1. LEGEMIDLETS NAVN

Sabrilex 500 mg, granulat til mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dosepose inneholder: Vigabatrin 500 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Granulat til mikstur, oppløsning.
Hvitt til off-white granulat med pulverutseende.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling i kombinasjon med andre antiepileptika av pasienter med resistent partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering, når alle andre hensiktsmessige medikamentkombinasjoner har vist seg å være inadekvate eller ikke blir tolerert. Monoterapi ved behandling av infantile spasmer (West syndrom).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Sabrilex skal institueres av spesialist i epilepsi, neurologi eller pediatri. Oppfølging bør skje under oppsyn av en spesialist i epilepsi, neurologi eller pediatri.

Dosering

Sabrilex er beregnet til oral administrering én eller to ganger daglig og kan tas før eller etter måltid. Dosepulveret kan blandes med drikke (f.eks. vann, fruktjuice eller melk) umiddelbart før oral administrering.

Hvis kontroll av epilepsien ikke er klinisk signifikant forbedret etter en adekvat prøveperiode, bør behandling med vigabatrin avsluttes. Vigabatrin bør da seponeres gradvis under streng medisinsk kontroll. En klinisk meningsfull forbedring observeres vanligvis innen 2 til 4 uker hos pasienter med infantile spasmer, og innen 12 uker hos pasienter med refraktære komplekse partielle anfall.

Voksne

Maksimal effekt oppnås vanligvis i området 2-3 g/dag. En startdose på 1 g daglig bør legges til pasientens eksisterende antiepileptika-behandling. Den daglige dosen bør deretter titreres med en økning på 0,5 g i ukentlige intervaller, avhengig av klinisk respons og toleranse. Høyeste anbefalte dose er 3 g/dag.

Det finnes ingen direkte sammenheng mellom plasmakonsentrasjon og effekt. Varigheten av legemidlets effekt avhenger mest trolig av gjendannelsen av GABA transaminase enn av legemiddelkonsentrasjonen i plasma (se også pkt. 5.1 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Resistent partiell epilepsi
Anbefalt startdose til nyfødte, barn og ungdom er 40 mg/kg/dag. Anbefalte vedlikeholdsdoser avhengig av kroppsvekt, er:

Kroppsvekt:	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

Maksimalt anbefalt dose i hver av kategoriene bør ikke overskrides.

Monoterapi ved infantile spasmer (West syndrom)
Anbefalt startdose er 50 mg/kg/dag. Dosen kan titreres over en periode på 1 uke om nødvendig. Doser opp til 150 mg/kg/dag er brukt med god toleranse.

Eldre personer og pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Vigabatrin elimineres via nyrene og det bør derfor utvises forsiktighet ved administrering til eldre personer og særlig til pasienter med lavere kreatininclearance enn 60 ml/minutt. Justering av dose eller doseringsfrekvensen bør vurderes. Slike pasienter kan ha respons på en lavere vedlikeholdsdose. Pasientene bør overvåkes nøye for bivirkninger som sedasjon eller forvirring (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sabrilex bør ikke initieres som monoterapi, unntatt ved behandling av infantile spasmer.

Synsfeltinnskrenkning (VFD) er rapportert med høy prevalens hos pasienter som behandles med vigabatrin (ca. 1/3 av pasientene). Frekvensene som ble funnet i en åpen klinisk studie er presentert i pkt. 5.1. Dette starter vanligvis etter måneder til år med vigabatrinbehandling. Graden av synsfeltinnskrenkning kan være alvorlig. De fleste av pasientene med perimetri-bekreftet defekter har vært symptomfrie. Derfor kan denne bivirkningen kun detekteres med sikkerhet ved jevnlige perimetriske målinger som vanligvis bare er mulig hos pasienter med en utviklingsalder på mer enn 9 år. For spedbarn, barn og de som ikke er i stand til å gjennomføre perimetri, kan det vurderes elektroretinografi (ERG), optisk koherenstomografi (OCT) og/eller andre metoder tilpasset pasienten.

