

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sabrillex 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää 500 mg vigabatriinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea, kaksoiskupera tabletti, jossa on jakouurre toisella puolella ja merkintä ”SABRILEX” toisella puolella.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Yhdistelmähoitona muun epilepsialääkityksen lisänä hoitoresistentissä paikallisalkuisessa epilepsiassa (mukaan lukien toissijaisesti yleistyvät kohtaukset) niissä tapauksissa, joissa kaikki muut tarkoituksenmukaiset lääkeyhdistelmät ovat osoittautuneet teholtaan riittämättömiksi tai huonosti siedetyiksi.

Monoterapiana infantiliispasmien hoitoon (Westin syndrooma).

4.2 Annostus ja antotapa

Sabrillex-hoidon voivat aloittaa vain neurologit tai lastenneurologit tai epilepsian hoitoon perehtyneet lääkärit. Jälkiseuranta on järjestettävä heidän valvonnassaan.

Annostus

Sabrillex annetaan suun kautta kerran tai kahdesti vuorokaudessa ja se voidaan ottaa ennen aterioita tai niiden jälkeen.

Jos epilepsian hoitotasapaino ei ole kliinisesti merkittävästi parantunut riittävän pitkän kokeilun jälkeen, ei vigabatriinihoitoa pidä jatkaa. Vigabatriini on lopetettava asteittain tarkan lääketieteellisen seurannan alaisena.

Aikuiset

Maksimiteho saavutetaan tavallisesti annoksilla 2–3 g/vrk. Aloitusannos 1 g/vrk pitäisi lisätä potilaan käyttämään epilepsialääkitykseen. Tarvittava vuorokausiannos titrataan nostamalla annosta 0,5 g viikossa kliinisen vasteen ja siedettävyyden mukaan. Suositeltu maksimiannos on 3 g vuorokaudessa.

Plasman vigabatriinipitoisuuden ja tehon välillä ei ole suoraa korrelaatiota. Lääkkeen vaikutuksen kesto riippuu enemmän GABA-transaminaasin uudelleensynteesistä kuin lääkkeen pitoisuudesta

plasmassa (ks. myös kohdat 5.1 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Vaikeahoitoinen paikallisalkuinen epilepsia

Vastasyntyneiden, lasten ja nuorten suositeltava aloitusannos on 40 mg/kg/vrk. Ylläpitohoitoon suositellaan seuraavia painoon suhteutettuja annoksia:

Paino:	10–15 kg	0,5–1 g/vrk
	15–30 kg	1–1,5 g/vrk
	30–50 kg	1,5–3 g/vrk
	> 50 kg	2–3 g/vrk

Minkään painoluokan suositeltuja maksimiannoksia ei pidä ylittää.

Monoterapiana infantiiispasmien hoitoon (Westin syndrooma)

Suosittelava aloitusannos on 50 mg/kg/vrk. Tarvittaessa annosta voidaan titrata viikon ajan. Käytetyt annokset 150 mg/kg/vrk asti ovat olleet hyvin siedettyjä.

Iäkkäät potilaat ja potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt

Koska vigabatriini eliminoituu munuaisten kautta, varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa iäkkäitä potilaita ja erityisesti potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 60 ml/min. Annoksen tai annostelukertojen sovittamista on harkittava. Pienempi ylläpitoannos saattaa olla riittävä näille potilaille. Potilaita on seurattava haittavaikutusten, kuten esimerkiksi väsymyksen tai sekavuuden, varalta (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Infantiiispasmien hoitoa lukuun ottamatta Sabrilex-lääkitystä ei pidä aloittaa monoterapiana.

Vigabatriinin käytön yhteydessä on raportoitu näkökenttäpuutoksia, joiden esiintyvyys on korkea (noin 1/3 potilaista). Avoimessa kliinisessä tutkimuksessa havaitut yleisyysluokat on esitetty kohdassa 5.1. Näkökenttäpuutokset ilmaantuvat yleensä kuukausien tai vuosien kuluttua vigabatriinihoidon alkamisesta. Näkökenttäpuutosten aste saattaa olla vaikea ja niistä saattaa olla käytännön haittaa potilaalle. Useimmat potilaat, joiden näkökenttäpuutos on todettu näkökenttätutkimuksella, ovat olleet oireettomia. Siten tämä haittavaikutus voidaan luotettavasti todeta vain tekemällä näkökenttätutkimus, mikä on yleensä luotettavasti mahdollista vain yli 9-vuotiaiden kehitystasolla oleville potilaille. Yhtiö toimittaa pyynnöstä erityisesti kehittämänsä kenttäspesifisiin herätepotentiaaleihin (VEP) perustuvan menetelmän 3-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten perifeerisen näkökyvyn testaamiseen. Tällä hetkellä menetelmää ei ole validoitu vigabatriinin aiheuttamien näkökenttäpuutosten havaitsemiseen. Elektrotinografia saattaa olla hyödyllinen, mutta sitä on käytettävä vain aikuisille, jotka eivät kykene yhteistyöhön näkökenttätutkimusta tehtäessä, tai hyvin nuorille potilaille (ks. Näkökenttäpuutokset).

