

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

SABRIL

500 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 500 mg vigabatrínu.

Pomocná látka so známym účinkom: jedna filmom obalená tableta obsahuje 0,58 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele až sivobiele oválne bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane a na druhej strane s označením „SABRIL“.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť, a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek SABRIL je určený na liečbu pacientov s rezistentnou parciálnou epilepsiou so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej vždy v kombinácii s inými antiepileptikami, kde sa iné kombinácie liekov ukázali neprimerané alebo neboli tolerované.

Monoterapia je indikovaná pri infantilných spazmoch (Westov syndróm).

Tento liek je určený pre deti, dospievajúcich a dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu SABRILOM môže začať jedine špecialista v epileptológii, neurológii alebo pediatrickej neurológii. Pokračujúca liečba má byť pod dohľadom špecialistu v epileptológii, neurológii alebo pediatrickej neurológii.

Dávkovanie

Ak sa po primeranom čase klinicky významne nezlepší kontrola epilepsie, liečba vigabatrínom sa má ukončiť. Vigabatrín sa má potom postupne vysadiť pod starostlivým lekárskeym dohľadom. U pacientov s infantilným spazmom sa klinicky významné zlepšenie zvyčajne pozoruje v priebehu 2 až 4 týždňov a u pacientov s refraktérnymi komplexnými parciálnymi záchvatmi v priebehu 12 týždňov.

Dospelí

Najvyššia účinnosť sa obvykle pozoruje pri dávke 2 – 3 g denne. K pacientovmu doterajšiemu antiepileptickému liekovému programu sa má pridať začiatočnú dávku 1 g denne. Denná dávka sa má

potom titrovať zvyšovaním o 0,5 g v týždňových alebo dlhších intervaloch, v závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti. Dávka nad 3 g na deň sa má použiť iba vo výnimočných prípadoch a za starostlivého sledovania pre možnosť nežiaducich účinkov.

Medzi koncentráciou v plazme a účinnosťou nie je priama závislosť. Trvanie účinku lieku závisí skôr od rýchlosti resyntézy GABA transaminázy, než od koncentrácie lieku v plazme (pozri taktiež časti 5.1 a 5.2).

Pediatrická populácia

Pre novorodencov a deti, ktoré ešte nie sú schopné prehltnúť tabletu sa odporúča použiť inú vhodnú liekovú formu vigabatrínu.

Rezistentná parciálna epilepsia

Odporúčaná začiatková dávka u novorodencov, detí a dospelých je 40 mg/kg/deň. Odporúčané udržiavacie dávky vo vzťahu k telesnej hmotnosti sú:

Telesná hmotnosť	10 – 15 kg	0,5 – 1 g/deň
	15 – 30 kg	1 – 1,5 g/deň
	30 – 50 kg	1,5 – 3 g/deň
	>50 kg	2 – 3 g/deň

Maximálna odporúčaná dávka v každej z týchto hmotnostných kategórií sa nesmie prekročiť.

Monoterapia infantilných spazmov (Westov syndróm)

Odporúčaná začiatková dávka je 50 mg/kg/deň. Dávku možno podľa potreby titrovať počas jedného týždňa. S dobrou znášanlivosťou sa používali dávky až do 150 mg/kg/deň. Vyššie dávky ako 150 mg/kg/deň sa použili iba u malého počtu pacientov. Odpoveď zvyčajne nastane do dvoch týždňov.

Starší ľudia a pacienti s poškodením obličiek

Podávanie vigabatrínu starším osobám a obzvlášť pacientom s klírensom kreatinínu pod 60 ml/min si vyžaduje opatrnosť, lebo liek sa vylučuje obličkami. Treba zvážiť úpravu dávky alebo častosti podávania. Títo pacienti môžu odpovedať na nižšiu udržiavaciu dávku. Pacientov treba sledovať pre možnosť výskytu nežiaducich účinkov ako utlmenie alebo zmätenosť (pozri časti 4.4 a 4.8).

Spôsob podávania

SABRIL sa užíva perorálne jeden alebo dva razy denne a môže sa užiť pred jedlom alebo po jedle.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na vigabatrín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

SABRIL sa nemá nasadzovať ako monoterapia, s výnimkou liečby infantilných spazmov.

