

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SABRİL 500 mg saşe

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Vigabatrin 500 mg

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Saşe, oral çözelti için granül
Beyaz ile kirli beyaz arası renkte, toz içeren saşe.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SABRİL,

- Diğer uygun ilaç kombinasyonlarının yetersiz kaldığı veya tolere edilemediği, sekonder jeneralizasyonu olan veya olmayan dirençli parsiyel epilepsisi olan hastalar için diğer anti-epileptik ilaçlarla kombinasyon halinde tedavi,
- İnfanıl spazmda (West Sendromu) monoterapi olarak kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

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

Uygulama sıklığı ve süresi:

SABRİL ile tedavi sadece epileptoloji, nöroloji veya pediatrik nöroloji alanında uzman hekim tarafından başlatılabilir, tedavinin takibi de belirtilen alanlardaki uzman hekimin denetiminde düzenlenmelidir.

Eğer vigabatrin tedavisi, belirli bir süre denendikten sonra epilepsinizi yeterince kontrol altına alamazsa, bu ilacı kullanmaya devam etmemelisiniz. Vigabatrin tedavisini bırakırken doktorunuzun gözetiminde ilacı yavaş yavaş azaltmalısınız.

Yetişkinlerde:

Maksimum etkililik genellikle 2-3 g/gün aralığında görülür. Başlangıç dozu olarak günlük 1 g, hastanın mevcut antiepileptik ilaç rejimine eklenmelidir. Günlük doz, klinik yanıt ve tolere edilebilirliğe bağlı olarak haftalık 0,5 g artışlarla ayarlanmalıdır. Tavsiye edilen en yüksek doz 3 g/gün'dür.

Plazma konsantrasyonu ile etkililik arasında doğrudan bir korelasyon yoktur. İlacın etkisinin süresi, plazmadaki ilaç konsantrasyonundan ziyade GABA transaminaz sentez hızına bağlıdır (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

Uygulama şekli:

SABRİL oral yolla, günde bir veya iki kez yemeklerden önce veya sonra alınabilir. Şaşe içeriği kullanımdan hemen önce içeceklere (örn. su, meyve suyu veya süt) konabilir.

Özel Popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğiyle ilgili yeterli veri mevcut değildir.

Böbrek yetmezliği:

Vigabatrın böbrekler yoluyla atıldığından, ilacı yaşlılara ve özellikle kreatinin klirensi 60 mL/dakikadan az olan hastalara uygularken dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Dirençli parsiyel epilepsi

Yenidoğanlar, çocuklar ve ergenler için önerilen başlangıç dozu 40 mg/kg/gün'dür. İdame dozu vücut ağırlığına bağlı olarak aşağıdaki şekilde önerilir;

Vücut ağırlığı	Dozaj
10-15 kg	0,5-1 g/gün
15-30 kg	1-1,5 g/gün
30-50 kg	1,5-3 g/gün
> 50 kg	2-3 g/gün

Bu kategorilerin her birinde önerilen maksimum doz aşılmamalıdır.

İnfanıl spazmlar (West Sendromu) için monoterapi:

Önerilen başlangıç dozu 50 mg/kg/gün'dür. Gerekirse bu doz bir hafta içinde ayarlanabilir.

Günlük 150 mg/kg dozuna kadar kullanımlar iyi tolere edilmiştir.

Geriatrik popülasyon:

Vigabatrın böbrekler yoluyla atıldığından, ilacı yaşlılara ve özellikle kreatinin klirensi 60 mL/dakika'dan az olan hastalara uygularken dikkatli olunmalıdır.. Doz veya uygulama sıklığında ayarlama düşünülmelidir. Bu hastalar daha düşük bir idame dozuna cevap verebilirler. Hastalar sedasyon veya konfüzyon gibi istenmeyen etkiler açısından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

