

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Sabrillex 500 mg granulat till oral lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 dospåse innehåller 500 mg vigabatrin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Granulat till oral lösning.

Vitt till benvitt granulat.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Monoterapi vid infantil spasm (Wests syndrom).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Sabrillex bör inledas av specialist i neurologi eller neuropediatrik. Uppföljning bör ske under övervakning av specialist i neurologi eller neuropediatrik.

Dosering

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

Om kontrollen av epilepsin inte förbättras kliniskt signifikant efter ett adekvat behandlingsförsök, skall behandling med vigabatrin avslutas. Vigabatrin skall då utsättas gradvis under noggrann medicinsk kontroll. Klinisk väsentlig förbättring observeras vanligtvis inom 2 till 4 veckor hos patienter med infantil spasm, och inom 12 veckor hos patienter med refraktära komplexa partiella anfall.

Vuxna

Maximal effekt ses vanligen inom dosintervallet 2-3 g/dag. En initial dygnsdos på 1 g vigabatrin skall läggas till patientens pågående antiepileptiska medicinering. Den dagliga

dosen skall sedan upptitreras med en ökning på 0,5 g per vecka beroende på det kliniska svaret och tolerans. Den högsta rekommenderade dosen är 3 g/dag.

Det finns ingen direkt korrelation mellan plasmakoncentration och effekt. Durationen av läkemedlets effekt beror snarare på hastigheten av resyntes av GABA transaminas än på koncentrationen av läkemedlet i plasma (se även avsnitten 5.1 och 5.2).

Pediatrik population

Terapieresistent partiell epilepsi

Den rekommenderade initialdosen för spädbarn, barn och ungdomar är 40 mg/kg kroppsvikt och dygn.

Rekommenderad underhållsdos i förhållande till kroppsvikt är:

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

Rekommenderad maximal dos inom varje kategori skall inte överskridas.

Monoterapi vid infantil spasm (Wests syndrom)

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

Äldre personer och patienter med nedsatt njurfunktion

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Synfältsdefekter (VFD, visual field defects) har rapporterats med hög prevalens hos patienter som fått vigabatrin (ca 1/3 av patienterna). De frekvenser man funnit i en öppen klinisk studie presenteras i avsnitt 5.1. De kommer vanligen efter behandling med vigabatrin under månader till år. Graden av synfältsrestriktion kan vara allvarlig. De flesta patienter med perimetri-bekräftade defekter har varit asymptomatiska. Således kan denna biverkning endast upptäckas tillförlitligt genom systematisk perimetri vilket vanligen endast är möjligt hos patienter med en utvecklingsålder av mer än 9 år. För spädbarn, barn och de som inte kan genomgå perimetri kan elektroretinografi (ERG), optisk koherenstomografi (OCT) och/eller andra metoder som är lämpliga för patienten övervägas.

Patienter skall genomgå systematisk screening-undersökning när behandling med vigabatrin påbörjas och därefter vid regelbundna intervall för att upptäcka synfältsdefekter och nedsatt synskärpa (se Synfältsdefekter och Synskärpa).

Synundersökning rekommenderas vid baslinjen (senast 4 veckor efter påbörjad behandling med vigabatrin), var tredje till sjätte månad under behandlingen och cirka 3 till 6 månader efter avslutad behandling.

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

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

På grund av risken för synförlust skall gradvis utsättning påbörjas omedelbart om ingen väsentlig klinisk nytta observeras efter ett adekvat behandlingsförsök. Patientens svar på och fortsatta behov av vigabatrin skall utvärderas regelbundet.

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

Synfältsdefekter (VFD)

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

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

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

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

Det rekommenderas att synen övervakas av en ögonläkare som är specialiserad inom synfältsbedömning och som kan utföra indirekt oftalmoskopi av näthinnan. Eftersom det är svårt att genomföra syntest på spädbarn kan det hända att synförlust upptäcks först när den är allvarlig. Hos patienter som behandlas med vigabatrin rekommenderas synfältsundersökning

och/eller retinal bedömning vid baslinjen (senast 4 veckor efter påbörjad behandling med vigabatrin), var tredje till sjätte månad under behandlingen och cirka 3–6 månader efter avslutad behandling. Den diagnostiska metoden skall anpassas efter patienten och den kliniska situationen.

