

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sabril 500 mg filmomhulde tablet, filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 500 mg vigabatrine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte tot nagenoeg witte, ovale, dubbelbolle tabletten met een breukstreep aan de ene kant en de inscriptie "Sabril" aan de andere kant.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

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

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

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

#### Dosering

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

Wanneer na een voldoende lange beginperiode de epilepsie onvoldoende controleerbaar blijkt, dient de behandeling met vigabatrine te worden stopgezet. De vigabatrine dosering dient geleidelijk te worden opgebouwd, onder strikt medisch toezicht.

#### Volwassenen

Maximale werkzaamheid wordt gewoonlijk gezien bij doses van 2 tot 3 g/dag. De startdosis van 1 g per dag dient te worden toegevoegd aan de huidige anti-epileptische medicatie van de patiënt. Afhankelijk van het klinisch effect en hoe het geneesmiddel verdragen wordt, kan de dagelijkse dosis in additionele hoeveelheden van telkens 0,5 g per week worden verhoogd. De hoogst aanbevolen dosis is 3 g per dag.

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

#### Pediatrische patiënten

##### Resistente partiële epilepsie

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

Lichaamsgewicht:	10 tot 15 kg:	0.5-1 g/dag
	15 tot 30 kg:	1-1.5 g/dag
	30 tot 50 kg:	1.5-3 g/dag
	> 50 kg:	2-3 g/dag

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

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

#### Ouderen en patiënten met nierfunctiestoornissen

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

### **4.3 Contra-indicaties**

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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

Bij patiënten die behandeld werden met vigabatrine zijn frequent (in ongeveer 1/3 van de gevallen) gezichtsvelddefecten (visual field defects, VFD) gerapporteerd. De frequenties die gevonden zijn in een open klinische studie, zijn gepresenteerd in rubriek 5.1. Deze treden meestal op na maanden tot jaren behandeling met vigabatrine. De mate van beperking van het gezichtsveld kan ernstig zijn. De meeste patiënten met gezichtsvelddefecten die door middel van perimetrie zijn vastgesteld zijn asymptomatisch. Daarom kan deze bijwerking alleen op betrouwbare wijze worden vastgesteld door middel van het systematisch uitvoeren van perimetrie, wat meestal alleen mogelijk is bij patiënten met een ontwikkelingsleeftijd van boven de 9 jaar.

Een speciaal ontwikkelde methode is op verzoek beschikbaar en is gebaseerd op gezichtsveld-specifieke Visual Evoked Potentials (VEP), waarmee de aanwezigheid van perifeer zicht kan worden getest bij kinderen van 3 jaar en ouder. Momenteel is deze methode nog niet gevalideerd voor het opsporen van gezichtsvelddefecten die aan vigabatrine worden toegeschreven. Electroretinografie kan zinvol zijn maar is alleen geschikt voor volwassenen die geen perimetrie kunnen ondergaan, en hele jonge kinderen (zie Gezichtsvelddefecten).

Beschikbare gegevens suggereren dat de gezichtsvelddefecten niet reversibel zijn, ook niet na staken van de behandeling met vigabatrine. Een verslechtering van VFD nadat de behandeling is gestaakt, kan niet worden uitgesloten.

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

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

Patiënten die met vigabatrine starten, dienen vóór de behandeling en tijdens regelmatige controles systematisch te worden onderzocht op gezichtsvelddefecten en verminderde gezichtsscherpte. Gezichtsveldonderzoek en controle op gezichtsscherpte dienen te worden herhaald met intervallen van 6 maanden gedurende de gehele duur van de behandeling (zie Gezichtsvelddefecten en gezichtsscherpte).

### Gezichtsvelddefecten (VFD)

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

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

Gegevens uit prevalentie-onderzoeken wijzen erop dat tot 1/3 van de patiënten die behandeld worden met vigabatrine VFD heeft. Mannen lopen mogelijk meer risico dan vrouwen. De frequenties die gevonden zijn in een open klinische studie, zijn gepresenteerd in rubriek 5.1. Een mogelijk verband tussen het risico op gezichtsvelddefecten en de mate van blootstelling aan vigabatrine, zowel wat betreft dagdosering (van 1 gram tot meer dan 3 gram) als de duur van de behandeling (maximaal gedurende de eerste 3 jaar), is in deze studie aangetoond.

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

Een geschikte gezichtsveldtest (perimetrie) dient te worden uitgevoerd, bij voorkeur een gestandaardiseerde statische perimetrie (Humphrey of Octopus) of een kinetische perimetrie (Goldmann), voordat met de behandeling gestart wordt en daarna elke 6 maanden gedurende de gehele duur van de behandeling. Methode van eerste keus om gezichtsvelddefecten die worden toegeschreven aan vigabatrine te onderzoeken is statische perimetrie.

