

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Sabrillex 500 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 500 mg vigabatrín.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvít til beinhvít sporöskjulaga, tvíkúpt tafla með deiliskoru á annarri hlið og „Sabrillex“ greytt í hina hliðina.

Deiliskoran er eingöngu til þess að hægt sé að skipta töflunni svo auðveldara sé að kyngja henni en ekki til þess að skipta henni í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð ásamt öðrum flogaveikilyfjum hjá sjúklingum með flókna flogaveiki (resistant partial epilepsy) með eða án síðkominna alflöga, það er þegar allar aðrar viðeigandi lyfjasamsetningar hafa reynst ófullnægjandi eða þolast ekki.

Lyfið er notað eitt sér við meðferð á frumberskuflogum (West-heilkenni).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einungis sérfræðingar í flogaveiki, taugasjúkdómum eða taugasjúkdómum barna mega hefja meðferð með Sabrillex. Framhaldsmeðferð á að vera undir eftirliti sérfræðinga í flogaveiki, taugasjúkdómum eða taugasjúkdómum barna.

Skammtar

Sabrillex er tekið inn einu sinni til tvisvar sinnum á sólarhring og það má taka fyrir eða eftir máltíð.

Ef ekki næst marktæk klínísk framför á stjórnun flogaveikinnar eftir fullnægjandi tilraunir á ekki að halda vigabatrín meðferð áfram. Hætta á notkun vigabatríns smám saman undir nákvæmu eftirliti læknis.

Klínískt marktækar framfarir komu venjulega fram innan 2 til 4 vikna hjá sjúklingum með frumberskuflog og innan 12 vikna hjá sjúklingum með flókna þráláta flogaveiki.

Fullorðnir

Hámarksáhrif koma yfirleitt fram við skammtinn 2-3 g/sólarhring. 1 g upphafsskammti á að bæta við flogaveikilyfjameðferð sjúklingsins. Sólarhringsskammta á síðan að auka um 0,5 g með viku millibili, háð svörun og þoli sjúklings fyrir lyfinu. Mesti ráðlagður skammtur er 3 g á sólarhring.

Engin bein fylgni er á milli plasmabéttni og verkunar. Verkunarlengd lyfsins er háð hraða endurmyndunar GABA transamínasa fremur en þéttni lyfsins í plasma (sjá einnig kafla 5.1 og 5.2).

Börn

Flókin flogaveiki

Ráðlagður upphafsskammtur hjá nýburum, börnum og unglingum er 40 mg/kg/sólarhring. Viðhaldsskammtur með hliðsjón af líkamsþyngd er:

Líkamsþyngd:	10-15 kg	0,5-1 g/sólarhring
	15-30 kg	1-1,5 g/sólarhring
	30-50 kg	1,5-3 g/sólarhring
	> 50 kg	2-3 g/sólarhring

Ekki skal gefa stærri skammt en ráðlagðan hámarksskammt fyrir hvern þyngdarflokk.

Einlyfjameðferð við frumberskuflogum (West-heilkenni)

Ráðlagður upphafsskammtur er 50 mg/kg/sólarhring. Auka má skammta smám saman á einni viku upp í þennan skammt ef þess gerist þörf. Skammtar allt að 150 mg/kg/sólarhring hafa verið notaðir og þolast vel.

Aldraðir og sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Þar sem brotthvarf vigabatríns verður um nýru á að gæta varúðar þegar lyfið er gefið öldruðum og sérstaklega hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun undir 60 ml/mín. Íhuga skal breytingu á skömmtum eða tíðni þeirra. Þessum sjúklingum getur nægt lægri viðhaldsskammtur. Fylgjast skal með aukaverkunum hjá sjúklingum eins og róandi áhrifum og ringlun (sjá kafla 4.4 og kafla 4.8).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir vigabatríni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ekki skal hefja meðferð með Sabrilex einu sér nema þegar um frumberskuflog er að ræða.

Greint hefur verið frá hárrí tíðni sjónsviðsskerðingar (**Visual Field Defects(VFD)**) hjá sjúklingum sem fá vigabatrín (um 1/3 sjúklinga). Í kafla 5.1 er tafla með tíðnitölum úr opinni klínískri rannsókn. Sjónsviðsskerðing kemur yfirleitt fram eftir nokkurra mánaða eða ára meðferð með vigabatríni. Sjónsviðsskerðing getur verið veruleg. Flestir sjúklingar með skerðingu, staðfesta með sjónsviðsmælingum, hafa verið einkennalausir. Því er einungis hægt að greina þessa aukaverkun með kerfisbundnum sjónsviðsmælingum sem er venjulega aðeins hægt hjá sjúklingum eldri en 9 ára. Hjá ungbörnum, börnum og hjá þeim sem ekki er hægt að sjónsviðsmæla skal íhuga sjónurafrit, sjónhimnusneiðmynd (optical coherence tomography (OCT)) og/eða aðrar aðferðir sem henta sjúklingnum.

Sjúklingar eiga að gangast undir kerfisbundna skoðun þegar notkun vigabatríns hefst og reglulega eftir það til að greina sjónsviðsskerðingu og skerðingar á sjónskerpu.

Sjónmæling er ráðlögð í upphafi (ekki seinna en 4 vikum eftir að meðferð með vigabatríni hefst), á 3 til 6 mánaða fresti meðan á meðferð stendur og u.þ.b. 3 til 6 mánuðum eftir að meðferð lýkur.

Fyrirliggjandi gögn benda til þess að sjónsviðsskerðing gangi ekki til baka, jafnvel þótt notkun vigabatríns sé hætt. Ekki er hægt að útiloka að sjónsviðsskerðing versni eftir að meðferð er hætt.

