Sabril

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SABRIL 500 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 500 mg vigabatrine.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.
Witte tot gebroken witte, ovale, biconvexe tabletten met een breuklijn op de ene zijde en de vermelding “SABRIL” op de andere zijde.
De breuklijn is uitsluitend bestemd om het breken van de tablet te vergemakkelijken zodat de patiënt ze gemakkelijk kan inslikken. Ze is niet bestemd om de tablet in gelijke dosissen te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Combinatietherapie met andere anti-epileptische geneesmiddelen voor patiënten met resistente, partiële epilepsie met of zonder secundaire gegeneraliseerde insulten bij wie alle andere gangbare geneesmiddelencombinaties onvoldoende zijn gebleken of niet goed werden verdragen.

monotherapie bij de behandeling van infantiele spasmen (Syndroom van West).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Sabril mag alleen door een specialist in de epileptologie of (kinder)neurologie worden gestart. Herhalingsconsulten dienen plaats te vinden onder supervisie van een specialist in de epileptologie of (kinder)neurologie.

Dosering

Sabril is voor één- of tweemaal daagse orale toediening en mag vóór of na de maaltijd worden ingenomen.

Wanneer na een voldoende lange beginperiode de epilepsie onvoldoende controleerbaar blijkt, dient de behandeling met vigabatrine te worden stopgezet. De vigabatrine dosering dient dan geleidelijk te worden afgebouwd, onder strikt medisch toezicht. Een klinisch relevante verbetering wordt meestal gezien binnen de 2 tot 4 weken bij patiënten met infantiele spasmen, en binnen de 12 weken bij patiënten met refractaire complexe partiële convulsies.
Volwassenen:
Maximale werkzaamheid wordt gewoonlijk gezien bij doses van 2 tot 3 g/dag. De startdosis van 1 g per dag dient te worden toegevoegd aan het huidige anti-epileptisch geneesmiddelenregime van de patiënt.
Afhankelijk van het klinisch effect en hoe het geneesmiddel verdragen wordt, kan de dagelijkse dosis verhoogd worden met 0,5 g met intervallen van 1 week tussen de verhogingen. De hoogst aanbevolen dosis is 3 g per dag.

Er is geen direct verband tussen de plasmaconcentratie en de werkzaamheid. De werkingsduur van het geneesmiddel is meer afhankelijk van de snelheid van GABA transaminase resynthese dan van de plasmaconcentratie van het geneesmiddel (zie rubriek 5.1. en 5.2.).

Pediatrische patiënten:

Resistente partiële epilepsie
De aanbevolen startdosis bij neonaten, kinderen en adolescenten is 40 mg/kg/dag. Aanbevolen onderhoudsdoses zijn afhankelijk van het lichaamsgewicht:

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

De hoogste aanbevolen dosis in elke categorie mag niet overschreden worden.

Monotherapie voor infantiele spasmen (Syndroom van West).
De aanbevolen startdosis is 50 mg/kg/dag. Indien nodig kan er over een periode van één week worden getitreerd. Doses tot 150 mg/kg/dag werden goed verdragen.

Ouderen en patiënten met nierfunctiestoornissen:
Vigabatrine wordt door de nier geëlimineerd. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik door ouderen en in het bijzonder door patiënten met een creatinineklaring van minder dan 60 ml/min. Aanpassing van de dosering of de innamefrequentie dient hierbij te worden overwogen. Deze patiënten kunnen goed reageren op lagere onderhoudsdoses. De patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op bijwerkingen, zoals sufheid en verwardheid (zie rubriek 4.4.en 4.8.).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Anders dan voor behandeling van infantiele spasmen, mag Sabril niet worden gestart als monotherapie.

Bij patiënten die behandeld werden met vigabatrine zijn frequent (in ongeveer één derde van de gevallen) gezichtsvelddefecten (“visual field defects”, VFD) gerapporteerd. De frequenties die aangetoond werden in een open klinische studie worden voorgesteld in rubriek 5.1. Deze treden meestal op na maanden tot jaren behandeling met vigabatrine. De mate van beperking van het gezichtsveld kan ernstig zijn. De meeste patiënten met gezichtsvelddefecten die door middel van perimetrie zijn vastgesteld zijn asymptomatisch. Daarom kan deze bijwerking alleen op betrouwbare wijze worden vastgesteld door middel van het systematisch uitvoeren van perimetrie, wat meestal alleen mogelijk is bij patiënten met een ontwikkelingsleeftijd van boven de 9 jaar. Voor zuigelingen, kinderen en personen die niet kunnen meewerken aan perimetrie, kan elektroretinografie (ERG), optische coherentietomografie (OCT) en/of andere voor de patiënt geschikte methoden worden overwogen.