U pacientov užívajúcich vigabatrín sa zaznamenala vysoká prevalencia defektov zorného poľa (asi 1/3 pacientov). Frekvencie výskytu získané v otvorenej klinickej štúdii sú uvedené v časti 5.1. Nástup týchto nežiaducich účinkov je obvykle po mesiacoch až rokoch liečby vigabatrínom. Stupeň obmedzenia zorného poľa môže byť závažný. Väčšina pacientov s perimetricky potvrdenými defektmi bola bez príznakov. Tento nežiaduci účinok sa dá teda spoľahlivo odhaliť len pravidelnou perimetriou, čo je obvykle možné len u pacientov vo veku viac ako 9 rokov. U dojčiat, detí a pacientov, u ktorých nie je možné vykonať perimetriu, možno zvážiť elektroretinografiu (ERG), optickú koherentnú tomografiu (OCT) a/alebo iné metódy vhodné pre pacienta.

Na začiatku liečby vigabatrínom a v pravidelných intervaloch počas liečby majú pacienti podstúpiť skriningové vyšetrenie na zistenie defektov zorného poľa a zníženej zrakovéj ostrosti (pozri *Defekty zorného poľa a Zraková ostrosť*).

Vyšetrenie zraku sa odporúča na začiatku liečby (najneskôr 4 týždne po začatí liečby vigabatrínom), každých 3 až 6 mesiacov počas liečby, a približne 3 až 6 mesiacov po ukončení liečby.

Dostupné údaje naznačujú, že defekty zorného poľa sú ireverzibilné aj po vysadení vigabatrínu. Nemožno vylúčiť zhoršenie defektov zorného poľa po ukončení liečby.

Vigabatrín sa má preto používať len po starostlivom zhodnotení pomeru prínosu a rizík, v porovnaní s alternatívami.

Ak sa po primeranej liečbe nepozoruje žiadne významné zlepšenie klinického stavu, z dôvodu rizika straty zraku sa má okamžite začať s postupným vysadzovaním liečby. Reakcia pacienta na vigabatrín a potreba v pokračovaní liečby sa majú pravidelne prehodnocovať.

Vigabatrín sa neodporúča pacientom s akýmkoľvek klinicky významným defektom zorného poľa.

Defekty zorného poľa (Visual Field Defects, VFD)

Na základe dostupných údajov sa obvykle jedná o koncentrické zúženie zorného poľa oboch očí, ktoré je vo všeobecnosti viac vyznačené nazálne než temporálne. V centrálnom zornom poli (vnútri 30 stupňov excentricity) sa často pozoruje prstencový nazálny defekt. Defekty zorného poľa u pacientov užívajúcich vigabatrín sa však pohybovali v rozsahu od miernych po závažné. Závažné prípady môžu byť charakterizované tunelovým videním. V závažných prípadoch bola hlásená aj slepota.

Väčšina pacientov s perimetricky potvrdenými defektmi si predtým spontánne nevšimla žiadne príznaky, dokonca ani v prípadoch, kedy sa perimetriou pozorovali závažné defekty. Dostupné dôkazy naznačujú, že defekt zorného poľa je ireverzibilný aj po vysadení vigabatrínu. Nemožno vylúčiť zhoršenie defektu zorného poľa po ukončení liečby.

Údaje z prieskumov prevalencie naznačujú, že až 1/3 pacientov užívajúcich vigabatrín má defekty zorného poľa. Riziko u mužov môže byť väčšie ako u žien. Frekvencie výskytu získané v otvorenej klinickej štúdii sú uvedené v časti 5.1. V tejto štúdii sa preukázala možná súvislosť medzi rizikom defektov zorného poľa a veľkosťou expozície vigabatrínu, a to vzhľadom na dennú dávku (od 1 g do viac ako 3 g) aj dĺžku liečby (maximum počas prvých troch rokov).

Pred začiatkom liečby vigabatrínom musia všetci pacienti absolvovať očné vyšetrenie so zameraním na vyšetrenie zorného poľa.

Odporúča sa monitorovanie zraku oftalmológom so skúsenosťami v interpretácii zorného poľa a schopnosťou vykonávať dilatačnú nepriamu oftalmoskopiu sietnice. Keďže u dojčiat je vyšetrenie zraku náročné, strata zraku sa nemusí zistiť, až kým nie je závažná. U pacientov liečených vigabatrínom sa odporúča vyšetrenie zorného poľa a/alebo sietnice na začiatku liečby (najneskôr 4 týždne po začatí liečby vigabatrínom), každých 3 až 6 mesiacov počas liečby a približne 3–6 mesiacov po ukončení liečby. Diagnostický prístup má byť zvolený individuálne pre pacienta a klinickú situáciu.

