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 epilepsisi olan hastaların tedavisinde, diğer antiepileptik ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılır.
- İnfantil spazm (West Sendromu) tedavisinde 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.
Yeterli bir denemeden sonra epilepsinin kontrolünde klinik olarak anlamlı bir düzelme olmazsa, vigabatrin tedavisine devam edilmemelidir. Vigabatrin, yakın tıbbi gözetim altında kademeli olarak kesilmelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi
SABRİL tedavisi sadece epileptoloji, nöroloji veya pediyatrik nöroloji uzmanı tarafından başlatılabilir. Tedavinin takibi epileptoloji, nöroloji veya pediyatrik nöroloji uzmanı gözetiminde düzenlenmelidir.
Maksimum etkililik genellikle 2-3 g/gün aralığında görülür. Hastanın mevcut antiepileptik ilaç dozajına günde 1 g başlangıç dozu eklenmelidir. Daha sonra günlük doz, klinik yanıt ve tolerabiliteye bağlı olarak haftalık aralıklarla 0,5 g'lık artışlarla titre edilmelidir. Tavsiye edilen en yüksek doz 3 g/gün'dür.
Plazma konsantrasyonu ile etkililik arasında doğrudan bir ilişki yoktur. İlacın etkisinin süresi, ilacın plazmadaki konsantrasyonundan ziyade gamma aminobütirik asit (GABA) transaminaz yeniden sentezleme oranına bağlıdır (ayrıca bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

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 klirensi 60 mL/dakikadan az olan hastalara ilacı uygularken dikkatli olunmalıdır.

Karaciğer yetmezliği ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Dirençli parsiyel epilepsi
Yenidoğanlarda, çocuklarda ve ergenlerde önerilen başlangıç dozu 40 mg/kg/gündür. İdame dozu vücut ağırlığına bağlı olarak aşağıdaki şekilde önerilir;

Vücut ağırlığı	**Dozaj**
10-15 kg	1-2 film tablet (0,5- 1 g)/gün
15-30 kg	2-3 film tablet (1 -1,5 g)/gün
30-50 kg	3-6 film tablet (1,5-3 g) /gün
> 50 kg	4-6 film tablet (2 -3 g)/ gün

Bu kategorilerdeki en yüksek dozun üzerine çıkılmamalıdır.

İnfantil spazmlar (West sendromu) için monoterapi
İnfantil spazmı olan (West sendromu) bebeklerde monoterapi için önerilen başlangıç dozu 50 mg/kg/gün'dür Bu, gerekirse bir haftalık bir süre boyunca titre edilebilir. Günde 150 mg/kg'a kadar olan doz iyi tolere edilmiştir.

Geriyatrik popülasyon:
Vigabatrin böbrekler yoluyla atıldığından, yaşlı insanlara ve özellikle kreatinin klirensi 60 mL/dakikadan az olan hastalara ilacı 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 izlenmelidirler (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

4.3 Kontrendikasyonlar
Vigabatrin veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendike.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
İnfantil spazm tedavisi dışında, vigabatrin ile tedaviye monoterapi olarak başlanmamalıdır.

Vigabatrin 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. Vigabatrin 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 yaşından büyük gelişimsel yaştaki 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, vigabatrin bağlantılı görme

alanı kusurlarının tespitinde valide edilmemiştir. Elektroretinografi yararlı olabilir, ancak sadece perimetri kullanımı sağlanamayan hastalarda veya çok gençlerde kullanılmalıdır (bkz. görme alanı kusurları).
Mevcut veriler, vigabatrin kesildikten sonra bile görme alanı kusurlarının geri dönüşümsüz olduğunu göstermektedir. Tedavi kesildikten sonra görme alanının bozulması göz ardı edilemez.

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

Vigabatrin, klinik olarak anlamlı herhangi bir görme alanı kusuru bulunan hastalarda kullanılması önerilmez.

Vigabatrin 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 eksantrisite içinde) sıklıkla anüler nazal bozukluk görülmektedir. Bununla birlikte, vigabatrin alan hastalarda bildirilen görme alanı kusurları hafif ila 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 vigabatrinin kesilmesinden sonra bile geri dönüşümsüz olduğunu göstermektedir. Tedavi kesildikten sonra görme alanının bozulması göz ardı edilemez.

