

## Samenvatting van de productkenmerken

### 1. Naam van het geneesmiddel

Vigzip 100 mg/ml drank

### 2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke ml drank bevat 100 mg vigabatrine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Methylparahydroxybenzoesaat (E 218)	1,25 mg/ml
Propylparahydroxybenzoesaat (E216)	0,125 mg/ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. Farmaceutische vorm

Drank

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

### 4. Klinische gegevens

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling in combinatie met andere anti-epileptica voor patiënten met resistente partiële insulten met of zonder secundaire generalisatie, dat wil zeggen waarbij alle andere passende geneesmiddelcombinaties onvoldoende zijn gebleken of niet werden verdragen.

Monotherapie in de behandeling van infantiele spasmen (syndroom van West).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling mag alleen worden ingesteld door een specialist in epileptologie, neurologie of pediatrie neurologie. De follow-up dient plaats te vinden onder toezicht van een specialist in epileptologie, neurologie of pediatrie neurologie.

#### Dosering

##### Volwassenen

Een aanvangsdosis van 1 g per dag dient te worden toegevoegd aan het huidige anti-epileptica regime van de patiënt. De dagelijkse dosis dient daarna met wekelijkse intervallen en in stappen van 0,5 g te worden getitreerd, afhankelijk van de klinische respons en verdraagbaarheid.

De maximale werkzaamheid wordt doorgaans in het bereik van 2-3 g/dag gezien.

De hoogste aanbevolen dosis is 3 g/dag.

Er is geen directe correlatie tussen de plasmaconcentratie en de werkzaamheid. De duur van het effect van het geneesmiddel is meer afhankelijk van de snelheid van de GABA-transaminase-resynthese dan van de concentratie van de werkzame stof in het plasma (zie ook rubrieken 5.1 en 5.2).

Vigzip dient een of twee keer per dag te worden toegediend en kan voor of na de maaltijd worden ingenomen.

Indien de epilepsie na een adequate proef niet klinisch significant beter onder controle is, dient de behandeling met vigabatrine te worden stopgezet. Vigzip dient onder nauwlettend medisch toezicht geleidelijk te worden afgebouwd.

### *Speciale populaties*

Ouderen en patiënten met een verminderde nierfunctie

Aangezien vigabatrine via de nieren wordt uitgescheiden, is voorzichtigheid geboden wanneer het geneesmiddel wordt toegediend aan ouderen en meer in het bijzonder aan patiënten met een creatinineklaring lager dan 60 ml/min. Aanpassing van de dosis of toedieningsfrequentie dient te worden overwogen. Dergelijke patiënten reageren mogelijk op een lagere onderhoudsdosis. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op bijwerkingen zoals sedatie of verwardheid (zie rubriek 4.4 en 4.8).

### Pediatrische patiënten

#### Resistente partiële insulten

De aanbevolen aanvangsdosis bij pasgeborenen, kinderen en adolescenten is 40 mg/kg/dag. Aanbevelingen voor de onderhoudsdosis in relatie tot het lichaamsgewicht zijn:

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 maximale aanbevolen dosis in elk van deze categorieën mag niet worden overschreden.

#### *Monotherapie voor infantiele spasmen (syndroom van West).*

De aanbevolen aanvangsdosis is 50 mg/kg/dag. Vervolgens kan de dosis worden getitreerd in stappen van 25 mg/kg/dag elke 3 dagen tot de maximale aanbevolen dosis van 150 mg/kg/dag.

### Wijze van toediening

Vigzip is voor oraal gebruik.

*Het pakket bestaat uit een doseerspuit voor orale toediening (10 ml met maatstrepen van 0,25 ml na 1,0 ml) met een adapter.*

Eén volle doseerspuit voor orale toediening (10 ml) komt overeen met 1000 mg vigabatrine. Het minimale uittrekbare volume is 1,0 ml (100 mg vigabatrine). Volumes groter dan 1,0 ml kunnen worden afgegeven in stappen van 0,25 ml die overeenkomen met 25 mg vigabatrine.

## **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

Behalve voor de behandeling van infantiele spasmen mag vigabatrine niet als monotherapie worden ingesteld.

Bij patiënten die vigabatrine kregen is gezichtsvelduitval met een hoge prevalentie (ongeveer 1/3 van de patiënten) gemeld. Frequenties die in een open klinisch onderzoek werden waargenomen, worden in rubriek 5.1 vermeld. Dit treedt doorgaans op na maanden tot jaren van therapie met vigabatrine. De mate van beperking van het gezichtsveld kan ernstig zijn. Vigabatrine kan permanent verlies van zicht veroorzaken.

