

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

SABRIL 500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg vigabatrina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tablete so bele do skoraj bele, ovalne, na obeh straneh izbočene filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni in napisom SABRIL na drugi strani.

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje v kombinaciji z drugimi antiepileptičnimi zdravili pri bolnikih z rezistentno parcialno epilepsijo s sekundarno generalizacijo ali brez nje v primerih, ko so se vse druge kombinacije zdravil izkazale za nezadostne ali jih bolnik ni prenašal.

Monoterapija infantilnih spazmov (Westov sindrom).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Sabril sme začeti samo specialist epileptolog, nevrolog ali pediatrični nevrolog. Spremljanje mora potekati pod nadzorom specialista epileptologa, nevrologa ali pediatričnega nevrologa.

Odmerjanje

Zdravilo Sabril je namenjeno za peroralno uporabo enkrat ali dvakrat na dan; bolnik ga lahko vzame pred obrokom ali po njem. Uživanje hrane ne spremeni deleža absorpcije zdravila Sabril.

Če epilepsija po ustreznem preizkusnem obdobju ni klinično pomembno obvladana, zdravljenja z vigabatrinom ne smemo nadaljevati. Vigabatin je treba opustiti polagoma in pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

Odrasli

Učinek je ponavadi največji z odmerki od 2 do 3 g na dan. Bolnikovi trenutni shemi antiepileptičnega zdravljenja dodamo začetni odmerek 1 g vigabatrina na dan. Potem moramo dnevni odmerek titrirati s povečevanjem po 0,5 g v tedenskih presledkih, odvisno od kliničnega odziva in prenašanja. Največji priporočeni odmerek je 3 g/dan.

Med koncentracijo v plazmi in učinkovitostjo ni neposredne korelacije. Trajanje učinka zdravila je bolj odvisno od hitrosti ponovne sinteze GABA-transaminaze, kot od koncentracije zdravila v plazmi (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Pediatrična populacija

Rezistentna parcialna epilepsija

Priporočeni začetni odmerek za novorojenčke, otroke in mladostnike je 40 mg/kg/dan. Priporočila za vzdrževanje glede na telesno maso so:

Telesna masa:	10 do 15 kg:	0,5-1 g/dan
	15 do 30 kg:	1-1,5 g/dan
	30 do 50 kg:	1,5-3 g/dan
	> 50 kg:	2-3 g/dan

V nobeni skupini ne smemo prekoračiti največjega priporočenega odmerka.

Monoterapija infantilnih spazmov (Westov sindrom)

Priporočeni začetni odmerek je 50 mg/kg/dan. Če je potrebno, ga lahko postopno povečujemo v teku enega tedna. Otroci so dobro prenašali odmerke do 150 mg/kg/dan.

Starejši bolniki in bolniki z ledvično okvaro

Ker se vigabatrin izloča skozi ledvici, moramo biti z njim previdni pri starejših in še zlasti pri bolnikih, ki imajo očistek kreatinina manjši od 1 ml/s. Pretehtati je treba prilagoditev odmerka ali pogostnosti jemanja. Takšni bolniki se lahko odzovejo na manjši vzdrževalni odmerek. Bolnike je treba spremljati glede neželenih učinkov, npr. sedacije ali zmedenosti (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na vigabatrin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Razen pri infantilnih spazmih zdravljenja z zdravilom Sabril ne smemo začeti kot monoterapije.

Pri bolnikih, ki so prejeli vigabatrin, so ugotavljali veliko prevalenco (približno 1/3 bolnikov) okvar vidnega polja (OVP). Te se ponavadi pojavijo po mesecih ali letih zdravljenja z vigabatrinom. Stopnja zožitve vidnega polja je lahko huda. Večina bolnikov, ki so imeli s perimetrijo potrjene okvare, je bila asimptomatskih. Zato je ta neželeni učinek mogoče zanesljivo odkriti samo s sistematično perimetrijo, ki pa je ponavadi mogoča le pri bolnikih z razvojno starostjo nad 9 let. Na željo je od družbe mogoče dobiti specifično razvito metodo, ki temelji na specifičnih vidnih evociranih potencialih (VEP) in omogoča preizkušanje prisotnosti perifernega vida pri otrocih od 3. leta naprej. Trenutno ta metoda še ni bila validirana za odkrivanje okvar vidnega polja, povezanih z vigabatrinom. Koristi lahko elektroretinografija, vendar naj bi jo uporabili samo pri odraslih, ki ne morejo sodelovati pri perimetriji, ali pri zelo majhnih otrocih (glejte Okvare vidnega polja).

