños aquejados de espasmos infantiles; por consiguiente, dictaminó que se deben mantener las Autorizaciones de Comercialización de estos medicamentos a condición de que se modifiquen de acuerdo con el Resumen de Características del Producto, tal como figura en el Anexo III y según las condiciones que figuran en el Anexo IV,

el CPMP recomendó el mantenimiento de las Autorizaciones de Comercialización de los medicamentos que contienen vigabatrin (ver Anexo II) de acuerdo con el Resumen de Características del Producto que figura en el Anexo III y según las condiciones que figuran en el Anexo IV.

ANEXO II
RELACIÓN DE NOMBRES DE LOS MEDICAMENTOS, TITULARES DE
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN, FORMAS FARMACÉUTICAS, DOSIS, VÍA
DE ADMINISTRACIÓN, ENVASE Y TAMAÑO DE LOS ENVASES EN LOS ESTADOS
MIEMBROS

MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN VIGABATRINA CON AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LA UE

Estado Miembro	Titular de la Autorización de Comercialización	Nombre del producto	Presentación	Dosis	Vía de Administración	Presentación/Tamaño del envase
Austria	Hoechst Marion Roussel GmbH Altmannsdorferstr. 104 A-1121 Viena	Sabril 500 mg – Filmdabletten	Comprimido recubierto	500 mg	Oral	blister 100
Austria	Hoechst Marion Roussel GmbH Altmannsdorferstr. 104 A-1121 Viena	Sabril 500 mg – Lösliches Pulver	Polvo para solución oral	500 mg	Oral	sobre 50
Austria	Hoechst Marion Roussel GmbH Altmannsdorferstr. 104 A-1121 Viena	Sabril 1g – Lösliches Pulver	Polvo para solución oral	1g	Oral	sobre 50
Bélgica	Hoechst Marion Roussel 155, rue Colonel Bourg B-1140 Bruselas	Sabril	Comprimido	500 mg	Oral	blister 50 100
Dinamarca	Hoechst Marion Roussel AB Bryggvägen 16-18 11768 Estocolmo Suecia	Sabrillex	Comprimido	500 mg	Oral	blister 100
Dinamarca	Hoechst Marion Roussel AB Bryggvägen 16-18 11768 Estocolmo Suecia	Sabrillex	Polvo para solución oral	500 mg	Oral	sobre 50
Dinamarca	Hoechst Marion Roussel AB Bryggvägen 16-18 11768 Estocolmo Suecia	Sabrillex	Polvo para solución oral	1g	Oral	No comercializado todavía

Estado Miembro	Titular de la Autorización de Comercialización	Nombre del producto	Presentación	Dosis	Vía de Administración	Presentación/Tamaño del envase
Dinamarca	Hoechst Marion Roussel AB Bryggvägen 16-18 11768 Estocolmo Suecia	Sabrillex	Polvo para solución oral	2g	Oral	No comercializado todavía
Dinamarca	Hoechst Marion Roussel AB Bryggvägen 16-18 11768 Estocolmo Suecia	Sabrillex	Polvo para solución oral	3 g	Oral	No comercializado todavía
Finlandia	Hoechst Marion Roussel AB Bryggvägen 16-18 11768 Estocolmo Suecia	Sabrillex	Polvo	500 mg	Oral	sobre 50
Finlandia	Hoechst Marion Roussel AB Bryggvägen 16-18 11768 Estocolmo Suecia	Sabrillex	Comprimido recubierto	500 mg	Oral	blister 100
Francia	Marion Merrel S.A. 1, Terrasse Bellini 92800 Puteaux	Sabril comprimés	Comprimido	500 mg	Oral	blister 60
Francia	Marion Merrel S.A. 1, Terrasse Bellini 92800 Puteaux	Sabril poudre pour solution orale	Polvo para solución oral	500 mg	Oral	sobre 60
Alemania	Hoechst AG Brüningstr. 50 D-65929 Frankfurt	Sabril Sachets 1g	Gránulos	1g	Oral	sobre 50 100
Alemania	Hoechst AG Brüningstr. 50 D-65929 Frankfurt	Sabril Sachets 2g	Polvo para solución oral	2g	Oral	sobre 50 100