De meeste patiënten met door perimetrie bevestigde uitval zijn asymptomatisch. Daarom kan deze bijwerking alleen betrouwbaar worden gedetecteerd door systematische perimetrie, wat doorgaans alleen mogelijk is bij patiënten met een ontwikkelingsleeftijd ouder dan 9 jaar. Voor jongere patiënten dient elektroretinografie te worden gebruikt. Elektroretinografie kan ook nuttig zijn bij volwassenen die niet in staat zijn medewerking te verlenen aan perimetrie (zie 'Gezichtsvelduitval').

Beschikbare gegevens duiden erop dat gezichtsvelduitval onomkeerbaar is, zelfs na stopzetting van vigabatrine. Het kan niet worden uitgesloten dat de gezichtsvelduitval verergert nadat de behandeling is gestopt.

Daarom dient vigabatrine pas na een zorgvuldige beoordeling van de baten-risicoverhouding in vergelijking met alternatieven te worden gebruikt.

Vigabatrine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met bestaande klinisch significante gezichtsvelduitval.

Wanneer vigabatrine wordt gestart, moeten patiënten vóór en regelmatig tijdens de behandeling systematisch worden onderzocht op gezichtsvelddefecten en verminderde gezichtsscherpte. Gedurende de gehele behandeling dient het testen van het gezichtsveld en de beoordeling van de gezichtsscherpte met tussenpozen van 6 maanden te worden voortgezet. De beoordeling moet 6 tot 12 maanden na het stopzetten van de therapie worden voortgezet (zie 'Gezichtsvelduitval' en 'Gezichtsscherpte').

#### Gezichtsvelduitval

Op basis van beschikbare gegevens is het gebruikelijke patroon een concentrische vernauwing van het gezichtsveld van beide ogen, die nasaal doorgaans meer uitgesproken is dan temporaal. In het centrale gezichtsveld (binnen 30 graden excentriciteit) wordt vaak een ringvormig nasaal defect gezien. De gezichtsvelduitval die is gemeld bij patiënten die vigabatrine kregen, varieerde echter van licht tot ernstig. Ernstige gevallen kunnen worden gekenmerkt door tunnelvisie. In ernstige gevallen is ook blindheid gemeld.

De meeste patiënten met door perimetrie bevestigde uitval hadden niet eerder spontaan symptomen opgemerkt, zelfs in gevallen waarin met perimetrie een ernstige uitval was waargenomen. Beschikbaar bewijs duidt erop dat de gezichtsvelduitval onomkeerbaar is, zelfs na stopzetting van vigabatrine. Het kan niet worden uitgesloten dat de gezichtsvelduitval verergert nadat de behandeling is gestopt.

Gepoolde gegevens uit prevalentieonderzoeken wijzen erop dat wel 1/3 van de patiënten die vigabatrine krijgen gezichtsvelduitval heeft. Mannen lopen mogelijk een groter risico dan vrouwen. Frequenties die in een open klinisch onderzoek zijn gevonden, worden in rubriek 5.1 vermeld. In dit onderzoek is een mogelijke associatie aangetoond tussen het risico van gezichtsvelduitval en de mate van blootstelling aan vigabatrine, zowel in termen van dagelijkse dosis (van 1 gram tot meer dan 3 gram) als in termen van duur van behandeling (maximaal tijdens de eerste drie jaar).

Alle patiënten dienen een oogheelkundig consult met onderzoek van het gezichtsveld te ondergaan alvorens de behandeling met vigabatrine in te stellen.

Er moet een geschikte gezichtsveldtest (perimetrie) met gebruik van een gestandaardiseerde statische perimetrie (Humphrey of Octopus) of kinetische perimetrie (Goldmann) worden uitgevoerd vóór instelling van de behandeling en om de zes maanden gedurende de gehele behandeling. Statische perimetrie is de voorkeursmethode voor het detecteren van gezichtsvelduitval die met vigabatrine verband houdt.

Elektroretinografie kan nuttig zijn, maar dient alleen te worden gebruikt bij volwassenen die niet in staat zijn medewerking te verlenen aan perimetrie. Op basis van de beschikbare gegevens lijken de eerste oscillatiepotentiaal en 30 Hz-flikkeringsrespons op het elektroretinogram te correleren met gezichtsvelduitval die verband houdt met vigabatrine. Deze responsen zijn vertraagd en beneden de normaalwaarden. Dergelijke veranderingen zijn niet waargenomen bij met vigabatrine behandelde patiënten zonder gezichtsvelduitval.

