

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sabrilix 500 mg rakeet oraaliliuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen annospussi sisältää 500 mg vigabatriinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet oraaliliuosta varten

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, rakeinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Yhdistelmähoitona muun epilepsialääkityksen lisänä hoitoresistentissä paikallisalkuisessa epilepsiassa (mukaan lukien toissijaisesti yleistyvät kohtaukset) niissä tapauksissa, joissa kaikki muut tarkoituksenmukaiset lääkeyhdistelmät ovat osoittautuneet teholtaan riittämättömiksi tai huonosti siedetyiksi.

Monoterapiana infantiilispasmien hoitoon (Westin syndrooma).

4.2 Annostus ja antotapa

Sabrilix-hoidon voivat aloittaa vain neurologit tai lastenneurologit tai epilepsian hoitoon perehtyneet lääkärit. Jälkiseuranta on järjestettävä heidän valvonnassaan.

Annostus

Sabrilix annetaan suun kautta kerran tai kahdesti vuorokaudessa ja se voidaan ottaa ennen aterioita tai niiden jälkeen. Annospussin sisältö voidaan sekoittaa juomaan (esim. vesi, hedelmämehu tai maito) välittömästi ennen lääkkeen ottamista.

Jos epilepsian hoitotasapaino ei ole kliinisesti merkittävästi parantunut riittävän pitkän kokeilun jälkeen, ei vigabatriinihoitoa pidä jatkaa. Vigabatriini on lopetettava asteittain tarkan lääketieteellisen seurannan alaisena.

Aikuiset

Maksimiteho saavutetaan tavallisesti annoksilla 2–3 g/vrk. Aloitusannos 1 g/vrk pitäisi lisätä potilaan käyttämään epilepsialääkitykseen. Tarvittava vuorokausiannos titrataan nostamalla annosta 0,5 g viikossa kliinisen vasteen ja siedettävyyden mukaan. Suositeltu maksimiannos on 3 g vuorokaudessa.

Plasman vigabatriinipitoisuuden ja tehon välillä ei ole suoraa korrelaatiota. Lääkkeen vaikutuksen kesto riippuu enemmän GABA-transaminaasin uudelleensynteesistä kuin lääkkeen pitoisuudesta plasmassa (ks. myös kohdat 5.1 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Vaikeahoitoinen paikallisalkuinen epilepsia

Vastasyntyneiden, lasten ja nuorten suositeltava aloitusannos on 40 mg/kg/vrk. Ylläpitohoitoon suositellaan seuraavia painoon suhteutettuja annoksia:

Paino:	10–15 kg	0,5–1 g/vrk
	15–30 kg	1–1,5 g/vrk
	30–50 kg	1,5–3 g/vrk
	> 50 kg	2–3 g/vrk

Minkään painoluokan suositeltuja maksimiannoksia ei pidä ylittää.

Monoterapiana infantiilispasmien hoitoon (Westin syndrooma)

Suosittelava aloitusannos on 50 mg/kg/vrk. Tarvittaessa annosta voidaan titrata viikon ajan. Käytetyt annokset 150 mg/kg/vrk asti ovat olleet hyvin siedettyjä.

Läkkäät potilaat ja potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt

Koska vigabatriini eliminoiduu munuaisten kautta, varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa iäkkäitä potilaita ja erityisesti potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 60 ml/min. Annoksen tai annostelukertojen sovittamista on harkittava. Pienempi ylläpitoannos saattaa olla riittävä näille potilaille. Potilaita on seurattava haittavaikutusten, kuten esimerkiksi väsymyksen tai sekavuuden, varalta (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Infantiilispasmien hoitoa lukuun ottamatta Sabrilex-lääkitystä ei pidä aloittaa monoterapiana.

Vigabatriinin käytön yhteydessä on raportoitu näkökenttäpuutoksia, joiden esiintyvyys on korkea (noin 1/3 potilaista). Avoimessa kliinisessä tutkimuksessa havaitut yleisyysluokat on esitetty kohdassa 5.1. Näkökenttäpuutokset ilmaantuvat yleensä kuukausien tai vuosien kuluttua vigabatriinihoidon alkamisesta. Näkökenttäpuutosten aste saattaa olla vaikea. Useimmat potilaat, joiden näkökenttäpuutos on todettu näkökenttätutkimuksella, ovat olleet oireettomia. Siten tämä haittavaikutus voidaan luotettavasti todeta vain tekemällä näkökenttätutkimus, mikä on yleensä luotettavasti mahdollista vain yli 9-vuotiaiden kehitystasolla oleville potilaille. Yhtiö toimittaa pyynnöstä erityisesti kehittämänsä kenttäspesifisiin herätepotentiaaleihin (VEP) perustuvan menetelmän 3-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten perifeerisen näkökyvyn testaamiseen. Tällä hetkellä menetelmää ei ole validoitu vigabatriinin aiheuttamien näkökenttäpuutosten havaitsemiseen. Elektrotretinografia saattaa olla hyödyllinen, mutta sitä on käytettävä vain aikuisille, jotka eivät kykene yhteistyöhön näkökenttätutkimusta tehtäessä, tai hyvin nuorille potilaille (ks. Näkökenttäpuutokset).

Tämänhetkisen tiedon perusteella näkökenttäpuutokset ovat pysyviä, vaikka vigabatriinihoito lopetetaan. Näkökenttäpuutoksen lisääntymistä vigabatriinihoidon lopettamisen jälkeen ei voida sulkea pois.

Sen vuoksi vigabatriinia on käytettävä vain tarkan hyöty/haitta-arvion jälkeen verrattuna muihin vaihtoehtoihin.

Vigabatriinia ei suositella, jos potilaalla on todettu kliinisesti merkittäviä näkökenttäpuutoksia.

Potilaille on suoritettava systemaattisesti vigabatriinihoitoa aloitettaessa ja säännöllisin väliajoin

seulonnanäkökenttätutkimus näkökenttäpuutosten ja näöntarkkuuden heikentymisen havaitsemiseksi. Näkökenttätutkimuksia ja näöntarkkuuden arviointia on jatkettava 6 kuukauden välein koko vigabatriinihoidon ajan (ks. Näkökenttäpuutokset ja näöntarkkuus).

Näkökenttäpuutokset

Tämänhetkisen tiedon perusteella vigabatriinin käyttöön liittyvä näkökenttäpuutos on konsentrinen kaventuma kummassakin silmässä, joka yleensä on merkittävämpi nasaalisesti kuin temporaalisesti. Tutkittaessa keskeistä näkökenttää (30° eksentrisesti) havaitaan usein rengasmaisen nasaalinen puutos. Vigabatriinia saaneilla potilailla raportoidut näkökenttäpuutokset ovat kuitenkin vaihdelleet lievistä vaikeaan. Vaikea-asteisiin näkökenttäpuutoksiin saattaa liittyä putkinäkö. Vaikea-asteisissa tapauksissa on ilmoitettu myös sokeutta.

Useimmat potilaat, joilla on näkökenttätutkimuksella varmennettu näkökenttäpuutos, eivät itse olleet aiemmin spontaanisti havainneet mitään oireita, eivät edes niissä tapauksissa, joissa näkökenttätutkimuksessa todettiin vaikeita puutoksia. Tämänhetkisen tiedon perusteella näkökenttäpuutokset ovat pysyviä, vaikka vigabatriinihoito lopetetaan. Näkökenttäpuutoksen lisääntymistä vigabatriinihoidon lopettamisen jälkeen ei voida sulkea pois.

Esiintyvyytutkimusten perusteella voidaan olettaa, että jopa 1/3:lla vigabatriinilla hoidetuista potilaista esiintyy näkökenttäpuutoksia. Miehillä riski saattaa olla suurempi kuin naisilla. Avoimessa kliinisessä tutkimuksessa havaitut yleisyyssluokat on esitetty kohdassa 5.1. Mahdollinen yhteys näkökenttämuutosten riskin ja vigabatriinille altistumisen määrän suhteen on osoitettu tässä tutkimuksessa, kun muuttujat olivat päivittäinen annos (1–3 g) ja hoidon kesto (suurimmillaan ensimmäisten kolmen vuoden aikana).

