

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SABRİL 500 mg film tablet

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Vigabatrin 0.5 g

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORMU

Film tablet

Beyaz-kırık beyaz, bir yüzü kırma çizgili, diğer yüzü düz, Sabril baskılı bikonveks tablet

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SABRİL,

- Diğer uygun ilaç kombinasyonlarının yetersiz kaldığı veya tolere edilemediği, sekonder jeneralizasyonu olan veya olmayan dirençli parsiyel epilepsilerde anti-epileptik ilaçlara ilave olarak,
- İnfanıl spazmda (West Sendromu) monoterapi olarak kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Başlangıç dozu olarak günde 1g (2 film tablet) SABRİL, sürdürülmekte olan tedaviye ilave olarak verilir.

Uygulama sıklığı ve süresi

SABRİL ile tedavi bir uzman hekim tarafından başlatılabilir, tedavinin takibi de uzman hekimin denetiminde düzenlenmelidir.

SABRİL nöroloji, beyin cerrahisi, fiziksel tıp ve rehabilitasyon, çocuk sağlığı ve hastalıkları, psikiyatri uzmanı hekimleri tarafından veya bu uzman hekimler tarafından düzenlenen ilaç kullanım dozu ve süresini belirten uzman hekim raporuna dayanılarak diğer hekimler tarafından da reçete edilebilir.

Eğer gerekirse, günlük doz, klinik cevap ve toleransa göre haftalık aralıklarla 0.5 g'lık miktarlarda artırılır veya azaltılır. Maksimum etkinlik genellikle günlük 2-3 g'lık dozlarda görülür. 3 g/gün üzerindeki dozlar yalnızca istisnai durumlarda yan etkiler yakından izlenerek kullanılmalıdır.

Uygulama şekli

SABRİL oral yolla, günde bir veya iki kez yemeklerden önce veya sonra alınabilir.

Özel Popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Vigabatrin böbrekler yoluyla atıldığından, kreatinin klerensi 60ml/dakikadan az olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Böbrek fonksiyonu normal veya azalmış olan yaşlı hastalarda klerensin azalmış olmasından dolayı, benzer önlemlerin alınması gereklidir

Pediyatrik popülasyon:

Önerilen başlangıç dozu 40mg/kg/gündür. İdame dozu vücut ağırlığına bağlı olarak aşağıdaki şekilde önerilir;

Vücut ağırlığı

10-15 kg
15-30 kg
30-50 kg
> 50 kg

Dozaj

1-2 film tablet (0.5- 1 g)/gün
2-3 film tablet (1 -1.5 g)/gün
3-6 film tablet (1.5-3 g) /gün
4-6 film tablet (2 -3 g)/ gün

Bu kategorilerdeki en yüksek dozun üzerine çıkılmamalıdır.

İnfanıl spazmı olan (West sendromu) bebeklerde monoterapi için önerilen başlangıç dozu 50 mg/kg/gün'dür. Bu doz klinik cevaba göre, günlük 50 mg/kg miktarlık değişimlerle ayarlanır. Günde 150mg/kg'a kadar olan doz iyi tolere edilmiştir. Cevap genellikle iki hafta içine alınır. Az sayıda hastada daha yüksek dozlar kullanılmıştır.

Geriatrik popülasyon:

Vigabatrın böbrekler yoluyla atıldığından, kreatinin klerensi 60ml/dakikadan az olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Böbrek fonksiyonu normal veya azalmış olan yaşlı hastalarda klerensin azalmış olmasından dolayı, benzer önlemlerin alınması gereklidir. Doz veya uygulama sıklığında ayarlama düşünülmelidir. Bu hastalar daha düşük bir idame dozuna cevap verebilirler. Hastalar sedasyon veya konfüzyon gibi istenmeyen etkiler açısından izlenmelidirler (Bkz. bölüm 4.4).

4.3 Kontrendikasyonlar

Vigabatrın veya diğer bileşenlere karşı hassasiyet hikayesi olan kişilerde kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İnfanıl spazm tedavisi dışında, vigabatrın ile tedaviye monoterapi olarak başlanmamalıdır.