Tämänhetkisen tiedon perusteella näkökenttäpuutokset ovat pysyviä, vaikka vigabatriinihoito lopetetaan. Näkökenttäpuutoksen lisääntymistä vigabatriinihoidon lopettamisen jälkeen ei voida sulkea pois.

Sen vuoksi vigabatriinia on käytettävä vain tarkan hyöty/haitta-arvion jälkeen verrattuna muihin vaihtoehtoihin.

Vigabatriinia ei suositella, jos potilaalla on todettu kliinisesti merkittäviä näkökenttäpuutoksia.

Potilaille on suoritettava systemaattisesti vigabatriinihoitoa aloitettaessa ja säännöllisin väliajoin seulontanäkökenttätutkimus näkökenttäpuutosten havaitsemiseksi. Seulontanäkökenttätutkimuksia on jatkettava 6 kuukauden välein koko vigabatriinihoidon ajan (ks. Näkökenttäpuutokset).

Näkökenttäpuutokset

Tämänhetkisen tiedon perusteella vigabatriinin käyttöön liittyvä näkökenttäpuutos on konsentrinen kaventuma kummassakin silmässä, joka yleensä on merkittävämpi nasaalisesti kuin temporaalisesti. Tutkittaessa keskeistä näkökenttää (30° eksentrisesti) havaitaan usein rengasmainen nasaalinen puutos. Vigabatriinia saaneilla potilailla raportoidut näkökenttäpuutokset ovat kuitenkin vaihdelleet lievistä vaikeaan. Vaikea-asteiset näkökenttäpuutokset voivat olla invalidisoivia.

Useimmat potilaat, joilla on näkökenttätutkimuksella varmennettu näkökenttäpuutos, eivät itse olleet aiemmin spontaanisti havainneet mitään oireita, eivät edes niissä tapauksissa, joissa näkökenttätutkimuksessa todettiin vaikea puutos. Tämänhetkisen tiedon perusteella näkökenttäpuutokset ovat pysyviä, vaikka vigabatriinihoito lopetetaan. Näkökenttäpuutoksen lisääntymistä vigabatriinihoidon lopettamisen jälkeen ei voida sulkea pois.

Esiintyvyytutkimusten perusteella voidaan olettaa, että jopa 1/3:lla vigabatriinilla hoidetuista potilaista esiintyy näkökenttäpuutoksia. Miehillä riski saattaa olla suurempi kuin naisilla. Avoimessa kliinisessä tutkimuksessa havaitut yleisyydet on esitetty kohdassa 5.1. Mahdollinen yhteys näkökenttämuutosten riskin ja vigabatriinille altistumisen määrän suhteen on osoitettu tässä tutkimuksessa, kun muuttajat olivat päivittäinen annos (1–3 g) ja hoidon kesto (suurimmillaan ensimmäisten kolmen vuoden aikana).

Kaikille potilaille on tehtävä ennen vigabatriinihoidon aloittamista silmälääkärin tutkimus, johon sisältyy näkökentän kartoitus.

Asianmukainen näkökenttätutkimus (perimetria) on suoritettava ennen hoidon aloittamista ja 6 kuukauden välein koko hoidon keston ajan käyttäen standardoitua staattista perimetriaa (Humphrey tai Octopus) tai kineettistä perimetriaa (Goldmann). Staattista perimetriaa suositellaan ensisijaisesti vigabatriiniin liittyvien näkökenttäpuutosten havaitsemiseksi.