Pasienter bør gjennomgå systematisk screeningundersøkelse ved oppstart av vigabatrinbehandling og deretter med jevne mellomrom for å oppdage synsfeltinnskrenkninger og redusert synsskarphet.

Synsundersøkelse er anbefalt ved baseline (ikke senere enn 4 uker etter oppstart med vigabatrin), hver 3. til 6. måned under behandling, og ca. 3 til 6 måneder etter avsluttet behandling.

Tilgjengelige data tyder på at synsfeltinnskrenkninger er irreversible også etter at vigabatrinbehandlingen er avsluttet. Det kan ikke utelukkes en forverret synsfeltinnskrenkning etter avsluttet behandling.

Derfor bør vigabatrin kun brukes etter nøye utredning av balansen mellom fordelene og riskoene sammenlignet med alternativene.

På grunn av risiko for synstap bør en gradvis nedtrapping startes umiddelbart hvis ingen meningsfull forbedring observeres etter et tilstrekkelig behandlingsforsøk. Pasientens respons på og

fortsatte behov for vigabatrin bør revurderes jevnlig.

Vigabatrin anbefales ikke til pasienter med tidligere klinisk signifikante synsfeltinnskrenkninger.

Synsfeltinnskrenkninger (VFD)

Basert på tilgjengelige data er det vanligste mønsteret en konsentrisk konstriksjon av synsfeltet på begge øynene, noe som vanligvis er mer uttalt ved nesen enn ved tinningene. I det sentrale synsfeltet (innen 30^{o} eksentrisitet), sees ofte en annulær nasal defekt. Synsfeltsinnskrenkninger rapportert hos pasienter som står på vigabatrin varierer fra milde til alvorlige. Alvorlige tilfeller kan være karakterisert av tunnelsyn. Blindhet har også blitt rapportert i alvorlige tilfeller.

De fleste pasienter med perimetri-bekreftede defekter hadde ikke tidligere spontant merket seg symptomer, selv ikke i tilfeller hvor alvorlige defekter ble observert ved perimetri. Tilgjengelige bevis tyder på at synsfeltinnskrenkningen er irreversibel, også etter at vigabatrinbehandlingen opphører. Det kan ikke utelukkes en forverret synsfeltinnskrenkning etter avsluttet behandling.

Poolede data fra prevalensundersøkelser tyder på at så mange som 1/3 av pasientene som får vigabatrin, har synsfeltinnskrenkninger. Risikoen kan være større for menn enn for kvinner. Frekvensene som ble funnet i en åpen klinisk studie er presentert i pkt. 5.1. I denne studien er det vist en mulig assosiasjon mellom risikoen for synsfeltinnskrenkninger og graden av vigabatrineksponering, både for daglig dose (fra 1 gram til over 3 gram) og for varigheten av behandlingen.

Alle pasienter bør gjennomgå oftalmologisk kontroll med synsfeltundersøkelse før behandling med vigabatrin starter.

Overvåking av syn av en øyespesialist med ekspertise i tolkning av synsfelt og evne til å utføre dilatert indirekte oftalmoskopi av netthinnen anbefales. Fordi synstesting hos spedbarn er vanskelig, kan synstap forbli uoppdaget til det er alvorlig. For pasienter som får vigabatrin, anbefales synsfeltundersøkelse og/eller RNFL-vurdering med OCT ved baseline (senest 4 uker etter oppstart av vigabatrin), hver 3. til 6. måned under behandling, og omtrent 3-6 måneder etter avsluttet behandling. Den diagnostiske tilnærmingen bør individualiseres for pasienten og den kliniske situasjonen.