Görme alanı kusuru (Bkz. bölüm 4.8):

Vigabatrın alan hastaların 1/3'ünde görme alanı kusuru olduğu bildirilmiştir. Görme alanı kusuru riski, kadınlara kıyasla erkeklerde daha yüksektir.

Var olan verilere göre, genel görünümü her iki gözün görsel alanlarının eşmerkezli olarak daralması şeklindedir, bu da genellikle burun bölgesinde şakak bölgesine oranla daha belirgindir. Merkezi görsel alanda (30 derecelik eksantrisine içinde) sıklıkla anüler nazal bozukluk görülmektedir. Merkezi görsel keskinlikte bozulma olmamaktadır.

Bozukluğu görsel alan ölçümü ile doğrulanmış hastaların çoğu (görsel alan ölçümünde şiddetli bozukluk gözlenenler dahi), kendiliğinden daha önce semptomlarının farkına varmamışlardır. Bu nedenle, bu istenmeyen etki sadece sistematik perimetri testleriyle güvenilir olarak tespit edilebilir. Bu testleri genellikle 9 yaşın üzerindeki hastalarda uygulamak mümkündür.

Ağır görme alanı kusuru vakaları hasta için işlevsel sonuçlara neden olabilir. Mevcut kanıtlar vigabatrın tedavisi kesildikten sonra görme alanı kusurlarında geri dönüşüm olmadığını düşündürmektedir. Tedavi kesildikten sonra görme alanı kusurunda bir değişikliğin olma

ihhtimali gözardı edilemez.

Vigabatrin, ancak alternatif ilaçlarla tedaviye kıyasla yarar ve risk dengesinin dikkatli değeriendirmesinden sonra kullanılabilir.

Önceden var olan ve klinik olarak anlamlı görme alanı kusuru olan hastalarda vigabatrin kullanımı önerilmez.

Vigabatrin tedavisine başlanmadan önce hastaların tümüne görsel alan muayenesiyle birlikte oftalmolojik konsültasyon yapılmalıdır.

SABRİL 500 mg film tablet kullanan kişilerde her 3 ayda bir göz muayenesi yapılmalıdır.

Görme alanı kusuru birkaç ay ila birkaç yıl vigabatrin tedavisinden sonra başlayabilir.

Vigabatrin retinaya zarar verecek başka ilaçlar ile beraber kullanılmamalıdır.

Mevcut verilere göre, görme alanı kusurları retinada artmış GABA düzeylerinden kaynaklanmaktadır.

Mümkünse tedaviye başlanmadan önce ve altı aylık periyotlarla uygun bir görsel alan testi (perimetri) uygulanmalıdır. Standart statik perimetri (Humphrey veya Octopus) veya kinetik perimetri (Goldmann) testleri kullanılabilir. Statik perimetri, vigabatrine bağı görsel alan bozukluklarının belirlenmesinde tercih edilen bir yöntemdir. Perimetri 9 yaşı altındaki büyüme çağındaki çocuklarda nadiren uygulanır. Şu anda, standart perimetrimin uygulanmadığı çocuklarda, görme alanındaki bozuklukları tanıyabilecek ya da dışlanmasını sağlayabilecek yerleşik bir yöntem yoktur.

Bir dizi elektro-retinografik parametrenin vigabatrin ile bağıntılı görme alanı kusuru ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir.; Elektro-retinografi yararlı olabilir ancak yalnızca perimetri ile işbirliği gösteremeyen yetişkinlerde veya 3 yaşı altındaki çocuklarda kullanılmalıdır. Var olan verilere göre, elektro-retinogramın ilk salınım potansiyeli ve 30 Hz titreşim yanıtları ile vigabatrine bağı görme alanı kusuru arasında korelasyon görülmektedir. Bu yanıtlardaki gecikme ve azalma normal sınırların ötesindedir. Vigabatrin tedavisi gören ama görme alanı kusuru olmayan hastalarda bu tür değışiklikler görülmemiştir.

