

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SABRIL, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg wigabatryny (*Vigabatrinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów z napadami częściowymi opornymi na leczenie, które są lub nie są wtórnie uogólnione, w przypadku gdy wszystkie inne leki przeciwpadaczkowe stosowane w skojarzeniu są niewystarczające lub źle tolerowane.

Monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa).

(Dostępny jest również produkt Sabril, 500 mg, granulaty do sporządzania roztworu doustnego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie produktem Sabril powinien rozpocząć wyłącznie lekarz specjalizujący się w leczeniu padaczki, neurolog lub neurolog dziecięcy. Kontrole w trakcie leczenia powinny się odbywać pod nadzorem wymienionych specjalistów.

Jeżeli po przeprowadzeniu odpowiedniej próby leczenia nie stwierdza się istotnej poprawy pod względem skuteczności kontroli napadów padaczkowych, nie należy kontynuować leczenia wigabatryną. Lek należy stopniowo odstawić pod ścisłym nadzorem lekarza.

Dorośli

Maksymalną skuteczność obserwuje się zwykle po dawce 2 do 3 g na dobę. Wigabatrynę w dawce początkowej 1 g na dobę należy dołączyć do aktualnie stosowanych u pacjenta leków przeciwpadaczkowych. Dawkę dobową należy następnie stopniowo zwiększać o 0,5 g co tydzień w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leku przez pacjenta. Zalecana dawka maksymalna wynosi 3 g na dobę.

Brak bezpośredniej zależności między stężeniem leku w osoczu a jego skutecznością. Czas działania zależy w większym stopniu od tempa resyntezy aminotransferazy GABA niż od stężenia leku w osoczu (patrz także punkty 5.1 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Napady częściowe odporne na leczenie

Zalecana dawka początkowa u niemowląt, dzieci i młodzieży wynosi 40 mg/kg mc. na dobę. Zalecenia dotyczące dawek podtrzymujących w zależności od masy ciała są następujące:

| | | |
|-------------|----------|-----------------|
| masa ciała: | 10-15 kg | 0,5-1 g na dobę |
| | 15-30 kg | 1-1,5 g na dobę |
| | 30-50 kg | 1,5-3 g na dobę |
| | >50 kg | 2-3 g na dobę |

Nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki dla każdej z grup.

Monoterapia napadów padaczkowych wieku niemowlęcego (zespół Westa)

Zalecana dawka początkowa wynosi 50 mg/kg mc. na dobę. W razie konieczności można ją stopniowo zwiększyć w ciągu jednego tygodnia. Dawki do 150 mg/kg mc. na dobę były dobrze tolerowane.

Pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci z niewydolnością nerek

Wigabatryna jest wydalana głównie przez nerki, dlatego lek należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi poniżej 60 ml/min. Należy rozważyć dostosowanie dawki lub częstości podawania leku. U takich pacjentów skuteczna może być mniejsza dawka podtrzymująca. Pacjenci ci powinni być poddani ścisłej kontroli pod kątem występowania działań niepożądanych, takich jak uspokojenie lub splątanie (patrz punkt 4.4 oraz punkt 4.8).

Sposób podawania

Sabril przeznaczony jest do stosowania doustnego raz lub dwa razy na dobę i może być przyjmowany przed posiłkiem lub po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na wigabatrynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Sabril nie powinien być stosowany w monoterapii z wyjątkiem leczenia napadów padaczkowych u niemowląt.

U około 1/3 pacjentów otrzymujących wigabatrynę obserwowano ograniczenia pola widzenia. Częstości występowania tego działania zaobserwowane w otwartym badaniu klinicznym przedstawiono w punkcie 5.1. Początek objawów występuje zwykle po kilkumiesięcznym lub kilkuletnim stosowaniu wigabatryny. Stopień ograniczenia pola widzenia może być na tyle duży, że może to mieć praktyczne konsekwencje dla pacjenta. Większość pacjentów, z defektem potwierdzonym w badaniu perymetrycznym, nie wykazywała objawów ograniczenia pola widzenia. W związku z tym, wymienione działanie niepożądane może być wiarygodnie zdiagnozowane poprzez systematycznie przeprowadzane badania perymetryczne, co jest zwykle możliwe tylko u pacjentów powyżej 9 lat. Specjalnie opracowana metoda badania widzenia obwodowego u dzieci w wieku 3 lat i starszych oparta na badaniu wzrokowych potencjałów wywołanych (ang. *Visual Evoked Potential – VEP*) jest dostępna na żądanie u producenta. Metoda ta nie została jeszcze oficjalnie zatwierdzona do wykrywania ubytków pola widzenia związanych z zastosowaniem wigabatryny. Elektroretinografia może być użyteczna, ale może być stosowana tylko u dorosłych, którzy nie współpracują podczas wykonywania perymetrii, lub u bardzo młodych pacjentów (patrz punkt „Ubytki pola widzenia”).