Prevalans anketlerinden elde edilen veriler, vigabatrin 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 vigabatrin maruziyetinin derecesi ve görme alanı kusuru riski arasında olası bir ilişki olduğu bu çalışmada gösterilmiştir.

Vigabatrin tedavisine başlanmadan önce hastaların tümüne görme alanı 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 alanı bozukluklarının belirlenmesinde tercih edilen bir yöntemdir.

Elektroretinografi yararlı olabilir ancak yalnızca perimetri kullanımı sağlanamayan yetişkinlerde kullanılmalıdır. 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. Vigabatrin tedavisi gören ama görme alanı kusuru olmayan hastalarda bu tür değişiklikler 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 görme sorunları, görme alanın 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, vigabatrinin 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.

Vigabatrin, diğer retinotoksik ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon
Perimetri, gelişim yaşı 9 yaşından küçük çocuklarda nadiren uygulanabilir. 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, vigabatrin bağlantılı görme alanı kusurlarının tespitinde valide edilmemiştir. Eğer metot normal merkezi görme alanı yanıtı gösterirken, periferik yanıt göstermezse, vigabatrinin fayda/risk değerlendirmesi gözden geçirilmeli ve kademli olarak sonlandırılması değerlendirilmelidir. Periferik görme varlığı, görme alanı kusurlarının (VFD) gelişme olasılığını dışlamaz. Elektroretinografi yararlı olabilir, ancak sadece 3 yaşından küçük çocuklarda kullanılmalıdır.

Görme keskinliği
Vigabatrin 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, vigabatrin tedavisine başlamadan önce ve tedavi sırasında 6 aylık aralıklarla değerlendirilmelidir.

Nörolojik ve psikiyatrik durumlar
Hayvanlarda gerçekleştirilen güvenlilik çalışmalarının (bkz. Bölüm 5.3) sonuçları ışığında, vigabatrin 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).

İnfantil spazm tedavisinde yüksek doz vigabatrin kullanımı sonucu özellikle küçük bebeklerde anormal beyin MRG (manyetik rezonans görüntüleme) vakaları bildirilmiştir. Bu vakaların klinik önemi bilinmemektedir. Ek olarak, özellikle infantil spazm tedavisi gören bebeklerde intramiyelinik ödem (İMÖ) vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.3). İlacın kesilmesinin ardından İMÖ'nün geri dönüşümlü olduğu rapor edilmiştir ve bu nedenle İMÖ gözlemlendiğinde vigabatrinin aşamalı olarak kesilmesi önerilir. İnfantil 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.

<u>İntihar düşüncesi ve davranışı</u>
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 artan risk olasılığını hesaba katmamaktadır.. 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.

<u>Yaşlı ve böbrek yetmezliği olan hastalar</u>
Vigabatrin böbrekler yoluyla atıldığından, kreatinin klirensi 60 mL/dk'dan az olan hastalarda ve yaşlılarda dikkatli olunmalıdır. Hastalar sedasyon veya konfüzyon gibi istenmeyen etkiler açısından izlenmelidirler (bkz. Bölüm 4.2).

<u>Dikkate alınması gereken etkileşimler</u>
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 olası değildir. Bununla birlikte, kontrollü klinik çalışmalar sırasında fenitoin plazma

konsantrasyonunda % 16-33'lük kademeli bir azalma gözlenmiştir. Bu etkileşimin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır, ancak vakaların çoğunda terapötik önemi olması muhtemel değildir.

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

Vigabatrin plazma alanin aminotransferaz (ALT) daha az olarak aspartat aminotransferaz (AST) aktivitelerinde azalmaya yol açabilir. ALT düzeylerinde baskılama % 30-100 düzeyindedir. Bu nedenle vigabatrin alan hastalarda bu karaciğer testleri kantitatif olarak güvenilir değildir (bkz. Bölüm 4.8).

Vigabatrin idrarda amino asit miktarını arttırarak bazı nadir genetik metabolik hastalıklar (örneğin alfa aminoadipik asidüri) için kullanılan testlerde yanlış pozitifliğe neden olabilir.

Vigabatrin ve klonazepamın eş zamanlı 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 özel tavsiyelerde bulunulmalıdır. Bir hasta gebe kalmayı planladığında, antiepileptik tedavi gereksinimi mutlaka yeniden değerlendirilmelidir.