Vigabatrin tedavisi sırasında görme alanı kusuru sıklığı ve neden olacağı karışıklıklar hakkında hastaya ve/veya bakıcıya kapsamlı bir açıklama yapılmalıdır. Hasta, ortaya çıkabilecek yeni görsel sorunlar, görsel alanın daralmasıyla ilgili olabilecek semptomlar hakkında ve doktorunu bilgilendirmesi konusunda uyarılmalıdır. Görme bozukluklarının ortaya çıkması halinde hasta bir göz doktoruna sevk edilmelidir.

Takip döneminde görsel alanda daralma ortaya çıkarsa vigabatrin tedavisinin devam etmesi ya da kesilmesine ilişkin karar bireysel yarar-risk değeriendirmesine dayanmalıdır. Tedavinin sürdürülmesine karar verilecek olursa, ilerlemenin veya görüşü tehdit edecek bozuklukların tespit edilebilmesi için daha sıkı bir takip (perimetri) uygulanmalıdır.

Nörolojik ve psikiyatrik etkiler

Vigabatrin tedavisine başlandıktan hemen sonra, elektroensefalogram üzerinde spesifik olmayan yavaş dalga aktivitesi ile bağılantılı olarak, ender olmakla birlikte belirgin uyuşukluk, sersemlik, şaşkınlık gibi ensefalopatik semptomlar görülmüştür. Bu reaksiyonlara neden olan risk faktörleri arasında, başlangıç dozunun önerilen başlangıç dozundan daha yüksek olması, dozun önerilenden daha hızlı artırılması ve böbrek yetmezliği yer almaktadır. Bu etkiler, dozun azaltılmasıyla veya vigabatrinin kesilmesiyle ortadan kalkmıştır (Bkz. bölüm 4.8).

İnfanıl spazm tedavisinde yüksek doz vigabatrin kullanımı sonucu özellikle küçük bebeklerde anormal beyin MRI (manyetik rezonans görüntüleme) vakaları bildirilmiştir. Bu vakaların klinik önemi bilinmemektedir.

İnfanıl spazm tedavisi gören hastalarda distoni, diskinezi ve hipertoni dahil hareket bozuklukları bildirilmiştir. Vigabatrinin yarar/risk durumu hasta bazında tek tek değerlendirilmelidir. Eğer vigabatrin ile tedavi süresince yeni hareket bozuklukları ortaya çıkarsa, doz azaltılması ve kademeli olarak tedavinin kesilmesi dikkate alınmalıdır.

Diğer antiepileptik ilaçlarda olduğu gibi, vigabatrin kullanımı sırasında bazı hastalarda status epilepticus'u da içeren nöbet sıklığı artışı veya yeni nöbet şekilleri ortaya çıkabilir. Yeni başlayan bir miyoklonik nöbetin ortaya çıkması ya da mevcut ise alevlenmesi nadirdir. Nadir vakalarda yeni başlayan miyoklonus ya da miyoklonusun alevlenmeleri görülebilir (Bkz. bölüm 4.8).

Diğer antiepileptik ilaçlarda olduğu gibi, tedavinin aniden kesilmesi rebound etkiye (nöbetlerin tekrar başlamasına) neden olabilir. Eğer hasta için vigabatrin tedavisinden vazgeçilecek ise, bunun 2 ile 4 haftalık süreye yayılan kademeli doz azaltımı ile yapılması önerilmektedir.

Vigabatrin, öyküsünde psikoz, depresyon veya davranış problemleri bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Vigabatrin tedavisi sırasında ajitasyon, depresyon, anormal düşünme, paranoid reaksiyonlar gibi psikiyatrik bozukluklar görülmüştür. Bu tür bozukluklar psikiyatrik öyküsü olan ya da olmayan hastalarda ortaya çıkabilmekte ve genellikle vigabatrin dozunun azaltılmasıyla veya kademeli olarak kesilmesiyle eski haline dönebilmektedir. Klinik çalışmalarda, depresyon hastaların % 10'undan azında meydana gelmiş ve nadiren vigabatrin tedavisinin kesilmesini gerektirmiştir. Daha az sıklıkta görülen olaylar psikotik semptomları içermiştir.