Dostępne dane wskazują, że ograniczenia pola widzenia są nieodwracalne nawet po zaprzestaniu leczenia wigabatryną. Nie można wykluczyć zwiększenia ubytków pola widzenia po zaprzestaniu leczenia wigabatryną.

Dlatego wigabatryna może być stosowana jedynie po rozważeniu korzyści i ryzyka w stosunku do innych leków.

Nie zaleca się stosowania wigabatryny u pacjentów z istniejącymi ubytkami pola widzenia o istotnym znaczeniu klinicznym.

Pacjenci rozpoczynający leczenie wigabatryną powinni być systematycznie badani w kierunku ubytków pola widzenia na początku leczenia i w regularnych odstępach czasu w trakcie leczenia.

Badanie ubytków pola widzenia powinno być kontynuowane w 6 miesięcznych odstępach podczas całego okresu leczenia (patrz punkt „Ubytki pola widzenia”).

Ubytki pola widzenia (ang. VFD - Visual Field Defects)

W oparciu o dostępne dane można stwierdzić, że ubytek pola widzenia ma w większości przypadków kształt koncentryczny, dotyczy obydwu oczu i jest znaczniejszy po stronie nosowej niż skroniowej. W centrum pola widzenia (w promieniu 30 stopni) często obserwuje się obrączkowy ubytek pola widzenia w części nosowej. Ubytki pola widzenia opisywane u pacjentów otrzymujących wigabatrynę wahały się od łagodnych do ciężkich. Ciężkie przypadki mogą zaburzać funkcjonowanie.

Większość pacjentów z ubytkiem potwierdzonym w badaniu perymetrycznym nie obserwowała wcześniej samoistnie występujących objawów, nawet gdy stwierdzony defekt w badaniu perymetrycznym był ciężki. Z dostępnych danych wynika, że ubytki pola widzenia są nieodwracalne nawet po zaprzestaniu leczenia wigabatryną. Nie można wykluczyć, że po zaprzestaniu leczenia wigabatryną ubytki pola widzenia się zwiększą.

Zgromadzone w badaniach dotyczących częstości występowania dane sugerują, że u około 1/3 pacjentów otrzymujących wigabatrynę obserwuje się ubytki pola widzenia. Ryzyko wystąpienia ograniczenia pola widzenia może być większe u mężczyzn niż u kobiet. Częstości występowania zaobserwowane w otwartym badaniu klinicznym przedstawiono w punkcie 5.1. W tym badaniu wykazano możliwy związek pomiędzy ryzykiem wystąpienia ubytków pola widzenia i stopniem ekspozycji na wigabatrynę, zarówno w odniesieniu do dawki dobowej (od 1 g do więcej niż 3 g), jak i do długości leczenia (maksymalnie przez pierwsze 3 lata).

Przed rozpoczęciem leczenia wigabatryną u wszystkich pacjentów należy przeprowadzić konsultację okulistyczną z badaniem pola widzenia.

W celu wykrycia zaburzeń w polu widzenia należy wykonać stosowne badanie pola widzenia (perymetria) używając wystandaryzowanej statycznej perymetrii (metodą Humphreya lub Octopusa) lub perymetrii kinetycznej (metodą Goldmanna). Należy je wykonać przed rozpoczęciem stosowania wigabatryny, a następnie powtarzać w odstępach sześciomiesięcznych przez cały okres leczenia. Perymetria statyczna jest zalecaną metodą wykrywania ubytków pola widzenia związanych z zastosowaniem wigabatryny.