Patiënten moeten systematisch screeningsonderzoek ondergaan bij het starten met vigabatrine en met regelmatige tussenpozen voor detectie van gezichtsvelddefecten en verminderde gezichtsscherpte (zie Gezichtsvelddefecten en gezichtsscherpte).

Beoordeling van het gezichtsvermogen wordt aanbevolen bij aanvang (niet later dan 4 weken na het starten met vigabatrine), om de 3 tot 6 maanden tijdens de behandeling en ongeveer 3 tot 6 maanden na het stopzetten van de behandeling.
Beschikbare gegevens suggereren dat de gezichtsvelddefecten niet omkeerbaar zijn, ook niet na staken van de behandeling met vigabatrine. Na stopzetting van de behandeling kan een verslechtering van de VFD niet uitgesloten worden.

Daarom dient vigabatrine alleen gebruikt te worden na zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen in vergelijking met andere behandelingen.

Vanwege het risico op verlies van gezichtsvermogen, moet vigabatrin onmiddellijk geleidelijk worden afgebouwd indien er geen betekenisvolle verbetering wordt gezien na een gepaste behandelingspoging. De respons van de patiënt op en de voortdurende behoefte aan vigabatrine moeten periodiek opnieuw worden beoordeeld.

Het gebruik van vigabatrine wordt afgeraden bij patiënten met klinisch significante gezichtsvelddefecten in de anamnese.

Gezichtsvelddefecten (VFD):
Het gebruikelijke patroon dat uit de beschikbare gegevens naar voren komt, is een concentrische vernauwing van het gezichtsveld van beide ogen, duidelijker waarneembaar bij de neus dan richting de slaap. In het centrale gezichtsveld (binnen 30 graden excentrisch) ziet men vaak een ringvormig defect aan de neuskant. De VFD die bij patiënten werden gevonden varieerden echter van licht tot ernstig. Ernstige gevallen kunnen worden gekenmerkt door tunnelvisie. Ook blindheid werd gemeld bij ernstige gevallen.

De meeste patiënten bij wie de defecten door perimetrie werden gevonden hadden eerder zelf geen symptomen waargenomen, zelfs niet wanneer tijdens perimetrie een ernstig defect werd vastgesteld. Het lijkt erop dat de VFD niet omkeerbaar zijn, ook niet na het staken van vigabatrine. Na stopzetting van de behandeling kan een verslechtering van de gezichtsvelddefecten niet uitgesloten worden.

Gegevens uit prevalentie-onderzoeken wijzen erop dat tot 1/3 van de patiënten die behandeld worden met vigabatrine VFD heeft. Mannen lopen mogelijk meer risico dan vrouwen. De frequenties die aangetoond werden in een open klinische studie worden voorgesteld in rubriek 5.1. Tijdens deze open klinische studie werd er een mogelijk verband waargenomen tussen het risico op gezichtsvelddefecten en de toename van de blootstelling aan vigabatrine, zowel in termen van dagdosis (van 1g tot meer dan 3g) als in termen van behandelingsduur (maximaal tijdens de drie eerste jaren).

Voordat met de behandeling met vigabatrine wordt gestart, dient elke patiënt naar een oogarts te worden verwezen voor gezichtsveldonderzoek.

Controle van het gezichtsvermogen door een oogarts met expertise in interpretatie van het gezichtsveld en het vermogen om gedilateerde indirecte oftalmoscopie van het netvlies uit te voeren, wordt aanbevolen. Omdat het testen van het gezichtsvermogen bij baby's moeilijk is, kan het zijn dat er geen verlies van het gezichtsvermogen wordt gedetecteerd totdat het ernstig is. Voor patiënten die vigabatrine krijgen, wordt een beoordeling van het gezichtsveld en/of een retinaonderzoek aanbevolen bij aanvang (niet later dan 4 weken na het starten met vigabatrine), om de 3 tot 6 maanden tijdens de behandeling, en ongeveer 3-6 maanden na het stopzetten van de behandeling. De diagnostische benadering moet worden geïndividualiseerd voor de patiënt en de klinische situatie.