İntihar düşüncesi ve davranışı

Çeşitli endikasyonlara sahip antiepileptik ilaçlar ile tedavi edilmiş hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı bildirilmiştir. Anti-epileptik ilaçlar ile yapılmış randomize plasebo-kontrollü çalışmaların meta-analizi intihar düşüncesi ve davranışı riskinde küçük bir artma göstermektedir. Bu etkinin mekanizması bilinmemektedir (Bkz. bölüm 4.8). Bu nedenle, hastalar intihar düşüncesi ve davranışı belirtileri açısından izlenmeli ve uygun tedavi düşünülmelidir. Hastalar (ve hastaya bakanlar) intihar düşüncesi veya davranışı gibi belirtiler ortaya çıktığında derhal medikal tavsiye almaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Yaşlı ve böbrek yetmezliği olan hastalar

Vigabatrin böbrekler yoluyla atıldığından, yaşlılarda ve özellikle kreatinin klerensi 60ml/dk'dan az olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Böbrek fonksiyonu normal veya azalmış olan yaşlı hastalarda klerensin azalmış olmasından dolayı benzer önlemlerin alınması gereklidir. Hastalar sedasyon veya konfüzyon gibi istenmeyen etkiler açısından izlenmelidirler.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Vigabatrin metabolize olamadığından, proteinlere bağlanmadığından ve hepatik sitokromal (P450 ilaç metabolize edici) enzimleri etkilemediğinden diğer ilaçlarla etkileşimi azdır.

Birlikte kullanımda, vigabatrinin bazı çalışmalarda fenitoin seviyelerinde azalmaya (ortalama %16-33) neden olduğu bildirilmiştir. Bu etkileşimin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır, ayrıca klinik olarak anlamlı değildir.

Fenobarbital ile birlikte kullanımında da etkileşme görülmektedir.

Kontrollü klinik çalışmalarda karbamazepin, fenobarbital, pirimidon ve sodyum valproat plazma konsantrasyonları izlenmiş ve klinik olarak anlamlı bir etkileşim bulunamamıştır.

Vigabatin plazma alanin transaminaz (ALT) daha az olarak aspartat transaminaz (AST) aktivitelerinde azalmaya yol açabilir. ALT düzeylerinde baskılama % 30-100 düzeyindedir. Bu nedenle vigabatin alan hastalarda bu karaciğer testleri kantitatif olarak güvenilir değildir.

Vigabatin idrarda amino asit miktarını arttırarak bazı nadir genetik metabolik hastalıklar (örneğin alfa aminoadipik asidüri) için kullanılan testlerde yanlış pozitifliğe neden olabilir. Bu etkinin diğer transaminazların vigabatin tarafından inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir ve yalancı pozitif laboratuvar testleri potansiyeli dışında bilinen herhangi bir klinik anlamı yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar uygun doğum kontrolü uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda vigabatin ile yeterli ve iyi kontrollü herhangi bir araştırma yapılmamıştır. Vigabatin potansiyel yararın fetus için potansiyel riski mazur göstermedikçe gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Bir antiepileptik ile tedavi edilen annelerden doğan çocuklarda konjenital defektlerin riski 2 ila 3 kat daha yüksektir; bunlar arasında en sık bildirilenler yarık dudak, kardiyovasküler defektler ve nöral tüp defektleridir. Kombine antiepileptik ilaç tedavisi, monoterapiye kıyasla daha yüksek bir konjenital malformasyon riski taşımaktadır.

Vigabatin uygulanan gebe kadınlara ilişkin spontan bildirimlerden elde edilen sınırlı sayıdaki veriler temel alınarak, vigabatin alan annelerin çocuklarında anomaliler (konjenital anomaliler ya da spontan düşük) bildirilmiştir.

Bildirilen her bir gebelik sırasında birlikte kullanılan antiepileptik ilaçların varlığı ve sınırlı verilerden dolayı, gebelik sırasında alındığında vigabatinin malformasyon riskini arttırıp arttırmadığı konusunda kesin bir sonuca varmak mümkün değildir.