Elektroretinografia voi olla hyödyllinen, mutta sitä on käytettävä vain aikuisille, jotka eivät kykene yhteistyöhön näkökenttätutkimusta tehtäessä. Saadun kokemuksen perusteella ensimmäinen oskilloiva potentiaali ja 30 Hz vilkkuvalovaste elektroretinogrammissa korreloivat vigabatriinin aiheuttamaan näkökenttäpuutokseen. Nämä vasteet ovat viivästyneitä ja alentuneita normaaliarvoihin verrattuna. Näitä muutoksia ei ole havaittu vigabatriinihoitoa saaneilla potilailla, joilla ei ole näkökenttäpuutoksia.

Potilaan ja/tai omaisen on saatava perusteellinen selvitys vigabatriinihoidon aikana kehittyvien näkökenttäpuutosten yleisyydestä ja merkityksestä. Potilasta on neuvottava kertomaan kaikista uusista näkökykyyn liittyvistä muutoksista ja oireista, jotka saattavat liittyä näkökentän kaventumiseen. Jos näkökykyyn liittyviä oireita ilmenee, potilas on ohjattava silmälääkäriin.

Jos näkökentän kaventumista havaitaan seurantakäyntien aikana, vigabatriinihoidon asteittaista lopettamista on harkittava. Jos hoitoa päätetään jatkaa, on harkittava tiheämmin toistettuja näkökenttätutkimuksia (perimetria) näkökentän kaventumisen etenemisen tai näkökykyä uhkaavien puutosten havaitsemiseksi.

Vigabatriinia ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden retinotoksisten lääkeaineiden kanssa.

Pediatriset potilaat

Näkökenttätutkimusta on harvoin mahdollista suorittaa alle 9-vuotiaiden kehitystasolla oleville lapsille. Hoidon riskit ja mahdolliset hyödyt lapsille on arvioitava erittäin huolellisesti. Tällä hetkellä ei ole olemassa vakiintunutta menetelmää näkökenttämuutosten diagnosoimiseen tai poissulkemiseen lapsilla, joille standardoitua perimetriaa ei voida käyttää. Yhtiö toimittaa pyynnöstä erityisesti kehittämänsä kenttäspesifisiin herätepotentiaaleihin (VEP) perustuvan menetelmän 3-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten perifeerisen näkökyvyn testaamiseen. Tällä hetkellä menetelmää ei ole validoitu vigabatriinin aiheuttamien näkökenttäpuutosten havaitsemiseen. Jos menetelmällä saadaan normaali vaste keskeisessä näkökentässä, mutta perifeerinen vaste puuttuu, on arvioitava vigabatriinihoidon hyödyt ja haitat sekä harkittava hoidon asteittaista lopettamista. Perifeerisen näön olemassaolo ei sulje pois kehitymässä olevan näkökenttäpuutoksen mahdollisuutta. Elektroretinografia saattaa olla hyödyllinen, mutta sitä voidaan käyttää vain alle 3-vuotiaille lapsille.

Neurologiset ja psykiatriset oireet

Eläinkokeiden tulosten perusteella suositellaan (ks. kohta 5.3), että vigabatriinihoitoa saavia potilaita seurataan tarkkaan neurologisiin toimintoihin liittyvien haittavaikutusten varalta.

Harvoissa tapauksissa pian vigabatriinihoidon aloittamisen jälkeen on todettu akuuttiin enkefalopatiaan sopivia oireita, kuten huomattavaa väsymystä, tokkuraisuutta ja sekavuutta sekä EEG:ssä todettua epäspesifistä hidasaaltotoimintaa. Riskitekijöitä näiden reaktioiden kehittymiselle ovat suositeltua suurempi aloitusannos, suositeltua suuremmat ja nopeammat annoslisäykset ja munuaisten vajaatoiminta. Nämä tapahtumat ovat olleet korjautuvia, kun annosta on pienennetty tai vigabatriinihoito on lopetettu (ks. kohta 4.8).

Aivojen poikkeavia magneettikuvalöydöksiä on ilmoitettu esiintyneen erityisesti imeväisillä, joille on annettu suuria vigabatriiniannoksia infantilispasmien hoitoon. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei vielä tunneta.

Infantilispasmien vuoksi hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen liikehäiriöitä, kuten lihasjänteyshäiriöitä (dystoniaa), pakkoliikkeitä (dyskinesiaa) ja lisääntyntä lihasjänteystä (hypertoniaa). Vigabatriinin hyöty-riskisuhde on arvioitava erikseen jokaisen potilaan osalta. Jos vigabatriinihoidon aikana ilmenee uusia liikehäiriöitä, on harkittava annoksen pienentämistä tai hoidon asteittaista lopettamista.