4.3 Kontrendikasyonlar

Vigabatrın veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Vigabatrın alan hastalarda yüksek prevalansta (hastaların yaklaşık 1/3'ü) görme alanı kusurları (VFD) bildirilmiştir. Açık bir klinik çalışmada bulunan görme alanı kusuru sıklıkları Bölüm 5.1'de sunulmuştur. Vigabatrın tedavisi sırasında görme alanı kusuru başlangıcı genellikle aylar veya yıllar sonradır. Görme alanı kısıtlamasının derecesi ciddi

olabilir. Perimetri ile doğrulanmış kusurları olan hastaların çoğu asemptomatiktir. Bu nedenle, bu istenmeyen etki sadece genellikle 9 yaş ve üzeri hastalarda mümkün olan sistematik perimetri ile güvenilir bir şekilde tespit edilebilir. Alana özgü Görsel Uyarılmış Potansiyellere (VEP) dayanarak firma tarafından özel olarak geliştirilmiş olan, talep olması halinde 3 yaş ve üzerindeki çocuklarda periferik görme varlığının test edilmesine yönelik bir metot mevcuttur. Halihazırda bu metot, vigabatrın bağlantılı görme alanı kusurlarının tespitinde valide edilmemiştir. Elektoretinografi yararlı olabilir, ancak sadece perimetri kullanımı sağlanamayan hastalarda veya çok gençlerde kullanılmalıdır (bkz. görme alan kusurları).

Mevcut veriler, vigabatrın kesildikten sonra bile görme alanı kusurlarının geri dönüşümsüz olduğunu göstermektedir. Tedavi kesildikten sonra görme alanının bozulması göz ardı edilemez.

Bu nedenle, vigabatrın sadece alternatiflerle karşılaştırıldığında fayda ve risk dengesinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinden sonra kullanılmalıdır.

Vigabatrın, önceden var olan klinik olarak anlamlı herhangi bir görme alanı kusuru bulunan hastalarda kullanılması önerilmez.

Vigabatrın tedavisine başlandığında, görme alanı kusurlarının ve görme keskinliğinin azalmasının tespiti için düzenli aralıklarla hastalara sistematik tarama muayenesi yapılmalıdır. Görme alanı testi ve görme keskinliğinin değerlendirilmesi, tüm tedavi süresi boyunca 6 aylık aralıklarla devam etmelidir (bkz. görme alanı kusurları ve görme keskinliği).

Görme alanı kusurları

Var olan verilere göre, genel görünümü her iki gözün görme alanlarının eş merkezli olarak daralması şeklindedir, bu da genellikle nazal bölgede temporal bölgeye oranla daha belirgindir. Merkezi görme alanında (30 derecelik eksantrisine içinde) sıklıkla anüler nazal bozukluk görülmektedir. Bununla birlikte, vigabatrın alan hastalarda bildirilen görme alanı kusurları hafif ile şiddetli arasında değişmektedir. Şiddetli vakalar tünel görme ile karakterize edilebilir. Şiddetli vakalarda da körlük bildirilmiştir.

Bozukluğu perimetre ile doğrulanmış hastaların çoğu (perimetre ile şiddetli bozukluk gözlenenler dahil), kendiliğinden daha önce semptomlarının farkına varmamışlardır. Mevcut kanıtlar, görme alanı kusurunun vigabatrın tedavisinin kesilmesinden sonra bile geri dönüşümsüz olduğunu göstermektedir. Tedavi kesildikten sonra görme alanının bozulması göz ardı edilemez.

Prevalans anketlerinden elde edilen veriler, vigabatrın tedavisi alan hastaların 1/3'ünde görme alanı kusuru olduğunu göstermektedir. Erkekler, kadınlardan daha büyük risk altında olabilir. Açık bir klinik çalışmada bulunan görme alanı kusuru sıklıkları Bölüm 5.1'de sunulmuştur. Hem günlük doz (1 gram ile 3 gramdan fazla) hem de tedavi süresi (ilk üç yıl boyunca maksimum) açısından vigabatrın maruziyetinin derecesi ve görme alanı defekti riski arasında olası bir ilişki olduğu bu çalışmada gösterilmiştir.