Estado Miembro	Titular de la Autorización de Comercialización	Nombre del producto	Presentación	Dosis	Vía de Administración	Presentación/Tamaño del envase
Alemania	Hoechst AG Brüningstr. 50 D-65929 Frankfurt	Sabril Sachets 3g	Polvo para solución oral	3g	Oral	sobre 50 100
Alemania	Hoechst AG Brüningstr. 50 D-65929 Frankfurt	Sabril Beutel	Gránulos	500 mg	Oral	sobre 50 100
Alemania	Hoechst AG Brüningstr. 50 D-65929 Frankfurt	Sabril Filmtabletten	Comprimido recubierto	500 mg	Oral	blister 50 100 200 500
Alemania	Hoechst AG Brüningstr. 50 D-65929 Frankfurt	Sabril Tabletten	Comprimido	500 mg	Oral	blister 50 100 200 500
Grecia	Hoechst Marion Roussel Kifissias Avenue 32 Atrina 15110 Marousi	Sabril	Polvo para solución oral	500 mg	Oral	sobre 50
Grecia	Hoechst Marion Roussel Kifissias Avenue 32 Atrina 15110 Marousi	Sabril	Polvo para solución oral	1 g	Oral	sobre 50

Estado Miembro	Titular de la Autorización de Comercialización	Nombre del producto	Presentación	Dosis	Vía de Administración	Presentación/Tamaño del envase
Grecia	Hoechst Marion Roussel Kifissias Avenue 32 Atrina 15110 Marousi	Sabril	Polvo para solución oral	2 g	Oral	sobre 50
Grecia	Hoechst Marion Roussel Kifissias Avenue 32 Atrina 15110 Marousi	Sabril	Polvo para solución oral	3 g	Oral	sobre 50
Grecia	Hoechst Marion Roussel Kifissias Avenue 32 Atrina 15110 Marousi	Sabril	Comprimido recubierto	500 mg	Oral	blister 20 30
Irlanda	Marion Merrell Ltd Broadwater Park Denham Uxbridge Middlesex UB9 5HP	Sabril	Comprimido	500 mg	Oral	blister 100
Irlanda	Marion Merrell Ltd Broadwater Park Denham Uxbridge Middlesex UB9 5HP	Sabril	Polvo para solución oral	500 mg	Oral	sobre 50
Italia	Hoechst Pharma S.p.A Via R. Lepetit, 8 20020 Lainate (MI)	Sabril	Comprimido	500 mg	Oral	blister 50
Italia	Hoechst Pharma S.p.A Via R. Lepetit, 8 20020 Lainate (MI)	Sabril	Polvo	500 mg	Oral	sobre 50

Estado Miembro	Titular de la Autorización de Comercialización	Nombre del producto	Presentación	Dosis	Vía de Administración	Presentación/Tamaño del envase
Italia	Hoechst Pharma S.p.A Via R. Lepetit, 8 20020 Lainate (MI)	Sabril	Polvo	1 g	Oral	sobre 24
Luxemburgo	Hoechst Marion Roussel 155, rue Colonel Bourg B-1140 Bruselas Bélgica	Sabril	Comprimido	500 mg	Oral	blister 50 100
Luxemburgo	Hoechst Marion Roussel 155, rue Colonel Bourg B-1140 Bruselas Bélgica	Sabril	Polvo	500 mg	Oral	sobre 50
Luxemburgo	Hoechst Marion Roussel 155, rue Colonel Bourg B-1140 Bruselas Bélgica	Sabril	Polvo	1 g	oral	sobre 50
Luxemburgo	Hoechst Marion Roussel 155, rue Colonel Bourg B-1140 Bruselas Bélgica	Sabril	Polvo	2 g	oral	sobre 50
Países Bajos	Yamanouchi Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp	Sabril, tabletten 500 mg	Comprimido recubierto	500 mg	oral	blister 100 frasco de plástico 1000
Países Bajos	Yamanouchi Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp	Sabril, poeder in sachets 0,5 gram	Polvo	500 mg	oral	sobre 50