Elektroretinografia może być również stosowana, ale jedynie u dorosłych, którzy nie współpracują podczas wykonywania perymetrii. Z dostępnych danych wynika, że pierwszy potencjał oscylacyjny i odpowiedź na stymulację bodźcem migoczącym o częstotliwości 30 Hz w elektroretinogramie wydają się skorelowane z VFD związanymi z zastosowaniem wigabatryny. Reakcje te są opóźnione i zmniejszone w stosunku do normy. Zmian takich nie zaobserwowano u pacjentów leczonych wigabatryną, u których nie stwierdzono VFD.

Zarówno pacjent, jak opiekun powinni otrzymać dokładny opis częstości oraz skutków wystąpienia zaburzeń pola widzenia podczas leczenia wigabatryną. Pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zgłaszania każdego nowego problemu z widzeniem oraz objawów, które mogą być

związane z zawężeniem pola widzenia. Jeżeli wystąpią zaburzenia widzenia pacjent powinien udać się do okulisty.

W razie rozpoznania zaburzeń pola widzenia podczas obserwacji w trakcie leczenia, należy podjąć decyzję co do stopniowego przerwania stosowania wigabatryny. Jeśli zostanie podjęta decyzja o kontynuowaniu leczenia, należy rozważyć częstszą obserwację (perymetria) w celu wykrycia progresji zmian lub ubytków stanowiących zagrożenie dla wzroku.

Wigabatryny nie należy stosować jednocześnie z innymi lekami działającymi toksycznie na siatkówkę oka.

Dzieci i młodzież

Rzadko jest możliwe wykonanie badania perymetrycznego u dzieci w wieku poniżej 9 lat. Ryzyko związane z leczeniem musi być dokładnie ocenione względem korzyści zastosowania leku u dzieci. Aktualnie nie ma ustalonej metody diagnozowania ani wykluczania zaburzeń pola widzenia u dzieci, u których standardowe badanie perymetryczne nie może być wykonane. Specjalnie opracowana metoda oparta na badaniu przestrzennie swoistych wzrokowych potencjałów wywołanych (VEP) w celu zbadania widzenia obwodowego u dzieci w wieku 3 lat i starszych jest dostępna na żądanie u producenta. Metoda ta nie jest jeszcze oficjalnie zatwierdzona do wykrywania ubytków pola widzenia związanych z zastosowaniem wigabatryny. Jeśli metoda ta wykazuje prawidłową reakcję centralnego pola widzenia, ale brak odpowiedzi peryferycznej, należy zrewidować ocenę korzyści i ryzyka stosowania wigabatryny i rozważyć stopniowe przerwanie leczenia. Obecność peryferycznego widzenia nie wyklucza możliwości rozwinięcia zaburzeń pola widzenia. Elektroretinografia może być użyteczna, ale powinna być stosowana tylko u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Stan neurologiczny oraz psychiczny

Ze względu na wyniki badań bezpieczeństwa na zwierzętach (patrz punkt 5.3) zalecana jest ścisła obserwacja pacjentów leczonych wigabatryną pod kątem działań niepożądanych dotyczących czynności neurologicznych.

Wkrótce po rozpoczęciu leczenia wigabatryną opisywano rzadkie przypadki encefalopatii (znaczne uspokojenie, stupor, splątanie wraz z niespecyficznymi wolnymi falami w elektroencefalogramie). Czynniki ryzyka rozwinięcia tych reakcji to: większe niż zalecane dawki początkowe, szybsze niż zalecane zwiększanie dawek, niewydolność nerek. Przypadki te były przemijające po zmniejszeniu dawki lub zaprzestaniu leczenia wigabatryną (patrz punkt 4.8).

Tak jak podczas stosowania innych leków przeciwpadaczkowych, podczas leczenia wigabatryną u niektórych pacjentów może dojść do zwiększenia częstości napadów padaczki lub do nowego rodzaju napadów (patrz punkt 4.8). Objawy te mogą również wystąpić w wyniku przedawkowania, zmniejszenia stężenia w osoczu innych leków przeciwpadaczkowych stosowanych jednocześnie lub jako efekt paradoksalny.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, nagłe przerwanie leczenia może prowadzić do wystąpienia drgawek. Dlatego zaleca się wycofanie leczenia wigabatryną przez stopniowe zmniejszanie dawki przez okres 2 do 4 tygodni.

Wigabatrynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z psychozą, depresją lub zaburzeniami zachowania w wywiadzie. Podczas leczenia wigabatryną zgłaszano zaburzenia psychiczne (np. pobudzenie, depresja, zaburzenia myślenia, reakcje paranoidalne). Takie objawy występowały u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi i bez zaburzeń psychicznych w wywiadzie, i zwykle ustępowały po zmniejszeniu dawek lub stopniowym odstawieniu wigabatryny.

Zgłaszano przypadki nieprawidłowego obrazu z rezonansu magnetycznego mózgu, szczególnie u młodych niemowląt leczonych dużymi dawkami wigabatryny z powodu napadów padaczkowych wieku niemowlęcego (zespół Westa). Znaczenie kliniczne tych wyników jest obecnie nieznanie. W leczeniu napadów padaczkowych u niemowląt zgłaszano występowanie zaburzeń ruchowych, w tym dystonii, dyskinezy i hipertonii. Należy indywidualnie u każdego pacjenta ocenić stosunek korzyści do ryzyka ze stosowania wigabatryny. Jeśli wystąpią nowe zaburzenia ruchowe w trakcie leczenia wigabatryną, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub stopniowe odstawienie leku.

Myśli i zachowania samobójcze

U pacjentów, u których stosowano leki przeciwpadaczkowe w poszczególnych wskazaniach, odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań leków przeciwpadaczkowych również wskazuje na niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Nie jest znany mechanizm powstawania tego ryzyka, a dostępne dane nie wykluczają możliwości, że zwiększone ryzyko występuje także podczas stosowania wigabatryny.

W związku z tym należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują oznaki myśli i zachowań samobójczych i w razie konieczności rozważyć odpowiednie leczenie. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy poinformować, że w razie wystąpienia oznak myśli lub zachowań samobójczych należy niezwłocznie poradzić się lekarza.

Pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci z niewydolnością nerek

W związku z tym, że wigabatryna jest wydalana przez nerki, lek należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi mniej niż 60 ml/min oraz u osób w podeszłym wieku. Tych pacjentów należy poddać ścisłej kontroli pod kątem występowania działań niepożądanych, takich jak uspokojenie lub splątanie (patrz punkt 4.2).

Wigabatryna i klonazepam

Jednoczesne stosowanie wigabatryny i klonazepamu może nasilać działanie uspokajające klonazepamu lub prowadzić do śpiączki. Należy dokładnie ocenić, czy jednoczesne stosowanie tych leków jest konieczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wigabatryna nie jest metabolizowana, ani nie wiąże się z białkami oraz nie indukuje enzymów wątrobowych cytochromu P450 związanych z metabolizmem leków, dlatego interakcje z innymi lekami są mało prawdopodobne. Jednak w kontrolowanych badaniach klinicznych obserwowano stopniowe zmniejszenie stężenia fenytoiny w osoczu o 16 do 33%. Dokładny mechanizm tej interakcji nie jest obecnie znany, jednakże w większości przypadków nie wydaje się, aby mogła ona mieć znaczenie kliniczne.

W badaniach klinicznych mierzono również stężenia karbamazepiny, fenobarbitalu, prymidonu oraz walpronianu sodu, ale nie odnotowano żadnych interakcji mających znaczenie kliniczne.

Wigabatryna może prowadzić do zmniejszenia wyników oznaczeń aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i w mniejszym stopniu aminotransferazy asparaginianowej (AspAT). Według doniesień stopień supresji AlAT wynosił od 30 do 100%. Z tego względu wyniki powyższych testów wątrobowych mogą być niemiernorodne pod względem ilościowym u pacjentów przyjmujących wigabatrynę (patrz punkt 4.8).

Wigabatryna może zwiększać ilość aminokwasów w moczu, co może prowadzić do fałszywie dodatnich wyników testów wykrywających niektóre rzadkie genetyczne zaburzenia metaboliczne (np. acyduria alfa-aminoadypinowa).

Jednoczesne stosowanie wigabatryny i klonazepamu może nasilać działanie uspokajające klonazepamu lub prowadzić do śpiączki (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ryzyko związane z padaczką i stosowaniem leków przeciwpadaczkowych

Wykazano, że u potomstwa matek stosujących leki przeciwpadaczkowe ryzyko wystąpienia wad rozwojowych jest 2-3 razy większe niż w populacji ogólnej. Najczęściej obserwowanymi wadami rozwojowymi są rozszczep wargi, wady sercowo-naczyniowe i wady cewy nerwowej.