Kaikille potilaille on tehtävä ennen vigabatriinihoidon aloittamista silmälääkärin tutkimus, johon sisältyy näkökentän kartoitus.

Asianmukainen näkökenttätutkimus (perimetria) on suoritettava ennen hoidon aloittamista ja 6 kuukauden välein koko hoidon keston ajan käyttäen standardoitua staattista perimetriaa (Humphrey tai Octopus) tai kineettistä perimetriaa (Goldmann). Staattista perimetriaa suositellaan ensisijaisesti vigabatriiniin liittyvien näkökenttäpuutosten havaitsemiseksi.

Elektroretinografia voi olla hyödyllinen, mutta sitä on käytettävä vain aikuisille, jotka eivät kykene yhteistyöhön näkökenttätutkimusta tehtäessä. Saadun kokemuksen perusteella ensimmäinen oskilloiva potentiaali ja 30 Hz vilkkuvalovaste elektroretinogrammissa korreloivat vigabatriinin aiheuttamaan näkökenttäpuutokseen. Nämä vasteet ovat viivästyneitä ja alentuneita normaaliarvoihin verrattuna. Näitä muutoksia ei ole havaittu vigabatriinihoitoa saaneilla potilailla, joilla ei ole näkökenttäpuutoksia.

Potilaan ja/tai omaisen on saatava perusteellinen selvitys vigabatriinihoidon aikana kehittyvien näkökenttäpuutosten yleisyydestä ja merkityksestä. Potilasta on neuvottava kertomaan kaikista uusista näkökykyyn liittyvistä muutoksista ja oireista, jotka saattavat liittyä näkökentän kaventumiseen. Jos näkökykyyn liittyviä oireita ilmenee, potilas on ohjattava silmälääkäriin.

Jos näkökentän kaventumista havaitaan seurantakäyntien aikana, vigabatriinihoidon asteittaista lopettamista on harkittava. Jos hoitoa päätetään jatkaa, on harkittava tiheämmin toistettuja näkökenttätutkimuksia (perimetria) näkökentän kaventumisen etenemisen tai näkökykyä uhkaavien puutosten havaitsemiseksi.

Vigabatriinia ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden retinotoksisten lääkeaineiden kanssa.

Pediatriset potilaat

Näkökenttätutkimusta on harvoin mahdollista suorittaa alle 9-vuotiaiden kehitystasolla oleville

lapsille. Hoidon riskit ja mahdolliset hyödyt lapsille on arvioitava erittäin huolellisesti. Tällä hetkellä ei ole olemassa vakiintunutta menetelmää näkökenttämuutosten diagnosoimiseen tai poissulkemiseen lapsilla, joille standardoitua perimetriaa ei voida käyttää. Yhtiö toimittaa pyynnöstä erityisesti kehittämänsä kenttäspesifisiin herätepotentiaaleihin (VEP) perustuvan menetelmän 3-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten perifeerisen näkökyvyn testaamiseen. Tällä hetkellä menetelmää ei ole validoitu vigabatriinin aiheuttamien näkökenttäpuutosten havaitsemiseen. Jos menetelmällä saadaan normaali vaste keskeisessä näkökentässä, mutta perifeerinen vaste puuttuu, on arvioitava vigabatriinihoidon hyödyt ja haitat sekä harkittava hoidon asteittaista lopettamista. Perifeerisen näön olemassaolo ei sulje pois kehittymässä olevan näkökenttäpuutoksen mahdollisuutta. Elektroretinografia saattaa olla hyödyllinen, mutta sitä voidaan käyttää vain alle 3-vuotiaille lapsille.

Näöntarkkuus

Heikentyneen näöntarkkuuden esiintyvyyttä vigabatriinilla hoidetuilla potilailla ei tunneta. Verkkokalvon häiriöt, näön hämärtyminen, optinen atrofia tai optinen neuriitti saattavat johtaa näöntarkkuuden heikentymiseen (ks. kohta 4.8). Näöntarkkuus on arvioitava silmälääkärin vastaanotolla ennen vigabatriinihoidon aloittamista ja kuuden kuukauden välein hoidon aikana.

Neurologiset ja psykiatriset oireet

Eläinkokeiden tulosten perusteella suositellaan (ks. kohta 5.3), että vigabatriinihoitoa saavia potilaita seurataan tarkkaan neurologisiin toimintoihin liittyvien haittavaikutusten varalta.

Harvoissa tapauksissa pian vigabatriinihoidon aloittamisen jälkeen on todettu akuuttiin enkefalopatiaan sopivia oireita, kuten huomattavaa väsymystä, tokkuraisuutta ja sekavuutta sekä EEG:ssä todettua epäspesifistä hidasaaltotoimintaa. Riskitekijöitä näiden reaktioiden kehittymiselle ovat suositeltua suurempi aloitusannos, suositeltua suuremmat ja nopeammat annoslisäykset ja munuaisten vajaatoiminta. Nämä tapahtumat ovat olleet korjautuvia, kun annosta on pienennetty tai vigabatriinihoito on lopetettu (ks. kohta 4.8).

Aivojen poikkeavia magneettikuvalöydöksiä on ilmoitettu esiintyneen erityisesti imeväisillä, joille on annettu suuria vigabatriiniannoksia infantiilispasmien hoitoon. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei vielä tunneta. Lisäksi on ilmoitettu intramyeliinisen edeeman tapauksia etenkin imeväisillä, joita on hoidettu infantiilispasmien vuoksi (ks. kohdat 4.8 ja 5.3). Intramyeliinisen edeeman on ilmoitettu korjautuneen, kun lääkkeen käyttö on lopetettu. Siksi on suositeltavaa lopettaa vigabatriinin käyttö vähitellen, jos potilaalla todetaan intramyeliinistä edeemaa.

Infantiilispasmien vuoksi hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen liikehäiriöitä, kuten lihasjänteyshäiriöitä (dystoniaa), pakkoliikkeitä (dyskinesiaa) ja lisääntyntä lihasjänteyttä (hypertonaa). Vigabatriinin hyöty-riskisuhde on arvioitava erikseen jokaisen potilaan osalta. Jos vigabatriinihoidon aikana ilmenee uusia liikehäiriöitä, on harkittava annoksen pienentämistä tai hoidon asteittaista lopettamista.

Muiden epilepsialääkkeiden tavoin vigabatriini saattaa lisätä joidenkin potilaiden kohtausfrekvenssiä tai aiheuttaa uudentyyppisiä kohtauksia (ks. kohta 4.8). Tämä ilmiö saattaa olla myös yliannostuksen seurausta, johtua samanaikaisesti käytetyn muun epilepsialääkkeen pitoisuuksien laskusta plasmassa tai paradoksaalisesta vaikutuksesta.

Kuten muillakin epilepsialääkkeillä, äkillinen hoidon lopettaminen saattaa johtaa kohtauksiin. Jos potilaan vigabatriinihoito täytyy lopettaa, se suositellaan tehtäväksi asteittain pienentämällä annosta 2–4 viikon aikana.

Vigabatriinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on ollut psykoosi, masennusta tai käytöshäiriöitä. Psykkisiä haittavaikutuksia (esim. agitaatio, masennus, epänormaali ajattelu, vainoharhaisuus) on raportoitu vigabatriinihoidon aikana. Niitä ilmeni sekä ei-psykiatrisilla että psykiatrisilla potilailla, ja

ne hävisivät yleensä kun vigabatriiniannoksia pienennettiin tai hoito lopetettiin asteittain.

Itsetuhoiset ajatukset ja käyttäytyminen

Epilepsialääkkeiden käyttäjillä on raportoitu ilmenneen itsetuhoisia ajatuksia ja käyttäytymistä lääkkeen käyttötarkoituksesta riippumatta. Satunnaistettujen, plasebokontrolloitujen epilepsialääketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoisten ajatusten ja käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Vaikutuksen mekanismeja ei tunneta, eikä lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois vigabatriinin käyttäjillä.

Potilaita on seurattava itsetuhoisten ajatusten ja käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta on harkittava. Potilaita (ja heidän omaisiaan) on neuvottava ottamaan yhteys lääkäriin, jos itsetuhoisia ajatuksia tai käyttäytymistä ilmenee.