U dospelých a spolupracujúcich pediatrických pacientov sa odporúča perimetria, najlepšie automatizovaným vyšetrením prahu zorného poľa. Ďalšie vyšetrenie môže zahŕňať aj elektrofyziológiu (napr. elektroretinografiu [ERG]), zobrazenie sietnice (napr. optickú koherentnú tomografiu [OCT]) a/alebo iné metódy vhodné pre pacienta. U pacientov, ktorých nemožno vyšetriť, môže liečba pokračovať podľa klinického zhodnotenia, s vhodným poradenstvom pre pacienta. Vzhľadom na variabilitu sa musia výsledky oftalmologického monitorovania interpretovať obozretne, a v prípade nezvyčajných alebo neinterpretovateľných výsledkov sa odporúča vyšetrenie zopakovať. V prvých týždňoch liečby sa odporúča opakované vyšetrenie s cieľom zistiť, či a do akej miery možno dosiahnuť reprodukovateľné výsledky, a nastavenia vhodného priebežného monitorovania pacienta.

Údaje zo systematického sledovania pacientov v klinických štúdiách naznačujú, že riziko rozvoja defektov zorného poľa pri pokračovaní liečby vigabatrínom je nízke, ak sa u pacienta po 3 až 4 rokoch liečby defekty nevyvinuli.

Na základe aktuálne dostupných údajov môžu byť defekty zorného poľa zapríčinené zvýšenými hladinami GABA v sietnici.

Pacientovi a/alebo jeho opatrovateľovi musí byť poskytnutý podrobný opis frekvencie a dôsledkov rozvoja defektov zorného poľa počas liečby vigabatrínom. Pacientov treba poučiť, aby hlásili akékoľvek nové problémy so zrakom a príznaky, ktoré môžu súvisieť so zúžením zorného poľa. V prípade rozvoja zrakových problémov treba pacienta zaslať k oftalmológovi.

Ak sa zistí zúženie zorného poľa v priebehu liečby, treba zvážiť postupné vysadenie vigabatrínu. Ak sa prijme rozhodnutie pokračovať v liečbe, treba zvážiť častejšie kontroly (perimetriou), aby sa zachytila progresia alebo defekty ohrozujúce zrak.

Vigabatrín sa nemá používať súbežne s inými retinotoxickými liekmi.

Zraková ostrosť

Prevalencia zníženej zrakovej ostrosti u vigabatrínom liečených pacientov nie je známa. Porucha sietnice, rozmazané videnie, atrofia zrakového nervu alebo optická neuritída môžu viesť ku zníženiu zrakovej ostrosti (pozri časť 4.8). Zraková ostrosť má byť vyšetrená v rámci očného vyšetrenia, pred začiatkom liečby vigabatrínom a v 6 mesačných intervaloch počas liečby.

Neurologický a psychický stav

Na základe výsledkov štúdií bezpečnosti na zvieratách (pozri časť 5.3) sa odporúča dôsledné sledovanie neurologických nežiaducich účinkov u pacientov liečených vigabatrínom.

Krátko po začatí liečby vigabatrínom sa zaznamenali zriedkavé prípady encefalopatických príznakov ako výrazné utlmenie, stupor a zmätenosť v spojení s nešpecifickou pomalou vlnovou aktivitou na elektroencefalogramy. Rizikové faktory vzniku takýchto reakcií sú napr. vyššia začiatočná dávka než sa odporúča, rýchlejšie zvyšovanie dávky s väčšími krokmi než sa odporúča a zlyhanie obličiek. Po znížení dávky alebo vysadení vigabatrínu boli tieto účinky reverzibilné (pozri časť 4.8).

Podobne ako u iných antiepileptických liekov sa môže s vigabatrínom u niektorých pacientov zvýšiť častota epileptických záchvatov, vrátane *status epilepticus*, alebo môžu nastúpiť nové typy záchvatov (pozri časť 4.8). Zriedkavo sa môže objaviť nový nástup myoklonu a aktivácia existujúceho myoklonu. Tento fenomén môže byť aj dôsledkom predávkovania, poklesu plazmových koncentrácií sprievodnej antiepileptickej liečby alebo môže ísť o paradoxný účinok.

Náhle vysadenie môže vyvolávať epileptické záchvaty podobne ako u iných antiepileptík. Ak treba pacientovi vigabatrín vysadiť, odporúča sa uskutočniť to postupným znižovaním dávok počas 2 až 4 týždňov.

Vigabatrín treba opatrne používať u pacientov so psychózou, depresiou alebo problémami správania v anamnéze. Počas liečby vigabatrínom sa zaznamenali psychiatrické udalosti (ako podráždenosť, depresia, abnormálne myslenie, paranoidné reakcie). Tieto stavy nastali u pacientov so psychiatrickou anamnézou i bez nej a boli obvykle reverzibilné, ak sa dávky vigabatrínu znížili alebo postupne vysadili. V klinických štúdiách sa vyskytla depresia u menej ako 10 % pacientov a len zriedka vyžadovala prerušenie liečby vigabatrínom. Menej časté nežiaduce účinky zahŕňali psychotické poruchy.