Hos voksne og samarbeidsvillige pediatriske pasienter anbefales perimetri, fortrinnsvis ved automatisert perimetri. Ytterligere testing kan også omfatte elektrofysiologi (f.eks. elektroretinografi [ERG]), avbildning av netthinnen (f.eks. optisk koherenstomografi [OCT]) og/eller andre metoder som er egnet for pasienten. Hos pasienter som ikke kan testes, kan behandlingen fortsette i henhold til klinisk vurdering, med passende pasientrådgivning. På grunn av variabilitet må resultater fra oftalmologisk overvåking tolkes med forsiktighet, og gjentatt vurdering anbefales hvis resultatene er unormale eller ikke kan tolkes. Gjentatt vurdering i de første ukene av behandlingen anbefales for å fastslå om, og i hvilken grad, reproduserbare resultater kan oppnås, og for å veilede valg av hensiktsmessig regelmessig overvåking for pasienten.

Pasienten og/eller pleieren må gi en nøye beskrivelse av frekvensen og implikasjonene av synsfeltinnskrenkning som utvikles i løpet vigabatrinbehandlingen. Pasienter bør instrueres i å rapportere nye synsforstyrrelser og symptomer som kan assosieres med synsfeltkonstriksjon. Dersom synsfeltsymptomer utvikles, skal pasienten henvises til en øyelege.

Hvis en synsfeltkonstriksjon observeres under oppfølging, bør man vurdere en gradvis seponering av vigabatrin. Hvis det besluttes at behandlingen skal fortsette, bør en tettere oppfølging (perimetri) iverksettes for å oppdage progresjon eller defekter som truer synet.

Vigabatrin skal ikke brukes samtidig med andre retinotoksiske legemidler.

Synsskarphet

Forekomsten av redusert synsskarphet hos pasienter behandlet med vigabatrin er ikke kjent. Netthinnelidelse, tåkesyn, optisk atrofi eller optisk nevritt kan føre til nedsatt synsskarphet (se pkt. 4.8). Synsskarpheten bør vurderes i en synsundersøkelse før oppstart av vigabatrin og hver 6. måned under behandling.

Neurologiske og psykiatriske tilstander

På grunnlag av resultatene fra sikkerhetsstudier på dyr (se pkt. 5.3), anbefales det at pasienter behandlet med vigabatrin blir nøye fulgt opp med henblikk på bivirkninger på neurologiske funksjoner.

Sjeldne rapporter på encefalopatiske symptomer, som utpreget sedasjon, sløvhet og konfusjon i sammenheng med uspesifikk "slow-wave" aktivitet på elektroencefalogrammet, er beskrevet rett etter initiering av vigabatrinbehandlingen. Risikofaktorer for utvikling av disse reaksjonene inkluderer høyere startdose enn anbefalt, raskere og større doseøkning enn anbefalt samt nyresvikt. Disse bivirkningene har vist seg å være reversible ved seponering eller avbryting av vigabatrinbehandlingen (se pkt. 4.8).

I likhet med andre antiepileptika kan enkelte pasienter oppleve økning i anfallsfrekvens eller at nye anfallstyper utvikles med vigabatrin (se pkt. 4.8). Disse tilstandene kan også være en konsekvens av overdosering, reduksjon i plasmakonsentrasjon av annen samtidig antiepileptisk behandling, eller er en paradoksal effekt.

Tilfeller av unormale funn ved MRI-undersøkelse av hjernen er rapportert, spesielt hos unge spedbarn behandlet for infantile spasmer med høye doser vigabatrin. Den kliniske signifikansen av disse funnene er på det nåværende tidspunkt ikke kjent. I tillegg er tilfeller av intramyelinisk ødem (IME) blitt rapportert, spesielt hos spedbarn behandlet for infantile spasmer (se pkt 4.8 og 5.3). IME har blitt rapportert å være reversibel etter seponering av legemidlet, og det er derfor anbefalt å seponere vigabatrin gradvis når IME observeres.