Läikkäät potilaat ja potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Koska vigabatriini eliminoituu munuaisten kautta, varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 60 ml/min, ja iäkkäitä potilaita. Näitä potilaita on seurattava tarkasti haittavaikutusten, kuten väsymyksen ja sekavuuden, varalta (ks. kohta 4.2).

Yhteisvaikutukset, jotka on otettava huomioon

Vigabatriinin ja klonatsepaamin samanaikainen käyttö voi voimistaa sedatiivista vaikutusta (ks. kohta 4.5). Samanaikaisen käytön tarve on arvioitava huolellisesti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska vigabatriini ei metaboloitu, sitoudu proteiineihin eikä indusoi maksan sytokromi P-450 -lääkemetabolian vaikuttavia entsyymejä, interaktiot muiden lääkevalmisteiden kanssa ovat epätodennäköisiä. Kliinisissä tutkimuksissa on kuitenkin havaittu asteittaista plasman fenytoiinipitoisuuksien alentumista (16–33 %). Interaktion tarkkaa mekanismia ei tällä hetkellä tunneta, mutta suurimmassa osassa tapauksia sillä ei todennäköisesti ole terapeuttista merkitystä.

Karbatsepiinin, fenobarbitaalin ja natriumvalproaatin pitoisuuksia plasmassa on myös seurattu kliinisissä tutkimuksissa, mutta kliinisesti merkittäviä interaktioita ei ole todettu.

Vigabatriini saattaa aiheuttaa plasmasta mitatun alaniiniaminotransferaasin (ALAT) aktiivisuuden ja vähäisemmässä määrin aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) laskua. ALAT:n laskun on raportoitu olevan 30–100 %:n välillä. Siksi nämä maksakokeet saattavat antaa kvantitatiivisesti epäluotettavia tuloksia, jos potilas käyttää vigabatriinia (ks. kohta 4.8).

Vigabatriini saattaa lisätä virtsan aminohappojen määrää, mikä voi johtaa virheellisesti positiiviseen tulokseen tietyissä harvinaisissa metabolisissa häiriöissä (esim. alfa-aminoadipiinihappovirtsaisuus).

Vigabatriinin ja klonatsepaamin samanaikainen käyttö voi voimistaa sedatiivista vaikutusta (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Epilepsiaan ja epilepsialääkkeisiin liittyvät yleiset riskit

Epilepsialääkkeitä käyttävien äitien lasten synnynnäisten epämuodostumien riski on 2–3-kertainen normaaliväestöön nähden. Useimmin on raportoitu huulihalkiota, kardiovaskulaarisia poikkeavuuksia ja hermostoputken sulkeutumishäiriötä. Usean epilepsialääkkeen samanaikaiseen käyttöön saattaa liittyä suurempi synnynnäisten epämuodostumien riski kuin monoterapiaan. Siksi on tärkeää käyttää monoterapiaa aina, kun se on mahdollista.

Kaikille potilaille, joiden raskaus saattaa olla alkuvaiheessa tai jotka saattavat tulla raskaaksi, on tarjottava erikoislääkärin neuvontaa. Epilepsialääkityksen tarve täytyy arvioida uudelleen, jos potilas suunnittelee lapsen hankkimista.

Jos potilas tulee raskaaksi, tehokasta epilepsialääkitystä ei saa keskeyttää äkillisesti, koska taudin paheneminen saattaa olla haitallista sekä äidille että sikiölle.

Vigabatriinin käyttöön liittyvät riskit

Spontaaneista raporteista saadut tiedot raskaudenaikaisesta altistumisesta vigabatriinille osoittavat, että vigabatriinia käyttäneiden äitien lapsille raportoitiin ilmenneen poikkeavuuksia (synnynnäisiä epämuodostumia tai spontaaneja keskenmenoja). Lopullisia johtopäätöksiä ei voida tehdä siitä, suurentaako raskauden aikana käytetty vigabatriini epämuodostumariskiä, koska tietoa on vähän ja jokaisessa raskaudessa käytettiin samanaikaisesti muitakin epilepsialääkkeitä.

Eläinkokeet ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Sabrillex-valmistetta voidaan käyttää raskauden aikana vain, jos vigabatriini on potilaan kliinisen tilan kannalta välttämätöntä.

Saatavilla on vain vähän tietoa mahdollisesta näkökenttäpuutoksesta lapsilla, jotka ovat altistuneet vigabatriinille kohdussa.

Imetys

Vigabatriini erittyy ihmisen rintamaitoon. Ei ole riittävästi tietoja vigabatriinin vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Sabrillex-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa ei ole havaittu, että vigabatriini vaikuttaisi urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Epilepsiaa sairastava henkilö, joka ei ole lääkityksen avulla kohtaukseton, ei yleensä saa kuljettaa moottoriajoneuvoa tai käsitellä vaarallisia koneita. Koska kliinisissä tutkimuksissa Sabrillex-valmisteen on todettu aiheuttavan uneliaisuutta, potilaita on varoitettava tästä mahdollisuudesta hoidon alussa.

Sabrillex-hoidon yhteydessä on usein raportoitu näkökenttäpuutoksia, jotka voivat merkittävästi vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaat on tutkittava näkökenttäpuutosten havaitsemiseksi (ks. myös kohta 4.4). Erityistä huomiota on kiinnitettävä potilaisiin, jotka ajavat autoa tai käyttävät koneita tai suorittavat vaarallisia tehtäviä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vigabatriinihoidon yhteydessä on usein raportoitu näkökenttäpuutoksia, joiden aste vaihtelee lievästä vaikeaan. Vaikea-asteiset näkökenttäpuutokset voivat olla invalidisoivia. Näkökenttäpuutokset ilmaantuvat yleensä kuukausien tai vuosien kuluttua vigabatriinihoidon alkamisesta. Esiintyvyydestutkimusten perusteella voidaan olettaa, että jopa 1/3:lla vigabatriinilla hoidetuista potilaista ilmenee näkökenttäpuutoksia (ks. myös kohta 4.4).

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa noin 50 %:lla potilaista todettiin haittavaikutuksia vigabatriinihoidon aikana. Tavallisimmat haittavaikutukset aikuisilla olivat keskushermostoon liittyviä, kuten väsymys, uneliaisuus, uupumus ja keskittymiskyvyn puute. Kuitenkin lapsilla kiihtymys tai agitaatio on yleistä. Näiden haittavaikutusten esiintyvyys on yleensä suurempi hoidon alussa ja vähenee ajan myötä.

Muiden epilepsialääkkeiden tavoin vigabatriini saattaa lisätä joidenkin potilaiden kohtausfrekvenssiä, mukaan lukien status epilepticus. Potilaat, joilla on myoklonisia kohtauksia, saattavat olla erityisen alttiita tälle vaikutukselle. Myoklonuksen ilmaantumisesta tai entisten myoklonisten kohtausten pahenemisesta saattaa tapahtua harvoissa tapauksissa.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<i>Veri ja imukudos</i>		anemia				
<i>Psyykkiset häiriöt*</i>		agitaatio, aggressio, hermostuneisuus, masennus, vainoharhaisuus, unettomuus	hypomania, mania, psykoosi	itsemurhayritys	hallusinaatiot	
<i>Hermosto</i>	uneliaisuus	puhehäiriöt, päänsärky, heitehuimaus, parestesia, keskittymiskyvyn ja muistin häiriöt, henkisen suorituskyvyn heikkeneminen (ajatushäiriö), vapina	epänormaali koordinatio (ataksia)	enkefalopatia**	optinen neuriitti	Aivojen poikkeavat magneettikuvalöydökset, intramyeliininen edeema (etenkin imeväisillä) (ks. kohdat 4.4 ja 5.3). Liikehäiriöitä, kuten lihasjänteysjäiriöitä (dystonia), pakkoliikkeitä (dyskinesia) ja lisääntynyttä lihasjänteyttä (hypertonia) on ilmoitettu sekä yksin että yhdessä poikkeavien magneettikuvalöydösten kanssa (ks. kohta 4.4).
<i>Silmät</i>	näkökenttäpuutokset	näön hämärtyminen, kaksoiskuvat, silmävärve		verkkokalvon häiriöt (pääasiassa perifeeriset)	optinen atrofia	näöntarkkuuden heikentyminen
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu				
<i>Maksa ja sappi</i>					hepatiitti	
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>		alopesia	ihottuma	angioedeema, urtikaria		
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	nivelkipu					

<i>Yleisoireet ja antopaikas- sa todettavat haitat</i>	väsymys	turvotus, ärtyvyys				
<i>Tutkimukset ***</i>		painonnousu				

* Psykkisiä vaikutuksia on raportoitu vigabatriinihoidon aikana. Niitä ilmeni sekä ei-psykiatrisilla että psykiatrisilla potilailla, mutta ne hävisivät yleensä, kun vigabatriiniannoksia pienennettiin tai hoito lopetettiin asteittain (ks. kohta 4.4). Masennusta ilmeni usein kliinisissä tutkimuksissa, mutta se ei yleensä vaatinut vigabatriinihoidon lopettamista.