Muiden epilepsialääkkeiden tavoin vigabatriini saattaa lisätä joidenkin potilaiden kohtausfrekvenssiä tai aiheuttaa uudentyyppisiä kohtauksia (ks. kohta 4.8). Tämä ilmiö saattaa olla myös yliannostuksen seurausta, johtua samanaikaisesti käytetyn muun epilepsialääkkeen pitoisuuksien laskusta plasmassa tai paradoksaalisesta vaikutuksesta.

Kuten muillakin epilepsialääkkeillä, äkillinen hoidon lopettaminen saattaa johtaa kohtauksiin. Jos potilaan vigabatriinihoito täytyy lopettaa, se suositellaan tehtäväksi asteittain pienentämällä annosta 2–4 viikon aikana.

Vigabatriinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on ollut psykoosi, masennusta tai käytöshäiriöitä. Psykkisiä haittavaikutuksia (esim. agitaatio, masennus, epänormaali ajattelu, vainoharhaisuus) on raportoitu vigabatriinihoidon aikana. Niitä ilmeni sekä ei-psykiatrisilla että psykiatrisilla potilailla, ja ne hävisivät yleensä kun vigabatriiniannoksia pienennettiin tai hoito lopetettiin asteittain.

Itsetuhoiset ajatukset ja käyttäytyminen

Epilepsialääkkeiden käyttäjillä on raportoitu ilmenneen itsetuhoisia ajatuksia ja käyttäytymistä lääkkeen käyttötarkoituksesta riippumatta. Satunnaistettujen, plasebokontrolloitujen epilepsialääketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoisten ajatusten ja käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Vaikutuksen mekanismeja ei tunneta, eikä lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois vigabatriinin käyttäjillä.

Potilaita on seurattava itsetuhoisten ajatusten ja käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta on harkittava. Potilaita (ja heidän omaisiaan) on neuvottava ottamaan yhteys lääkäriin, jos itsetuhoisia ajatuksia tai käyttäytymistä ilmenee.

Iäkkäät potilaat ja potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Koska vigabatriini eliminoituu munuaisten kautta, varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 60 ml/min, ja iäkkäitä potilaita. Näitä potilaita on seurattava tarkasti haittavaikutusten, kuten väsymyksen ja sekavuuden, varalta (ks. kohta 4.2).

Yhteisvaikutukset, jotka on otettava huomioon

Vigabatriinin ja klonatsepaamin samanaikainen käyttö voi voimistaa sedatiivista vaikutusta (ks. kohta 4.5). Samanaikaisen käytön tarve on arvioitava huolellisesti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska vigabatriini ei metaboloitu, sitoudu proteiineihin eikä indusoi maksan sytokromi P-450-lääkemetaboliaan vaikuttavia entsyymejä, interaktiot muiden lääkevalmisteiden kanssa ovat epätodennäköisiä. Kliinisissä tutkimuksissa on kuitenkin havaittu asteittaista plasman fenytoiinipitoisuuksien alentumista (16–33 %). Interaktion tarkkaa mekanismia ei tällä hetkellä tunneta, mutta suurimmassa osassa tapauksia sillä ei todennäköisesti ole terapeuttista merkitystä.

Karbamatsepiinin, fenobarbitaalin ja natriumvalproaatin pitoisuuksia plasmassa on myös seurattu kliinisissä tutkimuksissa, mutta kliinisesti merkittäviä interaktioita ei ole todettu.

Vigabatriini saattaa aiheuttaa plasmasta mitatun alaniiniaminotransferaasin (ALAT) aktiivisuuden ja vähäisemmässä määrin aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) laskua. ALAT:n laskun on raportoitu olevan 30–100 %:n välillä. Siksi nämä maksakokeet saattavat antaa kvantitatiivisesti epäluotettavia tuloksia, jos potilas käyttää vigabatriinia (ks. kohta 4.8).

Vigabatriini saattaa lisätä virtsan aminohappojen määrää, mikä voi johtaa virheellisesti positiiviseen tulokseen tietyissä harvinaisissa metabolisissa häiriöissä (esim. alfa-aminoadipiinihappovirtsaisuus).

Vigabatriinin ja klonatsepaamin samanaikainen käyttö voi voimistaa sedatiivista vaikutusta (ks. kohta 4.4).