Bevegelsesforstyrrelser inkludert dystoni, dyskinesi og hypertoni er rapportert hos pasienter behandlet for infantile spasmer. Nytte/risiko av vigabatrin bør vurderes individuelt for hver pasient. Hvis nye bevegelsesforstyrrelser oppstår under behandling med vigabatrin, bør det vurderes dosereduksjon eller gradvis seponering av behandlingen.

I likhet med andre antiepileptika kan plutselig avbryting av behandlingen føre til tilbakevendende anfall. Dersom pasienten skal avbryte behandlingen med vigabatrin, anbefales en gradvis seponering over en periode på 2 til 4 uker.

Vigabatrin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere psykose, depresjon eller adferdsforstyrrelser. Psykiske tilfeller (f.eks. agitasjon, depresjon, tankeforstyrrelser og paranoide reaksjoner) er rapportert i løpet av vigabatrinbehandling. Disse tilfellene oppsto hos pasienter med og uten kjente psykiske lidelser og var vanligvis reversible ved reduksjon eller gradvis seponering av vigabatrindosen.

Selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd

Selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd er rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptiske legemidler for flere indikasjoner. En meta-analyse av randomiserte placebokontrollerte studier med antiepileptika har vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med vigabatrin.
Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd oppstår.

Eldre personer og pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Vigabatrin elimineres via nyrene, og det må derfor utvises forsiktighet ved administrering til eldre personer og til pasienter med lavere kreatinin clearance enn 60 ml/min. Disse pasientene bør observeres nøye med hensyn på bivirkninger så som sedasjon og forvirring (se pkt. 4.2).

Samtidig bruk av vigabatrin og klonazepam kan forverre den beroligende effekten. Behov for samtidig bruk bør vurderes nøye.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ettersom vigabatrin verken metaboliseres, bindes til plasmaproteiner, eller induserer hepatisk cytokrom P450 enzymer, er interaksjoner med andre legemidler lite sannsynlig. Under kontrollerte kliniske studier er det imidlertid observert en gradvis reduksjon i plasmakonsentrasjon av fenytoin på 16-33 %. Mekanismen for denne interaksjonen er per i dag ikke klarlagt. Imidlertid har den i de fleste tilfellene ingen klinisk betydning.

Plasmakonsentrasjonen av karbamazepin, fenobarbital og natriumvalproat er også overvåket i kontrollerte kliniske studier uten at det er identifisert klinisk signifikante interaksjoner.

Vigabatrin kan redusere serumaktiviteten av alaninaminotransferase (ALAT), og i mindre grad, aspartataminotransferase (ASAT). Suppresjonen av ALAT er rapportert å variere mellom 30 % og 100 %. Leverprøver kan derfor være kvantitativt upålitelige for pasienter som tar vigabatrin (se pkt. 4.8).

Vigabatrin kan øke mengden av aminosyrer i urinen, noe som kan føre til falsk positiv test for visse sjeldne genetiske metabolske forstyrrelser (f.eks. alfa-aminoadipin-aciduri).

Samtidig bruk av vigabatrin og klonazepam kan forverre den beroligende effekten. Behov for samtidig bruk bør vurderes nøye.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko relatert til epilepsi og antiepileptika generelt
Hos barn født av mødre som behandles med antiepileptika er prevalensen av misdannelser to til tre ganger høyere enn for den generelle populasjonen. Mest vanlig er leppespalte, kardiovaskulære misdannelser og nevralrørsdefekter. Polyterapi kan være assosiert med en høyere risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, det er derfor viktig at monoterapi tilstrebes når det er mulig.

Spesialistveiledningbør tilbys alle pasienter som kan bli gravide eller som er i fertil alder. Behovet for anti-epileptisk behandling må re-evalueres når en pasient planlegger å bli gravid.

Hvis en pasient blir gravid, bør ikke effektiv antiepileptisk behandling avsluttes brått siden forverring av sykdommen kan være skadelig for både moren og fosteret.