Razpoložljivi podatki kažejo, da so okvare vidnega polja ireverzibilne tudi po prekinitvi uporabe vigabatrina. Prav tako ne moremo izključiti poslabšanja okvar vidnega polja po prekinjenem zdravljenju.

Zato smemo vigabatrin uporabiti le po skrbni oceni razmerja med koristjo in tveganjem v primerjavi z drugimi možnostmi zdravljenja.

Uporaba vigabatrina pri bolnikih s predhodno, klinično pomembno okvaro vidnega polja ni priporočljiva.

Pri bolnikih je treba opravljati sistematične presejalne preglede v rednih presledkih od začetka uporabe vigabatrina, da bi odkrili okvare vidnega polja in zmanjšano ostrino vida. S pregledi vidnega polja in z oceno ostrine vida je potrebno nadaljevati v šestmesečnih presledkih ves čas zdravljenja (glejte Okvare vidnega polja in Ostrina vida).

Okvare vidnega polja (OVP)

Po razpoložljivih podatkih je običajni vzorec koncentrična zožitev vidnega polja na obeh očesih, ki je praviloma izrazitejša nazalno kot temporalno. V sredini vidnega polja (znotraj 30 stopinj ekscentrično) je pogosto prisotna anularna okvara nazalno. OVP, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli vigabatrin, so segale od blagih do hudih. Značilnost hudih primerov je lahko tunnelski vid. V hudih primerih so poročali tudi o slepoti.

Večina bolnikov, pri katerih so bile okvare potrjene s perimetrijo, pred tem spontano ni opazila nobenih simptomov, celo v primerih, ko je bila s perimetrijo ugotovljena okvara huda, ne. Razpoložljivi podatki kažejo, da so OVP tudi po prekinitvi uporabe vigabatrina ireverzibilne. Prav tako ne moremo izključiti poslabšanja okvar vidnega polja po prekinjenem zdravljenju.

Kumulativni podatki prevalenčnih raziskav kažejo, da ima OVP do 1/3 bolnikov, ki prejema vigabatrin. Moški so morda bolj ogroženi kot ženske.

Odrta klinična študija je pokazala možno povezanost med tveganjem za okvare vidnega polja in obsegom izpostavljenosti vigabatrinu, tako kar zadeva dnevni odmerek (od 1 grama do več kot 3 grame) kot kar zadeva trajanje zdravljenja (maksimalno v prvih treh letih zdravljenja).

Vsi bolniki bi morali pred začetkom zdravljenja z vigabatrinom opraviti oftalmološki pregled s pregledom vidnega polja.

Pred začetkom zdravljenja in nato v šestmesečnih presledkih ves čas zdravljenja je treba opraviti ustrezno testiranje vidnega polja (perimetrijo) s standardizirano statično perimetrijo (Humphrey ali Octopus) ali kinetično perimetrijo (Goldmann). Za odkrivanje okvar vidnega polja, povezanih z vigabatrinom, ima prednost statična perimetrija.

Koristi lahko elektoretinografija, vendar naj bi jo uporabili samo pri odraslih, ki ne morejo sodelovati pri perimetriji. Glede na razpoložljive podatke prvi oscilacijski potencial in odgovori na 30-Hz draženje v elektoretinogramu navidez korelirajo z OVP, povezanimi z vigabatrinom. Ti odgovori so zakasneni in zmanjšani prek normalnih meja. Takšnih sprememb niso opazili pri bolnikih, zdravljenih z vigabatrinom, ki niso imeli OVP.

Bolniku in/ali skrbnikom je treba natančno opisati pogostnost in posledice nastanka OVP med zdravljenjem z vigabatrinom. Bolnike je treba poučiti, da povedo o vsaki novi z vidom povezani težavi ali simptomu, ki bi lahko bila povezana z zoženjem vidnega polja. Če se pojavijo z vidom povezani simptomi, je potrebno bolnika napotiti k oftalmologu.