Leczenie kilkoma lekami przeciwpadaczkowymi może bardziej zwiększać ryzyko powstawania wad rozwojowych niż zastosowanie monoterapii, dlatego ważne jest stosowanie monoterapii, gdy to tylko jest możliwe.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny otrzymać specjalistyczną poradę. Należy ponownie rozważyć potrzebę leczenia przeciwpadaczkowego, jeśli kobieta planuje ciążę.

Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę, należy ponownie rozpatrzyć konieczność leczenia. Nagłe przerwanie skutecznego leczenia przeciwpadaczkowego może prowadzić do zaostrzenia choroby u matki, co może mieć szkodliwe skutki dla płodu.

Ryzyko związane ze stosowaniem wigabatryny

W pojedynczych raportach z ograniczonej liczby zastosowań wigabatryny w okresie ciąży donoszono o występowaniu nieprawidłowości (wady wrodzone lub samoistne poronienia) u dzieci matek leczonych wigabatryną. Ze względu na ograniczoną liczbę danych, chorobę podstawową (padaczkę) oraz jednoczesne stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych w każdym z opisanych przypadków, nie można jednoznacznie wywnioskować, czy stosowanie wigabatryny w okresie ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia wad rozwojowych.

Sabril nie powinien być stosowany w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia wigabatryną.

Istnieją ograniczone dane dotyczące ewentualnego występowania ubytków pola widzenia u dzieci, które były narażone na działanie wigabatryny *in utero*.

Karmienie piersią

Wigabatryna przenika do mleka ludzkiego. Nie ma wystarczających danych dotyczących oddziaływania wigabatryny na noworodki/niemowlęta. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy leczenie lekiem Sabril, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci z niekontrolowaną padaczką nie powinni z zasady prowadzić ani obsługiwać potencjalnie niebezpiecznych urządzeń. W badaniach klinicznych u pacjentów po podaniu wigabatryny obserwowano senność; w związku z tym przed rozpoczęciem leczenia pacjenci powinni być poinformowani o możliwości wystąpienia senności.

Ze stosowaniem produktu leczniczego Sabril często związane były ubytki pola widzenia, mogące znacznie wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Pacjenci powinni być badani pod kątem występowania ubytków pola widzenia (patrz także punkt 4.4).

Szczególną ostrożność należy zachować podczas prowadzenia pojazdów, obsługiwanie urządzeń mechanicznych lub wykonywania innych niebezpiecznych czynności mogących zagrażać życiu lub zdrowiu pacjenta.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ubytki pola widzenia (od łagodnych do ciężkich) były często opisywane u pacjentów otrzymujących wigabatrynę. Ciężkie przypadki mogą zaburzać funkcjonowanie. Pierwsze objawy występują zwykle po kilkumiesięcznym lub kilkuletnim leczeniu wigabatryną. Skumulowane dane z badań dotyczących rozpowszechnienia sugerują, że aż u 1/3 pacjentów leczonych wigabatryną rozwijają się ubytki pola widzenia (patrz także punkt 4.4).

U około 50% pacjentów w kontrolowanych badaniach klinicznych występowały działania niepożądane podczas leczenia wigabatryną. U dorosłych były to głównie działania dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, takie jak sedacja, senność, zmęczenie i zaburzenie koncentracji. U dzieci jednak częste jest podniecenie lub niepokój psychoruchowy. Częstość tych działań niepożądanych jest na ogół większa na początku leczenia i zmniejsza się z upływem czasu.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, podczas stosowania wigabatryny u niektórych pacjentów może wystąpić zwiększenie częstości napadów, w tym stan padaczkowy. Szczególnie podatni na ten efekt mogą być pacjenci z napadami mioklonicznymi. W rzadkich przypadkach może dochodzić do pojawienia się nowych lub zaostrzenia wcześniej występujących napadów mioklonicznych.

