



SABRIL®
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Comprimidos revestidos
500mg

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

SABRIL®
vigabatrina

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos 500 mg: embalagem com 60.

USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO.

COMPOSIÇÃO

SABRIL 500 mg:

Cada comprimido revestido contém 500 mg de vigabatrina.

Excipientes: povidona k30, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol 8000.

O sulco do comprimido revestido serve apenas para facilitar a quebra para uma melhor ingestão, e não para divisão de doses.

1. INDICAÇÕES

SABRIL é indicado como coadjuvante no tratamento de pacientes com epilepsias parciais resistentes, com ou sem generalização secundária, as quais não estão satisfatoriamente controladas por outros fármacos antiepilepticos ou quando outras combinações de fármacos não foram toleradas.

É indicado também em monoterapia no tratamento de espasmos infantis (Síndrome de West).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Espasmos Infantis

Wohlrab G. et al, 1998, estudaram 28 pacientes tratados com doses de vigabatrina variando entre 65 a 150 mg/dia. Após duas semanas, 14 pacientes responderam ao tratamento (ausência de espasmos ou de hipsarritmia no EEG). Após acompanhamento de 6 meses até 5 anos, 12 pacientes não tiveram recaída do quadro de espasmos.

Siemes H. et al, 1998, conduziram um estudo no qual a vigabatrina foi adicionada ao tratamento de 23 pacientes com espasmos infantis. Após 3 meses de tratamento, 11 pacientes não apresentavam espasmos. Três pacientes continuaram usando vigabatrina por até 2 anos e seis meses.

Covaris A. et al, 1998, realizaram um estudo no qual a vigabatrina foi utilizada em monoterapia em 29 crianças com espasmos infantis. Quarenta e cinco por cento (45%) dos pacientes atingiram o controle sem recaída subsequente.

Tratamento adjuvante de crises parciais complexas refratárias em adultos.

Sivenius J. et al, 1991, conduziram um estudo no qual 75 pacientes com crises parciais complexas foram tratados com vigabatrina (adicionada ao tratamento). A frequencia das crises diminuiu de 12,5 para 3,3 em 54 pacientes. Ao final de 5 anos, 19 pacientes tiveram uma redução de 50% na frequênciadas crises.

No estudo conduzido por Tartara A et al, 1989, a vigabatrina foi adicionada ao tratamento de 25 pacientes epilépticos. Houve redução de 50% na frequênciadas crises e o benefício do tratamento foi observado por um período mediano de 22 meses.

O uso da vigabatrina foi estudado em 39 pacientes com epilepsia parcial complexa (n = 30) ou generalizada (n = 9). Houve redução de 50% nas crises em 43% dos pacientes com crises parciais e 33% dos pacientes com crises generalizadas. O benefício do tratamento manteve-se durante os 7 meses de tratamento. (Matilainen R et al, 1988)

Munford JP & Dam M, 1989 realizaram a metanálise de 9 estudos controlados com placebo em pacientes com epilepsia resistente ao tratamento. 337 pacientes foram avaliados para eficácia e nestes, houve redução média de 25% na freqüência das crises.

Ring HÁ et al, 1990, realizou um estudo no qual 33 pacientes adultos com epilepsia refratária ao tratamento tiveram a vigabatrina adicionada ao tratamento. Houve redução de 48,2% na frequência das crises na primeira fase e na fase controlada com placebo, a redução da frequência das crises com vigabatrina foi de 54,7%, enquanto o grupo placebo apresentou aumento na frequência de 18,6%.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A vigabatrina é um anticonvulsivante eficaz em uma variedade de modelos experimentais de epilepsia e tem seu mecanismo de ação claramente definido. O mecanismo de ação é atribuído à inibição dose-dependente da enzima GABA-transaminase (GABA-T) e consequente aumento dos níveis do inibidor da neurotransmissão GABA (ácido gama-aminobutírico).

Farmacocinética

Absorção

A vigabatrina é um composto hidrossolúvel e é rapidamente absorvido pelo trato gastrintestinal. Em voluntários sadios, picos de concentração ocorreram nas primeiras duas horas após a administração. A alimentação diminui a razão da absorção de vigabatrina, porém não interfere em sua biodisponibilidade.