Če se med spremljanjem pokaže zožitev vidnega polja, je treba razmisliti o postopni opustitvi vigabatrina. V primeru odločitve za nadaljevanje zdravljenja je treba poskrbeti za pogostejše spremljanje (perimetrijo), da bi ugotovili napredovanje ali okvare, ki ogrožajo vid.

Vigabatrina ne smemo uporabljati hkrati z drugimi retinotoksičnimi zdravili.

Ostrina vida

Prevalenca zmanjšane ostrine vida pri bolnikih, zdravljenih z vigabatrinom, ni znana. Zmanjšanje ostrine vida lahko povzročijo bolezni mrežnice, zamegljen vid, atrofija vidnega živca ali nevritis vidnega živca (glejte poglavje 4.8). Ostrino vida je treba oceniti na oftalmološkem pregledu pred začetkom zdravljenja z vigabatrinom in v šestmesečnih presledkih med zdravljenjem.

Pediatrična populacija

Perimetrija je redko mogoča pri otrocih z razvojno starostjo manj kot 9 let. Pri otrocih je treba zelo skrbno pretehtati nevarnosti zdravljenja v primerjavi z možnimi koristmi. Trenutno ni uveljavljenih načinov diagnosticiranja ali izključitve okvar vidnega polja pri otrocih, pri katerih ni mogoče opraviti standardizirane perimetrije. Na željo je od družbe mogoče dobiti specifično razvito metodo, ki temelji na specifičnih vidnih evociranih potencialih (VEP) in omogoča preizkušanje prisotnosti perifernega vida pri otrocih od 3. leta naprej. Trenutno ta metoda še ni bila validirana za odkrivanje okvar vidnega polja, povezanih z vigabatrinom. Če ta metoda pokaže normalen odziv centralnega vidnega polja, a odsoten periferni odziv, je potrebno znova pretehtati koristi in nevarnosti vigabatrina ter razmisliti o njegovem postopnem opuščanju. Prisotnost perifernega vida ne izključuje možnosti razvoja OVP. Koristi lahko elektoretinografija, vendar naj bi jo uporabljali samo pri otrocih, mlajših od 3 let.

Nevrološka in psihiatrična stanja

Glede na izide raziskav varnosti pri živalih (glejte poglavje 5.3) je priporočljivo natančno spremljati z vigabatrinom zdravljene bolnike, da bi odkrili neželene učinke na nevrološke funkcije.

Kmalu po začetku zdravljenja z vigabatrinom so bili v redkih primerih opisani encefalopatični simptomi, npr. izrazita sedacija, stupor in zmedenost v povezavi z nespecifično aktivnostjo počasnih valov na elektroencefalogramu. Med dejavnike tveganja za razvoj teh neželenih učinkov vključujemo: začetni odmerek, večji od priporočenega; povečevanje odmerka, hitrejša od priporočenega in v korakih, večjih od priporočenih; ter ledvična odpoved. Ti učinki so bili po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi vigabatrina reverzibilni (glejte poglavje 4.8).

Kot z drugimi antiepileptičnimi zdravili lahko tudi z vigabatrinom nekateri bolniki doživijo pogostejše epileptične napade ali nastop novih vrst napadov (glejte poglavje 4.8). To je lahko tudi posledica prekomernega odmerjanja, zmanjšane plazemske koncentracije sočasno uporabljenih antiepileptičnih zdravil ali paradoksnih učinkov.

Kot pri drugih antiepileptičnih zdravilih lahko nenadna odtegnitev povzroči ponovne ("rebound") epileptične napade. Če je pri bolniku predvidena opustitev zdravljenja z vigabatrinom, je priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka v obdobju 2 do 4 tednov.

Pri bolnikih z anamnezo psihoze, depresije ali vedenjskih težav je treba vigabatrin uporabljati previdno. Med zdravljenjem z vigabatrinom so opisovali psihiatrične pojave (npr. agitiranost, depresijo, nenormalno mišljenje, paranoidne reakcije). Ti so se pojavljali tako pri bolnikih s psihiatrično anamnezo kot pri tistih brez nje in so bili po zmanjšanju odmerka vigabatrina ali njegovi postopni opustitvi ponavadi reverzibilni.