** Harvoissa tapauksissa pian vigabatriinihoidon aloittamisen jälkeen on todettu enkefalopatiaan sopivia oireita, kuten huomattavaa väsymystä, tokkuraisuutta ja sekavuutta sekä EEG:ssä todettua epäspesifistä hidasaaltotoimintaa. Nämä oireet ovat hävinneet täysin vigabatriiniannoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

*** Laboratoriotulokset viittaavat siihen, että vigabatriini ei ole munuaistoksinen. ALAT- ja ASAT-arvojen on havaittu pienentyneen. Pienenemisen katsotaan johtuvan vigabatriinin näitä aminotransferaaseja estävästä vaikutuksesta.

Pediatriset potilaat

Psyykkiset häiriöt

Hyvin yleiset: kiihtymys, agitaatio

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Vigabatriinin yliannostusta on raportoitu. Ilmoitetut annokset olivat yleisimmin 7,5–30 g; kuitenkin jopa 90 g annosten ottamista on raportoitu. Lähes puolessa tapauksista oli kyseessä useampien lääkkeiden ottamisesta. Raportoiduista oireista yleisin oli uneliaisuus tai syvä tajuttomuus. Muita harvemmin raportoituja oireita olivat kiertohuimaus, päänsärky, psykoosi, hengityslama tai apnea, bradykardia, hypotensio, agitaatio, ärtyisyys, sekavuus, poikkeava käytös ja puheen häiriöt. Yksikään yliannostustapauksista ei johtanut kuolemaan.

Hoito

Eriyistä antidoottia ei ole olemassa. Tavallisia elintoimintoja tukevia menetelmiä on käytettävä. Imeytymättömän lääkeaineen poistamiseen tarkoitettuja menetelmiä on harkittava. Lääkehiili ei merkittävästi sitonut vigabatriinia *in vitro* -tutkimuksessa. Hemodialyysin tehosta vigabatriinin yliannostuksen hoidossa ei ole tietoa. Yksittäisissä raporteissa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista, jotka saivat vigabatriinia, hemodialyysi laski plasman vigabatriinipitoisuutta 40–60 %.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialääkkeet, ATC koodi: N03AG04

Vaikutusmekanismi

Vigabatriini on epilepsialääke, jonka vaikutusmekanismi on tarkasti määritelty. Vigabatriinihoito

aikaansaa aivojen tärkeimmän inhibitorisen välittäjäaineen GABA:n (gamma-aminovoihappo) pitoisuuden nousun aivoissa. Vigabatriini on selektiivinen ja palautumaton GABA-transaminaasin eli GABA:n hajoamisesta vastaavan entsyymin estäjä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kontrolloidut ja pitkäaikaistutkimukset ovat osoittaneet, että vigabatriini on tehokas kouristuksia estävä lääke lisähoitona yhdessä aikaisemmin aloitetun tavanomaisen epilepsialääkkeen kanssa, jolla on saatu riittämätön vaikutus. Teho on erityisen hyvä, jos potilaalla on paikallisalkuisia kohtauksia.

Refraktorista partiaalista epilepsiaa vähintään yhden vuoden ajan sairastaneiden potilaiden näkökenttämuutosten epidemiologiaa tutkittiin ei-kokeellisessa, avoimessa, vertailevassa faasin IV monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 734 potilasta, jotka olivat iältään 8-vuotiaita tai vanhempia. Potilaat jaettiin kolmeen hoitoryhmään: vigabatriinia parhaillaan saaneet potilaat (ryhmä I), aiemmin vigabatriinia saaneet potilaat (ryhmä II) ja potilaat, jotka eivät koskaan olleet saaneet vigabatriinia (ryhmä III).

Seuraava taulukko esittää tutkittavan populaation (n = 524) päälöydökset tutkimuksen alussa sekä ensimmäisessä ja viimeisessä ratkaisevassa arvioinnissa:

	Lapset (8–12-vuotiaat)			Aikuiset (> 12-vuotiaat)		
	Ryhmä I ¹ n = 38	Ryhmä II ² n = 47	Ryhmä III n = 41	Ryhmä I ³ n = 150	Ryhmä II ⁴ n = 151	Ryhmä III n = 97
Näkökenttäpuutokset, joissa on identifiomaton etiologia:						
- Havaittu tutkimuksen alussa	1 (4,4 %)	3 (8,8 %)	2 (7,1 %)	31 (34,1 %)	20 (19,2 %)	1 (1,4 %)
- Havaittu ensimmäisessä ratkaisevassa arvioinnissa	4 (10,5 %)	6 (12,8 %)	2 (4,9 %)	59 (39,3 %)	39 (25,8 %)	4 (4,1 %)
- Havaittu toisessa ratkaisevassa arvioinnissa	10 (26,3 %)	7 (14,9 %)	3 (7,3 %)	70 (46,7 %)	47 (31,1 %)	5 (5,2 %)

¹ Hoidon keston mediaani: 44,4 kuukautta, keskimääräinen vuorokausiannos 1,48 g

² Hoidon keston mediaani: 20,6 kuukautta, keskimääräinen vuorokausiannos 1,39 g

³ Hoidon keston mediaani: 48,8 kuukautta, keskimääräinen vuorokausiannos 2,10 g

⁴ Hoidon keston mediaani: 23,0 kuukautta, keskimääräinen vuorokausiannos 2,18 g

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Vigabatriini on vesiliukoinen yhdiste ja se imeytyy nopeasti ja täydellisesti ruoansulatuskanavasta. Ruoan nauttimisella ei ole vaikutusta vigabatriinin imeytymisnopeuteen. Lääkeaineen huippupitoisuus plasmassa (t_{max}) saavutetaan noin yhdessä tunnissa.

Jakautuminen

Vigabatriinin näennäinen jakautumistilavuus on hiukan elimistön kokonaisvesimäärää suurempi. Lääkeaineen sitoutuminen plasman proteiineihin ei ole merkittävää. Pitoisuudet plasmassa ja likvorissa ovat lineaarisessa suhteessa annokseen suositellulla annosalueella.

Biotransformaatio

Vigabatriini ei metaboloitu merkittävästi. Metaboliitteja ei ole todettu plasmasta.

Eliminaatio

Vigabatriini poistuu munuaisten kautta ja sen eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on 5–8 tuntia. Suun kautta otetun vigabatriinin puhdistuma (Cl/F) on noin 7 l/h (eli 0,10 l/h/kg). Noin

70 % oraalisesta kerta-annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan 24 ensimmäisen tunnin aikana.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Plasman lääkepitoisuuden ja tehon välillä ei ole suoraa korrelaatiota. Lääkkeen vaikutuksen kesto riippuu GABA-transaminaasin uudelleensyntetisoitumisnopeudesta.

Pediatriset potilaat

Vigabatriinin farmakokineettisiä ominaisuuksia on tutkittu ryhmillä, joissa oli kuusi vastasyntynyttä (15–26 päivän ikäisiä), kuusi imeväistä (5–22 kuukauden ikäisiä) ja kuusi lasta (4,6–14,2-vuotiaita), joilla oli refraktorinen epilepsia. Vigabatriinin oraaliliuoksen kerta-annoksen, 37–50 mg/kg, antamisen jälkeen t_{\max} oli vastasyntyneillä ja imeväisillä noin 2,5 tuntia ja lapsilla noin 1 tunti. Vigabatriinin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli vastasyntyneillä noin 7,5 tuntia, imeväisillä noin 5,7 tuntia ja lapsilla noin 5,5 tuntia. Vigabatriinin aktiivisen S-enantiomeerin keskimääräinen Cl/F oli imeväisillä 0,591 l/h/kg ja lapsilla 0,446 l/h/kg.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla, hiirillä, koirilla ja apinoilla tehdyt turvallisuustutkimukset ovat osoittaneet, ettei vigabatriinilla ole merkittävää haitallista vaikutusta maksaan, munuaisiin, keuhkoihin, sydämeen tai ruoansulatuskanavaan.