Estado Miembro	Titular de la Autorización de Comercialización	Nombre del producto	Presentación	Dosis	Vía de Administración	Presentación/Tamaño del envase
Países Bajos	Yamanouchi Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp	Sabril, poeder in sachets 1 gram	Polvo	1 g	oral	sobre 50
Países Bajos	Yamanouchi Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp	Sabril, poeder in sachets 2 gram	Polvo	2 g	oral	sobre 50
Países Bajos	Yamanouchi Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp	Sabril, poeder in sachets 3 gram	Polvo	3 g	oral	sobre 50
Portugal	Marion Merrell Lda Estrada Nacional 249, Km 15 2725 Mem Martins	Sabril	Comprimido recubierto	500 mg	oral	blister 20 60
Portugal	Marion Merrell Lda Estrada Nacional 249, Km 15 2725 Mem Martins	Sabril	Polvo para solución oral	500 mg	oral	sobre 20
Portugal	Marion Merrell Lda Estrada Nacional 249, Km 15 2725 Mem Martins	Sabril	Polvo para solución oral	1 g	oral	sobre 20
Portugal	Marion Merrell Lda Estrada Nacional 249, Km 15 2725 Mem Martins	Sabril	Polvo para solución oral	2 g	oral	sobre 20
Portugal	Marion Merrell Lda Estrada Nacional 249, Km 15 2725 Mem Martins	Sabril	Polvo para solución oral	3 g	oral	sobre 20

Estado Miembro	Titular de la Autorización de Comercialización	Nombre del producto	Presentación	Dosis	Vía de Administración	Presentación/Tamaño del envase
España	Marion Merrell SA Ronda General Mitre 72-74 08017 Barcelona	Sabrillex	Comprimido	500 mg	oral	blister 100
España	Marion Merrell SA Ronda General Mitre 72-74 08017 Barcelona	Sabrillex	Polvo para solución oral	500 mg	oral	sobre 50
Suecia	Hoechst Marion Roussel AB Bryggvägen 16-18 11768 Estocolmo Suecia	Sabrillex	Comprimido	500 mg	oral	blister 100
Suecia	Hoechst Marion Roussel AB Bryggvägen 16-18 11768 Estocolmo Suecia	Sabrillex	Polvo	500 mg	oral	sobre 50
Reino Unido	Marion Merrell Ltd Broadwater Park Denham, Uxbridge Middlesex UB9 5HP	Sabril Tablets	Comprimido	500 mg	oral	blister 100
Reino Unido	Marion Merrell Ltd Broadwater Park Denham, Uxbridge Middlesex UB9 5HP	Sabril Sachets	Polvo	500 mg	oral	sobre 50

ANEXO III
RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

<Marca comercial>

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cantidad por sobre

500 mg/1g/2g/3g

Cantidad por comprimido/ Comprimido recubierto

500 mg

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para uso oral/Granulado/Comprimido/Comprimido recubierto/Comprimido con cubierta pelicular

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

<Marca comercial> está indicado, en combinación con otros fármacos antiepilépticos, en el tratamiento de los pacientes con epilepsia parcial resistente, con o sin generalización secundaria, es decir, en la que otras combinaciones de fármacos 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 <Marca comercial> 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.

<Marca comercial> debe administrarse por vía oral una o dos veces al día, antes o después de las comidas. El contenido de <Marca comercial> sobres se añadirá a una bebida (por ejemplo, agua, zumo de frutas o leche) inmediatamente antes de su administración oral.

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.

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 fármaco depende de la tasa de resíntesis de la GABA-transaminasa y no de la concentración plasmática del fármaco. (Véanse también las Secciones 5.1, Propiedades farmacodinámicas, y 5.2, Propiedades farmacocinéticas).

Niños

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

Peso	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.

Lactantes – En 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.

Ancianos y pacientes renales

Puesto que la vigabatrina se elimina por vía renal, se debe tener precaución cuando se administra a ancianos 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. (Véanse las Secciones 4.4, Advertencias y precauciones especiales de empleo, y 4.8, Reacciones adversas).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la vigabatrina o a cualquiera de sus excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Excepto en el tratamiento de los espasmos infantiles, <Marca comercial>no debe iniciarse como monoterapia.

En pacientes tratados con vigabatrina se han comunicado defectos de los campos visuales, hallados con una elevada prevalencia (en torno a una tercera parte de los pacientes). Su presentación suele tener lugar en un período variable desde unos meses a varios años de tratamiento con vigabatrina. El grado de restricción de los campos visuales puede ser severo, lo que puede conllevar consecuencias prácticas para el paciente. La mayoría de los pacientes con defectos perimétricos confirmados se encuentran asintomáticos. Por lo tanto, este efecto indeseable solo puede detectarse de manera fidedigna mediante perimetrías sistemáticas, las cuales generalmente solo es posible realizar en pacientes con una edad de desarrollo superior a 9 años.