Electroretinografie kan zinvol zijn, maar is alleen geschikt voor volwassenen die geen perimetrie kunnen ondergaan. Beschikbare gegevens wijzen erop dat de eerste oscillatiepotentiaal en 30 Hz flikkering op het electrogram van de retina lijken te correleren met VFD die worden toegeschreven aan vigabatrine. De responsen zijn vertraagd en beneden de normaalwaarde. Deze veranderingen zijn niet waargenomen bij met vigabatrine behandelde patiënten die geen VFD vertonen.

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

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

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

### Pediatische patiënten

Het is zelden mogelijk perimetrie uit te voeren bij kinderen jonger dan 9 jaar (qua ontwikkeling). De risico's en mogelijke voordelen van een behandeling bij kinderen dienen goed tegen elkaar te worden afgewogen. Op dit moment is er geen algemeen geaccepteerde methode om gezichtsvelddefecten te diagnosticeren of uit te sluiten bij kinderen, bij wie geen gestandaardiseerde perimetrie kan worden uitgevoerd. Een speciaal ontwikkelde methode, gebaseerd op gezichtsveld-specifieke Visual Evoked Potentials (VEP), waarmee de aanwezigheid van perifeer zicht kan worden getest bij kinderen van 3 jaar en ouder is op verzoek beschikbaar. Momenteel is deze methode nog niet gevalideerd voor het opsporen van gezichtsvelddefecten die aan vigabatrine kunnen worden toegeschreven. Wanneer deze methode een normaal centraal gezichtsveld aanduidt maar een perifere respons absent is, dienen voor- en nadelen van een behandeling met vigabatrine opnieuw geëvalueerd te worden en dient overwogen te worden de behandeling langzaam af te bouwen. De aanwezigheid van perifeer zicht sluit niet uit dat zich een defect in het gezichtsveld ontwikkelt. Electroretinografie kan zinvol zijn, maar is alleen geschikt voor kinderen onder de 3 jaar.

### Gezichtsscherpte

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

Retinale stoornissen, wazig zicht, optische atrofie of optische neuritis kunnen leiden tot een verminderde gezichtsscherpte (zie rubriek 4.8). De gezichtsscherpte moet door een oogheelkundig specialist worden beoordeeld vóór de start van de behandeling met vigabatrine en iedere zes maanden tijdens de behandeling.

### Neurologische en psychiatrische aandoeningen

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

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

Gevallen van afwijkende bevindingen op MRI scans van de hersenen zijn gemeld, vooral bij jonge kinderen die met hoge doses vigabatrine werden behandeld voor infantiele spasmen. De klinische betekenis van deze ondervindingen is momenteel onbekend. Daarnaast zijn gevallen gemeld van intramyelinisch oedeem, met name bij jonge kinderen die werden behandeld voor infantiele spasmen (zie rubrieken 4.8 en 5.3). Er is gemeld dat intramyelinisch oedeem reversibel is na stoppen met het geneesmiddel en daarom wordt aanbevolen geleidelijk te stoppen met vigabatrine wanneer intramyelinisch oedeem wordt waargenomen.

Bewegingsstoornissen, waaronder dystonie, dyskinesie en hypertonie zijn gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld voor infantiele spasmen. De ratio benefit/risk van vigabatrine dient voor iedere patiënt individueel te worden geëvalueerd. Als nieuwe bewegingsstoornissen optreden tijdens de

behandeling met vigabatrine, moet worden overwogen om de dosis te verlagen of de behandeling geleidelijk af te bouwen.

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

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

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

#### Suïcidale ideevorming en - gedrag

Het optreden van suïcidale ideevorming en - gedrag is gemeld bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica bij verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met anti-epileptica laat ook een kleine toename van het risico zien op suïcidale ideevorming en - gedrag. Het mechanisme achter dit effect is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico voor vigabatrine niet uit.

Patiënten moeten daarom nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen van suïcidale ideevorming en - gedrag en een geschikte behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en hun verzorgers) moeten erop gewezen worden dat indien zich er tekenen van suïcidale ideevorming en - gedrag voordoen er medisch advies ingewonnen moet worden.

#### Ouderen en patiënten met nierfunctiestoornissen

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

#### Interacties waar rekening mee gehouden dient te worden

Gelijktijdig gebruik van vigabatrine en clonazepam kan leiden tot een verergering van het sedatieve effect (zie rubriek 4.5). De noodzakelijkheid van gelijktijdig gebruik dient zorgvuldig beoordeeld te worden.