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Epilepsiaan ja epilepsialääkkeisiin liittyvät yleiset riskit

Epilepsialääkkeitä käyttävien äitien lasten synnynnäisten epämuodostumien riski on 2–3-kertainen normaaliväestöön nähden. Useimmin on raportoitu huulihalkiota, kardiovaskulaarisia poikkeavuuksia ja hermostoputken sulkeutumishäiriötä. Usean epilepsialääkkeen samanaikaiseen käyttöön saattaa liittyä suurempi synnynnäisten epämuodostumien riski kuin monoterapiaan. Siksi on tärkeää käyttää monoterapiaa aina, kun se on mahdollista.

Kaikille potilaille, joiden raskaus saattaa olla alkuvaiheessa tai jotka saattavat tulla raskaaksi, on tarjottava erikoislääkärin neuvontaa. Epilepsialääkityksen tarve täytyy arvioida uudelleen, jos potilas suunnittelee lapsen hankkimista.

Jos potilas tulee raskaaksi, tehokasta epilepsialääkitystä ei saa keskeyttää äkillisesti, koska taudin paheneminen saattaa olla haitallista sekä äidille että sikiölle.

Vigabatriinin käyttöön liittyvät riskit

Spontaaneista raporteista saadut tiedot raskaudenaikaisesta altistumisesta vigabatriinille osoittavat, että vigabatriinia käyttäneiden äitien lapsille raportoitiin ilmenneen poikkeavuuksia (synnynnäisiä epämuodostumia tai spontaaneja keskenmenoja). Lopullisia johtopäätöksiä ei voida tehdä siitä, suurentaako raskauden aikana käytetty vigabatriini epämuodostumariskiä, koska tietoa on vähän ja jokaisessa raskaudessa käytettiin samanaikaisesti muitakin epilepsialääkkeitä.

Eläinkokeet ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Sabrilix-valmistetta voidaan käyttää raskauden aikana vain, jos vigabatriini on potilaan kliinisen tilan kannalta välttämätöntä.

Saatavilla on vain vähän tietoa mahdollisesta näkökenttäpuutoksesta lapsilla, jotka ovat altistuneet vigabatriinille kohdussa.

Imetys

Vigabatriini erittyy ihmisen rintamaitoon. Ei ole riittävästi tietoja vigabatriinin vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Sabrilix-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa ei ole havaittu, että vigabatriini vaikuttaisi urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Epilepsiaa sairastava henkilö, joka ei ole lääkityksen avulla kohtaukseton, ei yleensä saa kuljettaa moottoriajoneuvoa tai käsitellä vaarallisia koneita. Koska kliinisissä tutkimuksissa Sabrilix-valmisteen on todettu aiheuttavan uneliaisuutta, potilaita on varoitettava tästä mahdollisuudesta hoidon alussa.

Sabrilix-hoidon yhteydessä on usein raportoitu näkökenttäpuutoksia, jotka voivat merkittävästi vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaat on tutkittava näkökenttäpuutosten havaitsemiseksi (ks. myös kohta 4.4). Erytystä huomiota on kiinnitettävä potilaisiin, jotka ajavat autoa tai käyttävät koneita tai suorittavat vaarallisia tehtäviä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vigabatriinihoidon yhteydessä on usein raportoitu näkökenttäpuutoksia, joiden aste vaihtelee lievästä vaikeaan. Vaikea-asteiset näkökenttäpuutokset voivat olla invalidisoivia. Näkökenttäpuutokset ilmaantuvat yleensä kuukausien tai vuosien kuluttua vigabatriinihoidon alkamisesta.

Esiintyvyytystutkimusten perusteella voidaan olettaa, että jopa 1/3:lla vigabatriinilla hoidetuista potilaista ilmenee näkökenttäpuutoksia (ks. myös kohta 4.4).

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa noin 50 %:lla potilaista todettiin haittavaikutuksia vigabatriinihoidon aikana. Tavallisimmat haittavaikutukset aikuisilla olivat keskushermostoon liittyviä, kuten väsymys, uneliaisuus, uupumus ja keskittymiskyvyn puute. Kuitenkin lapsilla kiihtymys tai agitaatio on yleistä. Näiden haittavaikutusten esiintyvyys on yleensä suurempi hoidon alussa ja vähenee ajan myötä.