Bij volwassenen en coöperatieve pediatrische patiënten wordt perimetrie aanbevolen, bij voorkeur door middel van geautomatiseerde drempelgezichtsveldtesten. Aanvullende testen kunnen ook elektrofysiologie (bijv. elektroretinografie [ERG]), retinale beeldvorming (bijv. optische coherentietomografie [OCT]) en/of andere methoden die geschikt zijn voor de patiënt omvatten. Bij patiënten die niet kunnen worden getest, kan de behandeling worden voortgezet naar klinisch oordeel, met de juiste begeleiding van de patiënt. Vanwege de variabiliteit moeten de resultaten van oftalmologisch onderzoek met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, en een herhaalde beoordeling wordt aanbevolen als de resultaten abnormaal of niet-interpreteerbaar zijn. Herhaalde beoordeling in de eerste paar weken van de behandeling wordt aanbevolen om vast te stellen of en in welke mate reproduceerbare resultaten kunnen worden verkregen, en om te helpen een geschikte continue monitoring voor de patiënt te selecteren.

De patiënt en/of zijn naaste familieleden dienen duidelijk geïnformeerd te worden over de frequentie en gevolgen van het mogelijk voorkomen van VFD tijdens een vigabatrine behandeling. Patiënten dienen elk nieuw visueel probleem te melden alsook symptomen die verband kunnen houden met gezichtsveldvernauwing. Indien symptomen optreden dient de patiënt te worden doorverwezen naar een oogarts.

Wanneer gezichtsveldvernauwing wordt geconstateerd tijdens controle, dient geleidelijk afbouwen van de behandeling met vigabatrine te worden overwogen. Mocht besloten worden door te gaan met de behandeling dan dient men te overwegen de patiënt vaker te controleren (perimetrie) om mogelijke progressie of defecten die het zicht bedreigen te onderzoeken.

Vigabatrine dient niet gebruikt te worden in combinatie met andere geneesmiddelen die toxisch zijn voor de retina.

Gezichtsscherpte
De prevalentie van verminderde gezichtsscherpte bij patiënten behandeld met vigabatrine is niet bekend.
Retina-aandoening, wazig zien, opticusatrofie of neuritis optica kunnen leiden tot een verminderde gezichtsscherpte (zie rubriek 4.8).
Gezichtsscherpte moet worden beoordeeld tijdens oftalmologische consultaties, vóór aanvang van de behandeling met vigabatrine en met intervallen van zes maanden tijdens de behandeling.

Neurologische en psychiatrische aandoeningen:
De uit preklinisch veiligheidsonderzoek verkregen gegevens wijzen erop dat het aanbeveling verdient om patiënten die met vigabatrine behandeld worden, goed te controleren op neurologische bijwerkingen; (zie rubriek 5.3).

In zeldzame gevallen zijn kort na het starten van de therapie met vigabatrine encefalopatische symptomen, zoals duidelijke sedatie, stupor en verwardheid gepaard gaand met een niet-specifieke vertraging van het electro-encefalogramritme, waargenomen. De risicofactoren voor het ontstaan van een dergelijke reactie zijn een hogere startdosis dan gebruikelijk, een stijging van de doses met grotere hoeveelheden dan geadviseerd, en nierfalen. Deze bijwerkingen bleken volledig omkeerbaar na reductie van de dosis of het staken van de vigabatrine behandeling (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

Er werden gevallen van afwijkingen op MRIs van de hersenen gerapporteerd, in het bijzonder bij jonge kinderen die behandeld werden voor infantiele spasmen met hoge dosissen vigabatrine. De klinische betekenis van deze bevindingen is momenteel onbekend.
Bovendien werden gevallen van intramyeline oedeem (*intramyelinic edema*, IME) gerapporteerd, meer bepaald bij jonge kinderen behandeld voor infantiele spasmen (zie rubrieken 4.8 en 5.3). Het werd vermeld dat IME omkeerbaar is bij stoppen van de medicatie, en daarom wordt het aanbevolen vigabatrine progressief af te bouwen wanneer IME wordt waargenomen.

Bewegingsstoornissen waaronder dystonie, dyskinesie en hypertonie, werden gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden voor infantiele spasmen. De baten/risico verhouding van vigabatrine moet individueel bij de patiënt geëvalueerd worden. Als er nieuwe bewegingsstoornissen optreden tijdens de behandeling met vigabatrine, moet men overwegen om de dosis te verlagen of de behandeling geleidelijk stop te zetten.