Distribuição

O fármaco difunde-se amplamente no organismo, com um volume aparente de distribuição discretamente superior à água corpórea total. As concentrações plasmática e liquórica são linearmente relacionadas à dose administrada dentro dos limites posológicos recomendados.

Não há correlação direta entre concentração plasmática e eficácia da vigabatrina. A duração de seus efeitos está relacionada à velocidade de ressíntese da enzima ao invés da concentração plasmática da droga.

Metabolismo

A vigabatrina não induz as enzimas hepáticas do citocromo P450, nem é extensivamente metabolizada e não se liga as proteínas plasmáticas.

Eliminação

A vigabatrina é eliminada do plasma com uma meia-vida terminal de 5 a 8 horas, sendo aproximadamente 70% de uma dose oral única recuperados na urina, como droga não-metabolizada, nas primeiras 24 horas após a administração.

Dados de segurança pré-clínica

Estudos de segurança animal realizados em ratos, camundongos, cães e macacos indicaram que a vigabatrina não produz reações adversas significantes a nível hepático, renal, pulmonar, cardíaco ou gastrintestinal.

Foi observada microscopicamente degeneração retinal (retinotoxicidade relacionada à vigabatrina) em ratos albinos tratados com altas doses de vigabatrina por dieta ou gavagem (100 mg e 300 mg/kg/dia); não foi observado nos animais tratados com o R-enantiômero inativo, porém foi observado em animais tratados com 150 mg/kg/dia de S-enantiômero ativo. Não foi observada degeneração em ratos, cães e macacos pigmentados.

As alterações retinais em ratos albinos foram caracterizadas como desorganização focal ou multi-focal da camada nuclear externa com deslocamento do núcleo para área de bastonetes e cones. Estas lesões foram observadas em 80 a 100 % dos animais tratados com dose de 300 mg/Kg/dia oralmente. A aparência histológica destas lesões foi semelhante à encontrada em ratos albinos após excessiva exposição à luz.

Observou-se microvacuolização da substância branca no cérebro de ratos e cães em doses de 30 - 50 mg/kg/dia e em camundongos nas doses iguais ou superiores a 100 mg/kg/dia.

Tal efeito é ocasionado por uma separação da camada lamelar externa das fibras mielinizadas, uma alteração característica de edema intramielínico. Tanto em ratos como em cães (camundongos não foram testados), o edema intramielínico foi reversível com a interrupção do tratamento com vigabatrina.

Entretanto, foram observadas, em roedores, alterações residuais constituídas de edema axonal e corpúsculos mineralizados. Em macacos, não foram notadas lesões após 6 anos de tratamento com doses de 50 e 100 mg/kg/dia. Em macacos recebendo 300 mg/kg/dia durante 16 meses foi notada microvacuolização mínima com diferenças duvidosas entre animais tratados e do grupo controle.

Em cães, os resultados de um estudo eletrofisiológico indicaram que o edema intramielínico está associado a um aumento da latência do potencial evocado SEP e do VEP, os quais são reversíveis quando se suspende o tratamento. Edema intramielínico também foi correlacionado com o aumento dos sinais das imagens de ressonância magnética em cães.

- **Carcinogenicidade:** Os resultados de dois estudos de carcinogenicidade indicaram que a vigabatrina não é um agente carcinogênico potencial, nem afeta negativamente a expectativa de vida nas duas espécies estudadas (rato e camundongo).

- **Mutagenicidade:** Ensaios em células microbianas e mamíferas não revelaram evidência de mutagenicidade da vigabatrina nos testes de Ames *Salmonella/ microsome plate test*; ensaios para mutação genética de células mamíferas CHO/HGPRT; mutação pontual e ensaio de conversão genética em leveduras e ensaios de micronúcleos de medula óssea de camundongos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

SABRIL é contraindicado para pacientes com história de hipersensibilidade à vigabatrina ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

- Alteração no Campo Visual

Foi relatada alteração no campo visual em cerca de 1/3 dos pacientes tratados com vigabatrina. Homens são o grupo de maior risco comparado às mulheres.

Baseado em dados atualmente disponíveis, o modelo habitual é uma constrição concêntrica do campo visual de ambos os olhos, que é geralmente mais marcante nasalmente do que temporalmente. No campo visual central (com 30 graus de excentricidade), frequentemente é constatado defeito nasal anular.