Gebe kalabilecek olan ya da fertil yaş grubunda olan tüm hastalara özel tavsiyelerde bulunulmalıdır. Bir hasta gebe kalmayı planladığında, antiepileptik tedavi gereksinimi mutlaka yeniden değerlendirilmelidir.

Gebe hastada, hem anne, hem de çocuk için ciddi sonuçlara yol açabilecek olan epileptik atak relapsı tehlikesi nedeniyle antiepileptik tedavi ani bir biçimde bırakılmamalıdır. Gebe kadınlarda tedavi ani olarak kesilmemelidir. Tedavinin ani kesilmesi sonucunda ortaya çıkabilecek nöbet hem anne hem de çocuk için ciddi risk doğurabilir.

Tavşanlarda günde kilogram başına 150 mg (% 2) ve 200 mg (% 9) dozlarda uygulanması (insanlardaki dozun 3-4 katı) düşük insidanslı yarı damak ile ilişkili bulunmuştur; bu yüksek dozlar aynı zamanda anne için de toksiktir ve annede vücut ağırlığının düşmesi ve gıda tüketiminin azalması ile kendini göstermiştir. IP enjeksiyon yoluyla, kilogram başına 300 mg dozda (insan dozunun 6 katı) verilen tek vigabatrin dozuyla TO farelerinde vücut ağırlığının düşmesi ve çeşitli iskelet malformasyonları gözlenmiştir; tek doz olarak kilogram başına 450 mg (insan dozunun 9 katı) nın IP yolla uygulanmasıyla ilave embriyo fetal etkiler gözlenmiştir, bunlara rezorpsiyonların artışı ve % 2 oranındaki eksomfalos (göbek fıtığı) insidansı dahildir. Kilogram başına 600 mg IP dozu takiben annede ölüm (maternal letalite) gözlenmiştir. Sıçanda günde kilogram başına 150 mg. a kadar ulaşan oral vigabatrin dozları (insan dozunun 3 katı) teratojen değildir.

Laktasyon dönemi

Vigabatrin anne sütü ile atılmaktadır (düşük konsantrasyonlarda süte geçmektedir) Bir hastadan elde edilen vigabatrin anne sütü konsantrasyonlarına dayanarak, günde 2 g maternal dozun %0.3'ünün anne sütüne geçmiş olacağı hesaplanmıştır. Bu nedenle, ilacın anne için önemi dikkate alınarak emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da SABRİL tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Hayvan deneyleri üreme toksisitesi etkisinin bulunduğunu göstermiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Genel kural olarak nöbetleri kontrol altında olmayan epilepsi hastalarının araç veya tehlikeli olabilecek makineleri kullanmaları engellenmelidir. Klinik çalışmalarda uyuşukluk haline neden olabileceği gösterildiği için SABRİL kullanımına başlayan hastalar konu ile ilgili uyarılmalıdır. SABRİL kullanımı ile ilişkili ve araç ve makine kullanma yeteneğini anlamlı olarak etkileyen görme alanı defekti sıklıkla bildirilmektedir. Hastalar görme alanı açısından değerlendirilmelidirler. Araba veya makine kullanan, dikkat gerektiren işleri olan hastalar özellikle dikkatli olmalıdırlar.

4.8 İstenmeyen etkiler

Prevalans çalışması sonucunda elde edilen bilgiler, vigabatrin ile tedavi edilen hastaların üçte birinde görme alanı anomalilerinin olduğu izlenmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Erişkinlerdeki başlıca istenmeyen etkiler merkezi sinir sistemiyle ilişkilidir ve sedasyon, somnolans, yorgunluk ve konsantrasyon bozuklukları türündedir. Buna karşılık, çocuklarda eksitasyon veya ajitasyon görülebilir. Bu istenmeyen etkiler genellikle tedavinin başlangıcında daha fazladır, sık görülebilir ve zamanla azalır.

Tüm antiepileptiklerle olduğu gibi, vigabatrin ile tedavi edilen bazı hastalarda krizlerin sıklığında bir artış, status epilepticus da görülebilir. Miyoklonik nöbetleri olan hastalar bu etkiye karşı özellikle duyarlıdır. Nadir olgularda miyoklonik nöbetin ortaya çıkışı veya daha önceden var olan bir miyoklonik nöbetin kötüleşmesi gözlenmiştir.