Annoksilla 30–50 mg/kg/vrk on rottien, hiirien ja koirien aivojen valkean aineen alueella havaittu mikrorakkulamuodostusta. Apinoilla nämä leesiot ovat minimaalisia tai tuskin havaittavia. Ilmiö johtuu myelinoitujen säikeiden uloimman lamellikerroksen irtoamisesta, mikä on tavallista intramyeliinisessä edeemassa. Sekä rotilla että koirilla intramyeliininen edeema hävisi, kun vigabatriinihoito lopetettiin. Myös hoidon jatkuessa jopa histologista paranemista voitiin havaita. Kuitenkin jyrksijöillä havaittiin vähäisiä pysyviä muutoksia, kuten aksoniturvotusta (eosinofiiliset sferoidit) ja mineraalilasteita mikroryhmiä. Koiralla elektrofysiologiset kokeet osoittivat, että intramyeliiniseen edeemaan liittyy somatosensoristen herätepotentiaalien latenssien pidentymistä, mikä kuitenkin häviää, kun lääke lopetetaan.

Vigabatriiniin liittyvää verkkokalvotoksisuutta on todettu vain albiinorotilla, mutta ei pigmentoiduilla rotilla, koirilla tai apinoilla. Verkkokalvomuutoksia albiinorotilla on kuvattu paikalliseksi tai multifokaaliseksi ulomman nukleaalikerroksen uudelleenjärjestäytymiseksi sauva- ja tappisolueille. Muut verkkokalvon kerrokset eivät vaurioituneet. Leesioita havaittiin 80–100 %:lla eläimistä annoksella 300 mg/kg/vrk. Histologisesti nämä leesiot näyttivät samanlaisilta kuin albiinorotilla, joita oli altistettu runsaasti valolle. Verkkokalvomuutokset saattavat kuitenkin olla lääkkeen indusoima suora vaikutus.

Eläinkokeissa on osoitettu, että vigabatriini ei vaikuta haitallisesti fertiiliteettiin tai poikasten kehitykseen. Teratogeenisuutta ei todettu rotilla annoksiin 150 mg/kg/vrk saakka (3 kertaa ihmisen annos) tai kaneilla annoksiin 100 mg/kg/vrk saakka. Kuitenkin kaneilla todettiin lievää nousua suolakihalkioiden esiintymistiheydessä annoksilla 150–200 mg/kg/vrk.

Vigabatriinitutkimukset eivät osoittaneet mutageenisuutta tai karsinogeenisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Povidoni K30 (E1201)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Käytä välittömästi sekoittamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Laminoidut (paperi/PE/Al/PE) lämpösaumatut annospussipakkaukset, joissa on 50, 60 tai 100 annospussia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Suosittelun määrä annospusseja liuotetaan vähintään 100 ml:aan vettä, tuoremehua tai maitoa välittömästi ennen lääkkeen antoa.

Veteen tehty liuos on kirkas ja keltainen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Oy
Revontulenkujat 1
02100 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11148

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8.11.1993

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.11.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.3.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sabrilix 500 mg granulat till oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 dospåse innehåller 500 mg vigabatrin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Granulat till oral lösning.

Vitt till benvitt granulat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tilläggsbehandling till annat antiepileptikum vid terapiresistent partiell epilepsi med eller utan sekundär generalisering, där alla andra kombinationer har visats vara otillräckliga eller inte har tolererats.

Monoterapi vid infantil spasm (Wests syndrom).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Sabrilix bör inledas enbart av specialist i neurologi eller neuropediatrik eller läkare specialiserad i vård av epilepsi. Uppföljning bör ske under deras övervakning.

Dosering

Sabrilix är avsett för oral behandling 1 eller 2 gånger dagligen och kan tas före eller efter måltid. Dospulvret kan läggas i en dryck (t.ex. vatten, juice eller mjölk) direkt innan oral administrering.

Om kontrollen av epilepsin inte förbättras kliniskt signifikant efter ett adekvat behandlingsförsök, skall behandling med vigabatrin inte fortsätta. Vigabatrin skall utsättas gradvis under noggrann medicinsk kontroll.

Vuxna

Maximal effekt ses vanligen inom dosintervallet 2-3 g/dag. En initial dygnsdos på 1 g vigabatrin skall läggas till patientens pågående antiepileptiska medicinering. Den dagliga dosen skall sedan upptitreras med en ökning på 0,5 g per vecka beroende på det kliniska svaret och tolerans. Den högsta rekommenderade dosen är 3 g/dag.

Det finns ingen direkt korrelation mellan plasmakoncentration och effekt. Durationen av läkemedlets effekt beror snarare på hastigheten av resyntes av GABA transaminas än på koncentrationen av

läkemedlet i plasma (se även avsnitten 5.1 och 5.2).

Pediatrik population

Terapieresistent partiell epilepsi

Den rekommenderade initialdosen för spädbarn, barn och ungdomar är 40 mg/kg kroppsvikt och dygn. Rekommenderad underhållsdos i förhållande till kroppsvikt är:

Kroppsvikt:	10-15 kg	0,5-1 g/dag
	15-30 kg	1-1,5 g/dag
	30-50 kg	1,5-3 g/dag
	> 50 kg	2-3 g/dag

Rekommenderad maximal dos inom varje kategori skall inte överskridas.

Monoterapi vid infantil spasm (West's syndrom)

Den rekommenderade initialdosen är 50 mg/kg/dag. Denna dos kan vid behov titreras under en vecka. Doser på upp till 150 mg/kg/dygn har använts med god tolerans.

Äldre personer och patienter med nedsatt njurfunktion

Vigabatrin elimineras via njurarna, och försiktighet bör därför iaktas vid insättande av Sabrilex hos äldre personer och särskilt hos patienter med kreatininclearance <60 ml/minut. Justering av dosen eller doseringsfrekvensen bör övervägas. Dessa patienter kan svara på en lägre underhållsdos. Patienter bör övervakas med avseende på biverkningar i form av sedation och förvirringstillstånd (se avsnitten 4.4 och 4.8).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot vigabatrin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Sabrilex skall inte användas i monoterapi förutom vid behandling av infantil spasm.

Synfältsdefekter (VFD, visual field defects) har rapporterats med hög prevalens hos patienter som fått vigabatrin (ca 1/3 av patienterna). De frekvenser man funnit i en öppen klinisk studie presenteras i avsnitt 5.1. De kommer vanligen efter behandling med vigabatrin under månader till år. Graden av synfältsrestriktion kan vara allvarlig. De flesta patienter med perimetri-bekräftade defekter har varit asymptomatiska. Således kan denna biverkning endast upptäckas tillförlitligt genom systematisk perimetri vilket vanligen endast är möjligt hos patienter med en utvecklingsålder av mer än 9 år. En speciellt utvecklad metod baserad på fältspecifik Visual Evoked Potentials (VEP) finns tillgänglig hos företaget på begäran för att testa perifer syn hos barn ≥ 3 år. Denna metod har ännu inte validerats med avseende på detektion av synfältsdefekter beroende på vigabatrin. Elektroretinografi kan vara användbar men skall endast användas på vuxna som inte klarar av perimetri eller hos mycket unga (se Synfältsdefekter).

Tillgängliga data tyder på att synfältsdefekter är irreversibla även efter att behandling med vigabatrin avbrutits. En försämring av synfältsdefekterna efter avslutad behandling kan inte uteslutas.

Vigabatrin skall därför endast användas efter en noggrann värdering av risk/nytta balansen jämfört med alternativen.

Vigabatrin rekommenderas inte för användning hos patienter med några tidigare kliniskt signifikanta synfältsdefekter.