Vigabatrın tedavisine başlanmadan önce hastaların tümüne görme alan muayenesiyle birlikte oftalmolojik konsültasyon yapılmalıdır.

Mümkünse tedaviye başlanmadan önce ve altı aylık periyotlarla uygun bir görme alanı testi (perimetri) uygulanmalıdır. Standart statik perimetri (Humphrey veya Octopus) veya kinetik perimetri (Goldmann) testleri kullanılabilir. Statik perimetri, vigabatrine bağlı görme alan bozukluklarının belirlenmesinde tercih edilen bir yöntemdir.

Elektroretinografi yararlı olabilir ancak yalnızca perimetri kullanımı sağlanamayanyetişkinlerde kullanılmalıdır (bkz. görme alanı kusuru). Var olan verilere göre, elektroretinogramın ilk salınım potansiyeli ve 30 Hz titreşim yanıtları ile vigabatrine bağlı görme alanı kusuru arasında korelasyon görülmektedir. Bu yanıtlardaki gecikme ve azalma normal sınırların ötesindedir. Vigabatrın tedavisi gören ama görme alanı kusuru olmayan hastalarda bu tür değişiklikler görülmemiştir.

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

Takip sırasında görme alanı daralması görülürse, vigabatrının kademeli olarak sonlandırılması değerlendirilmelidir.

Tedaviye devam etme kararı verilirse, görmeyi tehdit eden kusurları veya bunların ilerlemesini tespit etmek için daha sık takip (perimetri) dikkate alınmalıdır.

Vigabatrın, diğer retinotoksik ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Perimetri, gelişim yaşı 9 yaşından küçük çocuklarda nadiren mümkündür. Tedavi riskleri, çocuklarda olası yararlara karşı çok dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Mevcut koşullarda, standart bir perimetri yapılamayan çocuklarda görme alanı kusurlarını teşhis etmek veya hariç tutmak için belirlenmiş bir yöntem bulunmamaktadır.

Alana özgü Görsel Uyarılmış Potansiyellere (VEP) dayanarak firma tarafından özel olarak geliştirilmiş olan, talep olması halinde 3 yaş ve üzerindeki çocuklarda periferik görme varlığının test edilmesine yönelik bir metot mevcuttur. Halihazırda bu metot, vigabatrın bağlantılı görme alanı kusurlarının tespitinde valide edilmemiştir. Eğer metot normal merkezi görme alanı yanıtı gösterirken, periferik yanıt göstermezse, vigabatrının fayda/risk değerlendirmesi gözden geçirilmeli ve kademli olarak sonlandırılması değerlendirilmelidir. Elektroretinografi yararlı olabilir, ancak sadece 3 yaşından küçük çocuklarda kullanılmalıdır.

Görme keskinliği

Vigabatrın ile tedavi edilen hastalarda görme keskinliğinde azalma prevalansı bilinmemektedir. Retina bozukluğu, bulanık görme, optik atrofi veya optik nevrit görme keskinliğinde azalmaya neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Görme keskinliği oftalmolojik konsültasyonlar sırasında, vigabatrın tedavisine başlamadan önce ve tedavi sırasında 6 aylık aralıklarla değerlendirilmelidir.

Nörolojik ve psikiyatrik etkiler

Hayvanlarda gerçekleştirilen güvenlik çalışmalarının (bkz. Bölüm 5.3) sonuçları ışığında, vigabatrın ile tedavi edilen hastaların nörolojik fonksiyon üzerindeki advers etkiler açısından yakından gözlenmesi tavsiye edilmektedir.

Vigabatrin tedavisine başlandıktan hemen sonra, elektroensefalogram üzerinde spesifik olmayan yavaş dalga aktivitesi ile bağlantılı 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 bazı hastalar vigabatrin ile nöbetlerin sıklığında veya yeni tip nöbetlerin başlamasında artış yaşayabilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu durum, bir doz aşımı, eş zamanlı antiepileptik tedavinin plazma konsantrasyonlarında düşüş, veya bir paradoksal etkinin sonucu olabilir.