İstenmeyen etkilerin sıklığı, aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Psikiyatrik hastalıklar *

Çok yaygın: Eksitasyon ve ajitasyon (çocuklar)

Yaygın: Ajitasyon, agresyon, sinirlilik, depresyon, paranoid reaksiyon

Yaygın olmayan: Hipomani, mani, psikotik bozukluklar

Seyrek: İntihar girişimi

Çok seyrek: Halüsinasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Somnolans

Yaygın: Konuşma bozukluğu, baş ağrısı, sersemlik, pareteziler, dikkati toplayamama ve hafıza bozukluğu, mental bozukluk (düşünce karışıklığı), titreme

Yaygın olmayan: Koordinasyon bozukluğu (ataksi), distoni dahil hareket bozukluğu, nükleer manyetik rezonans görüntülemesinde tespit edilen anormalliklerle birlikte diskinezi, hipertoni.

Seyrek: Ensefalopati**

Çok seyrek: Optik nörit

Bilinmiyor: Sitotoksik ödem göstergesi olabilen anormal beyin MRI vakaları bildirilmiştir.

Göz hastalıkları

Çok yaygın: Görme alanı bozukluğu

Yaygın: Bulanık görme, diplopi, nistagmus

Seyrek: Retinal bozukluklar (örneğin periferik retina atrofi).

Çok seyrek: Optik atrofi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, karın ağrısı

Hepato-bilier hastalıklar

Çok nadir: Hepatit

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü

Seyrek: Anjiyoödem, ürtiker

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yorgunluk

Yaygın: Ödem, irritabilite

Araştırmalar***

Yaygın: Kilo artışı

* Vigabatrin tedavisi uygulanan hastalarda psikiyatrik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar psikiyatrik geçmişi olan ve olmayan hastalarda gözlenmiştir ve genellikle doz azaltıldığında veya tedavi kademeli olarak kesildiğinde geriye dönmüştür (bkz.bölüm 4.4). Depresyon, klinik çalışmalarda sık gözlenmiş olan bir psikiyatrik reaksiyondur; ancak yalnızca nadir durumlarda vigabatrin tedavisinin kesilmesini gerektirmiştir.

**Belirgin sedasyon, stupor veya konfüzyon tipindeki ve elektroensefalogramda non-spesifik yavaş dalgalarla ilişkili ensefalopati semptomları nadir olgularda vigabatrin tedavisinin başlangıcından hemen sonra tarif edilmiştir. Doz azaltıldığında veya vigabatrin kesildiğinde bu reaksiyonların tamamen geriye döndüğü görülmüştür (bkz. bölüm 4.4).

***Vigabatrin ile uzun süreli tedavi, klinik açıdan taşıdığı önem nadiren anlamlı olan hemoglobin düzeylerinde hafif bir düşüşle ilişkili olabilir. ALT ve AST'ta, vigabatrinin aminotransferazları inhibe etmesinin sonucu olarak kabul edilen düşüşler gözlenmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:

Vigabatrin için doz aşımı bildirilmiştir. Bu bildirimlerde en yaygın rapor edilen dozlar 7.5 ile 30 g arasında değişmektedir; ancak 90 g a kadar ulaşan dozda alındığı da rapor edilmiştir. Olguların yarısına yakınında çok sayıda farklı ilaç alınmış olduğu bildirilmiştir. Bildirilen en yaygın semptomlar, uyuşukluk veya koma; daha az sıklıkla baş dönmesi, baş ağrısı, psikoz; solunum depresyonu veya apne, bradikardi, hipotansiyon, ajitasyon, irritabilite, konfüzyon, davranış veya konuşma bozukluğudur.