Zoals bij andere anti-epileptische geneesmiddelen het geval is, zijn er patiënten waarbij het aantal convulsies toeneemt of waarbij een nieuw soort convulsie optreedt tijdens het gebruik van vigabatrine (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen). Dit kan het gevolg zijn van overdosering, een afname van plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende anti-epileptica, of het is een paradoxaal effect.

Zoals bij andere anti-epileptische geneesmiddelen het geval is, kan abrupte beëindiging van de behandeling leiden tot rebound-insulten. Wanneer de vigabatrine behandeling dient te worden stopgezet wordt geadviseerd dit te doen door middel van het langzaam afbouwen van de dosis binnen een tijdsbestek van 2 tot 4 weken.

Men dient terughoudend te zijn met het gebruik van vigabatrine in patiënten met een geschiedenis van psychose, depressie of gedragsproblemen. Psychiatrische problemen (opwinding, depressie, abnormale gedachten, paranoïde reacties) zijn gemeld tijdens het gebruik van vigabatrine. Dit kwam zowel voor bij patiënten met als zonder psychiatrische voorgeschiedenis en de symptomen waren meestal omkeerbaar wanneer de vigabatrine doses werden verminderd of geleidelijk afgebouwd.

Suïcidale gedachten en gedrag:
Suïcidale gedachten en gedrag werden gerapporteerd bij patiënten behandeld met anti-epileptische geneesmiddelen in verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde klinische studies van anti-epileptische geneesmiddelen versus placebo heeft eveneens een kleine verhoging van het risico op suïcidale gedachten en gedrag aangetoond. Het mechanisme van dit effect is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico met vigabatrine niet uit.
Daarom moeten patiënten met verschijnselen van suïcidale gedachten en gedrag opgevolgd worden en moet een aangepaste behandeling in overweging genomen worden. Aan patiënten (en hun zorgverleners) moet worden aangeraden om onmiddellijk een arts te raadplegen bij het optreden van verschijnselen van suïcidale gedachten of gedrag.

Ouderen en patiënten met nierfunctiestoornissen:
Vigabatrine wordt door de nier geëlimineerd. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik door patiënten met een creatinineklaring van minder dan 60 ml/min en ouderen. Deze patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op bijwerkingen, zoals sufheid en verwardheid (zie rubriek 4.2).

Interacties om rekening mee te houden
Het gelijktijdig gebruik van vigabatrine en clonazepam kan het sedatief effect versterken (zie sectie 4.5). De noodzaak voor gelijktijdig gebruik moet zorgvuldig beoordeeld worden.

Sabril filmomhulde tablettten bevat natrium. Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vigabatrine wordt niet gemetaboliseerd, niet aan eiwit gebonden en geeft geen inductie van metaboliserende cytochroom P450 leverenzymen. Daarom lijken interacties met andere geneesmiddelen onwaarschijnlijk. De plasmaconcentratie van fenytoïne kan echter geleidelijk afnemen met 16-33%, zoals tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken is gebleken. Momenteel is nog niet duidelijk welke betekenis aan deze interactie gehecht dient te worden, maar in de meeste gevallen heeft het waarschijnlijk geen therapeutische betekenis.

Tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken zijn plasmaconcentraties van carbamazepine, fenobarbital en natriumvalproaat gemeten; er zijn geen klinisch significante interacties tussen deze stoffen en vigabatrine waargenomen.

Het gebruik van vigabatrine kan leiden tot reductie van gemeten plasma activiteit van alanine aminotransferase (ALT) en, in mindere mate, aspartaat aminotransferase (AST). De mate van ALT reductie kan variëren tussen de 30 en 100%. Daarom zijn levertesten minder betrouwbaar bij patiënten die vigabatrine gebruiken (zie rubriek 4.8.).

Vigabatrine kan de hoeveelheid aminozuren in de urine verhogen. Dit kan leiden tot een vals positieve uitslag bij testen op bepaalde zeldzame stoornissen van het metabolisme (bijvoorbeeld alfa amino-adipische acidurie).