Muiden epilepsialääkkeiden tavoin vigabatriini saattaa lisätä joidenkin potilaiden kohtausfrekvenssiä, mukaan lukien status epilepticus. Potilaat, joilla on myoklonisia kohtauksia, saattavat olla erityisen alttiita tälle vaikutukselle. Myoklonuksen ilmaantumista tai entisten myoklonisten kohtausten pahenemista saattaa tapahtua harvoissa tapauksissa.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<i>Veri ja imukudos</i>		anemia				
<i>Psyykkiset häiriöt*</i>		agitaatio, aggressio, hermostuneisuus, masennus, vainoharhaisuus, unettomuus	hypomania, mania, psykoosi	itsemurhayritys	hallusinaatiot	
<i>Hermosto</i>	uneliaisuus	puhehäiriöt, päänsärky, heitehuimaus, parestesia, keskittymiskyvyn ja muistin häiriöt, henkisen suorituskyvyn heikkeneminen (ajatushäiriö), vapina	epänormaali koordinaatio (ataksia)	enkefalopatia**	optinen neuriitti	Aivojen poikkeavat magneettikuvalöydökset (ks. kohta 4.4). Liikehäiriöitä, kuten lihasjänteyshäiriöitä (dystonia), pakkoliikkeitä (dyskinesia) ja lisääntynyttä lihasjänteyttä (hypertonia) on ilmoitettu sekä yksin että yhdessä poikkeavien magneettikuvalöydösten kanssa (ks. kohta 4.4).
<i>Silmät</i>	näkökenttäpuutokset	näön hämärtyminen, kaksoiskuvat, silmävärve		verkkokalvon häiriöt (kuten perifeerinen retina-atrofia)	optinen atrofia	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu				
<i>Maksa ja sappi</i>					hepatiitti	
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>		alopesia	ihottuma	angioedeema, urtikaria		
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	nivelkipu					

<i>Yleisoreet ja antopaikasta todettavat haitat</i>	väsymys	turvotus, ärtyvyys				
<i>Tutkimukset ***</i>		painonnousu				

* Psykkisiä vaikutuksia on raportoitu vigabatriinihoidon aikana. Niitä ilmeni sekä ei-psykiatrisilla että psykiatrisilla potilailla, mutta ne hävisivät yleensä, kun vigabatriiniannoksia pienennettiin tai hoito lopetettiin asteittain (ks. kohta 4.4). Masennusta ilmeni usein kliinisissä tutkimuksissa, mutta se ei yleensä vaatinut vigabatriinihoidon lopettamista.

** Harvoissa tapauksissa pian vigabatriinihoidon aloittamisen jälkeen on todettu enkefalopatiaan sopivia oireita, kuten huomattavaa väsymystä, tokkuraisuutta ja sekavuutta sekä EEG:ssä todettua epäspesifistä hidasaaltotoimintaa. Nämä oireet ovat hävinneet täysin vigabatriiniannoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

*** Laboratoriotulokset viittaavat siihen, että vigabatriini ei ole munuaistoksinen. ALAT- ja ASAT-arvojen on havaittu pienentyneen. Pienenemisen katsotaan johtuvan vigabatriinin näitä aminotransferaaseja estävästä vaikutuksesta.

Pediatriset potilaat

Psyykkiset häiriöt

Hyvin yleiset: kiihtymys, agitaatio

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Vigabatriinin yliannostusta on raportoitu. Ilmoitetut annokset olivat yleisimmin 7,5–30 g; kuitenkin jopa 90 g annosten ottamista on raportoitu. Lähes puolessa tapauksista oli kyseessä useampien lääkkeiden ottamisesta. Raportoiduista oireista yleisin oli uneliaisuus tai syvä tajuttomuus. Muita harvemmin raportoituja oireita olivat kiertohuimaus, päänsärky, psykoosi, hengityslama tai apnea, bradykardia, hypotensio, agitaatio, ärtyisyys, sekavuus, poikkeava käytös ja puheen häiriöt. Yksikään yliannostustapauksista ei johtanut kuolemaan.

Hoito

Erityistä antidoottia ei ole olemassa. Tavallisia elintoimintoja tukevia menetelmiä on käytettävä. Imeytymättömän lääkeaineen poistamiseen tarkoitettuja menetelmiä on harkittava. Lääkehiili ei merkittävästi sitonut vigabatriinia *in vitro* -tutkimuksissa. Hemodialyysin tehosta vigabatriinin yliannostuksen hoidossa ei ole tietoa. Yksittäisissä raporteissa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista, jotka saivat vigabatriinia, hemodialyysi laski plasman vigabatriinipitoisuutta 40–60 %.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialäkkeet, ATC koodi: N03AG04