Risiko relatert til vigabatrin
Tilgjengelige spontanrapporter fra gravide eksponert for vigabatrin har vist abnormaliteter (medfødte avvik eller spontanabort) hos barn født av mødre som tar vigabatrin. På bakgrunn av begrensede data og samtidig behandling med andre antiepileptika, kan ingen klar konklusjon trekkes med hensyn til om vigabatrin gir en økt risiko for misdannelser hvis det tas under graviditet.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Sabrilex skal ikke brukes under graviditet med mindre kvinnens tilstand krever behandling med vigabatrin.

Det finnes kun begrensede data på mulig forekomst av synsfeltinnskrenkning hos barn som har blitt eksponert for vigabatrin *in utero*.

Amming

Vigabatrin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av vigabatrin på nyfødte/spedbarn. Det må avgjøres om man skal avslutte amming eller avbryte/avslutte behandling med Sabrilex, ved at fordelen av amming for barnet veies mot fordelen av behandling for moren.

Fertilitet

Fertilitetsstudier i rotter har ikke vist effekt på fertilitet hos hanndyr eller hunndyr (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Som en generell regel får ikke pasienter med ukontrollert epilepsi kjøre bil eller håndtere potensielt farlige maskiner. Med tanke på at døsighet har blitt observert i kliniske studier med Sabrilex, skal pasienter advares mot denne risikoen før behandlingen starter.

Synsfeltinnskrenkning som signifikant kan påvirke evnen til å kjøre og bruke maskiner, har blitt rapportert hyppig i forbindelse ved bruk av Sabrilex. Pasienter skal utredes med hensyn på synsfeltinnskrenkning (se også pkt. 4.4). Særlig forsiktighet bør utvises når pasientene kjører, håndterer maskiner eller utfører andre risikofylte oppgaver.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Synsfeltinnskrenkninger varierende fra milde til alvorlige har blitt rapportert hyppig hos pasienter som får vigabatrin. Alvorlige tilfeller kan være invalidiserende. Disse kommer vanligvis etter måneder til år med vigabatrinbehandling. Poolede data fra prevalensundersøkelser viser at så mange som 1/3 av pasientene som får vigabatrin utvikler synsfeltinnskrenkning (se også pkt. 4.4).

Cirka 50 % av pasientene i kontrollerte kliniske studier har opplevd bivirkninger under vigabatrinbehandling. Hos voksne var disse bivirkningene for det meste relatert til sentralnervesystemet såsom sedasjon, døsighet, tretthet og dårlig konsentrasjon. Hos barn forekommer imidlertid eksitasjon og agitasjon hyppig. Insidensen av disse bivirkninger er vanligvis høyere i begynnelsen av behandlingen og minsker med tiden.

Som med andre antiepileptika, kan en del pasienter oppleve en økning i anfallsfrekvens, inkludert status epilepticus, med vigabatrin. Pasienter med myoklone anfall kan være spesielt følsomme for denne effekten. Nye myoklone anfall og forverring av eksisterende myoklonus kan forekomme i sjeldne tilfeller.

Tabell med bivirkninger

Klassifisering av bivirkninger etter forventet frekvens:
Svært vanlige (≥ 1/10); vanlige (≥ 1/100 til < 1/10); mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100); sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000); svært sjeldne (< 1/10 000); ikke kjent (kan ikke fastslås utifra tilgjengelige data).