Gebelik dönemi
Genel olarak epilepsi ve antiepileptik ilaçlarla ilgili risk
Antiepileptik ilaç tedavisi gören kadınların çocuklarında malformasyon prevalansı genel popülasyona göre iki ila üç kat daha yüksektir; bunlar arasında en sık bildirilenler yarık dudak, kardiyovasküler malformasyonlar ve nöral tüp defektleridir. Kombine antiepileptik ilaç tedavisi, monoterapiye kıyasla daha yüksek bir konjenital malformasyon riski taşımaktadır. Bu nedenle mümkün olduğunda monoterapinin uygulanması önemlidir.

Gebe kalma potansiyeli olan veya doğurganlık çağında olan tüm hastalara uzman tavsiyesi verilmelidir. Hasta gebelik planladığında antiepileptik tedavi ihtiyacı yeniden değerlendirilmelidir.

Bir hasta gebe kalırsa, hastalığın şiddetlenmesi hem anne hem de fetüs için zararlı olabileceğinden etkili antiepileptik tedavi aniden kesilmemelidir.

Vigabatrin ile ilgili risk
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.

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

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).
SABRİL, kadının klinik durumu vigabatrin tedavisini gerektirmedikçe gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Vigabatrine *in utero* 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. Emzirmenin çocuk için faydası ve tedavinin anne için faydası dikkate alınarak emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da SABRİL tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite
Sıçanlarda yapılan fertilite çalışmaları, erkek ve dişi fertilitesi üzerinde hiçbir etki göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

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 kusuru sıklıkla bildirilmektedir. Hastalar görme alanı kusurunun varlığı açısından değerlendirilmelidir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4). 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. Şiddetli 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, somnolans, yorgunluk ve konsantrasyon bozuklukları türündedir. Buna karşılık, çocuklarda eksitasyon veya ajitasyon sık görülür. Bu istenmeyen etkiler genellikle tedavinin başlangıcında daha fazladır ve zamanla azalır.

Tüm antiepileptiklerle olduğu gibi, vigabatrin ile tedavi edilen bazı hastalarda status epileptikus da dahil olmak üzere nöbet sıklığında bir artış 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 görülebilir.

İstenmeyen etkilerin sıklığı, aşağıdaki gibi sıralanmıştır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila ≤1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila ≤1/100); seyrek (≥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 hastalıkları *
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, paresteziler, 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 MRG vakaları bildirilmiştir, intramiyelinik ödem (özellikle bebeklerde) (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.3). 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 hastalıkları
Yaygın: Bulantı, kusma, karın ağrısı

Hepato-bilier hastalıkları
Çok seyrek: Hepatit

Deri ve deri altı 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 hastalıkları
Çok yaygın: Yorgunluk
Yaygın: Ödem, irritabilite

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 vigabatrin dozu azaltıldığında veya tedavi kademeli olarak kesildiğinde geriye dönmüştür (bkz. Bölüm 4.4). Depresyon, klinik çalışmalarda yaygın 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 gözlemlenmiştir. 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.

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 g 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, anormal davranış veya konuşma bozukluğudur. Aşırı dozların hiçbiri ölümle sonuçlanmadı.

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

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sinir sistemi, antiepileptikler, yağ asidi türevleri
ATC kodu: N03AG04

Etki mekanizması
Vigabatrin açıkça tanımlanmış etki mekanizması olan bir anti-epileptik ilaçtır. Vigabatrin ile tedavi, beyindeki ana inhibitör nörotransmitter olan GABA konsantrasyonunda bir artışa yol açar. Bunun nedeni, vigabatrinin rasyonel olarak, GABA'nın parçalanmasından sorumlu enzim olan GABA-transaminazın (GABA-T) seçici geri dönüşümsüz bir inhibitörü olarak tasarlanmış olmasıdır.