Prípady abnormálnych mozgových nálezov pri vyšetrení magnetickou rezonanciou (NMR) sa zaznamenali najmä u mladších detí liečených vysokými dávkami vigabatrínu pri infantilných spazmoch. Klinická významnosť týchto nálezov v súčasnosti nie je známa. Okrem toho boli hlásené

prípady intramyelínového edému (IME), najmä u mladších detí liečených na infantilné spazmy (pozri časť 4.8 a 5.3). Po vysadení lieku bol IME hlásený ako reverzibilný, a preto sa odporúča postupne vysadiť vigabatrín, keď sa IME spozoruje.

Pri liečbe infantilných spazmov boli u pacientov hlásené pohybové poruchy vrátane dystónie, dyskinézy a hypertónie. Je potrebné dôkladne zhodnotiť vyváženosť prínosov a rizík liečby vigabatrínom u každého pacienta individuálne. Ak sa v priebehu liečby vigabatrínom vyskytnú nové pohybové poruchy, treba zvážiť zníženie dávky alebo postupné vysadenie liečby.

Suicidálne myšlienky a správanie

Pri liečbe antiepileptikami v niekoľkých indikáciách boli u pacientov hlásené suicidálne myšlienky a správanie. Metaanalýza randomizovaných placebom kontrolovaných štúdií s antiepileptikami ukázala malé zvýšenie rizika suicidálnych myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika u vigabatrínu.

Pacientov je preto potrebné sledovať na príznaky a symptómy suicidálnych myšlienok a správania a je potrebné zvážiť vhodnú liečbu. Pacientom (a opatrovateľom pacientov) je potrebné odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia príznaky suicidálnych myšlienok alebo správania.

Starší pacienti a pacienti s poruchou obličiek

Keďže vigabatrín sa vylučuje obličkami, u pacientov s klírensom kreatinínu pod 60 ml/min a u starších pacientov sa vyžaduje opatrnosť. U týchto pacientov treba pozorne sledovať nežiaduce účinky ako je utlmenie a zmätenosť (pozri časť 4.2).

Súbežné použitie vigabatrínu a klonazepamu môže zintenzívniť sedatívny účinok alebo viesť ku kóme. Potreba súbežného používania musí byť starostlivo zvážená.

SABRIL filmom obalená tableta obsahuje sodík. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie s inými liečivami sú nepravdepodobné, keďže vigabatrín sa ani nemetabolizuje, ani neviaže na proteíny, ani neindukuje pečeňové cytochrómové enzýmy P450 metabolizujúce liečivá

Počas kontrolovaných klinických štúdií sa však v niekoľkých štúdiách pozorovalo postupné zníženie plazmatických koncentrácií fenytoínu priemerne o 16 až 33 %, v niektorých klinických štúdiách sa nepozorovalo. Presná podstata tejto interakcie nie je jasná, vo väčšine prípadov však pravdepodobne nemá terapeutický význam.

Počas kontrolovaných klinických skúšok sa tiež sledovali plazmatické koncentrácie karbamazepínu, fenobarbitalu, primidónu a valproátu sodného a nezistili sa žiadne klinicky dôležité interakcie.

Vigabatrín môže viesť k zníženiu nameranej plazmatickej aktivity alanínaminotransferázy (ALT) a v menšom rozsahu aspartátaminotransferázy (AST). Rozsah supresie ALT kolíše medzi 30 až 100 %. Tieto pečeňové testy môžu byť preto u pacientov užívajúcich vigabatrín kvantitatívne nespôľahlivé (pozri časť 4.8).

Vigabatrín môže zvýšiť množstvo aminokyselín v moči s falošne pozitívnym testom na určité zriedkavé genetické metabolické poruchy (napr. alfaaminoadipická acidúria).

Súbežné použitie vigabatrínu a klonazepamu môže zintenzívniť sedatívny účinok alebo viesť ku kóme (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Riziko spojené s epilepsiou a antiepileptikami všeobecne

U detí narodených matkám, ktoré sa liečia antiepileptikami, je výskyt malformácií dva až trikrát vyšší ako u bežnej populácie. Najčastejšie hlásené sú rázštep pery, kardiovaskulárne poruchy a poruchy neurálnej trubice. Polyterapia môže byť spojená s vyšším rizikom vrodených malformácií ako monoterapia, preto je dôležité, aby bola monoterapia používaná vždy, keď je to možné.

Všetkým pacientkam, ktoré môžu byť na začiatku tehotenstva alebo sú vo fertilnom veku, sa musí poskytnúť špecializované poradenstvo. Ak pacientka plánuje graviditu, potreba antiepileptickej liečby sa musí prehodnotiť.