	Svært vanlige	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**	**Svært sjeldne**	**Ikke kjent**

	Svært vanlige	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**	**Svært sjeldne**	**Ikke kjent**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		anemi				
*Psykiatriske lidelser**		agitasjon, aggresjon, nervøsitet, depresjon, paranoide reaksjoner, insomni	hypomani, mani, psykotisk sykdom	selvmords-forsøk	hallusin-asjoner	
Nevrologiske sykdommer	somnolens	taleforstyrrelse, hodepine, svimmelhet, parestesi, konsen-trasjons-forstyrrelser og svekket hukommelse, mental svekkelse (tanke-forstyrrelser), tremor	unormal koordi-nasjon (ataksi)	encefalopati**	optisk neuritt	Tilfeller av unormale funn ved MRI-undersøkelse av hjernen er rapportert, intramyelinisk ødem (spesielt hos spedbarn) (se pkt. 4.4 og 5.3), bevegelsesfors tyrrelser, inkl. dystoni, dyskinesi og hypertoni er rapportert, enten alene eller i forbindelse med unormale funn ved MRI-undersøkelse (se pkt. 4.4)
Øyesykdommer	synsfelts-innskrenkning	tåkesyn, dobbeltsyn, nystagmus		retinale forstyrrelser (hovedsakelig perifere)	optisk atrofi	redusert synsskarphet
Gastro-intestinale sykdommer		kvalme, oppkast, abdominal-smerter				
Sykdommer i lever og galleveier					hepatitt	
Hud- og underhuds-sykdommer		alopesi	utslett	angioødem, urtikaria		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	artralgi					

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons -stedet	tretthet	ødem, irritabilitet				
*Undersøkelser***		vektøkning				

*Psykiske reaksjoner har blitt rapportert under vigabatrinbehandling. Disse reaksjonene forekom hos pasienter med eller uten tidligere psykiske forstyrrelser i anamnesen og var vanligvis reversible da vigabatrindosen ble redusert eller gradvis seponert (se pkt. 4.4). Depresjon var en vanlig psykisk reaksjon i klinisk studier, men det var sjelden behov for seponering av vigabatrin.

**Sjeldne rapporter på encefalopatiske symptomer som uttalt sedasjon, stupor og forvirring i forbindelse med uspesifikk "slow-wave"-aktivitet på elektroencefalogrammet har blitt beskrevet like etter påbegynt vigabatrinbehandling. Disse bivirkningene har vært fullt reversible ved dosereduksjon eller seponering av vigabatrin (se pkt. 4.4).

***Laboratoriedata indikerer at vigabatrinbehandling ikke fører til nyretoksisitet. Nedsatte konsentrasjoner av ASAT og ALAT har blitt observert og dette anses å bero på vigabatrinets hemming av disse aminotransferasene.

Pediatrisk populasjon

Psykiatriske lidelser

Svært vanlige: eksitasjon og agitasjon

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Det er rapportert om overdosering med vigabatrin. Dosene var vanligvis mellom 7,5 og 30 g, men det er også rapportert tilfeller med inntak av doser inntil 90 g. I nesten halvparten av alle tilfellene var flere legemidler tatt samtidig. Av rapporterte tilfeller var de vanligste symptomene døsighet eller koma. Andre mindre vanlige symptomer var vertigo, hodepine, psykoser, respirasjonsdepresjon eller apné, bradykardi, hypotensjon, agitasjon, irritabilitet, forvirring, unormal oppførsel og taleforstyrrelser. Ingen av overdoseringene hadde dødelig utfall.

Behandling

Det finnes ingen spesifikk antidot. Vanlig støttende behandling bør igangsettes. Tiltak for å fjerne uabsorbert legemiddel bør overveies. I en *in vitro* studie viste aktivt kull ikke å absorbere vigabatrin i vesentlig grad. Effektiviteten av hemodialyse ved behandling av vigabatrinoverdosering er ikke kjent. I isolerte tilfeller hvor pasienter med svekket nyrefunksjon fikk terapeutiske doser av vigabatrin, reduserte hemodialyse plasma-konsentrasjonen av vigabatrin med 40 til 60 %.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, ATC-kode: N03A G04.

Virkningsmekanisme

Vigabatrin er et antiepileptikum med en klar definert virkningsmekanisme. Behandling med vigabatrin fører til en økt konsentrasjon av GABA (gammaaminosmørsyre), som er hjernens viktigste inhibitoriske neurotransmittor. Dette fordi vigabatrin ble designet som en selektiv, irreversibel hemmer av GABA-transaminase, enzymet som står for nedbrytningen av GABA.