Vaikutusmekanismi

Vigabatriini on epilepsialääke, jonka vaikutusmekanismi on tarkasti määritelty. Vigabatriinihoito aikaansaa aivojen tärkeimmän inhibitorisen välittäjäaineen GABA:n (gamma-aminovoihappo) pitoisuuden nousun aivoissa. Vigabatriini on selektiivinen ja palautumaton GABA-transaminaasin eli GABA:n hajoamisesta vastaavan entsyymin estäjä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kontrolloidut ja pitkäaikaistutkimukset ovat osoittaneet, että vigabatriini on tehokas kouristuksia estävä lääke lisähoitona yhdessä aikaisemmin aloitetun tavanomaisen epilepsialäkkeen kanssa, jolla on saatu riittämätön vaikutus. Teho on erityisen hyvä, jos potilaalla on paikallisalkuisia kohtauksia.

Refraktorista partiaalista epilepsiaa vähintään yhden vuoden ajan sairastaneiden potilaiden näkökenttämuutosten epidemiologiaa tutkittiin ei-kokeellisessa, avoimessa, vertailevassa faasin IV monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 734 potilasta, jotka olivat iältään 8-vuotiaita tai vanhempia. Potilaat jaettiin kolmeen hoitoryhmään: vigabatriinia parhaillaan saaneet potilaat (ryhmä I), aiemmin vigabatriinia saaneet potilaat (ryhmä II) ja potilaat, jotka eivät koskaan olleet saaneet vigabatriinia (ryhmä III).

Seuraava taulukko esittää tutkittavan populaation (n = 524) päälöydökset tutkimuksen alussa sekä ensimmäisessä ja viimeisessä ratkaisevassa arvioinnissa:

	Lapset (8–12-vuotiaat)			Aikuiset (> 12-vuotiaat)		
	Ryhmä I ¹	Ryhmä II ²	Ryhmä III	Ryhmä I ³	Ryhmä II ⁴	Ryhmä III
	n = 38	n = 47	n = 41	n = 150	n = 151	n = 97
Näkökenttäpuutokset, joissa on identifioimaton etiologia:						
- Havaittu tutkimuksen alussa	1 (4,4 %)	3 (8,8 %)	2 (7,1 %)	31 (34,1 %)	20 (19,2 %)	1 (1,4 %)
- Havaittu ensimmäisessä ratkaisevassa arvioinnissa	4 (10,5 %)	6 (12,8 %)	2 (4,9 %)	59 (39,3 %)	39 (25,8 %)	4 (4,1 %)
- Havaittu toisessa ratkaisevassa arvioinnissa	10 (26,3 %)	7 (14,9 %)	3 (7,3 %)	70 (46,7 %)	47 (31,1 %)	5 (5,2 %)

¹ Hoidon keston mediaani: 44,4 kuukautta, keskimääräinen vuorokausiannos 1,48 g

² Hoidon keston mediaani: 20,6 kuukautta, keskimääräinen vuorokausiannos 1,39 g

³ Hoidon keston mediaani: 48,8 kuukautta, keskimääräinen vuorokausiannos 2,10 g

⁴ Hoidon keston mediaani: 23,0 kuukautta, keskimääräinen vuorokausiannos 2,18 g

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Vigabatriini on vesiliukoinen yhdiste ja se imeytyy nopeasti ja täydellisesti ruoansulatuskanavasta. Ruoan nauttimisella ei ole vaikutusta vigabatriinin imeytymisnopeuteen. Lääkeaineen huippupitoisuus plasmassa (t_{max}) saavutetaan noin yhdessä tunnissa.

Jakautuminen

Vigabatriinin näennäinen jakautumistilavuus on hiukan elimistön kokonaisvesimäärää suurempi.

Lääkeaineen sitoutuminen plasman proteiineihin ei ole merkittävää. Pitoisuudet plasmassa ja likvorissa ovat lineaarisessa suhteessa annokseen suositellulla annosalueella.

Biotransformaatio

Vigabatriini ei metaboloidu merkittävästi. Metaboliitteja ei ole todettu plasmasta.

Eliminaatio

Vigabatriini poistuu munuaisten kautta ja sen eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on 5–8 tuntia. Suun kautta otetun vigabatriinin puhdistuma (Cl/F) on noin 7 l/h (eli 0,10 l/h/kg). Noin 70 % oraalista kerta-annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan 24 ensimmäisen tunnin aikana.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Plasman lääkepitoisuuden ja tehon välillä ei ole suoraa korrelaatiota. Lääkkeen vaikutuksen kesto riippuu GABA-transaminaasin uudelleensyntetisoitumisnopeudesta.