Het gelijktijdig gebruik van vigabatrine en clonazepam kan het sedatief effect versterken (zie sectie 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Risico's verbonden aan epilepsie en aan anti-epileptische geneesmiddelen in het algemeen
De prevalentie van misvormingen is twee tot drie maal hoger bij kinderen die geboren worden uit moeders die behandeld worden met anti-epileptische geneesmiddelen. De afwijkingen die het meest frequent gerapporteerd werden, zijn gespleten lip, cardiovasculaire misvormingen en defecten van de neurale buis. Polytherapie kan gepaard gaan met een hoger risico op congenitale misvormingen dan monotherapie; het is daarom belangrijk monotherapie toe te passen wanneer mogelijk.

Elke vrouw die zwanger kan worden of op vruchtbare leeftijd is, moet raadgevingen van een specialist krijgen. De noodzaak van een anti-epileptische behandeling moet opnieuw geëvalueerd worden als er een zwangerschap wordt overwogen.

Wanneer een patiënte zwanger wordt, mag de anti-epileptische therapie niet plots gestopt worden aangezien verergering van de ziekte van de moeder schadelijk kan zijn voor de moeder en de foetus.

Risico verbonden aan vigabatrine
Op basis van gegevens over aan vigabatrine blootgestelde zwangerschappen, die beschikbaar waren op basis van spontane rapporten, werden er abnormale uitkomsten (congenitale afwijkingen of spontane abortus) gerapporteerd bij de nakomelingen van moeders die vigabatrine innamen. Omwille van de beperkte gegevens en de gelijktijdige toediening van andere anti-epileptica, kan er geen definitieve conclusie getrokken worden over een eventuele verhoging van het risico op malformaties met vigabatrine toegediend tijdens de zwangerschap.

Dierstudies toonden een reproductieve toxiciteit aan (zie rubriek 5.3.).

Sabril moet niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij de klinische toestand van de vrouw een behandeling met vigabatrine vereist.

Er is een beperkte hoeveelheid informatie beschikbaar over de prevalentie van gezichtsvelddefecten bij kinderen die *in utero* met vigabatrine in aanraking zijn gekomen.

Borstvoeding
Vigabatrine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er is onvoldoende informatie over de effecten van vigabatrine bij neonaten/kinderen. Er moet beslist worden de borstvoeding te staken of de Sabril therapie te stoppen/niet te starten met in acht name van het voordeel van borst-voeding voor het kind en het voordeel van de therapie voor de vrouw.

Vruchtbaarheid
Vruchtbaarheidsstudies in ratten hebben geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

In het algemeen mogen patiënten met ongecontroleerde epilepsie niet rijden of mogelijk gevaarlijke machines bedienen. Tijdens klinische onderzoeken met Sabril werd slaperigheid als bijwerking gemeld; daarom dienen patiënten hiervoor gewaarschuwd te worden aan het begin van de behandeling.
Gezichtsvelddefecten die de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen in belangrijke mate kunnen beïnvloeden zijn frequent gerapporteerd bij het gebruik van Sabril**.** De patiënten dienen gecontroleerd te worden op de aanwezigheid van gezichtsvelddefecten (zie ook rubriek 4.4.). Patiënten die rijden, met machines werken of een gevaarlijke taak uitvoeren dienen extra op te letten.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Bij met vigabatrine behandelde patiënten zijn gezichtsvelddefecten, variërend van licht tot ernstig, frequent gerapporteerd. Bij ernstige gevallen kunnen de betrokkenen in het dagelijks functioneren belemmerd worden. De defecten treden meestal op na enkele maanden tot jaren na de start van de vigabatrine behandeling. Gegevens uit prevalentie-onderzoeken wijzen erop dat tot 1/3 van de patiënten die behandeld worden met vigabatrine, gezichtsvelddefecten krijgt (zie ook rubriek 4.4).

Tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken kreeg ongeveer 50% van de patiënten bijwerkingen tijdens behandeling met vigabatrine. Meestal ging het bij volwassenen om bijwerkingen die betrekking hadden op het centraal zenuwstelsel, zoals sufheid, slaperigheid, moeheid en concentratieproblemen. Bij kinderen komen excitatieverschijnselen en opwinding het vaakst voor. Meestal komen deze bijwerkingen vaker voor in het begin van de behandeling en nemen ze gaandeweg af.

Zoals bij andere anti-epileptica ook het geval is, kan er tijdens het gebruik van vigabatrine bij sommige patiënten een toename in het aantal convulsies, waaronder ook status epilepticus, optreden. Met name patiënten die lijden aan myoclonische insulten zijn hier gevoelig voor. In zeldzame gevallen kan een myoclonus opnieuw optreden of een bestaande myoclonus verergeren.