Opisani so bili primeri nenormalnih izvidov magnetnoresonančnega slikanja možganov, zlasti pri majhnih otrocih, ki so za zdravljenje infantilnih spazmov dobivali velike odmerke vigabatrina. Klinični pomen teh izsledkov trenutno ni znan. Poleg tega so poročali o primerih intramielinskega edema (IME), zlasti pri dojenčkih, zdravljenih zaradi infantilnih spazmov (glejte poglavji 4.8 in 5.3). Poročali so, da je IME po prenehanju uporabe zdravila reverzibilen, zato je v primeru, da se pojavi IME, priporočljivo vigabatrin postopoma prenehati uporabljati.

Pri bolnikih, zdravljenih zaradi infantilnih spazmov, so bile opisane motnje gibanja, vključno z distonijo, diskinezijo in hipertonijo. Koristi in tveganja vigabatrina je treba ovrednotiti pri vsakem

bolniku posamezno. Če se med zdravljenjem z vigabatrinom pojavijo novonastale motnje gibanja, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali postopnem prenehanju zdravljenja.

Samomorilne misli in vedenje

Pri bolnikih zdravljenih z antiepileptičnimi zdravili so pri zdravljenju različnih indikacij poročali o pojavu samomorilnih misli in vedenja. Majhno povečanje tveganja za samomorilne misli in vedenje je pokazala tudi meta analiza randomiziranih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antiepileptičnih zdravil. Mehanizem tveganja še ni znan, vendar razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti povečanega tveganja za vigabatrin.

Zato je treba bolnike med zdravljenjem nadzirati glede znakov samomorilnih misli in vedenja ter razmisliti o primernem zdravljenju. Bolnikom (in negovalcem bolnikov) je potrebno svetovati, da poiščejo zdravniško pomoč takoj, ko se pojavijo znaki samomorilnih misli ali vedenja.

Starejši bolniki in bolniki z ledvično okvaro

Ker se vigabatrin izloča skozi ledvici, je potrebna previdnost pri bolnikih, ki imajo očistek kreatinina manjši od 1 ml/s, in pri starejših bolnikih. Te bolnike je treba natančno spremljati glede neželenih učinkov, kot sta sedacija in zmedenost (glejte poglavje 4.2).

Interakcije, ki jih je potrebno upoštevati

Sočasna uporaba vigabatrina in klonazepama lahko poveča sedativni učinek ali vodi v komo (glejte poglavje 4.5). Potrebo po sočasni uporabi je treba skrbno pretehtati.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ker se vigabatrin ne presnavlja, ni vezan na beljakovine in ne inducira jetrnih encimov za presnovo zdravil, citokroma P450, so interakcije z drugimi zdravili malo verjetne. Vendar so med kontroliranimi kliničnimi študijami opazili postopno zmanjšanje koncentracije fenitoina v plazmi za 16 do 33 %. Natančna narava te interakcije trenutno ni znana, vendar ni verjetno, da bi bila v večini primerov terapevtsko pomembna.

Med kontroliranimi kliničnimi raziskavami so spremljali tudi plazemske koncentracije karbamazepina, fenobarbitala in natrijevega valproata; ugotovili niso nobenih klinično pomembnih interakcij.

Vigabatrin lahko povzroči zmanjšanje izmerjene plazemske aktivnosti alanin-aminotransferaze (ALT) in, v manjši meri, aspartat-aminotransferaze (AST). Poročali so, da se velikost supresije ALT giblje od 30 do 100 %. Zato sta ta jetrna testa pri bolnikih, ki jemljejo vigabatrin, lahko kvantitativno nezanesljiva (glejte poglavje 4.8).

Vigabatrin lahko poveča količino aminokislin v urinu, kar lahko privede do lažno pozitivnih testov za določene redke genetične presnovne bolezni (npr. alfa-aminoadipinsko acidurijo).