De patiënt en/of verzorger moeten duidelijk geïnformeerd worden over de frequentie en gevolgen van de ontwikkeling van gezichtsvelduitval tijdens behandeling met vigabatrine. Het kan zijn dat gezichtsvelduitval pas wordt gedetecteerd als het ernstig is en niet gedetecteerde matige effecten kunnen de integriteit van de patiënt schaden. Daarom moet het zicht beoordeeld worden bij baseline (niet later dan 4 weken na het begin van de behandeling) en ten minste om de 6 maanden tijdens de therapie. De beoordeling moet 6 tot 12 maanden na het stopzetten van de therapie worden voortgezet.

Beschikbare gegevens duiden erop dat gezichtsvelduitval onomkeerbaar is.

Patiënten moeten geïnstrueerd worden om melding te doen van alle nieuwe zichtproblemen en symptomen die met gezichtsveldvernaauwing verband kunnen houden. Als er visuele symptomen ontstaan, moet de patiënt naar een oogarts worden doorverwezen.

Als er tijdens de opvolging gezichtsveldvernaauwing wordt waargenomen, dient te worden overwogen de behandeling met vigabatrine geleidelijk stop te zetten. Als er wordt besloten de behandeling voort te zetten, dient een meer frequente opvolging (perimetrie) te worden overwogen om progressie of defecten die het zicht bedreigen te detecteren.

Vigabatrine mag niet gelijktijdig met andere retinotoxische geneesmiddelen worden gebruikt.

### Gezichtsscherpte

De prevalentie van verminderde gezichtsscherpte bij patiënten die met vigabatrine behandeld worden, is niet bekend.

Retina-aandoening, wazig zien, optische atrofie of optische neuritis kunnen leiden tot een verminderde gezichtsscherpte (zie rubriek 4.8). De gezichtsscherpte moet tijdens oogheelkundige consulten worden beoordeeld vóór de instelling van de behandeling met vigabatrine en iedere zes maanden tijdens de behandeling.

## Neurologische en psychiatrische aandoeningen

Met het oog op de resultaten van veiligheidsonderzoeken bij dieren (zie rubriek 5.3) wordt het aanbevolen om patiënten die met vigabatrine behandeld worden, nauwlettend te controleren op neurologische bijwerkingen.

In zeldzame gevallen zijn kort na het instellen van de behandeling met vigabatrine encefalopathische symptomen waargenomen, zoals duidelijke sedatie, stupor en verwardheid gepaard gaand met een niet-specifieke vertraging van het elektro-encefalogramritme. Risicofactoren voor de ontwikkeling van deze reacties zijn een hogere aanvangsdosis dan aanbevolen, een snellere dosisescalatie met grotere stappen dan aanbevolen en nierfalen. Deze bijwerkingen bleken omkeerbaar na verlaging van de dosis of het stopzetten van de behandeling met vigabatrine (zie rubriek 4.8).

### Afwijkende bevindingen op MRI-scans

Bij sommige zuigelingen die voor infantiele spasmen met vigabatrine zijn behandeld, zijn afwijkende bevindingen waargenomen op magnetische-resonantiebeeldvorming (MRI), gekenmerkt door verhoogd T2-signaal en beperkte diffusie in een symmetrisch patroon met betrokkenheid van de thalamus, basale ganglia, hersenstam en het cerebellum. In een retrospectief epidemiologisch onderzoek bij zuigelingen met infantiele spasmen (N=205) was de prevalentie van deze veranderingen 22% bij met vigabatrine behandelde patiënten tegenover 4% bij patiënten die andere behandelingen kregen.

In het bovenstaande onderzoek, in de postmarketingervaring en in gepubliceerde literatuurrapporten, verdwenen deze veranderingen over het algemeen als de behandeling werd stopgezet. Bij enkele patiënten verdween de laesie ondanks voortgezet gebruik.

Daarnaast zijn er gevallen van intramyelinisch oedeem (IME) gemeld, in het bijzonder bij zuigelingen die voor infantiele spasmen werden behandeld (zie rubriek 4.8 en 5.3). Er is gemeld dat IME omkeerbaar is na stopzetting van het geneesmiddel en het wordt daarom aanbevolen om vigabatrine geleidelijk stop te zetten wanneer IME wordt waargenomen.

Bewegingsstoornissen, waaronder dystonie, dyskinesie en hypertonie zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld voor infantiele spasmen. De baten-risicoverhouding van vigabatrine dient per individuele patiënt te worden geëvalueerd. Indien er tijdens de behandeling met vigabatrine nieuwe bewegingsstoornissen optreden, dient een dosisverlaging of een geleidelijke stopzetting van de behandeling te worden overwogen.