A maioria dos pacientes com alteração confirmada por campimetria não havia previamente percebido espontaneamente qualquer sintoma (eram assintomáticos), mesmo quando uma alteração grave foi observada com a campimetria.

Consequentemente, este efeito indesejável só pode ser constatado confiavelmente por campimetria sistemática, que é geralmente possível somente em pacientes com mais de 9 anos de idade (vide Precauções).

Casos graves de alterações no campo visual podem ter consequências práticas para o paciente. As evidências disponíveis sugerem que as alterações no campo visual são irreversíveis mesmo após a descontinuação do tratamento. A deteriorização do campo visual após interrupção do tratamento não pode ser eliminada.

O início ocorre após meses a anos de tratamento com vigabatrina.

Uma possível associação entre o risco de alterações no campo visual e a extensão a exposição à vigabatrina, em relação a dose diária (de 1 grama para mais do que 3 gramas) e em relação à duração do tratamento tem sido mostrada em um estudo clínico aberto.

Os dados de uma investigação sistemática de pacientes participantes de estudos clínicos indicam que o risco de desenvolvimento de alterações no campo visual com a continuação do tratamento com vigabatrina é baixo, se o paciente não as desenvolveu depois de 3 a 4 anos de tratamento.

A vigabatrina não deve ser utilizada concomitantemente com drogas retinotóxicas.

Baseado em dados atuais disponíveis, as alterações de campo visual podem resultar de níveis altos de GABA na retina.

- Comportamentos e intenções suicidas

Foram relatados comportamentos e intenções suicidas em pacientes tratados com agentes antiepilepticos em várias indicações. A meta-análise de estudos randomizados placebo-controlados de fármacos antiepilepticos demonstrou um

pequeno aumento no risco de comportamento e intenção suicida. O mecanismo deste efeito não é conhecido (vide Reações Adversas).

Portanto, os pacientes que apresentam sinais de comportamentos ou intenções suicidas devem ser monitorados, e tratamento apropriado deve ser considerado. Os pacientes (e seus responsáveis) devem ser advertidos a procurar orientação médica imediatamente caso surjam sinais de comportamentos ou intenções suicidas.

Precauções

A vigabatrina deve ser utilizada com cautela em pacientes com histórico de psicose, depressão ou distúrbios comportamentais. Eventos psiquiátricos (por exemplo, agitação, depressão, pensamentos anormais, reações paranoicas) foram relatados durante a terapia com vigabatrina. Estes eventos ocorreram em pacientes com e sem histórico psiquiátrico e foram geralmente reversíveis quando as doses de vigabatrina foram reduzidas ou gradualmente descontinuadas. Nos estudos clínicos, ocorreu depressão em menos de 10% dos pacientes e raramente foi necessário descontinuar a medicação. Eventos menos comuns incluíram sintomas psicóticos.

Casos de achados anormais em imagens do cérebro através de ressonância magnética foram relatados, particularmente em crianças jovens tratadas para espasmos infantis com altas doses de vigabatrina. A significância clínica desses achados é atualmente desconhecida.

Transtornos de movimento, incluindo distonia, discinesia e hipertonia foram relatados em pacientes tratados para espasmos infantis. O risco/benefício da vigabatrina deve ser avaliado para cada paciente. Se novos transtornos de movimento ocorrerem durante o tratamento com vigabatrina, deve ser considerada uma redução de dose ou descontinuação gradual do tratamento.

Raros relatos de sintomas encefalopáticos como sedação acentuada, letargia e confusão em associação com atividade de onda vagarosa não-específica em eletroencefalograma foram descritos logo após o início do tratamento com vigabatrina. Fatores de risco para o desenvolvimento destas reações incluem doses iniciais maiores que as recomendadas, assim como aumento de dose mais rápido que o recomendado e insuficiência renal. Estes eventos foram reversíveis após redução da dose ou descontinuação da vigabatrina. (vide Reações Adversas).

- Alteração no Campo Visual (vide Advertências e Reações Adversas)

A vigabatrina não é recomendada para uso em pacientes com qualquer alteração clínica significativa pré-existente no campo visual. Todos os pacientes devem ser consultados por um oftalmologista e realizar um exame de campo visual antes do início do tratamento com vigabatrina.