Sabril filmomhulde tablet bevat natrium. Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

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

Vigabatrine wordt niet gemetaboliseerd, niet aan eiwit gebonden en geeft geen inductie van metaboliserende cytochroom P450 leverenzymen. Daarom lijken interacties met andere geneesmiddelen onwaarschijnlijk. De plasmaconcentratie van fenytoïne kan echter geleidelijk afnemen met 16-33%, zoals tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken is gebleken. De precieze aard van deze interactie is op dit moment niet bekend, maar in de meeste gevallen heeft het waarschijnlijk geen therapeutische betekenis.

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

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

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

Gelijktijdig gebruik van vigabatrine en clonazepam kan het sedatieve effect verergeren (zie rubriek 4.4).

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

### Zwangerschap

#### *Risico gerelateerd aan epilepsie en anti-epileptica in het algemeen*

Bij nakomelingen van vrouwen die behandeld werden met anti-epileptica is de prevalentie van misvormingen twee- tot driemaal groter dan bij de algemene populatie. Hazenlip, cardiovasculaire afwijkingen en afwijkingen van de neurale buis zijn het meest frequent gerapporteerd. Polytherapie kan gepaard gaan met een hoger risico op aangeboren misvormingen dan monotherapie. Daarom is het belangrijk om waar mogelijk monotherapie te gebruiken.

Er dient gespecialiseerd advies te worden verstrekt aan alle patiëntes die zwanger willen worden of die in de vruchtbare leeftijd zijn. De behoefte aan anti-epileptische behandeling moet opnieuw worden bekeken wanneer een patiënte een zwangerschap plant.

Indien een patiënte zwanger wordt, moet een effectieve anti-epileptische behandeling niet abrupt worden gestaakt, omdat een verergering van de aandoening nadelige gevolgen kan hebben voor zowel de moeder als de foetus.

#### *Risico gerelateerd aan vigabatrine*

Gegevens van spontane meldingen over zwangerschappen, die werden blootgesteld aan vigabatrine, maken melding van afwijkingen in kinderen van moeders die vigabatrine gebruikten (aangeboren afwijkingen of spontane abortus). Geen duidelijke conclusies kunnen worden getrokken of vigabatrine een verhoogd risico op misvormingen met zich meebrengt wanneer het tijdens de zwangerschap gebruikt wordt, omdat de gegevens hierover beperkt zijn en andere anti-epileptica tegelijkertijd werden gebruikt.

In dierproeven is reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

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

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

### **Borstvoeding**

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

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

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

In het algemeen mogen patiënten met ongecontroleerde epilepsie niet rijden of mogelijk gevaarlijke machines bedienen. Tijdens klinische onderzoeken met Sabril werd slaperigheid als bijwerking gemeld; daarom dienen patiënten hiervoor gewaarschuwd te worden aan het begin van de behandeling.

Gezichtsvelddefecten die de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen in belangrijke mate kunnen beïnvloeden zijn frequent gerapporteerd bij het gebruik van Sabril. De patiënten dienen gecontroleerd te worden op de aanwezigheid van gezichtsvelddefecten (zie ook rubriek 4.4). Patiënten die rijden, met machines werken of een gevaarlijke taak uitvoeren dienen extra op te letten.

#### 4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

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

##### Bijwerkingentabel

Bijwerkingen kunnen in de volgende frequenties voorkomen: 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 ( $< 1/10.000$ ) en 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 lymfestelsel-aandoeningen</i>		anemie				
<i>Psychische stoornissen*</i>		opwinding, agressie, nervositeit, depressie, paranoïde reacties, insomnie	hypomanie, manie, psychose	zelfmoordpoging	hallucinaties	
<i>Zenuwstelsel-aandoeningen</i>	slaperigheid	spraakstoornissen, hoofdpijn,	coördinatiestoornis (ataxie)	encefalopathie***.	neuritis optica	Gevallen van afwijkende bevindingen op

	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
		duizeligheid, paresthesieën, concentratie- en geheugenstoornissen, verwardheid, tremor				MRI scans van de hersenen zijn gemeld, intramyelinisch oedeem (met name bij jonge kinderen) (zie rubrieken 4.4 en 5.3), bewegingsstoornissen, waaronder dystonie, dyskinesie en hypertonie zijn gerapporteerd, op zichzelf staand of geassocieerd met afwijkingen op MRI's (zie rubriek 4.4).
<i>Oog-aandoeningen</i>	gezichtsvelddefecten	wazig zien, diplopie, nystagmus		retina afwijkingen (voornamelijk perifeer).	opticus atrofie	verminderde gezichtsscherpte
<i>Maagdarmstelsel-aandoeningen</i>		misselijkheid, braken, buikpijn				
<i>Lever- en gal-aandoeningen</i>					hepatitis	
<i>Huid- en onderhuid-aandoeningen</i>		alopecie	rash	angio-oedeem, urticaria		
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	artralgie					
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	moeheid	oedeem, irritatie				
<i>Onderzoeken ***</i>		gewichtstoename				