Si se desea esta compañía farmacéutica dispone de un método desarrollado para este fin, basado en los potenciales evocados visuales (PEV) específicos de los campos, que permite examinar la 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 visuales atribuibles a vigabatrina. La electrorretinografía puede ser útil en el adulto incapaz de cooperar con la perimetría o en el paciente muy joven (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.

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 importante ya existente.

Los pacientes deben ser sometidos a un examen sistemático de detección de eventuales defectos de los campos visuales al inicio del tratamiento con vigabatrina y, posteriormente, a intervalos periódicos (véase Defectos de los campos visuales).

Defectos de los campos visuales (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 suele observar un defecto anular nasal. No se encuentra afectada la agudeza visual central. Los defectos de campos visuales comunicados en pacientes tratados con vigabatrina han estado comprendidos desde un grado leve a severo. Los casos severos de defectos de los campos visuales pueden, potencialmente, dar origen a discapacidad para el paciente.

La mayoría de los pacientes con defectos confirmados en la perimetría no habían señalado previamente ningún síntoma de manera espontánea, incluso en casos con un defecto severo en la perimetría. La evidencia disponible sugiere que el DCV son irreversible incluso tras la suspensión de la vigabatrina.

Los datos combinados procedentes de los estudios de prevalencia sugieren que hasta una tercera parte de los pacientes sometidos a tratamiento con vigabatrina presentan DCV. Los varones presentan un mayor riesgo que las mujeres.

Todos los pacientes deben ser sometidos a revisión oftalmológica con examen de los campos visuales antes del comienzo del tratamiento con vigabatrina.

Si es posible, estos exámenes deben consistir en el estudio adecuado de los campos visuales (perimetría) mediante la perimetría estándar estática (Humphrey u Octopus) o cinética (Goldmann) antes del comienzo del tratamiento y, posteriormente, a intervalos semestrales. El método de elección de estudio de los campos visuales para la detección de los DCV asociados a la vigabatrina es la perimetría estática.

La electrórretinografía puede resultar útil pero sólo debe utilizarse en adultos incapaces de cooperar con la perimetría. Sobre la base de los datos disponibles, el primer potencial oscilatorio y las respuestas de fusión a 30 Hz del electrórretinograma están relacionados con los DCV asociados a la vigabatrina. Estas respuestas están retrasadas y 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 la persona que le atiende acerca de la frecuencia y de las implicaciones del desarrollo de DCV durante el tratamiento con vigabatrina. Los pacientes deben ser instruidos a que informen todo problema y los 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 posibilidad de suspensión gradual de la vigabatrina. Si se decidiera proseguir el tratamiento, deberá tenerse en consideración la conveniencia de exámenes (perimetrías) más frecuentes que permitieran detectar la progresión del cuadro o el desarrollo de defectos que pudieran suponer una amenaza para la visión.

La vigabatrina no deberá utilizarse conjuntamente con otros fármacos retinotóxicos.

Niños

La perimetría raramente es posible en los niños menores de 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 un defecto de los campos visuales en los niños en los que no puede practicarse una perimetría estándar. Si se desea esta

compañía farmacéutica dispone de un método desarrollado para este fin, basado en los potenciales evocados visuales (PEV) específicos de los campos, que permite examinar la 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 defectos visuales atribuibles 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 electroretinografía puede ser útil, pero sólo debe utilizarse en niños de menos de 3 años de edad.

Trastornos neurológicos y psiquiátricos

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

En raras ocasiones, se ha descrito la presentación, 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. Son factores de riesgo para el desarrollo de estas reacciones 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 adversos han revertido tras la reducción de la dosis o la suspensión de la vigabatrina (Véase la Sección 4.8, Reacciones adversas).

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

Al igual que con otros fármacos antiepilépticos, la suspensión brusca de la vigabatrina puede provocar un fenómeno de rebote. Si a un paciente se le suspende el tratamiento con vigabatrina se recomienda que ello 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 trastornos de la conducta. Durante el tratamiento con vigabatrina se han comunicado acontecimientos adversos psiquiátricos (esto es, agitación, depresión, pensamiento anormal, reacciones paranoides), producidos en pacientes con o sin historia psiquiátrica, y que fueron generalmente reversibles tras la reducción o la suspensión gradual de la dosis de vigabatrina.