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.

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 ve mevcut veriler, vigabatrin için artmış bir risk olasılığını göz ardı edememektedir. 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 tıbbi yardım almaları tavsiye edilmelidir.

Yaşlı ve böbrek yetmezliği olan hastalar

Vigabatrin böbrekler yoluyla atıldığından, yaşlılarda ve özellikle kreatinin klirensi 60mL/dk'dan az olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Bu hastalar sedasyon ve konfüzyon gibi istenmeyen etkiler açısından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Dikkate alınması gereken etkileşimler

Vigabatrin ve klonazepamın eş zamanlı kullanımı sedatif etkiyi artırabilir (bkz. Bölüm 4.5). Eş zamanlı kullanımın gerekliliği dikkatle değerlendirilmelidir.

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 etkileşim olasılığı düşüktür.

Bununla birlikte, kontrollü klinik çalışmalar sırasında fenitoinin plazma konsantrasyonunda % 16-33 oranında kademeli bir azalma gözlenmiştir. Bu etkileşimin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır ve bu çalışmalarda klinik olarak anlamlı görülmemektedir.

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

Vigabatrin, alanin transaminaz (ALT) ve daha az oranda aspartat aminotransaminazın (AST) ölçülen plazma aktivitelerinde azalmaya yol açabilir. ALT düzeylerinde baskılamamanın büyüklüğü % 30-100 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bu nedenle vigabatrin alan hastalarda bu karaciğer testleri kantitatif olarak güvenilir değildir (bkz. Bölüm 4.8).

Vigabatrin idrarda aminoasit miktarını arttırarak bazı nadir genetik metabolik hastalıklar (örneğin alfa aminoasit asidüri) için yanlış pozitif test sonucuna yol açabilir.

Vigabatrin ve klonazepamın eşzamanlı kullanımı sedatif etkiyi artırabilir (bkz. Bölüm 4.4).

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.

Gebe kalabilecek olan ya da fertil yaş grubunda olan tüm hastalara uzman tavsiyesi verilmelidir. Bir hasta gebe kalmayı planladığında, antiepileptik tedavi gereksinimi mutlaka yeniden değerlendirilmelidir.

Gebelik dönemi

Epilepsi ve antiepileptik tıbbi ürünlerle ilgili genel risk

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

Bir hasta gebe kalırsa, etkili antiepileptik tedavi aniden kesilmemelidir, çünkü hastalığın şiddetlenmesi hem anne hem de fetus için zararlı olabilir.

Vigabatrin ile ilgili riskler

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

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

SABRİL, kadının klinik durumu vigabatrin tedavisini gerektirmedikçe gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Vigabatrine uterus içi maruz kalan çocuklarda olası görme alanı bozukluğu oluşumuna dair sınırlı sayıda veri bulunmaktadır.

Laktasyon dönemi

Vigabatrin insan sütüne geçer. Yenidoğanlar/bebekler üzerinde vigabatrinin etkileri hakkında yeterli bilgi yoktur. SABRİL ile tedavi sırasında emzirme önerilmemektedir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Sıçanlarda yapılan fertilite çalışmalarında, hem erkek hem de dişi fertilitesi üzerinde herhangi bir etki gözlemlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Genel bir kural olarak, nöbetleri kontrol altında olmayan epilepsi hastalarının araç veya tehlikeli olabilecek makineleri kullanmalarına izin verilmez. 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 (bkz. Bölüm 4.4.). Hastalar görme alanı defekti açısından değerlendirilmelidirler. Araba veya makine kullanan, dikkat gerektiren işleri olan hastalar özellikle dikkatli olmalıdırlar.