Sočasna uporaba vigabatrina in klonazepama lahko poveča sedativni učinek ali vodi v komo (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Tveganje, povezano z epilepsijo in antiepileptičnimi zdravili na splošno

Med otroci žensk, zdravljenih z antiepileptičnimi zdravili, je prevalenca malformacij dva - do trikrat večja kot v splošni populaciji. Najpogosteje opisane so heiloshiza, srčno-žilne malformacije in defekti nevrnalne cevi. Politerapijo lahko spremlja večje tveganje za prirojene malformacije kot monoterapijo. Če je le mogoče, je zato treba uporabljati monoterapijo.

Bolnicam, ki bi lahko zanosile oz. so v rodni dobi, je treba zagotoviti specialistično svetovanje. Če bolnica načrtuje nosečnost, je treba ponovno oceniti potrebo po antiepileptičnem zdravljenju.

Če bolnica zanosi, se učinkovitega zdravljenja epilepsije ne sme nenadoma prekiniti, ker lahko poslabšanje bolezni škoduje materi in plodu.

Tveganje, povezano z vigabatrinom

Na podlagi podatkov o nosečnostih, izpostavljenih vigabatrinu, ki so na voljo na podlagi spontanih poročil, so pri otrocih, katerih matere jemljejo vigabatrin, poročali o nenormalnih rezultatih (prirojene anomalije ali spontani splav). Zaradi omejenih podatkov in sočasne uporabe antiepileptičnih zdravil ni mogoče z gotovostjo sklepati, ali vigabatrin povečuje tveganje za malformacije, če se ga jemlje med nosečnostjo.

Študije na živalih so pokazale reproduktivne toksične učinke (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Sabril se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če klinično stanje bolnice zahteva zdravljenje z vigabatrinom.

Informacij o možnem pojavu okvar vidnega polja pri otrocih, izpostavljenih vigabatrinu *in utero*, je malo.

Dojenje

Vigabatrin se izloča v materino mleko. O učinkih vigabatrin pri novorojenčkih/dojenčkih ni dovolj informacij. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prekinitev/prenehanje zdravljenja z zdravilom Sabril, ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

Študije plodnosti pri podganah niso pokazale vpliva na plodnost samcev in samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Splošno pravilo je, da bolnikom z nekontrolirano epilepsijo ni dovoljeno voziti motornih vozil ali upravljati s potencialno nevarnimi stroji. Glede na to, da so med kliničnimi raziskavami zdravila Sabril opazili zaspanost, je bolnike na začetku zdravljenja treba opozoriti na to možnost.

V povezavi z zdravilom Sabril so pogosto poročali o okvarah vidnega polja, ki lahko pomembno vplivajo na zmožnost upravljanja vozil in dela s stroji. Pri bolnikih je treba opraviti preiskave vidnega polja (glejte poglavje 4.4). Posebno previdni morajo biti bolniki, ki vozijo, upravljajo stroje ali opravljajo nevarna opravila.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Pri bolnikih, ki so prejeli vigabatrin, so pogosto ugotavljali okvare vidnega polja, od blagih do hudih. Hudi primeri lahko povzročijo invalidnost. Ponavadi se pojavijo po mesecih ali letih zdravljenja z

vigabatrinom. Kumulativni podatki prevalenčnih raziskav kažejo, da okvare vidnega polja razvije kar 1/3 bolnikov, ki prejemajo vigabatrin (glejte poglavje 4.4).

V kontroliranih kliničnih študijah je med zdravljenjem z vigabatrinom imelo neželene učinke približno 50 % bolnikov. Pri odraslih so bili to večinoma neželeni učinki, povezani z osrednjim živčevjem, npr. sedacija, zaspanost, utrujenost in motena koncentracija. Pri otrocih sta pogosti vznemirjenost ali agitiranost. Incidenca teh neželenih učinkov je praviloma večja na začetku zdravljenja in se sčasoma zmanjša.