Er zijn patiënten bij wie het aantal insulpen toeneemt of bij wie een nieuw soort insult optreedt tijdens het gebruik van vigabatrine (zie rubriek 4.8). Met name patiënten met myoclonische insulpen kunnen gevoelig zijn voor dit effect. Deze verschijnselen kunnen ook het gevolg van een overdosering, een afname in plasmaconcentraties van gelijktijdige anti-epileptica of een paradoxaal effect zijn.

Abrupte onthouding kan leiden tot rebound-insulpen. Als de behandeling met vigabatrine bij een patiënt moet worden afgebouwd, wordt het aanbevolen om dit met geleidelijke dosisverlaging in een periode van 2 tot 4 weken te doen.

Vigabatrine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychose, depressie of gedragsproblemen. Psychiatrische voorvallen (bijv. agitatie, depressie, abnormaal denken, paranoïde reacties) zijn tijdens behandeling met vigabatrine gemeld. Deze voorvallen traden op bij patiënten met en zonder psychiatrische voorgeschiedenis en waren doorgaans omkeerbaar wanneer de doses vigabatrine werden verlaagd of geleidelijk werden stopgezet.

## Zelfmoordgedachten en -gedrag

Zelfmoordgedachten en -gedrag zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met anti-epileptica in diverse indicaties. Uit een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken naar anti-epileptica is ook een gering verhoogd risico op zelfmoordgedachten en -gedrag gebleken. Het mechanisme van dit effect is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico voor vigabatrine niet uit.

Daarom dienen patiënten te worden gecontroleerd op tekenen van zelfmoordgedachten en -gedrag, en dient passende behandeling te worden overwogen. Patiënten (en verzorgers van patiënten) dient te worden geadviseerd onmiddellijk een arts te raadplegen in het geval van tekenen van zelfmoordgedachten of -gedrag.

## Waarschuwing betreffende hulpstoffen

Vigzip 100 mg/ml drank bevat:

- methylparahydroxybenzoesaat (E 218) en propylparahydroxybenzoesaat (E 216), die allergische reacties kunnen veroorzaken (mogelijk vertraagd).

## Pediatrie patiënten

Perimetrie is zelden mogelijk bij kinderen met een ontwikkelingsleeftijd van 9 jaar of jonger. De risico's van behandeling moeten zeer zorgvuldig worden afgewogen tegen het mogelijke voordeel bij kinderen. Op het moment is er geen vastgestelde methode om gezichtsvelduitval te diagnosticeren of uit te sluiten bij kinderen bij wie er geen gestandaardiseerde perimetrie kan worden uitgevoerd. De frequentie en ernst zijn in deze populatie alleen indirect gekenmerkt aan de hand van de aanwezigheid van afwijkingen op het elektroretinogram of in de visueel opgewekte potentiaal.

Elektroretinografie wordt aanbevolen bij zuigelingen en kinderen die niet in staat zijn om medewerking te verlenen aan perimetrie.

Er kan een specifieke test (VEP) worden uitgevoerd om de aanwezigheid van uitval in het perifere zicht te evalueren bij kinderen van 3 jaar en ouder. Indien de test een normale respons van het centrale gezichtsveld, maar een afwezige perifere respons aangeeft, moet de baten-risicoverhouding van vigabatrine opnieuw worden beoordeeld en moet geleidelijke stopzetting worden overwogen. De aanwezigheid van perifere zicht sluit de mogelijkheid van het ontwikkelen van gezichtsvelduitval niet uit.

## Interferentie met laboratoriumtesten

Vigabatrine kan de hoeveelheid aminozuren in de urine verhogen, wat mogelijk leidt tot een vals-positieve test op bepaalde zeldzame genetische stofwisselingsstoornissen (bijv. alfa-aminoadipine-acidurie).

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Omdat vigabatrine niet wordt gemetaboliseerd en ook niet aan eiwit wordt gebonden en geen inductor is van hepatische cytochroom P450 metaboliserende-enzymen, zijn interacties met andere geneesmiddelen onwaarschijnlijk. Echter, tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken is een geleidelijke afname van 16-33% van de plasmaconcentratie van fenytoïne waargenomen. De exacte aard van deze interactie is op dit moment nog niet bekend, maar in de meeste gevallen is dit waarschijnlijk niet van therapeutisch belang.

Ook de plasmaconcentraties van carbamazepine, fenobarbital en natriumvalproaat werden tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken gecontroleerd en er zijn geen klinisch significant interacties gedetecteerd.