Klinisk effekt og sikkerhet

I kontrollerte kliniske langtidsstudier er det påvist at vigabatrin er et effektivt antikonvulsivt middel når det gis som tilleggsbehandling til epilepsipasienter som ikke oppnår tilfredsstillende kontroll med konvensjonell behandling. Denne virkingen er særlig markant hos pasienter med partielle anfall.

En åpen, multisenter, komparativ, parallellgruppe, fase IV observasjonsstudie undersøkte epidemiologien av synsfeltinnskrenkninger hos pasienter med refraktær partiell epilepsi. Studien inkluderte 734 pasienter som var minst 8 år gamle og hadde hatt refraktær partiell epilepsi i minst ett år. Pasientene ble fordelt på tre behandlingsgrupper: pasienter under behandling med vigabatrin (gruppe I), pasienter tidligere behandlet med vigabatrin (gruppe II) og pasienter aldri behandlet med vigabatrin (gruppe III).
Følgende tabell viser hovedfunn ved inklusjon og ved de første og siste avgjørende evalueringer i den evaluerbare populasjonen (n=524):

	Barn (fra 8 til 12 år gamle)			**Voksne (> 12 år gamle)**		
	Gruppe I[1]	**Gruppe II[2]**	**Gruppe III**	**Gruppe I[3]**	**Gruppe II[4]**	**Gruppe III**
	N=38	N=47	N=41	N=150	N=151	N=97
Synsfeltinnskrenkning uten identifisert etiologi						
Observert ved inklusjon	1 (4,4 %)	3 (8,8 %)	2 (7,1 %)	31(34,1 %)	20 (19,2 %)	1 (1,4 %)
Observert ved første avgjørende evaluering	4 (10,5 %)	6 (12,8 %)	2 (4,9 %)	59(39,3 %)	39 (25,8 %)	4 (4,1 %)
Observert ved siste avgjørende evaluering	10 (26,3 %)	7 (14,9 %)	3 (7,3 %)	70(46,7 %)	47 (31,1 %)	5 (5,2 %)

[1] Median behandlingstid 44,4 måneder, gjennomsnittlig daglig dose 1,48 g
[2] Median behandlingstid 20,6 måneder, gjennomsnittlig daglig dose 1,39 g
[3] Median behandlingstid 48,8 måneder, gjennomsnittlig daglig dose 2,10 g
[4] Median behandlingstid 23,0 måneder, gjennomsnittlig daglig dose 2,18 g

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Vigabatrin er en vannløselig substans som raskt og fullstendig absorberes fra magetarmkanalen. Matinntak påvirker ikke graden av absorbsjon. Tid til maksimum plasmakonsentrasjon (t_{max}) er ca. 1 time.

Distribusjon

Vigabatrin distribueres i stor grad, med et tilsynelatende distribusjonsvolum noe større enn kroppsvæskens totale volum. Binding til plasmaproteiner er ubetydelig. Cerebrospinalvæske- og plasmakonsentrasjoner står i et lineært forhold til dosene innenfor det anbefalte doseintervallet.

Biotransformasjon

Vigabatrin metaboliseres ikke i signifikant grad. Ingen metabolitter er identifisert i plasma.

Eliminasjon

Vigabatrin elimineres via nyrene med en halveringstid på 5-8 timer. Peroral clearance (Cl/F) for vigabatrin er ca. 7 liter/time (dvs. 0,10 liter/time/kg). Cirka 70 % av en peroral engangsdose ble skilt uforandret ut i urinen i løpet av de 24 første timene etter dosering.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Det finnes ingen direkte sammenheng mellom plasmakonsentrasjon og effekt. Legemiddeleffektens varighet avhenger av gjendannelseshastigheten av GABA-transaminase.