4.8 İstenmeyen etkiler

Vigabatrin alan hastalarda, hafif ile şiddetli arasında değişen görme alanı kusurları sık olarak bildirilmiştir. Ciddi vakalar, potansiyel olarak görme yeteneğinin kaybı ile sonuçlanabilir. Görme alanı kusuru başlangıcı genellikle vigabatrin tedavisinden aylar veya yıllar sonradır. Prevalans çalışması sonucunda elde edilen bilgiler vigabatrin ile tedavi edilen hastaların üçte birinde görme alanı anomalilerinin oluştuğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.4.). Kontrollü klinik çalışmalarda, hastaların yaklaşık % 50'sinde vigabatrin tedavisi sırasında istenmeyen etkiler gelişmiştir. Erişkinlerdeki başlıca istenmeyen etkiler merkezi sinir sistemiyle ilişkilidir ve sedasyon, uyuşukluk, 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.

Diğer antiepileptiklerle olduğu gibi, vigabatrin ile tedavi edilen bazı hastalarda krizlerin sıklığında bir artış, hatta status epilepticus 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 $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi

Psikiyatrik hastalıklar *

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

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), tremor

Yaygın olmayan: Koordinasyon bozukluğu (ataksi)

Seyrek: Ensefalopati**

Çok seyrek: Optik nörit

Bilinmiyor: Sitotoksik ödem göstergesi olabilen anormal beyin MRI vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Manyetik rezonans görüntülemesinde tespit edilen anormalliklerle ilişkili veya tek başına olmak üzere distoni, diskinezi ve hipertoniyi içeren hareket bozukluğu (bkz. Bölüm 4.4).

Göz hastalıkları

Çok yaygın: Görme alanı bozukluğu

Yaygın: Bulanık görme, diplopi, nistagmus

Seyrek: Retinal bozukluklar (çoğunlukla periferik).

Çok seyrek: Optik atrofi

Bilinmiyor: Görme keskinliğinin azalması

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, karın ağrısı

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Hepatit

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın: Alopesi

Yaygın olmayan: Döküntü

Seyrek: Anjiyoödem, ürtiker

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Artralji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yorgunluk

Yaygın: Ödem, iritabilite

Araştırmalar***

Yaygın: Kilo artışı

Pediyatrik popülasyon:

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın: Eksitasyon, ajitasyon

* 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 geri dönüşümlü olmuştur (bkz. Bölüm 4.4). Depresyon, klinik çalışmalarda sık gözlenmiş olan bir psikiyatrik reaksiyondur; ancak yalnızca nadir durumlarda vigabatrin tedavisinin kesilmesini gerektirmiştir.

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

*** Laboratuvar verileri vigabatrin tedavisinin böbrek toksisitesine yol açmadığını göstermektedir. Bu aminotransferazların vigabatrin tarafından inhibisyonunun bir sonucu olduğu düşünülen ALT ve AST'de azalma gözlenmiştir. Vigabatrin ile kronik tedavi, nadiren klinik önemi olan hafif bir hemoglobin azalması ile ilişkili olabilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

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. Aşırı dozların hiçbiri ölümle sonuçlanmamıştır.

Tedavi:

Spesifik bir antidotu yoktur. Genel destekleyici önlemler uygulanmalıdır. Absorbe edilmemiş ilacın atılması için önlemler düşünülmelidir. Aktif kömürün vigabatrini önemli miktarda adsorbe etmediği, bir *in vitro* çalışmada gösterilmiştir. Vigabatrin doz aşımının tedavisinde hemodiyaliz etkinliği bilinmemektedir. Vigabatrini terapötik dozlarda alan renal yetmezliği olan hastalarında izole vaka raporlarında, hemodiyaliz vigabatrin plazma konsantrasyonlarını % 40 ila % 60 oranında azaltmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler

ATC kodu: N03AG04

Etki mekanizması

Vigabatrin, açıkça tanımlanmış bir etki mekanizmasına sahip antiepileptik bir tıbbi üründür. Vigabatrin ile tedavi, beyindeki başlıca inhibitör nörotransmitter olan GABA (gama

aminobütirik asit) konsantrasyonunda bir artışa yol açar. Bunun nedeni vigabatrinin, GABA'nın parçalanmasından sorumlu enzim olan GABAtransaminazın seçici bir geri dönüşümsüz inhibitörü olarak rasyonel bir şekilde tasarlanmış olmasıdır.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Kontrollü ve uzun süreli klinik çalışmalar, vigabatrinin, konvansiyonel tedaviyle yeterince kontrol altına alınamayan epilepsi hastalarında ek tedavi olarak verildiğinde etkili bir antikonvulsan ajan olduğunu göstermiştir. Bu etkililik özellikle parsiyel kökenli nöbetleri olan hastalarda belirgindir.