Para detectar alterações no campo visual, se possível, deve-se realizar exames de campo visual apropriados (campimetria) pelo uso de um campímetro estático padronizado (como o Humphrey ou Octopus) ou campímetro cinético (como o Goldmann) antes do início do tratamento e depois a intervalos de seis meses. O campímetro estático é o método de escolha para detecção de alteração de campo visual associado à vigabatrina. A campimetria raramente pode ser realizada em crianças com menos de 9 anos de idade. Atualmente, nenhum método está disponível para diagnosticar ou eliminar alterações no campo visual em crianças nas quais não se pode realizar a campimetria padrão.

Vários parâmetros eletrorretinográficos parecem estar correlacionados com as alterações do campo visual associadas à vigabatrina; portanto, a eletrorretinografia pode ser útil somente em adultos, que não são capazes de colaborar com a campimetria ou em crianças com idade abaixo de 3 anos. Baseados nos dados disponíveis, o primeiro potencial oscilatório e respostas de vibração de 30 Hz do eletrorretinograma parecem estar correlacionados com as alterações do campo visual associadas à vigabatrina. Estas respostas são retardadas e reduzidas além dos limites normais. Tais alterações não foram vistas em pacientes tratados com vigabatrina sem uma alteração no campo visual.

A descrição completa da frequência e implicações do desenvolvimento de alterações no campo visual durante o tratamento com vigabatrina deve ser informada aos pacientes ou responsáveis pelos pacientes. Os pacientes devem ser instruídos para relatarem qualquer problema e sintomas que possam estar associados com constrição do campo visual. Se houver desenvolvimento de sintomas visuais, o paciente deve se consultar com um oftalmologista.

Se alterações no campo visual forem detectadas durante o acompanhamento, a decisão de continuar ou descontinuar o tratamento deve ser baseada na avaliação individual de risco/benefício.

Se a decisão tomada for a de continuar o tratamento, deve-se manter acompanhamento mais frequente (campimetria) para se detectar a progressão ou alterações mais graves na visão.

Como com outros fármacos antiepilepticos, alguns pacientes podem apresentar um aumento na frequência de convulsões, incluindo estado epiléptico ou o início de novos tipos de convulsão com o uso de vigabatrina. Casos de reinício de espasmos mioclônicos, assim como exacerbação dos pré-existentes podem ocorrer raramente (vide Reações Adversas).

Como outros medicamentos antiepilepticos, a suspensão abrupta de vigabatrina pode ocasionar convulsões em efeito rebote. Portanto, é recomendável que se descontinue o tratamento com redução gradual da posologia do medicamento por um período de 2 a 4 semanas.

Gravidez e lactação

Não foram conduzidos estudos adequados e bem controlados com vigabatrina em mulheres grávidas. A vigabatrina não deve ser utilizada durante a gestação a não ser que os benefícios potenciais justifiquem os riscos potenciais ao feto.

O risco de malformação congênita demonstrou ser de 2 a 3 vezes maior em crianças nascidas de mães tratadas com um antiepileptico; aqueles mais frequentemente relatados foram: fenda labial, distúrbios cardiovasculares e alterações no tubo neural. Politerapia com drogas antiepilepticas podem estar associadas com um maior risco de malformação congênita do que em monoterapias.

Baseado em dados de número limitado de grávidas expostas à vigabatrina, disponíveis através de relatos espontâneos, resultados anormais (anomalia congênita ou abortos espontâneos) foram relatados nos descendentes de mães usando vigabatrina. Não se pode obter conclusões definitivas quanto à vigabatrina aumentar o risco de malformação quando administrada durante a gravidez, devido a dados limitados e à ingestão concomitante de outras drogas antiepilepticas durante a gravidez.

Devem ser alertadas todas as pacientes que possam engravidar ou que estejam em período fértil. A necessidade do tratamento antiepileptico deve ser reavaliada quando a paciente planeja uma gravidez.

Se a paciente estiver grávida a terapia antiepileptica não deve ser interrompida abruptamente, devido ao risco de reincidência de ataque epiléptico que pode ter sérios resultados para a mãe e para a criança.