Pediatrisk populasjon

Vigabatrins farmakokinetiske egenskaper er undersøkt i en gruppe med seks nyfødte (alder 15-26 dager), seks spedbarn (alder 5-22 måneder) og seks barn (alder 4,6-14,2 år) med refraktær epilepsi. Etter administrering av en enkeltdose mikstur på 37-50 mg/kg var vigabatrin t_{maks} ca. 2,5 timer hos nyfødte og spedbarn, og 1 time hos barn. Gjennomsnittlig terminal halveringstid for vigabatrin var ca. 7,5 timer hos nyfødte, 5,7 timer hos spedbarn og 5,5 timer hos barn. Gjennomsnittlig Cl/F for aktiv S-enantiomer av vigabatrin hos spedbarn og barn var henholdsvis 0,591 liter/time/kg og 0,446 liter/time/kg.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier på rotte, mus, hund og ape indikerer at vigabatrin ikke har noen signifikante bivirkninger på lever, nyre, lunge, hjerte eller magetarm.

I hjernen er mikrovakuolering observert i nervebaner i hvite substans hos rotte, mus og hund ved doser på 30-50 mg/kg/dag. Hos ape er disse lesjonene minimale eller vanskelig påviselige. Vakuoleringen er forårsaket av en avspalting av det ytre lamellære lag av myeliniserende nervebaner, en endring som er karakteristisk for intramyelinisk ødem. Det intramyeliniske ødemet var reversibelt både hos rotter og hunder da vigabatrinbehandlingen ble avbrutt, og histologisk regresjon ble observert også ved fortsatt behandling. Hos gnagere er det imidlertid observert mindre, men bestående, endringer i form av opphovnede axoner (eosinofile sfæroider) og mineraliserte rester. Hos hunder tyder resultatene av en elektrofysiologisk undersøkelse at intramyelinisk ødem er forbundet med en økning i latensen til det somatosensorisk fremkalte potensialet, som reverseres ved seponering av legemidlet.

Vigabatrinassosiert retinotoksisitet har kun blitt observert hos albinorotter, men ikke hos pigmenterte rotter, hunder eller aper. Forandringene på retina hos albinorotter ble karakterisert som fokal eller multifokal uorden av det ytre kjernelaget med forflytting av kjernen inn i området med tapper og staver. De andre lagene av retina ble ikke påvirket. Disse lesjonene ble observert hos 80-100 % av dyrene ved orale doser på 300 mg/kg/dag. Det histologiske utseendet av disse lesjoner lignet på de som ble observert hos albinorotter etter en meget høy eksponering for lys. Disse forandringene på retina kan likevel skyldes en direkte legemiddelindusert effekt.

Dyreeksperimenter har vist at vigabatrin ikke har negativ påvirkning av fertilitet eller utvikling av unger. Ingen teratogenisitet ble sett hos rotter ved doser opptil 150 mg/kg (3 ganger dosen for

mennesker) eller hos kaniner ved doser opp til 100 mg/kg. Imidlertid ble en lett økning i insidensen av ganespalting hos kaniner ved doser på 150-200 mg/kg observert.

Studier med vigabatrin ga ingen bevis for mutagene eller karsinogene effekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Povidon (E1201).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.
Brukes straks etter rekonstitusjon.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Laminert (polyetylen/aluminium/polyetylen/papir) varmeforseglet pakning med 50 doseposer.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Innholdet i anbefalt antall doseposer oppløses i minst 100 ml vann eller annen drikkelig væske (f.eks. vann, fruktjuice eller melk) umiddelbart før administrasjon.
Etter rekonstitusjon er løsningen klar og gul.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

sanofi-aventis Norge AS, Postboks 133, 1325 Lysaker.

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

1995-02201

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDFSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. oktober 1997
Dato for siste fornyelse: 13. april 2010

10. OPPDATERINGSDATO

11.09.2025