Vigabatrine kan leiden tot een afname in de gemeten plasma-activiteit van alanineaminotransferase (ALAT) en in minder mate van aspartaataminotransferase (ASAT). De gerapporteerde omvang van de onderdrukking van ALAT varieert tussen 30% en 100%. Daarom kunnen deze levertesten kwantitatief onbetrouwbaar zijn bij patiënten die vigabatrine innemen (zie rubriek 4.8).

Het gelijktijdige gebruik van vigabatrine en clonazepam kan het sedatie-effect verergeren.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

###### *Risico in verband met epilepsie en anti-epileptica in het algemeen*

Bij de kinderen van vrouwen die met anti-epileptica worden behandeld is de prevalentie van misvormingen twee tot drie keer zo hoog als in de algemene populatie. De vaakst gemelde misvormingen zijn hazenlip, cardiovasculaire misvormingen en defecten van de neurale buis. Polytherapie kan gepaard gaan met een hoger risico op aangeboren misvormingen dan monotherapie en daarom is het belangrijk dat er waar mogelijk monotherapie wordt gegeven.

Alle patiënten die zwanger willen worden of in de vruchtbare leeftijd zijn, dienen advies van een specialist te krijgen. De noodzaak van anti-epileptische behandeling moet opnieuw worden geëvalueerd wanneer een patiënt een zwangerschap plant.

Indien een patiënt zwanger wordt, mag de effectieve anti-epileptische therapie niet plotseling worden onderbroken, omdat de verergering van de ziekte schadelijk kan zijn voor zowel de moeder als de foetus.

###### Risico in verband met vigabatrine

Op basis van gegevens afkomstig van spontane meldingen over zwangerschappen die aan vigabatrine zijn blootgesteld, werden bij de kinderen van moeders die vigabatrine innamen afwijkingen gemeld (aangeboren afwijkingen of spontane abortus). Er kan geen duidelijke conclusie worden getrokken of vigabatrine een verhoogd risico op misvorming met zich meebrengt wanneer het tijdens de zwangerschap wordt ingenomen vanwege beperkte gegevens en omdat er tegelijkertijd andere anti-epileptica werden gebruikt.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Vigabatrine mag tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met vigabatrine noodzakelijk maakt.

Er is een beperkte hoeveelheid informatie beschikbaar over het optreden van gezichtsvelduitval bij kinderen die in utero aan vigabatrine zijn blootgesteld.

##### Borstvoeding

Vigabatrine wordt in de moedermelk uitgescheiden. Er is onvoldoende informatie over de effecten van vigabatrine op pasgeborenen/zuigelingen. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt

of dat de behandeling met vigabatrine moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek is geen effect op de vruchtbaarheid van mannen of vrouwen gebleken (zie rubriek 5.3).

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

Als algemene regel mogen patiënten met niet onder controle gebrachte epilepsie niet rijden of mogelijk gevaarlijke machines bedienen.

Vigabatrine heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Met het oog op het feit dat sufheid is waargenomen in klinische onderzoeken met vigabatrine, moeten patiënten aan het begin van de behandeling worden gewaarschuwd over deze mogelijkheid.

Gezichtsvelduitval, wat een aanzienlijk effect kan hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, is vaak gemeld in verband met vigabatrine. Patiënten moeten worden geëvalueerd op de aanwezigheid van gezichtsvelduitval (zie ook rubriek 4.4). Patiënten die rijden, machines bedienen of een gevaarlijke taak uitvoeren, moeten extra voorzichtig zijn.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Gezichtsvelduitval die varieerde van licht tot ernstig is gemeld bij patiënten die vigabatrine kregen. Ernstige gevallen zijn mogelijk invaliderend. De symptomen treden doorgaans op na maanden tot jaren van therapie met vigabatrine. Gepoolde gegevens uit prevalentie-onderzoeken wijzen erop dat wel 1/3 van de patiënten die vigabatrine krijgen gezichtsvelduitval ontwikkelen (zie ook rubriek 4.4).

Ongeveer 50% van de patiënten in gecontroleerde klinische onderzoeken heeft tijdens behandeling met vigabatrine bijwerkingen ervaren. Bij volwassenen hadden deze meestal betrekking op het centraal zenuwstelsel, zoals sedatie, sufheid, vermoeidheid en verminderde concentratie. Echter, bij kinderen komt opgewondenheid of agitatie vaak voor. De incidentie van deze bijwerkingen is over het algemeen hoger aan het begin van de behandeling en neemt in de loop van de tijd af.

Sommige patiënten kunnen met vigabatrine een verhoogde insultfrequentie ervaren, waaronder status epilepticus. Met name patiënten met myoclonische insulten kunnen gevoelig zijn voor dit effect. In zeldzame gevallen kan een myoclonus opnieuw optreden of een bestaande myoclonus verergeren.