Ancianos y pacientes renales

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 ancianos. Estos pacientes deberán controlarse cuidadosamente en cuanto al desarrollo de reacciones adversas del tipo de sedación o confusión. (Véase la Sección 4.2, Posología y forma de administración).

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 fármacos del sistema del citocromo P450 hepático, no son probables sus interacciones con otros fármacos. Sin embargo, en los ensayos clínicos controlados se ha observado una reducción gradual de las concentraciones plasmáticas de fenitoína en un 16-33%. Aunque hasta el momento no se conoce la naturaleza exacta de esta interacción, no es probable que posea importancia terapéutica en la mayoría de los casos.

Durante los estudios clínicos controlados también se han monitorizado las concentraciones plasmáticas de carbamazepina, fenobarbitona y ácido valproico, sin hallarse interacciones clínicas importantes.

La vigabatrina puede resultar en una disminución de la actividad plasmática de la alanina aminotransferasa (ALT) y, en menor grado, de la aspartato aminotransferasa (AST). La magnitud de la supresión de la ALT se ha encontrado entre el 30% y el 100%. En consecuencia, estas pruebas hepáticas pueden ser poco fidedignas desde el punto de vista cuantitativo en los pacientes tratados con vigabatrina (véase la Sección 4.8, Reacciones adversas).

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

4.6 Embarazo y lactancia

Se dispone de datos sobre un número limitado de embarazos (n=192). Se comunicaron anomalías congénitas en 14,5% de los embarazos expuestos al producto. De éstos, un 64,3% fueron malformaciones mayores. Se ha comunicado la presentación de aborto espontáneo en 10,9% de los embarazos expuestos. No puede extraerse una conclusión definitiva acerca de si la vigabatrina conlleva un aumento del riesgo de malformaciones en su administración durante el embarazo, dado lo limitado de los datos y la presencia de otros medicamentos antiepilépticos concomitantes en todos los embarazos comunicados. No se dispone de información sobre la posibilidad de presentación de defectos de los campos visuales en niños que hayan estado expuestos a la vigabatrina *in utero*.

Los estudios en los animales han mostrado que la vigabatrina ejerce toxicidad sobre la reproducción (véase la Sección 5.3, Datos preclínicos sobre seguridad). Se desconoce cuál es la relevancia de estos datos para el ser humano.

Si una paciente se quedara o deseara quedarse embarazada, se recomienda considerar el tratamiento. La suspensión brusca de un tratamiento antiepiléptico eficaz puede provocar un deterioro del estado de la madre que sea nocivo para el feto.

Utilizar vigabatrina durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Se ha comunicado que la vigabatrina se elimina por la leche materna. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con vigabatrina durante el periodo de lactancia.

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 <Marca comercial> se ha observado somnolencia, al inicio del tratamiento deberá advertirse a los pacientes acerca de esta posibilidad.

Se han comunicado con frecuencia defectos de los campos visuales asociados a <Marca comercial> 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 (véase también la Sección 4.4, Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se deberá tener especial precaución al conducir, manejar maquinaria o realizar tareas de riesgo.

4.8 Reacciones adversas

En pacientes tratados con vigabatrina se han comunicado con frecuencia defectos de los campos visuales, de grado leve a severo. Los casos severos pueden, potencialmente, dar origen a discapacidad para el paciente. Su presentación suele tener lugar en un período variable desde unos meses a varios años de tratamiento con vigabatrina. Los datos combinados de los estudios de prevalencia sugieren que hasta una tercera parte de los pacientes tratados con vigabatrina desarrollan defectos de los campos visuales. (véase también la Sección 4.4, Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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 fármacos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar un aumento de la frecuencia de los ataques, incluido status epilepticus. 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.