Patienter skall genomgå systematisk screening-undersökning när behandling med vigabatrin påbörjas och därefter vid regelbundna intervall för att upptäcka synfältsdefekter och nedsatt synskärpa. Synfältstester och bedömning av synskärpan skall fortsättningsvis göras med 6 månaders intervall under hela behandlingstiden (se Synfältsdefekter och Synskärpa).

Synfältsdefekter (VFD)

Baserat på tillgängliga data, är det vanliga mönstret en koncentrisk konstriktion av synfältet för båda ögonen, vilken vanligtvis är mer markerat nasalt än temporalt. I det centrala synfältet (inom 30 grader av excentricitet) ses ofta en ringformad nasal defekt. Synfältsdefekter som rapporterats hos patienter som får vigabatrin har varierat från lätta till allvarliga. Allvarliga fall kan karaktäriseras av tunnelseende. Även blindhet rapporterades i svåra fall.

De flesta patienter med perimetri-bekräftade defekter hade inte tidigare själva spontant noterat några symptom, inte heller i de fall då allvarliga defekter observerades vid perimetri. Tillgängliga data tyder på att synfältsdefekter är irreversibla även efter att behandling med vigabatrin avbrutits. En försämring av synfältsdefekterna efter avslutad behandling kan inte uteslutas.

Poolade data från prevalensundersökningar tyder på att så många som 1/3 av de patienter som får vigabatrinbehandling har synfältsdefekter. Risken kan vara större för män än för kvinnor. De frekvenser man funnit i en öppen klinisk studie presenteras i avsnitt 5.1. Ett möjligt samband mellan risken för synfältsdefekter och graden av exponering för vigabatrin, både vad gäller daglig dos (från 1 g till mer än 3 g) och behandlingstidens längd (maximalt under de första tre åren), har påvisats i denna studie.

Alla patienter skall genomgå oftalmologisk kontroll med synfältsundersökning innan behandling med vigabatrin påbörjas.

Lämplig synfältstest (perimetri) skall göras genom användandet av standardiserad statisk perimetri (Humphrey eller Octopus) eller kinetisk perimetri (Goldmann) innan behandlingen påbörjas och därefter med 6 månaders intervall under hela behandlingstiden. Statisk perimetri är den metod som rekommenderas för detektion av vigabatrinassocierade synfältsdefekter.

Elektroretinografi kan vara användbar men skall endast användas hos vuxna som inte klarar av perimetri. Grundat på tillgängliga data verkar den första oscillatoriska potentialen och 30Hz flickersvar på elektroretinogrammet vara korrelerade med en vigabatrinassocierad synfältsdefekt. Dessa svar är försenade och reducerade utöver normala gränser. Dessa förändringar har inte setts hos patienter behandlade med vigabatrin utan synfältsdefekter.

Patienten och/eller vårdgivaren måste ges en noggrann beskrivning av frekvensen och följderna av utveckling av synfältsdefekter under vigabatrinbehandling. Patienter skall instrueras att rapportera nya synstörningar och symptom som kan associeras med synfältsinskränkning. Om synpåverkan utvecklas skall patienten hänvisas till oftalmolog.

Om en synfältskonstriktion observeras under uppföljning skall gradvis utsättning av vigabatrin övervägas. Om beslut tas att behandling skall fortsätta, skall tätare uppföljning (perimetri) övervägas för att upptäcka progress eller defekter som hotar synen.

Vigabatrin skall inte användas samtidigt med andra retinotoxiska läkemedel.

Pediatrisk population

Perimetri är sällan möjligt på barn yngre än 9 års utvecklingsålder. Riskerna med behandling måste mycket noga vägas mot den eventuella nyttan hos barn. För närvarande finns ingen etablerad metod

för att diagnostisera eller utesluta synfältsdefekter hos barn där en standardiserad perimetri inte kan utföras. En speciellt utvecklad metod baserad på fältspecifik Visual Evoked Potentials (VEP) finns på begäran tillgänglig hos företaget för att testa perifer syn hos barn ≥ 3 år. Denna metod har ännu inte validerats med avseende på detektion av synfältsdefekter beroende på vigabatrinn. Om metoden visar ett normalt svar inom det centrala synfältet, men avsaknad av perifert svar, måste risk-nytta av vigabatrinnbehandling ses över och gradvis utsättning övervägas. Om perifer syn finns utesluter detta inte möjligheten av en synfältsdefekt under utveckling. Elektroretinografi kan vara användbar men skall endast användas på barn yngre än 3 år.

Synskärpa

Prevalensen av nedsatt synskärpa hos patienter som behandlats med vigabatrinn är inte känd. Retinala störningar, dimsyn, optikusatrofi eller optisk neurit kan leda till nedsatt synskärpa (se avsnitt 4.8). Synskärpan bör bedömas i samråd med ögonläkare innan vigabatrinnbehandling påbörjas samt med sex månaders intervall under behandlingen.

Neurologiska och psykiatriska tillstånd

Med bakgrund av resultaten av säkerhetsstudier på djur (se avsnitt 5.3), rekommenderas att patienter behandlade med vigabatrinn skall kontrolleras noggrant med avseende på neurologiska biverkningar.

Sällsynta rapporter av encefalopatiska symptom såsom uttalad sedering, stupor och förvirringstillstånd i samband med icke-specifik "slow-wave"-aktivitet på elektroencefalogram har beskrivits strax efter påbörjad vigabatrinnbehandling. Riskfaktorer för utveckling av sådana reaktioner inkluderar högre startdos än vad som är rekommenderat, snabbare och större dosökning än rekommenderat, och njursvikt. Dessa biverkningar har varit reversibla vid dossänkning eller avbrytande av behandling med vigabatrinn (se avsnitt 4.8).

Fall av onormala fynd vid MRT (magnetisk resonanstomografi) av hjärnan har rapporterats, i synnerhet hos små barn som behandlats för infantil spasm med höga doser vigabatrinn. Den kliniska signifikansen av dessa fynd är för närvarande okänd. Dessutom har fall av intramyelinödem (IME) rapporterats, särskilt hos spädbarn som behandlas för infantila spasmer (se avsnitt 4.8 och 5.3). IME har rapporterats vara reversibelt efter avbrytande av behandling med läkemedlet, och det rekommenderas därför att gradvis avbryta behandling med vigabatrinn när IME observeras. Rörelsestörningar inkluderande dystoni, dyskinesi och hypertoni muskulatur har rapporterats hos patienter som behandlats för infantil spasm. Risk/nyttan av vigabatrinnbehandlingen bör utvärderas på individuell patientbasis. Om nya rörelsestörningar uppkommer under behandlingen med vigabatrinn, bör man överväga en dosreduktion eller att gradvis sätta ut behandlingen.

Liksom med andra antiepileptiska läkemedel kan en del patienter uppleva en ökning i anfallsfrekvensen eller tillkomst av nya anfallstyper med vigabatrinn (se avsnitt 4.8). Dessa fenomen kan även vara följden av en överdosering, en minskning av plasmakoncentrationer av samtidig antiepileptisk behandling, eller en paradoxal effekt.

Liksom med andra antiepileptiska läkemedel, kan ett abrupt utsättande leda till ökad anfallsfrekvens. Om en patient skall avsluta vigabatrinnbehandling rekommenderas att detta görs gradvis under en period på 2-4 veckor.

Vigabatrinn skall användas med försiktighet hos patienter med tidigare psykos, depression eller beteendestörningar. Psykiska biverkningar (t.ex. agitation, depression, tankestörningar, paranoida reaktioner) har rapporterats under behandling med vigabatrinn. Dessa biverkningar uppträdde hos patienter med eller utan tidigare psykisk anamnes, och var vanligen reversibla när vigabatrindosen minskades eller gradvis utsattes.

Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna effekt är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för vigabatrin. Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

Äldre personer och patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom vigabatrin elimineras via njurarna skall försiktighet iakttas hos patienter med kreatininclearance ≤ 60 ml/min och hos äldre personer. Dessa patienter bör övervakas noggrant med avseende på biverkningar såsom sedering och förvirringstillstånd (se avsnitt 4.2).