Pediatriset potilaat

Vigabatriinin farmakokineettisiä ominaisuuksia on tutkittu ryhmällä, jossa oli kuusi vastasyntyntä (15–26 päivän ikäisiä), kuusi imeväistä (5–22 kuukauden ikäisiä) ja kuusi lasta (4,6–14,2-vuotiaita), joilla oli refraktorinen epilepsia. Vigabatriinin oraaliliuoksen kerta-annoksen, 37–50 mg/kg, antamisen jälkeen t_{max} oli vastasyntyneillä ja imeväisillä noin 2,5 tuntia ja lapsilla noin 1 tunti. Vigabatriinin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli vastasyntyneillä noin 7,5 tuntia, imeväisillä noin 5,7 tuntia ja lapsilla noin 5,5 tuntia. Vigabatriinin aktiivisen S-enantiomeerin keskimääräinen Cl/F oli imeväisillä 0,591 l/h/kg ja lapsilla 0,446 l/h/kg.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla, hiirillä, koirilla ja apinoilla tehdyt turvallisuustutkimukset ovat osoittaneet, ettei vigabatriinilla ole merkittävää haitallista vaikutusta maksaan, munuaisiin, keuhkoihin, sydämeen tai ruoansulatuskanavaan.

Annoksilla 30–50 mg/kg/vrk on rottien, hiirien ja koirien aivojen valkean aineen alueella havaittu mikrorakkulamuodostusta. Apinoilla nämä leesiot ovat minimaalisia tai tuskin havaittavia. Ilmiö johtuu myelinoitujen säikeiden uloimman lamellikerroksen irtoamisesta, mikä on tavallista intramyeliinisessä edeemassa. Sekä rotilla että koirilla intramyeliininen edeema hävisi, kun vigabatriinihoito lopetettiin. Myös hoidon jatkuessa jopa histologista paranemista voitiin havaita. Kuitenkin jyrksijöillä havaittiin vähäisiä pysyviä muutoksia, kuten aksoniturvotusta (eosinofiiliset sferoidit) ja mineraalilasteita mikrorohkeita. Koirilla elektrofysiologiset kokeet osoittivat, että intramyeliiniseen edeemaan liittyy somatosensoristen herätepotentiaaliden latenssien pidentymistä, mikä kuitenkin häviää, kun lääke lopetetaan.

Vigabatriiniin liittyvää verkkokalvotoksisuutta on todettu vain albiinorotilla, mutta ei pigmentoiduilla rotilla, koirilla tai apinoilla. Verkkokalvomuutoksia albiinorotilla on kuvattu paikalliseksi tai multifokaaliseksi ulomman nuklealikerroksen uudelleenjärjestäytymiseksi sauva- ja tappisolueille. Muut verkkokalvon kerrokset eivät vaurioituneet. Leesioita havaittiin 80–100 %:lla eläimistä annoksella 300 mg/kg/vrk. Histologisesti nämä leesiot näyttivät samanlaisilta kuin albiinorotilla, joita oli altistettu runsaasti valolle. Verkkokalvomuutokset saattavat kuitenkin olla lääkkeen indusoima suora vaikutus.

Eläinkokeissa on osoitettu, että vigabatriini ei vaikuta haitallisesti fertiiliteettiin tai poikasten kehitykseen. Teratogeenisuutta ei todettu rotilla annoksiin 150 mg/kg/vrk saakka (3 kertaa ihmisen annos) tai kaneilla annoksiin 100 mg/kg/vrk saakka. Kuitenkin kaneilla todettiin lievää nousua

suulakihalkioiden esiintymistiheydessä annoksilla 150–200 mg/kg/vrk.

Vigabatriinitutkimukset eivät osoittaneet mutageenisuutta tai karsinogeenisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

povidoni K30 (E1201)

mikrokiteinen selluloosa (E460)

magnesiumstearaatti

natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A).

Tabletin päällys:

hypromelloosi 15 mPas (E464)

titaanidioksidi (E 171)

makrogoli 8000.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kirkkaat värittömät 10 kalvopäällysteisen tabletin PVC/Al-läpipainopakkaukset tai läpinäkymättömät siniset 10 kalvopäällysteisen tabletin PVC/Al-läpipainopakkaukset.

Jokainen pakkaus sisältää 30, 50, 60, 100 tai 200 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Oy

Revontulenkujä 1

02100 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10620

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.1.1992
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.11.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.5.2018