Ak pacientka otehotnie, nesmie sa náhle prerušiť účinná antiepileptická liečba, pretože zhoršenie ochorenia môže mať vážne následky pre matku i plod.

Riziko spojené s vigabatrínom

Na základe údajov o gravidných ženách vystavených účinku vigabatrínu, ktoré pochádzajú zo spontánnych hlásení, boli hlásené abnormálne výsledky (vrodené anomálie alebo spontánne potraty) u potomkov matiek užívajúcich vigabatrín. O tom, či užívanie vigabatrínu počas gravidity zvyšuje riziko malformácie, nemožno vyvodiť žiadne konečné závery pre obmedzenosť údajov a prítomnosť sprievodných antiepileptík počas každej hlásenej gravidity.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

SABRIL sa nesmie používať počas gravidity, pokiaľ si klinický stav ženy nevyžaduje liečbu vigabatrínom.

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o možnom výskyte defektu zorného poľa u detí, ktoré boli vystavené účinku vigabatrínu *in utero*.

U králikov bol vigabatrín spojený s nízkym výskytom rázštep podnebia pri perorálnych dávkach 150 (2 %) a 200 (9 %) mg/kg/deň (troj- až štvornásobok humánnej dávky); tieto vyššie dávky mali taktiež škodlivé farmakologické účinky počas gravidity, čo sa usudzuje zo zníženej telesnej hmotnosti a zníženého príjmu potravy. Zníženie telesnej hmotnosti a rôzne malformácie kostry sa pozorovali u plodov myši, ktoré dostali jednorazovo 300 mg/kg vigabatrínu IP injekciou (šesťnásobok humánnej dávky); ďalšie embryofetálne účinky sa pozorovali po 450 mg/kg vigabatrínu IP injekciou (deväťnásobok humánnej dávky) zahŕňajúc zvýšenú resorpciu a 2 % výskyt exomfalusu; materská úmrtnosť bola pozorovaná po 600 mg/kg IP dávky. U potkanov nebol vigabatrín pri dávkach do 150 mg/kg/deň (trojnásobok humánnej dávky) teratogénny.

Dojčenie

Vigabatrín sa vylučuje do ľudského mlieka. Nie je k dispozícii dostatočné množstvo údajov o účinku vigabatrínu na novorodencov/dojčatá. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu SABRILOM sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Štúdie na potkanoch nepreukázali účinok na samčiu a samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti s nekontrolovateľnou epilepsiou nesmú vo všeobecnosti viesť vozidlá alebo obsluhovať potenciálne nebezpečné stroje. S ohľadom na skutočnosť, že v klinických štúdiách so SABRILOM sa pozorovala ospalosť, pacientov treba na začiatku liečby na túto možnosť upozorniť.

V súvislosti so SABRILOM sa často zaznamenali výpady zorného poľa, ktoré môžu značne ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov treba vyšetriť na prítomnosť defektov zorného

poľa (pozri aj časť 4.4). Zvláštnu pozornosť treba venovať pacientom, ktorí vedú vozidlá, obsluhujú stroje alebo vykonávajú iné rizikové činnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

U pacientov užívajúcich vigabatrín sa často zaznamenali defekty zorného poľa, od miernych po závažné. Závažné prípady sú potenciálne zneschopňujúce. Obvykle nastupujú po mesiacoch až rokoch liečby vigabatrínom. Údaje z prieskumov prevalencie naznačujú, že až 1/3 pacientov užívajúcich vigabatrín má defekty zorného poľa (pozri aj časť 4.4).

V kontrolovaných klinických štúdiách sa počas liečby vigabatrínom zaznamenali nežiaduce účinky približne u 50 % pacientov. U dospelých súviseli väčšinou s centrálnou nervovou sústavou ako napr. útlm, ospalosť, únava a zhoršená sústredenosť. U detí je však častá excitácia alebo agitácia. Celkovo sa tieto nežiaduce účinky vyskytujú častejšie na začiatku liečby a časom ustupujú.

Podobne ako u iných antiepileptík, niektorí pacienti môžu mať pri vigabatríne zvýšenú frekvenciu epileptických záchvatov vrátane *status epilepticus*. Tomuto účinku podliehajú najmä pacienti s myoklonickými záchvatmi. Zriedkavo sa môže objaviť nový nástup myoklonu a aktivácia existujúceho myoklonu.