Tedavi:

Spesifik bir antidotu yoktur. Genel destekleyici tedavi yapılmalıdır. Absorbe edilmemiş ilacın atılması için gerekli uygulama yapılmalıdır. Aktif kömürün vigabatrinini önemli miktarda adsorbe etmediği, bir *in vitro* çalışmada gösterilmiştir. Vigabatrin doz aşımının tedavisinde hemodiyalizin etkinliği bilinmektedir. Vigabatrin terapötik dozlarda alan renal yetmezliği olan hastalarda, hemodiyalizle vigabatrinin plazma konsantrasyonu % 40-60 azalır.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler

ATC kodu: N03AG04

Etki mekanizması

Vigabatrin çeşitli deneysel epilepsi modellerinde bir antikonvülzan olarak etkilidir. Vigabatrin açıkça tanımlanmış etki mekanizması olan bir anti-epileptik ilaçtır. Bu etki mekanizması, GABA-transaminazın (GABA-T) doza bağlı enzim inhibisyonu ve dolayısıyla inhibe edici nörotransmitter olan, GABA düzeylerinde artışa bağlanmaktadır.

Klinik etkililik/ Klinik çalışmalar

Kısa ve uzun süreli kontrollü klinik çalışmalar, vigabatrinin, konvansiyonel tedaviyle yeterince kontrol altına alınamayan epilepsi hastalarında ek tedavi olarak ya da infantil spazmlarda monoterapi olarak verildiğinde nöbet sıklığını azalttığını göstermiştir. Etkinlik kompleks parsiyel nöbetleri olan hastalarda özellikle belirgindir.

Dört ay süreyle vigabatrin almış epilepsi hastalarında yapılan iki çift-kör plasebo kontrollü araştırmada ve 1 ila 30 ay (ortalama 11 ay) süreyle vigabatrin almış 16 pediatrik hastayı

kapsayan bir araştırmayı da içeren kontrolsüz araştırmalarda, MRI incelemeleri intramiyelinik ödemi düşündüren herhangi bir değişiklik veya anormallik göstermemiştir. Dört ay tedaviden sonra, görsel-uyarılmış potansiyel (VEP), somatosensoryel-uyarılmış potansiyel (SEP) ve beyin sapı-uyarılmış potansiyeller (BEP) testlerinde latenslerde vigabatrin ve plasebo ile tedavi edilen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Dokuz yıla kadar izlenen hastaları içeren kontrolsüz araştırmalarda VEP ve SEP’de değişiklikler gözlenmemiştir. Vigabatrin almış olan hastaların postmortem ve cerrahi serebral doku örnekleri intramiyelinik ödem bulgusu göstermemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim

Vigabatrin suda çözünen bir bileşiktir ve gastrointesitnal sistemden hızla absorbe olur. Sağlıklı gönüllülerde doz uygulandıktan sonraki ilk 2 saat içinde pik konsantrasyonlara ulaşılmıştır. Gıda alımı absorpsiyon hızını düşürse bile, vigabatrin absorpsiyonunun kapsamını değiştirmez.

Dağılım

İlaç, toplam vücut suyundan biraz daha yüksek bir aşkar dağılım hacmi ile geniş bir dağılım gösterir. Plazma ve serebrospinal sıvı konsantrasyonları önerilen doz aralığında doz ile doğrusal olarak bağlantılıdır.

Biyotransformasyon

Vigabatrin hepatik sitokrom P450 enzimlerini indüklemey ve yaygın olarak metabolize olmaz veya proteine bağlanmaz. Vigabatrin plazma proteinlerine bağlanmaz.

Eliminasyon

Vigabatrin eliminasyonu plazma yoluyla, terminal yarılanma ömrü gençlerde 5-8 saat, yaşlılarda 12-13 saattir ve tek oral dozun yaklaşık %70’i doz sonrası ilk 24 saat içinde idrarda değişmemiş ilaç olarak elde edilir. Herhangi bir metabolit tanımlanmamıştır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

Plazma konsantrasyonu ve etkinlik arasında doğrudan bir korelasyon yoktur. İlacın etki süresi, ilacın plazmadaki konsantrasyonundan ziyade, GABA-transaminaz yeniden sentezi hızına bağlıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Vigabatrin böbrekler yoluyla atıldığından, yaşlılarda ve özellikle kreatinin klerensi 60ml/dakikadan az olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçan, fare, köpek ve maymunlarda gerçekleştirilen güvenlilik araştırmaları vigabatrinin karaciğer, böbrek, akciğer, kalp ya da gastrointestinal sistem üzerinde anlamlı herhangi bir istenmeyen etkisinin olmadığını göstermiştir.