Kot pri drugih antiepileptičnih zdravilih, se lahko tudi pri bolnikih, zdravljenih z vigabatrinom poveča pogostnost pojavljanja epileptičnih napadov, vključno z epileptičnim statusom. K temu so lahko še posebej nagnjeni bolniki z miokloničnimi napadi. V redkih primerih se lahko pojavi nov mioklonus ali poslabšanje obstoječega.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki so na spodnjem seznamu razvrščeni pod oznakami pogostnosti po naslednjem dogovoru:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

	Zelo pogosto	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>		anemija				
<i>Psihiatrične motnje*</i>		agitiranost, agresivnost, živčnost, depresija, paranoidna reakcija, nespečnost	hipomanija, manija, psihotična motnja	samomorilni poskus	halucinacije	
<i>Bolezni živčevja</i>	zaspanost	motnja govora, glavobol, omotica, parestezije, motnje pozornosti in spominske motnje, prizadetost (motnje razmišljanja), tremor	nenormalna koordinacija (ataksija)	encefalopatija**	optični nevritis	Opisani so bili primeri nenormalnosti pri magnetnoresonančnemu slikanju možganov, intramielinski edem (zlasti pri dojenčkih) (glejte poglavji 4.4 in 5.3). Opisane so bile motnje gibanja, vključno z distonijo, diskinezijo in hipertonično, bodisi same ali v povezavi z nenormalnostmi pri magnetnoresonančnemu slikanju možganov (glejte poglavje 4.4).
<i>Očesne bolezni</i>	okvara vidnega polja	zamegljen vid, diplopija, nistagmus		bolezni mrežnice (predvsem periferne))	Atrofija vidnega živca	zmanjšano ostrino vida
<i>Bolezni prebavil</i>		navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu				

	Zelo pogosto	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>					hepatitis	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		alopecija	osip	angioedem, urtikarija		
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	artralgija					
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	utrujenost	edemi, razdražljivost				
<i>Preiskave***</i>		povečanje telesne mase				

* Med zdravljenjem z vigabatrinom so poročali o psihiatričnih reakcijah. Pojavljale so se pri bolnikih s psihiatrično anamnezo ali brez nje in so bile po zmanjšanju odmerka vigabatrina ali njegovi postopni opustitvi ponavadi reverzibilne (glejte poglavje 4.4). Depresija je bila v kliničnih raziskavah pogosta psihiatrična reakcija, vendar je redko zahtevala prekinitev uporabe vigabatrina.

** Kmalu po začetku zdravljenja z vigabatrinom so bili v redkih primerih opisani encefalopatični simptomi, npr. izrazita sedacija, stupor in zmedenost v povezavi z nespecifično aktivnostjo počasnih valov na elektroencefalogramu. Takšni neželeni učinki so bili po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi uporabe vigabatrina popolnoma reverzibilni (glejte poglavje 4.4).

*** Laboratorijski podatki kažejo, da zdravljenje z vigabatrinom ne privede do ledvične toksičnosti. Opazovali so znižanje ALT in AST, kar velja za posledico zavrtja teh aminotransferaz z vigabatrinom.

Pediatrična populacija

Psihiatrične motnje

Zelo pogosti: vznemirjenost, agitiranost

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Poročali so o prevelikem odmerjanju vigabatrina. V primerih, ko so bili odmerki navedeni, so bili najpogosteje med 7,5 g in 30 g; vendar so poročali tudi o zaužitju do 90 g. Skoraj v polovici primerov je šlo za zaužitje več zdravil. V primerih, ko so poročali o simptomih, sta bila med najpogostejšimi zaspanost in koma. Med drugimi redkeje navajanimi simptomi so vrtoglavica, glavobol, psihoza, depresija dihanja ali apneja, bradikardija, hipotenzija, agitiranost, razdražljivost, zmedenost, nenormalno vedenje in motnje govora. V nobenem primeru preveliko odmerjanje ni povzročilo smrti.

Antidot

Specifičnega antidota ni.

Urgentni postopki

Potrebno je uporabiti običajne podporne ukrepe in pretehtati ukrepe za odstranitev neabsorbiranega zdravila. Kot je pokazala raziskava *in vitro*, aktivno oglje pomembno ne adsorbira vigabatrina. Učinkovitost hemodialize v zdravljenju prekomernega odmerjanja vigabatrina ni znana. Pri bolnikih z ledvično odpovedjo, ki so prejeli terapijske odmerke vigabatrina, je hemodializa v posameznih primerih zmanjšala koncentracijo vigabatrina v plazmi za 40 do 60 %.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antiepileptiki, ATC oznaka: N03AG04

Mehanizem delovanja

Vigabatrin je antiepileptično zdravilo z jasno opredeljenim mehanizmom delovanja. Zdravljenje z njim poveča koncentracijo GABA (gama-aminomaslene kisline), glavnega zaviralnega nevrottransmitterja v možganih. Vigabatrin je bil namreč racionalno zasnovan kot selektivni ireverzibilni zaviralec GABA-transaminaze, encima, odgovornega za razgradnjo GABA.