Em coelhos, vigabatrina foi associada com uma baixa incidência de fenda palatina em doses de 150 (2%) e 200 (9%) mg/kg/dia (3 a 4 vezes a dose humana); estas doses maiores também apresentaram toxicidade materna, evidenciadas pela diminuição do peso corporal e consumo de alimentos. Foram observados baixo peso corporal e várias malformações esqueléticas em fetos de camundongos TO para os quais foi administrada uma dose única de vigabatrina de 300 mg/Kg por via intraperitoneal (6 vezes a dose humana); efeitos embriofetais adicionais observados após dose única intraperitoneal de 450 mg/Kg (9 vezes a dose humana) incluíram aumento de reabsorção e 2% de incidência de exofialia; foi observada letalidade materna após dose intraperitoneal de 600 mg/Kg. Em ratos, doses de até 150 mg/kg/dia (3 vezes a dose humana) não foram teratogênicas.

Efeitos na fertilidade: Em estudos de reprodução e fertilidade, com doses de até 150 mg/kg/dia, que correspondem a aproximadamente 3 vezes a dose recomendada para humanos, não foram demonstrados efeitos na fertilidade de ratos machos ou fêmeas.

A vigabatrina é excretada em baixas concentrações no leite materno. Baseado na concentração de vigabatrina no leite materno de uma paciente, foi estimado que 0,3% de uma dose diária materna de 2 g diárias foi excretada no leite materno. Portanto, uma decisão deve ser tomada quanto à descontinuação da lactação ou do tratamento da mãe, levando em consideração a importância do fármaco para a mesma.

SABRIL não deve ser administrado a mulheres grávidas, que possam vir a engravidar ou que estejam amamentando. Portanto, informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término ou se está amamentando.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais

A vigabatrina é eliminada pelos rins; portanto recomenda-se cuidado na administração do fármaco a pacientes com clearance de creatinina inferior a 60 mL/min. Devido ao reduzido clearance de creatinina em idosos, com função renal normal ou reduzida, precauções semelhantes são necessárias. Estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados para reações adversas tais como sedação e confusão.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Como regra geral, pacientes com epilepsia não controlada não devem dirigir ou manusear maquinário potencialmente perigoso. Foi observada sonolência em estudos clínicos e os pacientes devem ser alertados para tal possibilidade antes de iniciar o tratamento. Foram frequentemente relatadas alterações do campo visual, que podem afetar significativamente a habilidade para dirigir veículos e operar máquinas, em associação com SABRIL. Os pacientes devem ser avaliados quanto à presença de alterações do campo visual. Deve-se ter cuidado especial em pacientes que dirigem, operam máquinas ou que realizam qualquer atividade de risco.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-medicamento

Como SABRIL não é metabolizado no fígado, não se liga a proteínas, tampouco é indutor do sistema enzimático do citocromo P450, interações com outras drogas são pouco prováveis.

Durante a administração concomitante com vigabatrina foi relatada diminuição dos níveis plasmáticos de fenitoína em alguns dos estudos clínicos realizados, porém não em outros. Nos estudos em que se observou redução nos níveis de fenitoína, as reduções médias foram de 16 a 33%. A natureza exata desta interação ainda não foi elucidada; no entanto, aparentemente, esta interação não é clinicamente relevante.

As concentrações plasmáticas de carbamazepina, fenobarbital, primidona e valproato de sódio também foram monitoradas durante estudos clínicos controlados e não foram detectadas interações clínicas significativas.

Medicamento-exames laboratoriais e não laboratoriais

A vigabatrina pode levar a uma diminuição da mensuração da atividade plasmática da alanina aminotransferase (ALT) e, em menor escala, da aspartato aminotransferase (AST). A magnitude da supressão para a ALT tem sido relatada variando entre 30-100%. Sendo assim, estes testes hepáticos podem ser não confiáveis quantitativamente aos pacientes que fazem uso de vigabatrina.

A vigabatrina pode aumentar a quantidade de aminoácidos na urina, possivelmente levando a um teste falso-positivo para determinadas doenças metabólicas genéticas raras (ex. alfa aminoadípico acidúria). Especula-se que este efeito ocorra devido à inibição de outras transaminases pela vigabatrina; entretanto, este efeito não tem importância clínica relevante, a não ser pelo fato de potencialmente levar a resultados falso-positivos em testes laboratoriais.