Hos vuxna och barn som klarar av det rekommenderas synfältstest (perimetri), helst med automatiserad tröskelperimetri. Ytterligare undersökningar kan även omfatta elektrofysiologi (t.ex. elektroretinografi [ERG]), avbildning av näthinnan (t.ex. optisk koherenstomografi [OCT]) och/eller andra metoder som är lämpliga för patienten. Hos patienter som inte kan testas kan behandlingen fortsätta enligt klinisk bedömning med lämplig patientrådgivning. På grund av variabilitet måste resultat från synövervakning tolkas med försiktighet och upprepad bedömning rekommenderas om resultaten är onormala eller otolkbara. Upprepad bedömning rekommenderas under de första veckorna av behandlingen för att fastställa om och i vilken utsträckning reproducerbara resultat kan erhållas samt för att ge vägledning vid val av lämplig fortsatt övervakning för patienten.

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

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

Vigabatrin skall inte användas samtidigt med andra retinotoxiska läkemedel.

Synskärpa

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

Neurologiska och psykiatriska tillstånd

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

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

Fall av onormala fynd vid MRT (magnetisk resonanstomografi) av hjärnan har rapporterats, i synnerhet hos små barn som behandlats för infantil spasm med höga doser vigabatrin. Den kliniska signifikansen av dessa fynd är för närvarande okänd. Dessutom har fall av

intramyelinödem (IME) rapporterats, särskilt hos spädbarn som behandlas för infantila spasmer (se avsnitt 4.8 och 5.3). IME har rapporterats vara reversibelt efter avbrytande av behandling med läkemedlet, och det rekommenderas därför att gradvis avbryta behandling med vigabatrin när IME observeras.

Rörelsestörningar inkluderande dystoni, dyskinesi och hyperton muskulatur har rapporterats hos patienter som behandlats för infantil spasm. Risk/nyttan av vigabatrinbehandlingen bör utvärderas på individuell patientbasis. Om nya rörelsestörningar uppkommer under behandlingen med vigabatrin, bör man överväga en dosreduktion eller att gradvis sätta ut behandlingen.

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

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

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

Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna effekt är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för vigabatrin.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådask till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

Äldre personer och patienter med nedsatt njurfunktion

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

Interaktioner att ta i beaktande

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom vigabatrin varken metaboliseras eller är proteinbundet och inte inducerar leverenzymssystemet cytokrom P450, är interaktioner med andra läkemedel föga troliga. En

gradvis reduktion på 16-33 % av plasmakoncentration av fenytoin har dock observerats under kliniska studier. Den exakta mekanismen för denna interaktion är för närvarande inte känd. I de flesta fall är det dock osannolikt att den är av klinisk signifikans.

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Risker relaterade till epilepsi och antiepileptika i allmänhet

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

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

Specialistråd bör ges till alla patienter som kan tänkas bli gravida eller som är i fertil ålder. Behovet av antiepileptikabehandling måste omprövas, när en patient planerar en graviditet.

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

Risker relaterade till vigabatrinen

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

Data från djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

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

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

Amning

Vigabatrin utsöndras i bröstmjölkl. Det finns otillräcklig information angående effekterna av vigabatrin på nyfödda/spädbarn. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Sabrilex efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Cirka 50% av patienterna i kontrollerade kliniska studier har upplevt biverkningar under vigabatrinbehandling. Hos vuxna var dessa biverkningar mestadels relaterade till centrala nervsystemet såsom sederig, dåsigheit, trötthet och störd koncentration. Hos barn är dock excitation och agitation vanligt. Incidensen av dessa biverkningar är vanligtvis högre i början av behandlingen och minskar med tiden.