Dirençli parsiyel epilepsisi olan hastalarda görme alanı kusuru epidemiyolojisi, en az 1 yıldır dirençli parsiyel epilepsisi olan, 8 yaş ve üzeri 734 hastayı içeren gözlemsel, açık etiketli, çok merkezli, karşılaştırmalı, paralel gruplu faz IV çalışmasında incelenmiştir.

Hastalar 3 tedavi grubuna ayrılmıştır: Vigabatrin tedavisi uygulanmakta olan hastalar (grup I), daha önce vigabatrine maruz kalan hastalar (grup II) ve daha önce vigabatrin maruziyeti olmayan hastalar (grup III).

Aşağıdaki tablo, değerlendirilebilir popülasyonda (N=524) hasta alımı ve ilk ve son kesin değerlendirmelerdeki ana bulguları sunmaktadır:

	Çocuklar (8-12 yaş arası)			Yetişkinler (12 yaşından büyük)		
	Grup I ¹	Grup II ²	Grup III	Grup I ³	Grup II ⁴	Grup III
	N=38	N=47	N=41	N=150	N=151	N=97
Tanımlanmamış etiyoloji ile görme alanı kusuru:						
- <i>İnklüzyonda gözlemlendi</i>	1 (% 4,4)	3 (% 8,8)	2 (% 7,1)	31 (% 34,1)	20 (% 19,2)	1 (% 1,4)
- <i>İlk kesin değerlendirilmede gözlemlendi</i>	4 (% 10,5)	6 (% 12,8)	2 (% 4,9)	59 (% 39,3)	39 (% 25,8)	4 (% 4,1)
- <i>Son kesin değerlendirilmede gözlemlendi</i>	10 (% 26,3)	7 (% 14,9)	3 (% 7,3)	70 (% 46,7)	47 (% 31,1)	5 (% 5,2)

¹ Ortalama tedavi süresi: 44,4 ay, ortalama günlük doz 1,48 g

² Ortalama tedavi süresi: 20,6 ay, ortalama günlük doz 1,39 g

³ Ortalama tedavi süresi: 48,8 ay, ortalama günlük doz 2,1 g

⁴ Ortalama tedavi süresi: 23 ay, ortalama günlük doz 2,18 g

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Vigabatrin suda çözünen bir bileşiktir ve gastrointestinal sistemden hızla absorbe olur. Gıda alımı vigabatrinin emilim derecesini değiştirmez. Maksimum plazma konsantrasyonlarına (t_{max}) ulaşma süresi yaklaşık 1 saattir.

Dağılım:

İlaç, toplam vücut sıvısından biraz daha yüksek bir görünür dağılım hacmi ile geniş bir dağılım gösterir. Plazma proteinlerine bağlanma ihmal edilebilir düzeydedir. Plazma ve

serebrospinal sıvı konsantrasyonları önerilen doz aralığında doz ile doğrusal olarak bağlantılıdır.

Biyotransformasyon:

Vigabatrin önemli ölçüde metabolize olmaz. Plazmada hiçbir metabolit tespit edilmemiştir.