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



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

\*\*\* Uit laboratoriumgegevens blijkt dat behandeling met vigabatrine niet leidt tot niertoxiciteit. Er zijn echter wel dalingen in ALT en AST waargenomen, die het gevolg kunnen zijn van remming van deze aminotransferases door vigabatrine

#### Pediatrische patiënten

##### Psychische stoornissen

Zeer vaak: excitatie en opwindning

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

### Behandeling

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: Anti-epileptica, ATC code: N03AG04

#### Werkingsmechanisme

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

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

De epidemiologie van VFD patiënten met refractaire partiële epilepsie werd geobserveerd in een fase IV open-label multicenter vergelijkende parallelgroep studie. In deze studie waren 734 patiënten geïncludeerd, die minstens 8 jaar waren en minstens 1 jaar refractaire partiële epilepsie hadden.

De patiënten werden verdeeld in drie behandelgroepen: patiënten die momenteel behandeld werden met vigabatrine (groep I), patiënten die in het verleden behandeld werden met vigabatrine (groep II) en patiënten die nooit een behandeling met vigabatrine hadden gehad (groep III). De resultaten tijdens de inclusie en de eerste en laatste conclusie evaluaties van de populatie (n = 524) zijn in onderstaande tabel gepresenteerd:

	Kinderen (8 – 12 jaar)			Volwassenen (> 12 jaar)		
	Groep II <sup>1</sup> n = 38	Groep II <sup>2</sup> n = 47	Groep III n = 41	Groep I <sup>3</sup> n = 150	Groep II <sup>4</sup> n = 151	Groep III n = 97
Gezichtsvelddefecten met niet-geïdentificeerde etiologie						
<i>Geobserveerd tijdens de inclusie</i>	1 (4,4%)	3 (8,8%)	2 (7,1%)	31 (34,1%)	20 (19,2%)	1 (1,4%)
<i>Geobserveerd tijdens de eerste conclusie evaluatie</i>	4 (10,5%)	6 (12,8%)	2 (4,9%)	59 (39,3%)	39 (25,8%)	4 (4,1%)
<i>Geobserveerd tijdens de laatste conclusie evaluatie</i>	10 (26,3%)	7 (14,9%)	3 (7,3%)	70 (46,7%)	47 (31,1%)	5 (5,2%)

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

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

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

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

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

### Distributie

Vigabatrine wordt door het hele lichaam verdeeld; het schijnbaar verdelingsvolume is iets groter dan het totale lichaamswater. De binding aan plasma-eiwitten is te verwaarlozen. De concentraties in plasma en cerebrospinale vloeistof zijn lineair gerelateerd aan de doses van het aanbevolen dosisbereik.

### Biotransformatie

Vigabatrine wordt niet aanzienlijk gemetaboliseerd. Er zijn geen metabolieten gevonden in plasma.

### Eliminatie

Vigabatrine wordt verwijderd door de renale excretie met een halfwaardetijd van 5-8 uur. Orale klaring (Cl/F) van vigabatrine bedraagt ongeveer 7 l/u (dit is 0,10 l/u/kg). Ongeveer 70% van een éénmalig orale toegediende dosis werd binnen 24 uur onveranderd teruggevonden in de urine.

### Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

Er is geen direct verband tussen plasmaconcentratie en werkzaamheid. De werkingsduur van het geneesmiddel is afhankelijk van de snelheid van de GABA-transaminase resynthese.

### Pediatrische patiënten

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 37-50 mg/kg dosis van een orale oplossing bedroeg de vigabatrine  $t_{\max}$  ongeveer 2,5 uur bij pasgeborenen en baby's, 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 de actieve S-enantiomeer van vigabatrin bij zuigelingen en kinderen was respectievelijk 0,591 l/u/kg en 0,446 l/u/kg.

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

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

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

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

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

Onderzoeken met vigabatrine toonden geen mutagene of carcinogene effecten aan.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Povidon K30 (E1201)  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Magnesiumstearaat  
Natriumzetmeelglycolaat (Type A)

#### Tabletomhulling

Hypromellose 15mPa.s (E464)  
Titaandioxide (E171)

Macrogol 8000

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

Heldere, kleurloze PVC-aluminium doordrukstrips met 10 filmomhulde tabletten of opaque blauwe PVC-aluminium doordrukstrips met 10 filmomhulde tabletten.

De verpakkingen bevatten 30, 50, 60, 100 of 200 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 13707

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 28 september 1990  
Datum van laatste verlenging: 28 september 2005

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

De laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 02 mei 2023.