Klinična učinkovitost in varnost

Kontrolirane in dolgoročne klinične raziskave so pokazale, da je vigabatrin učinkovit antikonvulziv, če je uporabljen kot dodatna terapija pri bolnikih z epilepsijo, nezadostno obvladano s konvencionalnim zdravljenjem. Ta učinkovitost je posebej izrazita pri bolnikih z napadi parcialnega izvora.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Vigabatrin je vodotopna spojina in se hitro ter popolno absorbira iz prebavil. Uživanje hrane ne spremeni deleža njegove absorpcije. Čas do največje koncentracije v plazmi (t_{max}) je približno 1 uro.

Porazdelitev

Vigabatrin se široko porazdeli z navideznim volumnom porazdelitve, ki je nekoliko večji od celokupne telesne vode. Vežava na beljakovine v plazmi je zanemarljiva. Koncentraciji v plazmi in cerebrospinalni tekočini sta v območju priporočenih odmerkov premosorazmerni odmerku.

Biotransformacija

Vigabatrin se ne presnovi v pomembni meri. V plazmi niso identificirali nobenih presnovkov.

Izločanje

Vigabatrin se izloča skozi ledvici s končnim razpolovnim časom od 5 do 8 ur. Peroralni očistek (Cl/F) vigabatrina je približno 7 l/h (tj. 0,10 l/h/kg). Približno 70 % enkratnega peroralnega odmerka se je izločilo kot nespremenjeno zdravilo v urinu v prvih 24 urah po odmerku (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetično-farmakodinamično razmerje

Med koncentracijo v plazmi in učinkovitostjo ni neposredne korelacije. Trajanje učinka zdravila je odvisno od hitrosti resinteze GABA-transaminaze.

Pediatrična populacija

Farmakokinetične lastnosti vigabatrina so raziskali v skupini šestih novorojenčkov (starih od 15 do 26 dni), šestih dojenčkov (starih od 5 do 22 mesecev) in šestih otrok (starih od 4,6 do 14,2 leta) z refraktarno epilepsijo. Po uporabi posamičnega odmerka 37-50 mg/kg v peroralni raztopini je bil t_{max} pri novorojenčkih in dojenčkih približno 2,5 ure in pri otrocih približno 1 uro. Povprečni terminalni razpolovni čas vigabatrina je bil pri novorojenčkih približno 7,5 ure, pri dojenčkih približno 5,7 ure in pri otrocih približno 5,5 ure. Povprečni Cl/F aktivnega S-enantiomera vigabatrina je bil pri dojenčkih 0,591 l/h/kg in pri otrocih 0,446 l/h/kg.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Raziskave varnosti pri živalih, opravljene pri podganah, miših, psih in opicah, nakazujejo, da vigabatrin nima pomembnih neželenih učinkov na jetra, ledvice, pljuča, srce ali prebavila.

V odmerkih od 30 do 50 mg/kg/dan so v beli možganovini podgan, miši in psov opazovali mikrovakuolacijo. Pri opicah so te spremembe minimalne ali dvoumne. Učinek je posledica ločevanja zunanje lamelarne ovojnice mieliniziranih vlaken, spremembe, značilne za intramielinski edem. Pri podganah in psih je bil intramielinski edem po prekinitvi zdravljenja z vigabatrinom reverzibilen, histološko regresijo pa so opazovali celo med nadaljevanjem zdravljenja. Vendar so pri glodalcih opazovali manjše rezidualne spremembe, ki so obsegale nabrekle aksone (eozinofilni sferoidi) in mineralizirane peroksisome. Izsledki elektrofiziološke raziskave pri psih kažejo, da je intramielinski edem povezan z večjo latenco somatosenzornih evociranih potencialov, kar je po prekinitvi zdravila reverzibilno.