Muy frecuentes (>1/10)	<i>Trastornos generales:</i> <i>Trastornos psiquiátricos:</i> <i>Trastornos visuales:</i>	Somnolencia, cansancio Excitación y agitación (niños) Defectos de los campos visuales
Frecuentes (>1/100, < 1/10)	<i>Trastornos generales:</i> <i>Trastornos del sistema nervioso:</i> <i>Trastornos psiquiátricos*:</i> <i>Trastornos gastrointestinales:</i> <i>Trastornos visuales:</i>	Cefalea, aumento de peso, temblor, edema Mareo, parestesias, trastornos de la concentración y de la memoria Agitación, agresividad, nerviosismo, irritabilidad, depresión, trastorno del pensamiento, reacción paranoide Náuseas, dolor abdominal Visión borrosa, diplopia, nistagmo
Infrecuentes (>1/1.000, <1/100)	<i>Trastornos del sistema nerviosos:</i> <i>Trastornos psiquiátricos:</i> <i>Trastornos cutáneos:</i>	Ataxia Hipomanía, manía, psicosis Exantema
Raros (<1/1.000)	<i>Trastornos generales:</i> <i>Trastornos del sistema nervioso:</i> <i>Trastornos psiquiátricos:</i> <i>Trastornos visuales:</i>	Angioedema, urticaria Síntomas de encefalopatía** Intento de suicidio Trastorno retiniano (como atrofia retiniana periférica)
Muy raros (<1/10.000)	<i>Trastornos visuales:</i>	Neuritis óptica, atrofia óptica

* Durante el tratamiento con vigabatrina se han comunicado reacciones psiquiátricas. Estas reacciones se produjeron en pacientes con y sin historia psiquiátrica y, por lo común, fueron reversibles con la reducción de la dosis o la suspensión gradual de la vigabatrina (Véase la Sección 4.4, Advertencias y precauciones especiales de empleo). La depresión fue una reacción psiquiátrica frecuente en los ensayos clínicos, aunque raramente requirió la suspensión de la vigabatrina.

** En raras ocasiones, se ha descrito la presentación, 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. Estos acontecimientos adversos han revertido tras la reducción de la dosis o la suspensión de la vigabatrina (Véase la Sección 4.4, Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Los datos de laboratorio indican que el tratamiento con vigabatrina no resulta en toxicidad renal o hepática. Se han observado disminuciones de los valores de ALT y AST, que se consideraron como consecuencia de la inhibición de estas aminotransferasas por la vigabatrina. El tratamiento crónico con vigabatrina puede asociarse a una ligera disminución de la hemoglobina, que raramente alcanza significación clínica.

4.9 Sobredosificación

Síntomas:

Se han comunicado casos de sobredosificación con vigabatrina. En los casos en los que este dato era conocido, las dosis más frecuentes se encontraron entre 7,5 y 30 g; no obstante, se han comunicado ingestiones de hasta 90 g de vigabatrina.. Cerca de la mitad de los casos señalados tomaron también otros fármacos. En los casos en que se especificaron, los síntomas más comúnmente observados fueron somnolencia o coma; también se observaron, aunque con menor frecuencia, vértigo, cefalea, psicosis, depresión respiratoria o apnea, bradicardia, hipotensión, agitación, irritabilidad, confusión, comportamiento anómalo y trastornos en el lenguaje. No se registró ningún caso de muerte.

Tratamiento:

No se conoce antídoto específico. Deben utilizarse las medidas de sostén habituales. Deberá considerarse el empleo de medidas dirigidas a eliminar el fármaco no absorbido. En pruebas “in vitro” con carbón activado no se ha demostrado la eficacia del mismo en la adsorción de vigabatrina. La eficacia de la hemodiálisis en el tratamiento de la sobredosificación de vigabatrina no ha sido demostrada. Sin embargo, han sido comunicados casos aislados de pacientes con insuficiencia renal que recibían dosis terapéuticas de vigabatrina y que, sometidos a hemodiálisis, mostraron una reducción de las concentraciones plasmáticas de vigabatrina en un 40-60%.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmaco-terapéutico: Antiepilépticos, código ATC: N03AG04

La vigabatrina es un fármaco 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.

Estudios clínicos controlados y a largo plazo han demostrado que la administración de <Marca comercial> produce efectos anticonvulsivantes marcados cuando este fármaco 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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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

Vigabatrina se elimina del plasma con una semivida terminal de 5-8 horas. Aproximadamente, el 70% de una dosis oral única se recupera en orina como producto inalterado en las siguientes 24 horas tras su administración. No se han identificado metabolitos.

Vigabatrina no produce inducción del enzima hepático (citocromo P450), ni tampoco se metaboliza o se une a las proteínas plasmáticas. Por tanto, no es probable el desarrollo de interacciones medicamentosas.