Stabelaryzowana lista działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione poniżej uszeregowano według częstości występowania z zastosowaniem następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko | Nieznana |
|---|--|---|--|----------------------------|-----------------------------|---|
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i> | | niedokrwistość | | | | |
| <i>Zaburzenia psychiczne*</i> | podnieceni e (dzieci) i niepokój psychoruch owy (dzieci) | niepokój psychoruch owy, agresja, nerwowość, depresja, reakcja paranoidalna, bezsenność | hipomania mania, psychoza | próba samobójcza | omamy | |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i> | senność | zaburzenia mowy, bóle głowy, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia | niezborność ruchów (ataksja); zaburzenia ruchów, włączając dystonię, | objawy encefalopat yczne** | zapalenie nerwu wzrokoweg o | przypadki nieprawidł ości w obrazie z rezonansu magnetyczn ego mózgu, |

| | | | | | | |
|--|----------------------|--|---|---|------------------------|---|
| | | koncentracji i pamięci, upośledzenie umysłowe (zaburzenia myślenia), drżenie | dyskinezę, i hipertonię występujące samodzielnie lub w połączeniu z nieprawidłowościami w obrazie z rezonansu magnetycznego (patrz punkt 4.4.). | | | które mogą być objawem obrzęku cytotoksycznego (patrz punkt 4.4). |
| <i>Zaburzenia oka</i> | ubytki pola widzenia | nieostre widzenie, podwójne widzenie, oczopląs | | zaburzenia siatkówki (takie jak obwodowy zanik siatkówki) | zanik nerwu wzrokowego | |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i> | | nudności, wymioty, bóle brzucha | | | | |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i> | | | | | zapalenie wątroby | |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i> | | łysienie | wysypka | obrzęk naczyńiorurowych, pokrzywka | | |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i> | bóle stawów | | | | | |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i> | zmęczenie | obrzęki, drażliwość | | | | |
| <i>Badania diagnostyczne***</i> | | zwiększenie masy ciała | | | | |

* W trakcie leczenia wigabatryną zgłaszano występowanie zaburzeń psychicznych. Reakcje takie obserwowano zarówno u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie, jak i bez takiego wywiadu; ustępowały one przeważnie po zmniejszeniu dawki wigabatryny lub jej stopniowym odstawieniu (patrz punkt 4.4). Częstą reakcją w badaniach klinicznych była depresja, rzadko jednak wymagająca odstawienia wigabatryny.

**Objawy encefalopatyczne, takie jak znaczna sedacja, stupor i splątanie z towarzyszącą niespecyficzną aktywnością fal wolnych w zapisie elektroencefalograficznym, opisywano rzadko

wkrótce po rozpoczęciu leczenia wigabatryną. Reakcje te były w pełni przemijające po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu wigabatryny (patrz punkt 4.4).

*** Dane laboratoryjne wskazują, że leczenie wigabatryną nie prowadzi do toksycznego uszkodzenia nerek. Obserwowano zmniejszenie aktywności ALAT i AspAT, uważane za efekt hamowania tych aminotransferaz przez wigabatrynę.

Dzieci i młodzież

Zaburzenia psychiczne

Bardzo często: podniecenie, niepokój psychoruchowy

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Istnieją doniesienia o przedawkowaniach wigabatryny. W większości przypadków dawki mieściły się w granicach 7,5–30 g; donoszono jednak również o zażyciu dawek do 90 g. W prawie połowie przypadków przyjęto więcej niż jeden lek. Najczęstsze obserwowane objawy obejmowały senność lub śpiączkę. Inne rzadsze objawy obejmowały: zawroty głowy, bóle głowy, psychozę, depresję oddechową lub bezdech, bradykardię, niedociśnienie, pobudzenie, drażliwość, splątanie, zaburzenia zachowania lub zaburzenia mowy. Nie stwierdzono zgonów po przedawkowaniu.

Postępowanie

Nie istnieje swoiste antidotum. Należy zastosować rutynowe metody podtrzymujące. Można także rozważyć podjęcie próby usunięcia niewchłoniętego leku. W badaniu *in vitro* nie stwierdzono, aby węgiel aktywny w dużym stopniu adsorbował wigabatrynę. Skuteczność hemodializy w leczeniu przedawkowania wigabatryny nie jest znana. W pojedynczych przypadkach u pacjentów z niewydolnością nerek, otrzymujących lecznicze dawki wigabatryny, hemodializa powodowała zmniejszenie stężeń leku w osoczu o 40-60%.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Kod ATC: N 03A G04, leki przeciwpadaczkowe