Eliminasyon:

Vigabatrin, 5-8 saatlik bir terminal yarılanma ömrü ile renal atılım yoluyla elimine edilir. Vigabatrinin oral klirensi (GA/F) yaklaşık 7 L/saattir (yani 0,1 L/saat/kg). Tek bir oral dozun yaklaşık % 70'i doz sonrası ilk 24 saat içinde idrarda değişmemiş ilaç olarak geri kazanılmıştır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon

Vigabatrinin farmakokinetik özellikleri, dirençli epilepsisi olan 6 yenidoğan (15-26 günlük), 6 bebek (5-22 aylık) ve 6 çocuktan (4,6-14,2 yaş) oluşan bir grupta araştırılmıştır. Vigabatrin oral solüsyonunun 37-50 mg/kg'lık tek bir dozunun uygulanmasının ardından t_{max} yenidoğanlarda ve bebeklerde yaklaşık 2,5 saat, çocuklarda yaklaşık 1 saat olmuştur.

Vigabatrinin terminal yarılanma ömrü yaklaşık olarak yenidoğanlarda 7,5 saat, bebeklerde 5,7 saat ve çocuklarda 5,5 saat olmuştur. Bebeklerde ve çocuklarda vigabatrinin aktif S-enantiyomerinin ortalama Cl/F değeri sırasıyla 0,591 L/saat/kg ve 0,446 L/saat/kg'dır.

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

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

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

Beyinde, 30-50 mg/kg/gün dozlarında sıçan, fare ve köpeğin beyaz madde yollarında mikrovakuolasyon gözlenmiştir. Maymunda bu lezyonlar minimal veya belirsizdir. Bu etki, intramiyelinik ödemin karakteristik bir değişikliği olan miyelinli liflerin dış lamellar kılıfının ayrılmasından kaynaklanır. Hem sıçan hem de köpekte intramiyelinik ödem vigabatrin tedavisinin kesilmesiyle geri dönüşümlü olmuş ve tedaviye devam edildiğinde bile histolojik gerileme gözlenmiştir. Bununla birlikte, kemirgenlerde, şişmiş aksonlar (eozinofilik sferoidler) ve mineralize mikrobodilerden oluşan küçük kalıntı değişiklikler gözlenmiştir. Köpekte, elektrofizyolojik bir çalışmanın sonuçları, intramiyelinik ödemin somatosensoriyel uyarılmış potansiyelin latansında bir artış ile ilişkili olduğunu ve bunun tıbbi ürün geri çekildiğinde geri dönüşümlü olduğunu göstermektedir.

Vigabatrin ile ilişkili retinotoksisite sadece albino sıçanlarda görülmüş, pigmentli sıçanlarda, köpeklerde veya maymunlarda görülmemiştir. Albino sıçanlardaki retinal değişiklikler, çekirdeklerin çubuk ve koni alanına yer değiştirmesiyle dış nükleer tabakanın fokal veya

multifokal düzensizliği olarak karakterize edilmiştir. Retinanın diğer katmanları etkilenmemiştir. Bu lezyonlar 300 mg/kg/gün oral dozda hayvanların % 80-100'ünde gözlenmiştir. Bu lezyonların histolojik görünümü, aşırı ışığa maruz kalmayı takiben albino sıçanlarda bulunana benzerdi. Bununla birlikte, retinal değişiklikler doğrudan ilaca bağlı bir etkiyi de temsil edebilir.

Hayvan deneyleri vigabatrinin doğurganlık veya yavru gelişimi üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını göstermiştir. Sıçanlarda 150 mg/kg'a (insan dozunun 3 katı) kadar olan dozlarda veya tavşanlarda 100 mg/kg'a kadar olan dozlarda teratojenite görülmemiştir. Bununla birlikte, tavşanlarda 150-200 mg/kg dozlarda yarık damak insidansında hafif bir artış görülmüştür.

Vigabatrin ile yapılan çalışmalar mutajenik veya karsinojenik etkilere dair herhangi bir kanıt ortaya koymamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Povidon K30 (E1201)

6.2 Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

36 aydır.

Sulandırıldıktan hemen sonra kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Lamine edilmiş, kağıt/polietilen/alüminyum folyo/polietilen tabakalarından oluşan ısı ile yapıştırılmış saşe.

100'lü saşe içeren ambalajlarda sunulmaktadır.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.

Şişli-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

113/75

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.03.2003

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