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

Lista över biverkningar i tabellform

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

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

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Blodet och lymfsystemet</i>		anemi				
<i>Psykiatriska tillstånd*</i>		agitation, aggressivitet, nervositet, depression, paranoidea reaktioner, sömnlöshet	hypomani, mani, psykotisk störning	självordsför sök	hallucinationer	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	somnolens	talrubbingar, huvudvärk, yrsel, parestesier, uppmärksamhets- och minnesstörningar, psykisk störning (tankestörningar), tremor	Rubbing i koordinationsförmågan (ataxi)	encefalopati*	optisk neurit	Fall av avvikelser vid MRT av hjärnan har rapporterats, intramyelinödem (särskilt hos spädbarn) (se avsnitt 4.4 och 5.3). Rörelsestörningar inkluderande dystoni, dyskinesi eller hypertoni muskulatur har rapporterats, antingen enskilt eller i samband med avvikelser vid MRT (se avsnitt 4.4).
<i>Ögon</i>	Synfältsdefekter	dimsyn, dubbelseende, nystagmus		retinala störningar (huvudsakligen perifer)	optikusatrofi	nedsatt synskärpa
<i>Magtarmkanalen</i>		illamående, kräkningar, magsmärtor				
<i>Lever och gallvägar</i>					hepatit	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		alopeci	hudutslag	angioödem, urtikaria		
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	artralgi					
<i>Allmänna symtom</i>	trötthet	ödem, irritabilitet				

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
och/eller symtom vid administrerings-stället						
Undersökningar och provtagningar ***		viktökning				

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

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

***Laboratedata tyder på att vigabatrinbehandling inte leder till njurtoxicitet. Minskningar av ASAT och ALAT har rapporterats och beror sannolikt på en hämning av dessa aminotransferaser. Långtidsbehandling med vigabatrin kan åtföljas av en lätt nedgång i hemoglobinkoncentrationen, men detta saknar sannolikt klinisk betydelse.

Pediatrik population

Psyksiska störningar

Mycket vanliga: excitation, agitation

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symptom

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

förvirringstillstånd, onormalt beteende och talstörningar. Ingen av överdoseringarna var dödlig.

Behandling

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptikum, ATC-kod: N03AG04

Verkningsmekanism

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

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

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

	Barn (från 8 till 12 år)			Vuxna (>12 år)		
	Grupp I ¹	Grupp II ²	Grupp III	Grupp I ³	Grupp II ⁴	Grupp III
	N=38	N=47	N=41	N=150	N=151	N=97
Synfältsdefekter med icke identifierad etiologi: - Observerades vid inklusion	1 (4,4%)	3 (8,8%)	2 (7,1%)	31 (34,1%)	20 (19,2%)	1 (1,4%)

- Observerades vid första avgörande utvärderingen	4 (10,5%)	6 (12,8%)	2 (4,9%)	59 (39,3%)	39 (25,8%)	4 (4,1%)
- Observerades vid sista avgörande utvärderingen	10 (26,3%)	7 (14,9%)	3 (7,3%)	70 (46,7%)	47 (31,1%)	5 (5,2%)

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

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

Pediatrik population

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

I hjärnan har vakuolbildning observerats i hjärnans vita substans hos råtta, mus och hund vid doser på 30-50 mg/kg/dag. Hos apa är dessa lesioner minimala eller tvetydiga.

Vakuolbildningen är orsakad av ett karaktäristiskt intramyelinskt ödem som leder till en separation av den yttre lamellära skidan av myeliniserade fibrer. Hos både råtta och hund var det intramyelinska ödemet reversibelt när vigabatrinbehandlingen avbröts, och även vid fortsatt behandling observerades en histologisk regress. Hos gnagare har dock mindre kvarstående förändringar såsom svullna axoner (eosinofila sferoider) och mineraliserade mikrokroppar observerats.

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

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

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

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Povidon K30 (E1201)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Används omedelbart efter upplösning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

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

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

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi AB
Box 30052
104 25 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11690

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1992-12-04

Datum för den senaste förnyelsen: 2005-11-09

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-09-23