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen zijn hieronder gerangschikt naar frequentie, met gebruik van de volgende conventie: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
--	------------------	-------------	-------------	---------------	--------------------	--------------------



<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>		anemie				
<i>Psychische stoornissen*</i>		agitatie, agressie, zenuwachtigheid, depressie, paranoïde reactie, insomnia	Hypomanie, manie, psychotische stoornis	Zelfmoordpoging	Hallucinaties	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	somnolentie	spraakstoornis, hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie, -concentratie- en geheugenstoornissen, mentale stoornis (denkstoornis), tremor	coördinatief afwijkend (ataxie)	encefalopathie**	optische neuritis	hersens-MRI abnormaal, intramyelinisch oedeem (met name bij zuigelingen) (zie rubriek 4.4 en 5.3). Bewegingsstoornis, waaronder dystonie, dyskinesie en hypertonie, ofwel alleen, dan wel in combinatie met afwijkingen op MRI (zie rubriek 4.4).
<i>Oogaandoeningen</i>	gezichtsvelduitval	wazig zien, diplopie, nystagmus		retina-aandoening (zoals perifere retina-atrofie)	optische atrofie	Verminderde gezichtsscherpte
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>		misselijkheid, braken, buikpijn				
<i>Lever- en galaandoeningen</i>					hepatitis	
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>		alopecia	rash	angio-oedeem, urticaria		
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	artralgie					

<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	vermoeidheid	oedeem, prikkelbaarheid				
<i>Onderzoeken***</i>		gewichtstoename				

\* Psychiatrische reacties zijn tijdens behandeling met vigabatrine gemeld. Deze reacties traden op bij patiënten met en zonder psychiatrische voorgeschiedenis en waren doorgaans omkeerbaar wanneer de doses vigabatrine werden verlaagd of geleidelijk werden stopgezet (zie rubriek 4.4). Depressie was in klinische onderzoeken een vaak voorkomende psychische stoornis, maar vereiste zelden stopzetting van vigabatrine.

\*\* In zeldzame gevallen zijn kort na het instellen van de behandeling met vigabatrine encefalopathische symptomen waargenomen, zoals duidelijke sedatie, stupor en verwardheid gepaard gaand met een niet-specifieke vertraging van het elektro-encefalogramritme. Dergelijke bijwerkingen bleken volledig omkeerbaar na verlaging van de dosis of het stopzetten van de behandeling met vigabatrine (zie rubriek 4.4).

\*\*\* Uit laboratoriumgegevens blijkt dat behandeling met vigabatrine niet leidt tot niertoxiciteit. Er zijn afnames in ALAT en ASAT waargenomen, wat wordt beschouwd als het resultaat van remming van deze aminotransferases door vigabatrine.

Chronische behandeling met vigabatrine kan verband houden met een lichte daling in hemoglobine, die zelden significant is.

Bij sommige zuigelingen die met vigabatrine zijn behandeld voor infantiele spasmen, zijn asymptomatische en voorbijgaande afwijkingen op magnetische-resonantiebeeldvorming (MRI) van de hersenen waargenomen. De klinische significantie van deze MRI-afwijkingen is niet bekend. Omdat MRI-routinetoezicht van deze pediatrische patiënten niet wordt aanbevolen, kan de frequentie van MRI-afwijkingen niet betrouwbaar worden geschat uit de beschikbare gegevens. Bewegingsstoornissen alleen of in combinatie met afwijkingen op MRI zijn gemeld bij patiënten die met vigabatrine werden behandeld voor infantiele spasmen, maar de frequentie ervan is niet bekend.

### Pediatrische patiënten

#### *Psychische stoornissen*

Zeer vaak: opgewondenheid, 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

Er is overdosering van vigabatrine gemeld. Hierbij lagen de doses meestal tussen de 7,5 en 30 g. Er zijn echter ook doses tot 90 g gemeld. In bijna de helft van de gevallen was er sprake van inname van meerdere geneesmiddelen. De meest algemene symptomen bij overdosering waren sufheid of coma. Andere, minder vaak gemelde symptomen waren vertigo, hoofdpijn, psychose, ademhalingsdepressie of apneu, bradycardie, hypotensie, agitatie, prikkelbaarheid, verwardheid, abnormaal gedrag en spraakstoornis. Geen van de overdoseringen had de dood tot gevolg.