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti s použitím nasledujúcich konvencií:

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/100$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>		anémia				
<i>Psychické poruchy*</i>		agitácia, agresia, nervozita, depresia, paranoidné reakcie, insomnie	hypománia, mánia, psychotické poruchy	pokus o samovraždu	halucinácie	
<i>Poruchy nervového systému</i>	somnolencia	poruchy reči, bolesť hlavy, závraty, parestézia, poruchy pozornosti a zhoršenie pamäti, mentálne zhoršenie (poruchy myslenia), triaška	abnormálna koordinácia (ataxia)	encefalopatia**	optická neuritída	Boli hlásené prípady abnormálnych mozgových nálezov pri vyšetrení magnetickou rezonanciou (NMR), intramyelínového edému (najmä u mladších detí) (pozri časti 4.4 a 5.3).

	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
						Boli hlásené poruchy pohybu, vrátane dystónie, dyskinézy a hypertónie, buď izolované prípady alebo v spojení s abnormalitami pri NMR vyšetrení (pozri časť 4.4).
<i>Poruchy oka</i>	defekty zorného poľa	rozmazané videnie, diplopia, nystagmus		poruchy sietnice (hlavne periférne)	atrofia zrakového nervu	znížená zraková ostrosť
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		nauzea, zvracanie, abdominálna bolesť				
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>					hepatitída	
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		alopécia	vyrážka	angioedém, žihľavka		
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	artralgia					
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	únava	edém, iritabilita				
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia** *</i>		prírastok hmotnosti				

*Počas liečby vigabatrínom sa zaznamenali psychické reakcie. Tieto reakcie sa objavili u pacientov s psychiatrickou anamnézou alebo bez nej a po znížení alebo postupnom vysadení vigabatrínu boli obvykle

reverzibilné (pozri časť 4.4). V klinických skúškach bola depresia obvyklou psychickou reakciou, ale zriedka si vyžadovala ukončenie liečby vigabatrínom.

****** Krátko po začatí liečby vigabatrínom sa zaznamenali zriedkavé prípady encefalopatických príznakov ako výrazná sedácia, stupor a zmätenosť v spojení s nešpecifickou pomalou vlnovou aktivitou na encefalogramе. Tieto účinky boli po znížení dávky alebo vysadení vigabatrínu úplne reverzibilné (pozri časť 4.4).

******* Laboratórne údaje ukazujú, že liečba vigabatrínom nezapríčiňuje renálnu toxicitu. Pozoroval sa pokles ALT a AST, čo sa považuje za dôsledok inhibície týchto aminotransferáz vigabatrínom.

Pediatrická populácia

Psychické poruchy

Veľmi časté: excitácia, agitácia

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Zaznamenalo sa predávkovanie vigabatrínom. Dávky boli najčastejšie medzi 7,5 g až 30 g, zaznamenalo sa však požitie až do 90 g. Takmer polovicu týchto prípadov tvorilo viacnásobné požitie lieku. Podľa hlásení bola najobvyklejším príznakom ospalosť alebo kóma. Iné menej častejšie príznaky boli: závrat, bolesť hlavy, psychóza, respiračná depresia alebo apnoe, bradykardia, hypotenzia, agitácia, podráždenosť, zmätenosť, abnormálne správanie a poruchy reči. Žiadne z predávkovaní nezapríčinilo smrť.

Liečba

Špecifické antidotum nejestvuje. Je potrebné urobiť obvyklé podporné opatrenia. Treba zvážiť postupy na odstránenie neabsorbovaného lieku. V *in vitro* štúdií sa ukázalo, že aktívne uhlie významnejšie neadsorbuje vigabatrín. Účinnosť hemodialýzy pri liečbe predávkovania vigabatrínom nie je známa. V ojedinelých prípadoch u pacientov so zlyhaním obličiek, ktorí dostávali terapeutické dávky vigabatrínu, sa plazmatické koncentrácie vigabatrínu znížili hemodialýzou o 40 až 60 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká
ATC kód: N03AG04.

Mechanizmus účinku

Vigabatrín je antiepileptikum s jasne definovaným mechanizmom účinku. Liečba vigabatrínom zvyšuje koncentráciu GABA (gamaaminomaslová kyselina), najdôležitejšieho inhibičného mozgového neurotransmiteru. Je to preto, že vigabatrín bol racionálne navrhnutý ako selektívny ireverzibilný inhibítor GABA-transaminázy, enzýmu zodpovedného za odbúravanie GABA.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Kontrolované krátkodobé a dlhodobé klinické skúšky ukázali, že vigabatrín je účinná antiepileptická látka, ak sa podáva ako prídavná liečba u pacientov s epilepsiou nedostatočne kontrolovanou

konvenčnou liečbou alebo v monoterapii pri liečbe infantilných spazmov. Táto účinnosť je obzvlášť význačná u pacientov so záchvatmi parciálneho typu.