Medicamento-alimento

Sabril pode ser ingerido antes ou depois das refeições.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

SABRIL deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Comprimido revestido oval, biconvexo, branco a quase branco, com sulco em uma das faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso adulto:

SABRIL é administrado por via oral, uma ou duas vezes ao dia.

A dose inicial recomendada é de 1 g (2 comprimidos), que deve ser adicionada à droga antiepileptica em uso pelo paciente. Se necessário, a posologia pode ser aumentada gradualmente em frações de 0,5 g semanalmente ou a intervalos maiores, dependendo da resposta clínica e tolerabilidade. A máxima eficácia é geralmente obtida nas doses entre 2 e 3 g/dia.

Doses acima de 3 g/dia devem ser administradas somente em circunstâncias excepcionais com monitorização rigorosa dos eventos adversos.

Tomar os comprimidos com líquido, por via oral. Os comprimidos podem ser ingeridos antes ou após as refeições.

Uso pediátrico:

A dose inicial recomendada é de 40 mg/kg/dia.

Doses de manutenção recomendadas:

Peso corpóreo:

10 a 15 kg:	1 a 2 comprimidos/dia:	0,5 – 1 g/dia
15 a 30 kg:	2 a 3 comprimidos/dia:	1 – 1,5 g/dia
30 a 50 kg:	3 a 6 comprimidos/dia:	1,5 – 3 g/dia
> 50 kg:	4 a 6 comprimidos/dia:	2 – 3 g/dia

Doses acima de 3 g/dia devem ser administradas somente em circunstâncias excepcionais com monitorização rigorosa dos eventos adversos.

Monoterapia de espasmos infantis (Síndrome de West):

A dose inicial recomendada é de 50 mg/kg/dia. Se necessário, esta dose pode ser fracionada por um período de uma semana alcançando no máximo 150 mg/Kg/dia. A resposta ao tratamento usualmente ocorre em duas semanas. Doses maiores foram utilizadas em um número pequeno de pacientes.

Tomar os comprimidos com líquido, por via oral. Os comprimidos podem ser ingeridos antes ou após as refeições.

Como outros medicamentos antiepilepticos, a suspensão abrupta de vigabatrina pode ocasionar convulsões em efeito rebote. Portanto, é recomendável que se descontinue o tratamento com redução gradual da posologia do medicamento por um período de 2 a 4 semanas.

Não há estudos dos efeitos de SABRIL administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Populações especiais

Pacientes idosos e pacientes com insuficiência renal:

Como SABRIL é eliminado por via renal, deve-se ter cuidado quando se administrar o fármaco a pacientes idosos com clearance de creatinina inferior a 60 mL/min. Devido à diminuição do clearance em pacientes idosos com função renal normal ou prejudicada, são necessárias precauções semelhantes. Ajuste posológico ou de frequência na administração deve ser considerado nestes pacientes. Tais pacientes podem responder a uma menor dose de manutenção. É recomendável que tais pacientes iniciem o tratamento com posologias menores. Tais pacientes devem ser monitorizados em relação a efeitos indesejáveis como sedação e confusão.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados coletados de farmacovigilância sugerem que aproximadamente 1/3 dos pacientes que realizam tratamento com vigabatrina desenvolvem alterações no campo visual (vide Advertências e Precauções).

Os efeitos indesejáveis relatados foram principalmente no sistema nervoso central, tais como: sedação, sonolência, fadiga e concentração prejudicada. Os efeitos adversos mais comumente relatados em crianças foram excitação e agitação. A

incidência destes efeitos indesejáveis foram geralmente mais frequentes no início do tratamento, diminuindo por sua vez com o tempo.

Alguns pacientes podem apresentar um aumento na frequência das convulsões, incluindo estado epiléptico durante o tratamento com vigabatrina. Pacientes com convulsões mioclônicas podem estar particularmente susceptíveis a este efeito. Casos de reinício de espasmos mioclônicos, assim como exacerbação dos pré-existentes podem ocorrer raramente.