### Behandeling

Er is geen specifiek antidotum. De gebruikelijke ondersteunende maatregelen dienen te worden toegepast. Maatregelen om niet-geabsorbeerd geneesmiddel te verwijderen dienen te worden overwogen. In een *in-vitro*-onderzoek is gebleken dat vigabatrine niet significant door actieve kool wordt geabsorbeerd. De doeltreffendheid van hemodialyse bij de behandeling van een overdosering van vigabatrine is niet bekend. In geïsoleerde gevallen is gemeld dat hemodialyse de plasmaconcentraties van vigabatrine met 40% tot 60% verlaagde bij patiënten met nierfalen die behandeld werden met therapeutische doses vigabatrine.

## **5. Farmacologische eigenschappen**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Anti-epileptica, vetzuurderivaten  
ATC-code: N03AG04

### Werkingsmechanisme

Vigabatrine is een anti-epilepticum met een duidelijk omschreven werkingsmechanisme. Behandeling met vigabatrine leidt tot verhoging van de concentratie GABA (gamma-aminoboterzuur), de belangrijkste remmende neurotransmitter in de hersenen. Dit is omdat vigabatrine rationeel is ontworpen als een selectieve irreversibele remmer van GABA-transaminase, het enzym dat verantwoordelijk is voor de afbraak van GABA.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Uit gecontroleerde en langdurige klinische onderzoeken is gebleken dat vigabatrine een effectief anticonvulsivum is als het wordt gegeven als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met infantiele spasmen en als aanvullende therapie bij patiënten met epilepsie die onvoldoende onder controle wordt gebracht met conventionele therapie. Deze werkzaamheid is vooral duidelijk bij patiënten met partiële insulten.

De epidemiologie van patiënten met gezichtsvelduitval met refractaire partiële epilepsie werd gedurende ten minste één jaar onderzocht in een observationeel, open-label, multicenter, vergelijkend fase IV-onderzoek met parallelle groepen bij 734 patiënten van ten minste 8 jaar oud met refractaire partiële epilepsie.

De patiënten werden verdeeld in drie behandelgroepen: patiënten die op dat moment werden behandeld met vigabatrine (groep I), patiënten die in het verleden behandeld werden met vigabatrine (groep II) en patiënten die nooit aan vigabatrine waren blootgesteld (groep III). De resultaten bij inclusie en de eerste en laatste afsluitende evaluaties van de evalueerbare populatie (n = 524) worden in onderstaande tabel getoond:

	Kinderen (van 8 tot 12 jaar oud)			Volwassenen en adolescenten (> 12 jaar oud)		
	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
Gezichtsvelduitval met niet-geïdentificeerde etiologie:						
- <i>Waargenomen bij inclusie</i>	1 (4,4%)	3 (8,8%)	2 (7,1%)	31 (34,1%)	20 (19,2%)	1 (1,4%)
- <i>Waargenomen bij eerste afsluitende evaluatie</i>	4 (10,5%)	6 (12,8%)	2 (4,9%)	59 (39,3%)	39 (25,8%)	4 (4,1%)
- <i>Waargenomen bij laatste afsluitende evaluatie</i>	10 (26,3%)	7 (14,9%)	3 (7,3%)	70 (46,7%)	47 (31,1%)	5 (5,2%)

<sup>1</sup> Mediane behandelingsduur: 44,4 maanden, gemiddelde dagelijkse dosis 1,48 g

<sup>2</sup> Mediane behandelingsduur: 20,6 maanden, gemiddelde dagelijkse dosis 1,39 g

<sup>3</sup> Mediane behandelingsduur: 48,8 maanden, gemiddelde dagelijkse dosis 2,10 g

<sup>4</sup> Mediane behandelingsduur: 23,0 maanden, gemiddelde dagelijkse dosis 2,18 g

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

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

### Distributie

Vigabatrine wordt breed gedistribueerd met een schijnbaar distributievolume dat iets groter is dan het totale lichaamswater. De binding aan plasma-eiwitten is verwaarloosbaar. De concentraties in plasma en cerebrospinale vloeistof zijn lineair gerelateerd aan de doses in het aanbevolen dosisbereik.

### Biotransformatie

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

### Eliminatie

Vigabatrine wordt via de nieren geëlimineerd met een terminale halfwaardetijd van 5-8 uur. De orale klaring (Cl/F) van vigabatrine is ongeveer 7 l/u (d.w.z. 0,10 l/u/kg). In de eerste 24 uur na toediening werd ongeveer 70% van een enkelvoudige orale dosis onveranderd aangetroffen in de urine.

### Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

Er is geen directe correlatie tussen plasmaconcentratie en werkzaamheid. De duur van het effect van de werkzame stof hangt af van de snelheid van de GABA-transaminase-resynthese.