Mechanizm działania

Wigabatryna jest lekiem przeciwpadaczkowym o dobrze poznanym mechanizmie działania. Leczenie wigabatryną prowadzi do zwiększenia stężenia GABA (kwasu gamma-aminomasłowego), który jest głównym neuroprzekaźnikiem o działaniu hamującym w mózgu. Wynika to stąd, że wigabatryna została celowo zaprojektowana jako selektywny, nieodwracalny inhibitor aminotransferazy GABA (enzymu odpowiedzialnego za rozkład GABA).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Kontrolowane i długoterminowe badania kliniczne wykazały, że wigabatryna jest skutecznym lekiem przeciwdrgawkowym, gdy stosowana jest w leczeniu skojarzonym u pacjentów ze źle kontrolowanym dotychczasowym leczeniem. Lek jest szczególnie skuteczny u pacjentów z napadami częściowymi.

Epidemiologię występowania ubytków pola widzenia u pacjentów z napadami częściowymi opornymi na leczenie badano w obserwacyjnych, otwartych, wieloośrodkowych, porównawczych badaniach IV fazy z zastosowaniem grup równoległych, u 734 pacjentów w wieku co najmniej 8 lat, z napadami częściowymi opornymi na leczenie w ciągu przynajmniej 1 roku.

Pacjenci byli podzieleni na 3 grupy: pacjenci obecnie leczeni wigabatryną (grupa I), pacjenci w przeszłości leczeni wigabatryną (grupa II) i pacjenci nigdy nie leczeni wigabatryną (grupa III).

Poniższa tabela przedstawia główne wyniki uzyskane w momencie włączenia pacjenta do badania oraz w trakcie pierwszej i końcowej oceny w badanej populacji (n=524):

| | Dzieci (od 8 do 12 roku życia) | | | Dorośli (>12 roku życia) | | |
|--|--------------------------------|-----------------------|-----------|--------------------------|-----------------------|-----------|
| | Grupa I ¹ | Grupa II ² | Grupa III | Grupa I ³ | Grupa II ⁴ | Grupa III |
| | N=38 | N=47 | N=41 | N=150 | N=151 | N=97 |
| Ubytki pola widzenia o niewyjaśnionej etiologii: Obserwowane w momencie włączenia pacjenta do badania | 1(4,4%) | 3 (8,8%) | 2 (7,1%) | 31 (34,1%) | 20 (19,2%) | 1 (1,4%) |
| Obserwowane w trakcie pierwszej oceny | 4 (10,5%) | 6 (12,8%) | 2 (4,9%) | 59 (39,3%) | 39 (25,8%) | 4 (4,1%) |
| Obserwowane w trakcie końcowej oceny | 10 (26,3%) | 7 (14,9%) | 3 (7,3%) | 70 (46,7%) | 47 (31,1%) | 5 (5,2%) |

¹ Średni czas trwania leczenia: 44,4 miesiące, średnia dawka dobową 1,48 g

² Średni czas trwania leczenia: 20,6 miesięcy, średnia dawka dobową 1,39 g

³ Średni czas trwania leczenia: 48,8 miesięcy, średnia dawka dobową 2,10 g

⁴ Średni czas trwania leczenia: 23,0 miesiące, średnia dawka dobową 2,18 g

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wigabatryna jest związkiem rozpuszczalnym w wodzie i szybko wchłania się z przewodu pokarmowego. Pokarm nie zmienia zakresu wchłaniania wigabatryny. Maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest po ok. godzinie.

Dystrybucja

Wigabatryna ulega rozległej dystrybucji w ustroju, przy czym objętość dystrybucji jest nieco większa od całkowitej objętości wody w ustroju. Nie wiąże się z białkami osocza. Stężenia w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym wykazują liniową zależność od dawki w przedziale zalecanych dawek.

Metabolizm

Wigabatryna jest metabolizowana w stopniu nieznaczącym. Nie zidentyfikowano metabolitów wigabatryny w osoczu.

Eliminacja

Wigabatryna jest usuwana poprzez nerki a końcowy okres półtrwania wynosi 5-8 godzin. Klirens wigabatryny po podaniu doustnym (Cl/F) wynosi około 7 l/h (to znaczy 0,1 l/h/kg mc.). Około 70% pojedynczej dawki doustnej wydalane jest w postaci niezmienionej z moczem w ciągu pierwszych 24 godzin po podaniu.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Brak bezpośredniej zależności między stężeniem w osoczu i skutecznością leku. Długość działania jest zależna od tempa resyntezy aminotransferazy GABA.