V dvoch dvojito-zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách dostávali epileptickí pacienti vigabatrin po dobu 4 mesiacov a v nekontrolovaných štúdiách, vrátane štúdie so 16 pediatrickými pacientmi, ktorí dostávali vigabatrin po dobu 1 až 30 mesiacov (priemer 11 mesiacov), štúdie vyšetrení magnetickou rezonanciou nepreukázali žiadne zmeny alebo abnormality podobné intramyelínovému edému. Žiadne štatisticky významné zmeny latencie neboli pozorované pri metóde založenej na poľovo špecifických zrakovo evokovaných potenciáloch (VEP), somatosenzorických evokovaných potenciáloch (SEP) a evokovaných potenciáloch mozgového kmeňa (BEP) medzi pacientmi liečenými vigabatrínom a placebom po štyroch mesiacoch liečby. Neboli pozorované žiadne zmeny vo VEP a SEP v nekontrolovaných štúdiách, vrátane pacientov užívajúcich vigabatrin po dobu 9 rokov. Pitva ani chirurgické vzorky mozgového tkaniva od pacientov, ktorí užívali vigabatrin, nepreukázali intramyelínový edém.

Epidemiológia defektov zorného poľa u pacientov s refraktérnou parciálnou epilepsiou sa skúmala v observačnej otvorenej multicentrickej porovnávajúcej štúdií fázy IV s paralelnými skupinami, ktorá zahŕňala 734 pacientov, s minimálnym vekom 8 rokov, s refraktérnou parciálnou epilepsiou trvajúcou aspoň jeden rok.

Pacienti boli rozdelení do 3 liečebných skupín: pacienti liečení vigabatrínom v súčasnej dobe (skupina I), pacienti vystavení účinku vigabatrínu v minulosti (skupina II) a pacienti, ktorí nikdy neboli vystavení pôsobeniu vigabatrínu (skupina III).

Nasledovná tabuľka uvádza najdôležitejšie výsledky zaznamenané pri vstupe a pri prvom a poslednom hodnotení v hodnotenej populácii (n=524):

	Deti (od 8 do 12 rokov)			Dospelí (> 12 rokov)		
	Skupina I ¹	Skupina II ²	Skupina III	Skupina I ³	Skupina II ⁴	Skupina III
	n = 38	n = 47	n = 41	n = 150	n = 151	n = 97
Defekty zorného poľa s nedefinovanou etiológiou						
Zaznamenané pri vstupe	1 (4,4 %)	3 (8,8 %)	2 (7,1 %)	31 (34,1 %)	20 (19,2 %)	1 (1,4 %)
Zaznamenané pri prvom zhodnutí	4 (10,5 %)	6 (12,8 %)	2 (4,9 %)	59 (39,3 %)	39 (25,8 %)	4 (4,1 %)
Zaznamenané pri poslednom zhodnutí	10 (26,3 %)	7 (14,9 %)	3 (7,3 %)	70 (46,7 %)	47 (31,1 %)	5 (5,2 %)

¹Priemerná doba trvania liečby: 44,4 mesiacov, priemerná denná dávka 1,48 g

²Priemerná doba trvania liečby: 20,6 mesiacov, priemerná denná dávka 1,39 g

³Priemerná doba trvania liečby: 48,8 mesiacov, priemerná denná dávka 2,10 g

⁴Priemerná doba trvania liečby: 23,0 mesiacov, priemerná denná dávka 2,18 g

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Vigabatrin je látka rozpustná vo vode a z gastrointestinálneho traktu sa absorbuje rýchlo a úplne.

U zdravých dobrovoľníkov sa dosiahla maximálna koncentrácia po dvoch hodinách po užití. Prijatie potravy znižuje rýchlosť, ale neovplyvňuje rozsah absorpcie. Čas potrebný na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie (t_{max}) je približne 1 hodina.

Distribúcia

Vigabatrin sa široko distribuuje so zdanlivým distribučným objemom mierne väčším, než je celková telesná voda. Väzba na plazmatické bielkoviny je zanedbateľná. Plazmatické a cerebrospinálne koncentrácie sú v lineárnom vzťahu k dávkam nad odporúčaným dávkovacím rozsahom.

Biotransformácia

Vigabatrín nie je významne metabolizovaný. V plazme sa nezistili žiadne metabolity.