Pri ljudeh dokazov o intramielinskem edemu ni. Za potrditev odsotnosti pomembnih neželenih škodljivih učinkov na nevrološko delovanje so bile med drugim opravljene naslednje preiskave: evocirani potenciali, računalniška tomografija (CT), magnetnoresonančno slikanje, analiza cerebrospinalne tekočine in, v maloštevilnih primerih, nevropatološki pregled možganskih vzorcev.

Z vigabatrinom povezano retinotoksičnost so opazovali samo pri albino podganah, ne pa pri pigmentiranih podganah, psih ali opicah. Za mrežnične spremembe pri albino podganah sta bili značilni fokalna ali multifokalna dezorganizacija zunanje jedrne plasti s premikom jeder v območje paličnic in čepnic. Druge plasti mrežnice niso bile prizadete. Te spremembe so ob peroralnem odmerku 300 mg/kg/dan ugotavljali pri 80 do 100 % živali. Histološki videz sprememb je bil podoben kot pri albino podganah po čezmerni izpostavljenosti svetlobi. Vendar lahko mrežnične spremembe predstavljajo tudi neposreden z zdravilom izzvan učinek.

Študije reproduktivne in razvojne toksičnosti za oceno vpliva vigabatrina na plodnost, embrio-fetalni razvoj ter perinatalni in postnatalni razvoj so izvedli pri podganah in kuncih.

Pri odmerkih do 150 mg/kg/dan (to predstavlja 0,6-kratni največji priporočeni terapevtski odmerek (3 g/dan) na podlagi mg/m²) niso ugotovili pomembnega vpliva na plodnost samcev in samic podgan. Pri tem odmerku so opazili toksičnost za samice matere, povezano z manjšim številom corpora lutea in živih plodov.

Pri kuncih so ob odmerkih, toksičnih za samice matere (150 in 200 mg/kg/dan), ugotovili manjšo telesno maso plodov in majhno incidenco malformacij (palatoshiza). Odmerek brez učinka za teratogenost in embrioletalnost je pri kuncih 100 mg/kg/dan (to predstavlja 0,8-kratni največji priporočeni terapevtski odmerek (3 g/dan) na podlagi mg/m²). Pri podganah je bila toksičnost za samice-matere opažena pri 100 in 150 mg/kg/dan; to je bilo povezano z zmanjšanjem telesne mase in upočasnjeno osifikacijo pri plodovih. Med uporabo odmerkov do 150 mg/kg/dan (to predstavlja 0,6-kratni največji priporočeni terapevtski odmerek (3 g/dan) na podlagi mg/m²) ni bilo malformacij, ki bi jih bilo mogoče pripisati zdravljenju.

V perinatalni in postnatalni študiji pri podganah so pomembno toksičnost za samice matere (zmanjšanje telesne mase in uživanja hrane), povezano z zmanjšanjem telesne mase mladičev ob odstavitvi, opazili pri 100 in 150 mg/kg/dan. Raven odmerka brez učinka je bila 50 mg/kg/dan (to predstavlja približno 1/5 največjega priporočenega terapevtskega odmerka (3 g/dan) na podlagi mg/m²). Nadaljevanje uporabe pri potomcih F1 od odstavitve do spolne zrelosti je povzročilo splošno toksičnost (zmanjšanje telesne mase in uživanja hrane) pri 100 mg/kg/dan, sporadične konvulzije pri 150 mg/kg/dan in blago možgansko vakuolizacijo pri vseh odmerkih (od 50 do 150 mg/kg/dan).

Raziskave vigabatrina niso odkrile znakov mutagenosti ali karcinogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

povidon,
mikrokristalna celuloza (E460)
natrijev karboksimetilni škrob (vrsta A),
magnezijev stearat (E572).

Filmska obloga

hipromeloza (E464),
titanov dioksid (E171),
makrogol 8000.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 100 tabletami (10x10 tablet v pretisnem omotu). Pretisni omot iz modre, neprozorne, termostabilne PVC/Al folije.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/95/01388/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23.06.1995
Datum zadnjega podaljšanja: 22.02.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 6. 2023