Interaktioner att ta i beaktande

Samtidig användning av vigabatrin och clonazepam kan förvärra den sedativa effekten (se avsnitt 4.5). Behovet av samtidig användning måste bedömas noggrant.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom vigabatrin varken metaboliseras eller är proteinbundet och inte inducerar leverenzymssystemet cytokrom P450, är interaktioner med andra läkemedel föga troliga. En gradvis reduktion på 16-33 % av plasmakoncentration av fenytoin har dock observerats under kliniska studier. Den exakta mekanismen för denna interaktion är för närvarande inte känd. I de flesta fall är det dock osannolikt att den är av klinisk signifikans.

Plasmakoncentrationerna av karbamazepin, fenobarbital och natriumvalproat har också monitorerats under kontrollerade kliniska studier och inga kliniskt signifikanta interaktioner har visats.

Vigabatrin kan leda till en minskad plasmaaktivitet av alaninaminotransferas (ALT) och i mindre grad, aspartataminotransferas (AST). Storleksordningen för minskningen av ALT har rapporterats variera mellan 30 och 100%. Därför kan dessa levertester vara kvalitativt opålitliga för patienter som tar vigabatrin (se avsnitt 4.8).

Vigabatrin kan öka mängden av aminosyror i urinen vilket möjligen kan leda till ett falskt positivt test för vissa sällsynta genetiska metaboliska sjukdomar (t.ex. alfaaminoacidipikaciduri).

Samtidig användning av vigabatrin och clonazepam kan förvärra den sedativa effekten (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Risker relaterade till epilepsi och antiepileptika i allmänhet

Hos avkomman till kvinnor som behandlas med antiepileptika är förekomsten av missbildningar två till tre gånger högre än hos normalbefolkningen. De vanligast rapporterade missbildningarna är läppspalt, hjärt-kärlmissbildningar och neuralrörsdefekter.

Kombinationsbehandling med andra antiepileptika kan vara förenad med en högre risk för medfödda missbildningar än monoterapi. Det är därför viktigt att monoterapi ges där så är möjligt.

Specialistråd bör ges till alla patienter som kan tänkas bli gravida eller som är i fertil ålder. Behovet av

antiepileptikabehandling måste omprövas, när en patient planerar en graviditet.

Om en patient blir gravid, ska inte en effektiv antiepileptikabehandling plötsligt avbrytas, eftersom en försämring av tillståndet kan vara skadligt för både modern och fostret.

Risker relaterade till vigabatrin

Baserat på data från graviditeter exponerade för vigabatrin, tillgängliga från spontanrapporter, rapporterades onormala utfall (kongenitala avvikelser eller spontanaborter) hos avkomman till mödrar som tagit vigabatrin. Ingen klar slutsats kan dras om vigabatrin ger en ökad risk för missbildningar när det tas under graviditet beroende på begränsade data och samtidig behandling med andra antiepileptika.

Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Sabrillex ska inte användas under graviditet, såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med vigabatrin.

Det finns en begränsad mängd information om den eventuella förekomsten av synfältsdefekter hos barn som exponerats för vigabatrin *in utero*.

Amning

Vigabatrin passerar över i modersmjölk. Det finns otillräcklig information om effekten av vigabatrin hos nyfödda/spädbarn. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/ avstå ifrån behandling med Sabrillex, med hänsyn taget till nyttan av amning för barnet och nyttan av behandling för kvinnan.

Fertilitet

Fertilitetsstudier på råttor har inte visat någon påverkan på manlig eller kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Som en allmän regel gäller att patienter med okontrollerad epilepsi inte tillåts att framföra fordon eller hantera eventuellt farliga maskiner. Med tanke på att dåsighet har observerats i kliniska studier med Sabrillex skall patienter varnas för denna risk innan behandlingen påbörjas.

Synfältsdefekter som signifikant kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner har ofta rapporterats i samband med Sabrillex-användning. Patienter skall undersökas med avseende på synfältsdefekter (se även avsnitt 4.4). Särskild försiktighet skall beaktas när patienterna framför fordon, hanterar maskiner eller utför någon riskfylld uppgift.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Synfältsdefekter som varierar från milda till allvarliga har ofta rapporterats hos patienter som får vigabatrin. Allvarliga fall kan vara invalidiserande. Synfältsdefekterna kommer vanligen efter månader till år av vigabatrinbehandling. Poolade data från prevalensundersökningar tyder på att så många som 1/3 av patienterna som får vigabatrinbehandling utvecklar synfältsdefekter (se även avsnitt 4.4).

Cirka 50% av patienterna i kontrollerade kliniska studier har upplevt biverkningar under

vigabatrinbehandling. Hos vuxna var dessa biverkningar mestadels relaterade till centrala nervsystemet såsom sedering, dåsigheit, trötthet och störd koncentration. Hos barn är dock excitation och agitation vanligt. Incidensen av dessa biverkningar är vanligtvis högre i början av behandlingen och minskar med tiden.

Liksom med andra antiepileptiska läkemedel kan en del patienter uppleva en ökning av anfallsfrekvensen, inkluderande status epilepticus, med vigabatrin. Patienter med myoklona anfall kan vara särskilt känsliga för denna effekt. Nydebuterad myoklonus och ökning av existerande myoklonus kan förekomma i sällsynta fall.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningarna, som rangordnas under rubriker efter frekvens, listas nedan och presenteras på följande sätt:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Blodet och lymfsystemet</i>		anemi				
<i>Psykiska störningar *</i>		agitation, aggressivitet, nervositet, depression, paranoia reaktioner, sömnlöshet	hypomani, mani, psykotisk störning	självmordsförsök	hallucinationer	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	somnolens	talrubbningar, huvudvärk, yrsel, parestesier, uppmärksamhets- och minnesstörningar, psykisk störning (tankestörningar), tremor	Rubbning i koordinationsförmågan (ataxi)	encefalopati**	optisk neurit	Fall av avvikelser vid MRT av hjärnan har rapporterats, intramyelinödem (särskilt hos spädbarn) (se avsnitt 4.4 och 5.3). Rörelsestörningar inkluderande dystoni, dyskinesi eller hypertoni muskulatur har rapporterats, antingen enskilt eller i samband med avvikelser vid MRT (se avsnitt 4.4).
<i>Ögon</i>	Synfältsdefekter	dimsyn, dubbelseende, nystagmus		retinala störningar (huvudsakligen perifer)	optikusatrofi	nedsatt synskärpa
<i>Magtarmkanalen</i>		illamående, kräkningar, magsmärtor				
<i>Lever och gallvägar</i>					hepatit	

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		alopeci	hudutslag	angioödem, urtikaria		
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	artralgi					
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	trötthet	ödem, irritabilitet				
<i>Undersökningar***</i>		viktökning				

*Psyksiska reaktioner har rapporterats under vigabatrinbehandling. Dessa reaktioner förekom hos patienter med eller utan tidigare psykiska störningar i anamnesen och var vanligtvis reversibla när vigabatrindoserna minskades eller gradvis utsattes (se avsnitt 4.4). Depression var en vanlig psykisk reaktion i kliniska studier, men den krävde sällan avbrytande av vigabatrinbehandling.

**Sällsynta rapporter av encefalopatiska symptom såsom uttalad sedering, stupor och förvirringstillstånd i samband med icke-specifik "slow-wave"-aktivitet på elektroencefalogram har beskrivits strax efter påbörjad vigabatrinbehandling. Dessa biverkningar har varit fullt reversibla vid dossänkning eller avbrytande av behandling med vigabatrin (se avsnitt 4.4).

***Laboratoriedata tyder på att vigabatrinbehandling inte leder till njurtoxicitet. Minskningar av ASAT och ALAT har rapporterats och beror sannolikt på en hämning av dessa aminotransferaser.