Eliminácia

Vigabatrín sa vylučuje obličkami s polčasom eliminácie 5 až 8 hodín. Perorálny klírens (Cl/F) vigabatrínu je približne 7 l/hod (t.j. 0,10 l/hod/kg). Približne 70 % jednotlivej perorálnej dávky sa objavilo v nezmenenej forme v prvom 24-hodinovom moči.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Neexistuje žiadna priama korelácia medzi plazmatickou koncentráciou a účinnosťou. Trvanie účinku lieku je závislé na rýchlosti resyntézy GABA transaminázy.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické vlastnosti vigabatrínu sa skúmali v skupine šiestich novorodencov (vo veku 15 – 26 dní), šiestich dojčiat (vo veku 5 – 22 mesiacov) a šiestich detí (vo veku 4,6 – 14,2 rokov) s refraktérnou epilepsiou. Po podaní jednej 37 - 50 mg/kg dávky perorálneho roztoku vigabatrínu bol t_{max} približne 2,5 hodiny u novorodencov a dojčiat a 1 hodina u detí. Polčas eliminácie vigabatrínu bol 7,5 hodiny u novorodencov, 5,7 hodiny u dojčiat a 5,5 hodiny u detí. Priemerný Cl/F aktívneho S-enantioméru vigabatrínu bol u dojčiat 0,591 l/hod/kg a u detí 0,446 l/hod/kg.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Zvieracie bezpečnostné štúdie vykonané na potkanoch, myšiach, psoch a opiciach ukázali, že vigabatrín nemá výrazné nežiaduce účinky na pečeň, obličky, pľúca, srdce alebo gastrointestinálny trakt.

V mozgu sa pozorovala mikrovakuolizácia v traktoch bielej hmoty potkana a psa pri dávkach 30-50 mg/kg/deň a myši pri dávkach 100 mg/kg/deň alebo vyšších. U opice sú tieto lézie minimálne alebo neisté. Tento účinok je spôsobený oddelením vonkajšej lamelovej pošvy myelinizovaných vlákien, zmenou príznačnou pre intramyelinový edém. Intramyelinový opuch bol u potkana a psa (u myši sa netestoval) reverzibilný pri zastavení vigabatrírovej liečby a s pokračujúcou liečbou sa dokonca pozorovala histologická regresia. U hlodavcov sa však pozorovali malé reziduálne zmeny pozostávajúce z opuchnutých axónov (eozinofilné sféroidy) a mineralizovaných mikroteliesok. Lézie neboli zaznamenané u opice po 6 rokoch liečby v dávkach 50 a 100 mg/kg/deň. Minimálna mikrovakuolizácia sa zaznamenala u opíc po 16 mesiacoch liečby v dávke 300 mg/kg/deň s nejednoznačným rozdielom medzi liečenými a kontrolnými zvieratami.

Degenerácia sietnice (retinotoxicita spojená s vigabatrínom) sa pozorovala mikroskopicky u potkanov albínov, ktorým sa podával vigabatrín so stravou alebo sondou vo veľkých dávkach (100 a 300 mg/kg/deň), ale nie u zvierat, ktorým sa podával inaktívny R enantiomér, pozorovala sa u zvierat, ktorým sa podával aktívny S enantiomér v dávke 150 mg/kg/deň. Degenerácia sietnice sa nepozorovala u pigmentovaných potkanov, psov alebo opíc.

Sietnicové zmeny u potkanov albínov sa charakterizovali ako fokálne alebo multifokálne dezorganizácie vonkajšej nukleárnej vrstvy s premiestnením jadier do oblasti tyčíniek a čapíkov. Iné vrstvy sietnice neboli postihnuté. Tieto lézie sa pozorovali u 80 až 100 % zvierat pri perorálnej dávke 300 mg/kg/deň. Histologický vzhľad týchto lézií bol podobný tým, ktoré sa našli u potkanov albínov po excesívnej svetelnej expozícii. Sietnicové zmeny však môžu tiež predstavovať priamy liekom navodený účinok.

Pokusy so zvieratami ukázali, že vigabatrín nemá žiadny negatívny vplyv na fertilitu alebo vývoj mláďat. U potkanov pri dávkach do 150 mg/kg (trojnásobok humánnej dávky) alebo u králikov pri

dávkach do 100 mg/kg sa nezistila žiadna teratogenita. Avšak pri dávkach 150 - 200 mg/kg sa u králikov pozoroval mierne zvýšený výskyt rázštepů podnebia.

Štúdie s vigabatrínom nezistili žiadne dôkazy o mutagénnych alebo karcinogénnych účinkoch.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

povidón K30 (E1201)
mikrokryštalická celulóza (E460)
karboxymetylškrob A, sodná soľ
stearát horečnatý.

Obalová vrstva:

hypromelóza (E464)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 8000.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

36 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/PVC blister.
Veľkosť balenia: 100 filmom obalených tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

21/0339/94-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. júna 1994

Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. januára 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2026