### Pediatrische patiënten

De farmacokinetische eigenschappen van vigabatrine zijn onderzocht in groepen van zes pasgeborenen (leeftijd 15-26 dagen), zes zuigelingen (leeftijd 5-22 maanden) en zes kinderen (leeftijd 4,6-14,2 jaar) met refractaire epilepsie. Na toediening van een enkelvoudige dosis van 37-50 mg/kg van een drank bedroeg de  $t_{max}$  van vigabatrine ongeveer 2,5 uur bij pasgeborenen en zuigelingen, en 1 uur bij kinderen. De gemiddelde terminale halfwaardetijd van vigabatrine was ongeveer 7,5 uur bij pasgeborenen, 5,7 uur bij zuigelingen en 5,5 uur bij kinderen. De gemiddelde Cl/F van het actieve S-enantiomeer van vigabatrine bij zuigelingen en kinderen was respectievelijk 0,591 l/u/kg en 0,446 l/u/kg.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Onderzoek bij dieren naar de veiligheid, uitgevoerd bij ratten, muizen, honden en apen, hebben uitgewezen dat vigabatrine geen significante schadelijke effecten op de lever, de nieren, de longen, het hart of het maagdarmkanaal heeft.

In de hersenen is microvacuolisatie in de witte stof van ratten, muizen en honden waargenomen bij doses van 30-50 mg/kg/dag. Bij apen zijn deze laesies minimaal of twijfelachtig. Dit effect wordt veroorzaakt door loslating van de buitenste schede van gemyeliniseerde vezels, een verandering die kenmerkend is voor intramyelinisch oedeem. Bij zowel ratten als honden was het intramyelinische oedeem omkeerbaar na het stopzetten van de behandeling met vigabatrine en werd zelfs bij voortgezette behandeling histologische regressie waargenomen. Bij knaagdieren zijn echter kleine restveranderingen, bestaande uit gezwollen axonen (eosinofiele sferoïden) en gemineraliseerde microlichaampjes waargenomen. Bij honden geven de resultaten van een elektrofysiologisch onderzoek aan dat intramyelinisch oedeem verband houdt met een toename in de latentie van de somatosensorisch opgewekte potentiaal. Dit is omkeerbaar wanneer met het geneesmiddel wordt gestopt.

Met vigabatrine verband houdende retinotoxiciteit is alleen waargenomen bij albinoratten, maar niet bij ratten met pigment, honden of apen. De retinale veranderingen bij albinoratten werden gekarakteriseerd als focale of multifocale desorganisatie van de buitenste nucleaire laag met verplaatsing van nuclei naar het gebied met de staafjes en kegeltjes. De andere lagen van de retina bleven intact. Deze laesies werden waargenomen bij 80-100% van de dieren bij een orale dosis van 300 mg/kg/dag. De histologische verschijning van deze laesies was vergelijkbaar met die bij albinoratten na overmatige blootstelling aan licht. De retinale veranderingen kunnen echter ook een direct effect van de werkzame stof zijn.

Dierexperimenten hebben aangetoond dat vigabatrine geen negatieve invloed heeft op de vruchtbaarheid of ontwikkeling van de jongen. Er werd geen teratogeniteit gezien bij ratten in doses tot 150 mg/kg (3 keer de dosis voor mensen) of bij konijnen in doses tot 100 mg/kg. Bij konijnen werd echter wel een lichte toename van de incidentie van gespleten gehemelte 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**

Methylparahydroxybenzoesaat (E 218)

Propylparahydroxybenzoaat (E 216)  
Sucralose  
Pepermuntsmaak (bevat menthofuran, pulegon, estragol)  
Gezuiverd water

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

Na eerste opening van de fles: 90 dagen.

Na eerste opening van de fles beneden 25 °C bewaren.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30 °C.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

HDPE fles met sluiting moeilijk te openen door kinderen (PP) met inductieverzegeling, met 150 ml drank.

De verpakking bevat een orale doseerspuit (PP) van 10 ml met een HDPE zuiger, bedrukt bij 1,0 ml, 2,0 ml, 3,0 ml, 4,0 ml, 5,0 ml, 6,0 ml, 7,0 ml, 8,0 ml, 9,0 ml en 10,0 ml met maatstrepen om de 0,25 ml na de markering van 1,0 ml, samen met een flesadapter (LDPE).

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

## **7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

RIA Generics Limited  
The Black Church  
St. Mary's Place, Dublin 7  
D07 P4AX, Ierland

## **8. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen**

RVG 130791

## **9. Datum van eerste verlening van de vergunning/verlenging van de vergunning**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 april 2024

## **10. Datum van herziening van de tekst**