Frequências dos efeitos indesejáveis estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção:

Reação muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ e < 1.000), muito rara ($< 1/10.000$), desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Pesquisa *

Comum: Aumento de peso

Distúrbios no sistema nervoso

Muito comum: sonolência

Comum: desordem na fala, cefaleia, vertigem, parestesia, distúrbios na atenção e memória prejudicada, mente prejudicada (através de distúrbios), tremor.

Incomum: má coordenação dos movimentos do corpo (ataxia); desordens de movimento, incluindo distonia, discinesia e hipertonia, isolada ou em associação com anormalidades em imagens de ressonância magnética nuclear (vide Advertências e Precauções).

Raro: encefalopatia **

Muito raro: neurite óptica

Desconhecido: foram relatados casos de imagens anormais do cérebro através de ressonância magnética, os quais podem ser indicativos de edema citotóxico (vide Advertências e Precauções).

Distúrbios oculares

Muito comum: alteração no campo visual

Comum: visão embaçada, diplopia, nistagmo

Raro: alteração da retina (tal como atrofia periférica da retina)

Muito raro: atrofia óptica

Distúrbios gastrintestinais

Comum: náusea, vômito, dor abdominal

Distúrbios nos tecidos cutâneos e subcutâneos

Incomum: erupção cutânea

Raro: angioedema, urticária

Distúrbios gerais

Muito comum: fadiga

Comum: edema, irritabilidade

Distúrbios psiquiátricos ***

Muito comum: excitação (crianças), agitação (crianças)

Comum: agitação, agressão, nervosismo, depressão, reações paranoicas

Incomum: hipomania, mania, distúrbio psicótico

Raro: tentativa de suicídio

Muito raro: alucinações

Distúrbios do sangue e sistema linfático

Comum: anemia

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Muito comum: artralgia

A diminuição dos níveis de ALT e AST observada é considerada como sendo resultante da inibição destas aminotransferases pela vigabatrina (vide Interações Medicamentosas).

**Foram descritos raros casos de sedação acentuada, letargia e confusão associada com uma atividade não específica de onda lenta em eletroencefalograma imediatamente após introdução da terapia com vigabatrina. Estes casos foram reversíveis, após redução ou interrupção da vigabatrina.

***Reações psiquiátricas foram relatadas durante a terapia de vigabatrina. Essas reações ocorreram em pacientes com e sem histórico psiquiátrico e foram geralmente reversíveis quando as doses de vigabatrina foram reduzidas ou gradualmente descontinuadas. (vide Advertências e Precauções). A depressão foi uma reação psiquiátrica comum em estudos clínicos e raramente foi necessário interromper a vigabatrina.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas:

Foram relatados casos de superdose com vigabatrina.

Comumente os casos de superdose relatados foram com doses de 7,5 a 30 g, e em alguns casos até 90 g. Aproximadamente metade dos casos envolvia várias drogas. Os sintomas incluíram principalmente sonolência e coma. Outros sintomas menos frequentes incluíram vertigem, cefaleia, psicose, depressão respiratória ou apneia, bradicardia, hipotensão, agitação, irritabilidade, confusão, alteração no comportamento e desordens na fala, nenhum dos casos resultando em óbito do paciente.

Tratamento:

Não há antídoto específico. Recomenda-se as medidas usuais de suporte. Devem ser consideradas medidas para remover a droga não absorvida. O carvão ativado não mostrou adsorção significante à vigabatrina em estudo in vitro. A eficácia da hemodiálise para o tratamento de superdosagem com vigabatrina é desconhecida. Em casos isolados de pacientes com insuficiência renal, recebendo doses terapêuticas de vigabatrina, a hemodiálise reduziu a concentração plasmática da droga de 40 a 60%.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

MS 1.1300.0199

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada



Atendimento ao Consumidor
• **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



IB150713A

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/10/2013	0875600/13-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/10/2013	0875600/13-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/10/2013	4.O que devo saber antes de usar este medicamento?/ 5.Advertências e Precauções 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?/ 9.Reações adversas	VP/VPS	500 MG COM REV CT BL AL PLAS AZUL X 60
18/06/2014		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de bula	18/06/2014		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de bula	18/06/2014	Dizeres legais	VP/VPS	500 MG COM REV CT BL AL PLAS AZUL X 60