Tabel met bijwerkingen
De bijwerkingen werden hieronder geklasseerd in functie van hun frequentie volgens de conventie:

(zeer vaak: ≥ 1/10; vaak: ≥ 1/100 tot < 1/10; soms: ≥ 1/1.000 tot < 1/100; zelden: ≥ 1/10.000 tot < 1/1.000; zeer zelden: < 1/10.000, niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

	Zeer vaak	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend**
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		anaemia				
*Psychische stoornissen**		agitatie, agressie, zenuwachtigheid, depressie, paranoïde reactie, insomnia	hypomanie, manie, psychotische stoornis	Zelfmoord-poging	hallucinatie	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Somno-lentie	spraakstoornis, hoofdpijn, duizeligheid, paresthesieën, aandachtstoor-nissen en geheugenver-lies, mentale stoornissen (stoornissen in de gedachten-vorming), bevingen	Abnormale coordinatie (ataxie)	Encefalo-pathie**	optische neuritis	Er werden gevallen van afwijkingen op cerebrale MRI gerappor-teerd (Zie rubriek 4.4). Bewegings-stoornissen waaronder dystonie, dyskinesie en hypertonie werden gerappor-teerd, alleen of in associatie met afwijkingen op MRI (zie rubriek 4.4)
Oog-aandoeningen	Gezichtsveld-defecten	wazig zicht, diplopie, nystagmus		retina-afwijkingen (voorname-lijk perifeer)	opticus-atrofie	Verminder-de gezichts-scherpte
Maagdarmstelsel-aandoeningen		nausea, braken, abdominale pijn				
Lever- en gal-aandoeningen					hepatitis	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		alopecie	huiduitslag	Angio-edema, urticaria		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Gewrichtspijn					

Algemene aandoeningen en toedienings-plaats-stoornissen	Ver-moeid-heid	oedeem, prikkelbaar-heid				
*Onderzoeken***		Gewichts-toename				

* Er zijn psychiatrische stoornissen gemeld tijdens behandeling met vigabatrine. Dit gebeurde zowel bij patiënten met als zonder psychiatrische voorgeschiedenis. Het ging meestal om symptomen die omkeerbaar bleken wanneer de vigabatrine doses werden verlaagd of langzaam afgebouwd (zie ook rubriek 4.4). Depressie was een veel voorkomende reactie in klinische onderzoeken maar het bleek zelden nodig de vigabatrine therapie om deze reden te beëindigen.

** Kort na het starten van de behandeling met vigabatrine zijn in zeldzame gevallen encefalopatische symptomen, zoals duidelijke sedatie, stupor en verwardheid gepaard gaand met een niet-specifieke vertraging van het electro-encefalogramritme, waargenomen. Deze bijwerkingen bleken volledig omkeerbaar na reductie van de dosis of het staken van de vigabatrine therapie (zie rubriek 4.4).

*** De laboratoriumresultaten tonen aan dat vigabatrine geen niertoxiciteit veroorzaakt. Er werden dalingen van ALT en AST, die beschouwd werden als het gevolg van de inhibitie van deze aminotransferasen door vigabatrine, waargenomen.

Pediatrische patiënten

Psychische stoornissen
Zeer vaak: opwinding, agitatie

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten: www.fagg.be – Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen:
Er zijn gevallen van overdosering van vigabatrine gerapporteerd. Hierbij lagen de doses meestal tussen de 7,5 en 30 g; echter, ook doses tot 90 g zijn gemeld. In bijna de helft van de gevallen was sprake van inname van verschillende geneesmiddelen tegelijkertijd. De meest algemene symptomen bij overdosering waren slaperigheid of coma; andere, minder vaak gerapporteerde symptomen waren duizeligheid, hoofdpijn, psychose, respiratoire depressie of apneu, bradycardie, hypotensie, opwinding, prikkelbaarheid, verwardheid, abnormaal gedrag en spraakstoornissen. Geen van de overdoses had de dood tot gevolg.