Klinik etkililik/ Klinik çalışmalar
Kontrollü ve uzun süreli klinik çalışmalar, vigabatrinin, konvansiyonel tedaviyle yeterince kontrol altına alınamayan epilepsi hastalarında ek tedavi olarak verildiğinde etkili bir antikonvülsan ajan olduğunu göstermiştir. Bu etkililik özellikle kısmi 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:						
- *İnklüzyonda gözlemlendi*	1 (% 4,4)	3 (% 8,8)	2 (% 7,1)	31 (% 34,1)	20 (% 19,2)	1 (% 1,4)
- *İlk kesin değerlendirmede gözlemlendi*	4 (% 10,5)	6 (% 12,8)	2 (% 4,9)	59 (% 39,3)	39 (% 25,8)	4 (% 4,1)
- *Son kesin değerlendirmede gözlemlendi*	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 ve tamamen absorbe olur. Gıda alımı, vigabatrin absorpsiyon düzeyini değiştirmez. Maksimum plazma konsantrasyonlarına (t_{max}) ulaşma süresi yaklaşık 1 saattir.

Dağılım

Vigabatrin, toplam vücut sıvısından biraz daha yüksek bir görünür dağılım hacmi ile geniş bir dağılım gösterir. Plazma proteinlerine bağlanma önemsizdir. Plazma ve serebrospinal sıvı konsantrasyonları, önerilen doz aralığının üzerindeki doz ile doğrusal olarak ilişkilidir.

Biyotransformasyon

Vigabatrin önemli ölçüde metabolize edilmez. Plazmada hiçbir metabolit tanımlanmamıştır.

Eliminasyon

Vigabatrin, 5-8 saatlik bir terminal yarılanma ömrü ile renal atılım yoluyla elimine edilir. Vigabatrinin oral klirensi (Cl/F) yaklaşık 7 L/saattir (yani 0,1 L/s.kg). Tek 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, 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. Vigabatrinin aktif S-enantiyomerinin ortalama oral klirensi bebeklerde ve çocuklarda sırasıyla 0,591 L/s/kg ve 0,446 L/s/kg olmuştur.

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.

Beyinde, 30-50 mg/kg/gün'lük dozlarda sıçan, fare ve köpeklerin beyaz madde sistemlerinde mikrovakuol oluşumu gözlenmiştir. Maymunlarda bu lezyonlar minimal veya şüphelidir. Bu etki, miyelinli liflerin dış lameller kılıfının ayrılmasından kaynaklanır; bu, miyelin içi ödemin karakteristik bir değişikliğidir. Hem sıçanlar hem de köpeklerde miyelin içi ödem vigabatrin tedavisi kesildiğinde geri dönüşlü olmuştur ve tedavi devam ettiğinde dahi histolojik gerileme gözlenmiştir. Ancak, kemirgenlerde, şişmiş aksonlar (eozinofilik sferoidler) ve mineralize mikro-cisimciklerden meydana gelen minör rezidüel değişiklikler gözlenmiştir. Köpeklerde, elektrofizyolojik araştırmaların sonuçları, intramiyelinik ödemin, ilaç kesildiğinde geri dönüşlü olan somatosensoriyel uyarılmış potansiyelin (SEP) gecikmesindeki bir artışla ilişkili olduğunu göstermektedir.

Vigabatrin ile ilişkili retinotoksisite yalnızca albino farelerde gözlenmiştir, ancak pigmentli farelerde, köpeklerde veya maymunlarda gözlenmemiştir. Albino sıçanlardaki retinal değişiklikler, çekirdeklerin çubuk ve koni alanına yer değiştirmesi ile dış çekirdek tabakanın fokal veya multi-fokal disorganizasyonu olarak tanımlanmıştır. Retinanın diğer katmanları etkilenmedi. Bu lezyonlar 300 mg/kg/gün oral dozda hayvanların % 80-100'ünde gözlenmiştir. Bu lezyonların histolojik görünümü, ışığa aşırı maruz kalma sonrasında 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 etkisinin olmadığını göstermiştir. Sıçanlarda 150 mg/kg'a kadar olan dozlarda (insan dozunun üç katı) veya tavşanlarda 100 mg/kg'a kadar olan dozlarda teratojenisite görülmemiştir. Ancak tavşanlarda 150-200 mg/kg dozlarda damak yarığı insidansında hafif bir artış görülmüştür.

Vigabatrin ile yapılan çalışmalar, mutajenik veya kanserojen etkilere dair hiçbir kanıt 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 altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

250 µm, 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Şişli-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
110/10

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 15.05.2001
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