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne wigabatryny były badane w grupach: sześciu noworodków (w wieku od 15 do 26 dni), sześciu niemowląt (w wieku od 5 do 22 miesięcy) oraz sześciorga dzieci (w wieku od 4,6 do 14,2 lat) z padaczką lekooporną.

Po podaniu pojedynczej dawki 37-50 mg/kg mc. na dobę wigabatryny w roztworze doustnym t_{max} wynosił około 2,5 godziny u noworodków i niemowląt oraz około godziny u dzieci. Średni końcowy okres półtrwania wigabatryny wynosił około 7,5 godziny u noworodków; 5,7 godziny u niemowląt oraz 5,5 godziny u dzieci. Średni pozorny klirens (Cl/F) aktywnego S-enancjomeru wigabatryny wynosił u niemowląt oraz u dzieci odpowiednio 0,591 l/h/kg mc. oraz 0,446 l/h/kg mc.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania bezpieczeństwa przeprowadzone u szczurów, myszy, psów i małp wykazały, że wigabatryna nie wywiera istotnych działań niepożądanych na wątrobę, nerki, płuca, serce i przewód pokarmowy.

W substancji białej mózgu szczurów, myszy i psów, po podaniu dawek 30–50 mg/kg mc./dobę obserwowano zjawisko mikrowakuolizacji. U małp te zmiany są minimalne lub niejednoznaczne. Ten efekt jest spowodowany oddzieleniem zewnętrznej blaszkowej otoczki włókien zmielinizowanych, co jest charakterystyczne dla obrzęku wewnątrzmielinowego. Zarówno u szczurów jak i u psów obrzęk wewnątrzmielinowy był przemijający po zaprzestaniu podawania wigabatryny, a nawet obserwowano histologiczną regresję zmian w przypadku kontynuowania leczenia. U gryzoni obserwowano jednak przetrwał zmiany polegające na obrzęku aksonów i obecności zmineralizowanych mikrociał. U psów rezultaty badań elektrofizjologicznych wykazały, że obrzęk wewnątrzmielinowy jest związany ze zwiększeniem okresu utajenia potencjału wywołanego somatosensorycznie, co ustępowało po zaprzestaniu podawania leku.

Toksyczne działanie na siatkówkę oka wigabatryny obserwowano wyłącznie u szczurów albinosów, w przeciwieństwie do szczurów, psów i małp o normalnej pigmentacji. Zmiany w siatkówce u szczurów albinosów opisywane były jako ogniskowa lub wielogniskowa dezorganizacja zewnętrznej warstwy jądrowej z przesunięciem jąder do obszaru czopków i pręcików. Inne warstwy siatkówki były niezmienione. Zmiany te obserwowano u 80-100% zwierząt po zastosowaniu dawki doustnej 300 mg/kg mc./dobę. Histologiczny obraz tych zmian był podobny do obserwowanego u szczurów

albinosów po nadmiernej ekspozycji na światło. Zmiany w siatkówce mogą jednak przedstawiać bezpośredni efekt działania leku.

Doświadczenia na zwierzętach wykazały, że wigabatryna nie wywiera negatywnego wpływu na płodność i rozwój młodych. Nie obserwowano działania teratogennego u szczurów po zastosowaniu dawek do 150 mg/kg mc. (3-krotnie większych niż dawka stosowana u ludzi) ani u królików po zastosowaniu dawek do 100 mg/kg mc. Jednakże u królików widoczne było niewielkie zwiększenie częstości rozszczepu podniebienia po zastosowaniu dawek 150-200 mg/kg mc.

Badania z zastosowaniem wigabatryny nie wykazały działania mutagennego ani rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

powidon K30

celuloza mikrokrystaliczna

karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

magnezu stearynian

Otoczka:

hypromeloza

tytanu dwutlenek

makrogol 8000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych wymagań.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 100 tabletek powlekanych – 10 blistrów po 10 sztuk.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi-Aventis France

82, Avenue Raspail
Gentilly
94250
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/3128

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22lutego 1994

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 grudnia 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2018