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 somatosensorial que es reversible tras la suspensión del fármaco.

No existe evidencia de edema intramielínico en el ser humano. Los exámenes practicados para confirmar la ausencia de un efecto adverso significativo sobre la función neurológica han comprendido: potenciales evocados, escáner y resonancia magnética, análisis del LCR y, en un pequeño número de casos, examen neuropatológico de muestras cerebrales.

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.

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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Relación de excipientes

.....

6.2 Incompatibilidades

.....

6.3 Período de validez

.....

6.4 Precauciones especiales de conservación

.....

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

.....

6.6 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación (en su caso)

.....

- 7. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO PERMANENTE O SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- 8. NÚMERO(S) DEL REGISTRO COMUNITARIO DE MEDICAMENTOS**
- 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**
- 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

ANEXO IV
CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACION

**Requisitos del CPMP en relación con los estudios preclínicos, estudios clínicos
y seguimiento de los pacientes**

Estudios preclínicos

Los mecanismos por los que se produce la retinotoxicidad inducida por vigabatrina necesitan clarificación mediante series de estudios preclínicos dirigidos a:

- 1) Investigar un posible componente fototóxico en ratas pigmentadas y no pigmentadas;
- 2) Estudiar los efectos de vigabatrina en la retina, GABA retiniano y del humor vítreo, concentraciones de glutamato y glutamina.

Los estudios preclínicos podrían proporcionar alguna información con respecto a las posibles diferencias en sensibilidad y retinotoxicidad en animales jóvenes y adultos. Por consiguiente, los estudios antes mencionados deben realizarse tanto en animales jóvenes como en adultos. Además, deben realizarse estudios toxicocinéticos usando dosis repetidas para caracterizar la distribución de vigabatrina específicamente en tejidos oculares.

Se debe proporcionar un calendario para estos estudios y deben remitirse los resultados al CPMP para revisión tan pronto como estén disponibles, siempre dentro de los 12 primeros meses desde el dictamen del CPMP. También deben remitirse actualizaciones semestrales de los avances de todos los estudios preclínicos.

Estudios Clínicos

En el futuro deberán realizarse estudios para evaluar la frecuencia, gravedad y progresión de los defectos de los campos visuales. En esos estudios clínicos el examen del campo visual debe realizarse en condiciones estandarizadas, repetibles y comparables (Perimetría cinética de Goldmann o perimetría estática de Octopus o Humphrey). Si es posible se debe realizar también electroretinografía multifocal (realizada según las normas estandarizadas ISCEV). Deben favorecerse a aquellos centros en los que se puedan realizar ambas pruebas.

Se deben realizar investigaciones básicas para vigilar las alteraciones en los campos visuales y ERG multifocal durante tratamiento con vigabatrina. También se deben realizar estudios comparativos en pacientes que reciben otros tratamientos antiepilépticos. En pacientes que reciben vigabatrina, se deben realizar mediciones electrofisiológicas independientemente de la presencia de cualquier alteración de campo visual. Las anormalidades fisiopatológicas específicas asociadas con defectos de campo visual sólo pueden identificarse mediante estos estudios y los realizados a pacientes a los que se les retira el tratamiento con vigabatrina.

En todos los estudios, los criterios de inclusión deben ser acordes con las indicaciones restrictivas señaladas (i.e. tratamiento coadyuvante de segunda línea).

Los protocolos del estudio deben remitirse para revisión al CPMP cada 3 meses desde la realización del dictamen y se remitirán actualizaciones semestrales de los avances de todos los estudios presentes o futuros.

Seguimiento de los pacientes

Se debe facilitar de forma continuada toda información disponible y utilizable de la prevalencia y características de los defectos de los campos visuales detectados en niños expuestos a vigabatrina durante los primeros años de vida (sobre todo niños con espasmos infantiles), en niños que han sido tratados más tardíamente durante la niñez, en niños que fueron expuestos dentro del útero, y en aquellos en los que se puede realizar una exploración fiable del campo visual . Los Titulares de Autorizaciones de Comercialización deben remitir un plan para determinar claramente la estrategia a seguir a fin de cumplir con este compromiso.

Deberán remitirse asimismo revisiones semestrales de los datos del seguimiento de la comercialización, además de otros informes.