Diyet veya gavaj yoluyla büyük dozlarda (100 ve 300 mg/kg/gün) vigabartin verilmiş albino sıçanlarda mikroskobik olarak retinal dejenerasyon (vigabatrin ile ilişkili retinotoksite) gözlenmiştir; bu, inaktif R-enantiomer verilen hayvanlarda gözlenmemiş ancak 150 mg/kg/gün dozundaki aktif S-enantiomer ile gözlenmiştir. Pigmente sıçanlarda, köpeklerde veya maymunlarda dejenerasyon gözlenmemiştir.

Albino sıçanlardaki retinal değişiklikler, çekirdeklerin çubuk ve koni alanına yer değiştirmesi ile dış çekirdek tabakanın fokal veya multi-fokal disorganizasyonu olarak tanımlanmıştır. Bu lezyonlar 300 mg/kg/gün oral dozda hayvanların %80-100'ünde gözlenmiştir. Bu lezyonların histolojik görünümü, ışığa aşırı maruz kalma sonrasında albino sıçanlarda saptanan ile benzer bulunmuştur.

Beyinde, 30-50 mg/kg/gün'lük dozlarda sıçan ve köpeklerin ve 100 mg/kg/gün'lük dozlarda farelerin beyaz madde sistemlerinde mikrovakuol oluşumu gözlenmiştir. Bu etki, miyelinli liflerin dış lameller kılıfının ayrılmasından kaynaklanır; bu, miyelin içi ödemin karakteristik bir değişikliğidir. Hem sıçanlar hem de köpeklerde (farelerde test edilmemiştir) miyelin içi ödem vigabatrin tedavisi kesildiğinde geri dönüşlü olmuştur ve tedavi devam ettiğinde dahi histolojik gerileme gözlenmiştir. Ancak, kemirgenlerde, şişmiş aksonlar ve mineralize mikrocisimciklerden meydana gelen minör rezidüel değişiklikler gözlenmiştir.

Maymunlarda, 50 ve 100 mg/kg/gün dozunda 6 yıllık tedaviden sonra hiç lezyon saptanmamıştır. 16 ay süreyle 300 mg/kg/gün dozu uygulanan maymunlarda, tedavi edilen ve kontrol hayvanları arasında müphem farklılıklarla minimal mikrovakuolasyon saptanmıştır.

Köpeklerde, elektrofizyolojik araştırmaların sonuçları, intramiyelik ödemin, ilaç kesildiğinde geri dönüşlü olan artmış SEP ve VEP latensi ile bağıntılı olduğunu göstermektedir. İntramiyelik ödem ayrıca köpeklerde artmış manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) ile de yakından ilişkili bulunmuştur.

Karsinojenite: Karsinojeniklik araştırmaları, vigabatrinin araştırılan 2 türde (sıçan ve fare) potansiyel bir karsinojen olmadığını ve yaşam beklentisini olumsuz etkilemediğini göstermiştir.

Mutajenite: Mikrobiyel ve memeli hücre analizleri, Ames Salmonella/mikrozom disk testi; CHO/HGPRT memeli hücre ileri gen mutasyonu analizi; mantarda nokta mutasyon ve gen dönüşüm analizleri; ve fare kemik iliği mikronukleus analizinde vigabatrinin neden olduğu mutajenez bulgusu ortaya koymamıştır.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Yardımcı maddeler

Polivinilpirolidon
Mikrokristalin selüloz
Sodyum nişasta glikolat
Magnezyum stearat

Film kaplama maddeleri

Opadry sistem
Hidroksipropil metil selüloz
Titanyum dioksit
Polietilen glikol 8000

6.2 Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

36 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.
30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

250µm, PVC / 20µm Al blister ambalaj.

6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi aventis İlaçları Ltd. Şti.
No.193 Levent – İSTANBUL
Tel: 0212 339 10 00
Faks: 0212 357 03 46

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

110/10

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.05.2001
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