Behandeling:
Er is geen specifiek antidotum bekend. De gebruikelijke ondersteunende methodes dienen te worden aangewend. Maatregelen om een niet-geabsorbeerd geneesmiddel te verwijderen dienen te worden overwogen. In een *in vitro* onderzoek is gebleken dat actieve kool in geval van vigabatrine geen adsorptie van betekenis geeft. Het effect van hemodialyse bij de behandeling van een overdosis vigabatrine is onbekend. In enkele gevallen is gemeld dat hemodialyse de vigabatrine plasmaconcentraties met 40 tot 60% reduceerde bij patiënten lijdend aan nierfalen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Anti-epileptica, ATC code: N03AG04

Werkingsmechanisme

Vigabatrine is een anti-epileptisch geneesmiddel met een bekend werkingsmechanisme. Behandeling met vigabatrine leidt tot verhoging van de spiegels van GABA (gamma aminoboterzuur), de belangrijkste inhibitoire neurotransmitter in de hersenen. Vigabatrine is specifiek ontworpen om GABA-transaminase – het enzym dat verantwoordelijk is voor de afbraak van GABA - selectief en onomkeerbaar te remmen.

Klinsiche werkzaamheid en veiligheid
Uit gecontroleerde en lange-termijn klinische onderzoeken is gebleken dat vigabatrine een effectief anti-epilepticum is als onderdeel van een combinatietherapie bij patiënten met moeilijk behandelbare epilepsie die onvoldoende reageert op conventionele therapie. Vooral bij patiënten met partiële aanvallen is vigabatrine effectief.

In een open, multicentrische, vergelijkende Fase IV studie met parallelle groepen werd de epidemiologie van gezichtsvelddefecten (VFD) bestudeerd bij patiënten met resistente partiële epilepsie. In deze studie werden 734 patiënten van minstens 8 jaar ingesloten die sinds minstens 1 jaar aan partiële epilepsie leden.
De patiënten werden verdeeld in 3 behandelingsgroepen : patiënten die momenteel behandeld werden met vigabatrine (groep I), patiënten die vroeger blootgesteld waren aan vigabatrine (groep II) en patiënten die nooit blootgesteld waren aan vigabatrine (groep III).

De volgende tabel toont de belangrijkste resultaten bij inclusie en bij de eerste en de laatste evaluatie in de populatie van evalueerbare patiënten (n=524).

	Kinderen (van 8 tot 12 jaar)			Volwassenen (ouder dan 12 jaar)		
	Groep I[1]	Groep II[2]	Groep III	Groep I[3]	Groep II[4]	Groep III
	N = 38	N = 47	N = 41	N = 150	N = 151	N = 97
VFD van niet geïdentificeerde etiologie *Waargenomen bij inclusie* *Waargenomen bij de eerste evaluatie* *Waargenomen bij de laatste evaluatie*	 1 (4.4%) 4 (10.5%) 10 (26.3%)	 3 (8.8%) 6 (12.8%) 7 (14.9%)	 2 (7.1%) 2 (4.9%) 3 (7.3%)	 31 (34.1%) 59 (39.3%) 70 (46.7%)	 20 (19.2%) 39 (25.8%) 47 (31.1%)	 1 (1.4%) 4 (4.1%) 5 (5.2%)

[1] Mediane duur van de behandeling : 44.4 maanden, gemiddelde dagdosis 1.48 g
[2] Mediane duur van de behandeling : 20.6 maanden, gemiddelde dagdosis 1.39 g
[3] Mediane duur van de behandeling : 48.8 maanden, gemiddelde dagdosis 2.10 g
[4] Mediane duur van de behandeling : 23.0 maanden, gemiddelde dagdosis 2.18 g

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Vigabatrine is een wateroplosbare stof die snel en volledig uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd wordt. De absorptie van vigabatrine wordt niet beïnvloed door voedselinname. De tijd nodig om een maximale plasmaconcentratie te bekomen (t_{max}) is ongeveer 1 uur.

Distributie
Vigabatrine wordt over het hele lichaam verdeeld; het schijnbaar verdelingsvolume is iets groter dan het totale lichaamswater. De concentraties in plasma en cerebrospinale vloeistof zijn lineair gerelateerd aan de doses in het aanbevolen doseringsgebied.

Biotransformatie
Vigabatrine wordt niet significant gemetaboliseerd. Er werden geen metabolieten in het plasma geïdentificeerd.

Eliminatie
Vigabatrine wordt geëlimineerd door renale excretie met een terminale halfwaardetijd van 5 - 8 uur. De orale klaring (Cl/F) van vigabatrine is ongevver 7L/h (i.e. 0.10 L/h/kg). Ongeveer 70% van een éénmalig toegediende dosis werd onveranderd binnen de 24 uur in de urine teruggevonden

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)
Er is geen direct verband tussen plasmaconcentratie en werkzaamheid. De werkingsduur van het geneesmiddel is afhankelijk van de snelheid van de GABA transaminase resynthese.