Pediatrik population

Psyksiska störningar

Mycket vanliga: excitation, agitation

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

www-plats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symptom

Överdoser av vigabatrin har rapporterats. När uppgift om doser fanns låg dessa vanligtvis mellan 7,5 och 30 g men intag på upp till 90 g har rapporterats. Nästan hälften av alla fall innefattade intag av flera läkemedel. När de rapporterades var de vanligaste symptomen dåsighet eller koma. Andra mindre vanliga symptom var yrsel, huvudvärk, psykos, andningsdepression eller apné, bradykardi, hypotension, agitation, irritabilitet, förvirringstillstånd, onormalt beteende och talstörningar. Ingen av överdoseringarna var dödlig.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot. Vanlig stödjande behandling skall användas. Åtgärder för att avlägsna ej absorberat läkemedel skall övervägas. Aktivt kol har visats inte signifikant adsorbiera vigabatrin i en *in vitro* studie. Effekten av hemodialys vid behandling av vigabatrinöverdosering är okänd. Vid enstaka fallrapporter av njursjuka patienter som fått terapeutiska doser av vigabatrin, reducerade hemodialys plasmakoncentrationen av vigabatrin med 40 % till 60 %.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptikum, ATC-kod: N03AG04

Verkningsmekanism

Vigabatrin är ett antiepileptikum med väldefinierad verkningsmekanism. Behandling med vigabatrin leder till en ökning av koncentrationen av GABA (gammaaminosmörtsyra), den viktigaste inhibitoriska neurotransmittorn i hjärnan. Vigabatrin är en selektiv, irreversibel hämmare av GABA-transaminas, det enzym som ansvarar för nedbrytningen av GABA.

Klinisk effekt och säkerhet

Kontrollerade kliniska studier och långtidsstudier har visat att vigabatrin är ett effektivt antikonvulsivt läkemedel när det ges som tilläggsbehandling till patienter med epilepsi som inte kontrolleras tillfredsställande med konventionell behandling. Denna effekt är särskilt uttalad hos patienter med anfall av partiellt ursprung.

Epidemiologin rörande synfältsdefekter hos patienter med refraktär partiell epilepsi undersöktes i en öppen, jämförande, multicenter fas IV observationsstudie med parallella grupper och inkluderade 734 patienter, ej yngre än 8 år, med en refraktär partiell epilepsi under minst ett år.

Patienterna indelades i tre behandlingsgrupper: patienter under behandling med vigabatrin (grupp I), patienter som tidigare exponerats för vigabatrin (grupp II) och patienter som aldrig exponerats för vigabatrin (grupp III).

Följande tabell presenterar de viktigaste resultaten vid inklusion och vid den första och sista avgörande utvärderingen hos den evalueringsbara populationen (n=524):

	Barn (från 8 till 12 år)			Vuxna (>12 år)		
	Grupp I ¹ N=38	Grupp II ² N=47	Grupp III N=41	Grupp I ³ N=150	Grupp II ⁴ N=151	Grupp III N=97
Synfältsdefekter med icke identifierad etiologi:						
- Observerades vid inklusion	1 (4,4%)	3 (8,8%)	2 (7,1%)	31 (34,1%)	20 (19,2%)	1 (1,4%)
- Observerades vid första avgörande utvärderingen	4 (10,5%)	6 (12,8%)	2 (4,9%)	59 (39,3%)	39 (25,8%)	4 (4,1%)
- Observerades vid sista avgörande utvärderingen	10 (26,3%)	7 (14,9%)	3 (7,3%)	70 (46,7%)	47 (31,1%)	5 (5,2%)

¹ Medianbehandlingstid: 44,4 månader, genomsnittlig daglig dos 1,48 g

² Medianbehandlingstid: 20,6 månader, genomsnittlig daglig dos 1,39 g

³ Medianbehandlingstid: 48,8 månader, genomsnittlig daglig dos 2,10 g

⁴ Medianbehandlingstid: 23,0 månader, genomsnittlig daglig dos 2,18 g

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vigabatrin är en vattenlöslig substans som snabbt och fullständigt absorberas från magtarmkanalen. Födointag påverkar inte graden av absorption. Tiden till maximal plasmakoncentration (t_{max}) är ungefär 1 timme.

Distribution

Vigabatrin distribueras i hög grad med en distributionsvolym något större än den totala volymen av vatten i kroppen. Bindningen till plasmaproteiner är försumbar. Cerebrospinalvätske- och plasmakoncentrationer är linjärt proportionella mot dosen inom rekommenderat dosområde.

Metabolism

Vigabatrin metaboliseras inte i någon större utsträckning. Inga metaboliter har identifierats i plasma.

Eliminering

Vigabatrin elimineras via renal utsöndring med en halveringstid på 5-8 timmar. Oralt clearance (Cl/F) för vigabatrin är ca 7 l/timme (dvs. 0,10 l/timme/kg). Cirka 70% av en peroral engångsdos utsöndrades oförändrad i urinen under de 24 första timmarna.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Det finns ingen direkt korrelation mellan plasmakoncentrationen och effekt. Durationen av läkemedlets effekt beror på hastigheten för resyntes av GABA-transaminas.

Pediatrisk population

Vigabatrins farmakokinetiska egenskaper har undersökts i grupper om sex nyfödda (ålder 15-26 dagar), sex spädbarn (ålder 5 -22 månader) och sex barn (4,6 – 14,2 år) med refraktär epilepsi. Efter administrering av en engångsdos på 37-50 mg/kg vigabatrin som oral lösning, var t_{max} ca 2,5 timmar hos nyfödda och spädbarn, och 1 timme hos barn. Genomsnittlig terminal halveringstid för vigabatrin var ca 7,5 timmar hos spädbarn och 5,5 timmar hos barn. Cl/F för den aktiva S-enantiomeren av vigabatrin hos spädbarn och barn var 0,591 l/timme/kg respektive 0,446 l/timme/kg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Säkerhetsstudier på djur utförda på råttor, mus, hund och apa tyder på att vigabatrin inte har några signifikanta negativa effekter på lever, njure, lunga, hjärta eller gastrointestinalkanalen.

I hjärnan har vakuolbildning observerats i hjärnans vita substans hos råttor, mus och hund vid doser på 30-50 mg/kg/dag. Hos apa är dessa lesioner minimala eller tvetydiga. Vakuolbildningen är orsakad av ett karaktäristiskt intramyelinskt ödem som leder till en separation av den yttre lamellära skidan av myeliniserade fibrer. Hos både råttor och hund var det intramyelinska ödemet reversibelt när vigabatrinbehandlingen avbröts, och även vid fortsatt behandling observerades en histologisk regress. Hos gnagare har dock mindre kvarstående förändringar såsom svullna axoner (eosinofila sferoider) och mineraliserade mikrodroppar observerats.

Hos hund tyder resultaten av en elektrofysiologisk studie på att intramyelinskt ödem är förenat med en ökning av latensen för den somatosensoriskt framkallade potentialen vilket är reversibelt när

läkemedlet sätts ut.

Vigabatrinassocierad retinotoxicitet har endast observerats hos albinoråttor, men inte hos pigmenterade råttor, hundar eller apor. De retinala förändringarna hos albinoråttor karaktäriserades som fokal eller multifokal oordning i det yttre kärnlagret med förflyttning av kärnor in i området med tappar och stavar. De andra lagren i retina påverkades inte. Dessa lesioner observerades hos 80-100 % av djuren vid orala doser på 300 mg/kg/dag. Det histologiska utseendet av dessa lesioner liknade det som fanns hos albinoråttor efter en excessiv ljusexponering. Dessa förändringar i retina kan dock även bero på en direkt läkemedelsinducerad effekt.

Djurexperiment har visat att vigabatrin inte har negativ påverkan på fertilitet eller utvecklingen av ungar. Inga teratogena effekter sågs hos råttor vid doser upp till 150 mg/kg (3 gånger dosen för människa) eller hos kaniner vid doser på upp till 100 mg/kg. Dock sågs en lätt ökning av incidensen av gomspalt hos kanin vid doser på 150-200 mg/kg.

Studier med vigabatrin har inte visat några tecken till mutagena eller carcinogena effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Povidon K30 (E1201)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Används omedelbart efter upplösning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Laminerade (polyetylen/aluminiumfolie/polyetylen/papper) värmeförslutna dospåsar i förpackningar med 50, 60 eller 100 dospåsar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Innehållet i rekommenderat antal dospåsar upplöses i minst 100 ml vatten, fruktjuice eller mjölk omedelbart före användning.

Om pulvret upplöses med vatten har lösningen ett klart och gult utseende.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Oy
Norrskensgränden 1
02100 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11148

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 8.11.1993
Datum för den senaste förnyelsen: 21.11.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

31.3.2021