Pediatrische patiënten
De farmacokinetische eigenschappen van vigabatrine werden onderzocht in groepen van 6 neonaten (15-26 dagen oud), 6 kleine kinderen (5-22 maanden oud), 6 kinderen (4.6-14.2 jaar oud) met refractaire epilepsie. Na toediening van een enkelvoudige dosis van een orale oplossing vigabatrine van 37-50 mg/kg, was de t_{max} ongeveer 2.5 uur bij de neonaten en de kleine kinderen en 1 uur bij de kinderen. De gemiddelde terminale halfwaardetijd van vigabatrine was ongeveer 7.5 uur bij neonaten, 5.7 uur bij de kleine kinderen en 5.5 uur bij de kinderen. De gemiddelde Cl/F van de actieve S-enantiomeer van vigabatrine in kleine kinderen en kinderen was respectievelijk 0.591 L/h/kg en 0.446 L/h/kg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Veiligheidsonderzoek uitgevoerd bij rat, muis, hond en aap, toont aan dat vigabatrine geen ernstige bijwerkingen op de lever, nier, long, hart en maagdarmkanaal heeft.

In de witte stof in de hersenen van rat, muis en hond trad microvacuolisatie op bij doses van 30 - 50 mg/kg/dag. In de aap waren deze laesies minimaal of onduidelijk. De oorzaak is loslaten van de buitenste laag van de myelineschede; een kenmerk van intramyelinisch oedeem. Bij zowel rat als hond bleek het intramyelinisch oedeem omkeerbaar zodra de vigabatrine behandeling werd stopgezet. zelfs bij voortzetting van de behandeling trad histologische regressie op. In knaagdieren werden echter kleine, blijvende veranderingen geconstateerd, zoals gezwollen axonen (eosinofiele spheren) en gemineraliseerde microlichamen.
De resultaten van een electrofysiologisch onderzoek bij de hond geven aan dat intramyelinisch oedeem te maken heeft met een latentietoename van de somatosensorische uitgelokte potentiaal; dit is omkeerbaar bij staken van het geneesmiddel.

Retinatoxiciteit toegeschreven aan het gebruik van vigabatrine is alleen waargenomen in albinoratten, niet in ratten met pigment, honden of apen. De retinale veranderingen van de albinoratten werden geduid als focale of multifocale defecten van de buitenste nucleaire laag waardoor een verschuiving van nuclei optrad naar het gebied met de staafjes en kegeltjes. De overige lagen van de retina bleven intact. Deze laesies werden waargenomen in 80 - 100% van de dieren bij een orale dosis van 300 mg/kg/dag. De histologische aard van deze laesies vertoont overeenkomst met laesies in albinoratten ontstaan na excessieve blootstelling aan zonlicht. De retinale veranderingen kunnen echter ook een direct effect zijn van het geneesmiddel.

Dierexperimenten hebben aangetoond dat vigabatrine geen negatieve invloed heeft op de vruchtbaarheid of ontwikkeling van het jong. Er werd geen teratogeniteit geconstateerd wanneer ratten doses tot 150 mg/kg (drie maal de dosis voor de mens) of konijnen doses tot 100 mg/kg kregen toegediend. In konijnen werd echter wel een frequentietoename van open gehemeltes gezien bij doses van 150 - 200 mg/kg.

Onderzoeken met vigabatrine toonden geen mutagene of carcinogene effecten aan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:
Natriumzetmeelglycolaat (type A), microkristallijne cellulose (E460), magnesiumstearaat, povidone K 30 (E1201).

Omhulling van de tablet:
Hypromellose 15 mPa.s (E464), titaandioxide (E171), macrogol 8000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere, transparante PVC/aluminium blisterverpakking van 10 filmomhulde tabletten.
Opaak blauwe PVC/aluminium blisterverpakking van 10 filmomhulde tabletten.

Doos van 30, 50, 60, 100 of 200 tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Tel: 02/710.54.00

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN

BE155337

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

A. Datum van verlening van de eerste vergunning: 27.09.1991
B. Datum van de laatste hernieuwing van de vergunning: 19.06.2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 08/2025