Þess vegna á einungis að nota vigabatrín eftir nákvæmt mat á ávinningi og áhættu samanborið við önnur lyf.

Vegna hættu á sjónskerðingu skal tafarlaust minnka skammta smám saman ef engar marktækar framfarir koma fram eftir að meðferð hefur staðið yfir nógu lengi. Endurmeta skal reglulega svörun sjúklingsins við vigabatrín meðferðinni og þörfinni að halda meðferð áfram.

Notkun vigabatríns er ekki ráðlögð handa sjúklingum með einhverja klínískt marktæka sjónsviðsskerðingu.

Sjónsviðsskerðing (Visual Field Defects (VFD))

Á grundvelli fyrirliggjandi gagna er hefðbundið mynstur sammiðjuskurðing sjónsviðs beggja augna, sem er venjulega meira áberandi miðlægt en hliðlægt. Á miðjuskurðing (innan 30 gráða frá miðju), sést oft hringlaga miðlæg skemmd. Þó hefur sjónsviðsskerðing, sem greint hefur verið frá hjá sjúklingum sem taka vigabatrín, verið allt frá því að vera væg upp í alvarleg. Alvarleg tilfelli geta einkennst af rörsýni. Einnig hefur verið greint frá blindu í alvarlegri tilfellum.

Flestir sjúklinganna með skurðingu staðfesta með sjónsviðsmælingu höfðu ekki sjálfir tekið eftir neinum einkennum áður, jafnvel þegar alvarleg skurðing kom fram við sjónsviðsmælingu.

Fyrirliggjandi vísbendingar gefa til kynna að sjónsviðsskerðing gangi ekki til baka, jafnvel þótt notkun vigabatríns sé hætt. Ekki er hægt að útiloka að sjónsviðsskerðing versni eftir að meðferð er hætt.

Sameinuð gögn úr tíðnirannsóknnum benda til þess að allt að því 1/3 hluti sjúklinga sem fær vigabatrín meðferð hafi sjónsviðsskerðingu. Karlar gætu verið í meiri hættu en konur. Í kafla 5.1 er tafla með tíðnitölum úr opinni klínískri rannsókn. Í þessari rannsókn var sýnt fram á hugsanleg tengsl áhættunnar á sjónsviðsskerðingu og útsetningu vigabatríns, bæði hvað varðar sólarhringskammt (frá 1 g til meira en 3 g) sem og lengd meðferðar (áhættan er mest á fyrstu þremur árunum).

Áður en meðferð með vigabatríni hefst eiga allir sjúklingar að gangast undir sjónsviðsrannsókn hjá augnlækni.

Ráðlagt er að augnlæknir með sérþekkingu í túlkun niðurstaða fyrir sjónsvið og getu til að framkvæma útvíkkaða óbeina sjónbotnsspeglun á sjónhimnu, sjái um eftirlit á sjóninni. Þar sem erfitt er að sjónmæla ungbörn getur sjónskerðing verið ógreind þar til hún er orðin alvarleg. Sjónsviðsrannsókn og/eða RNFL mat með sjónhimnusneiðmynd er ráðlögð í upphafi hjá sjúklingum sem fá vigabatrín (í síðasta lagi 4 vikum eftir að meðferð er hafin með vigabatríni), á 3 til 6 mánaða fresti meðan á meðferð stendur og u.þ.b. 3 til 6 mánuðum eftir að meðferð lýkur. Greiningaraðferðin skal vera einstaklingsmiðuð og háð klínískum aðstæðum.

Hjá fullorðnum og samvinnuþýðum börnum er mælt með sjónsviðsmælingu, helst sjálfvirkri sjónsviðsmælingu. Viðbótarmælingar geta einnig verið raflífeðlisfræðilegar (t.d. sjónurafrit, myndgreining á sjónhimnu (t.d. sjónhimnusneiðmynd [OCT]) og/eða aðrar aðferðir sem henta sjúklingnum. Sjúklingar sem ekki er hægt að mæla mega halda meðferð áfram samkvæmt klínísku mati, samhliða víðeigandi ráðleggingum. Vegna breytileika verður að túlka niðurstöður augnskoðana með varúð og ráðlagt er að endurtaka mælingu ef niðurstöðurnar eru óeðlilegar eða ekki hægt að lesa úr þeim. Endurtekið mat á fyrstu vikum meðferðarinnar er ráðlagt til að ákveða hvort og í hvaða mæli hægt sé að ná endurtakanlegum niðurstöðum og til að leiðbeina um val á víðeigandi áframhaldandi eftirliti fyrir sjúklinginn.

Gefa á sjúklingi og/eða forráðamanni nákvæma lýsingu á tíðni og vandamálum sjónsviðskerðingar við vigabatrín meðferð. Ráðleggja á sjúklingum að tilkynna um allar nýjar sjóntruflanir og einkenni sem tengja má skerðingu sjónsviðs. Ef einkenni tengd sjón koma fram, á að vísa sjúklingi til augnlæknis.

Ef skerðing sjónsviðs kemur fram við eftirlit, á að íhuga hvort hætta eigi notkun vigabatríns smám saman. Ef ákveðið er að halda meðferð áfram, skal íhuga tíðara eftirlit (sjónsviðsmælingar) til þess að greina versnun eða skemmdir sem valdið gætu blindu.

Vigabatrín ætti ekki að nota samhliða öðrum lyfjum sem hafa eituráhrif á sjónu.

Sjónskerpa

Tíðni skerðingar á sjónskerpu hjá sjúklingum sem fá meðferð með vigabatríni er ekki þekkt. Sjónhinnusjúkdómur, þokusýn, sjónrýrnun eða sjóntaugabólga geta valdið skerðingu á sjónskerpu (sjá kafla 4.8). Skoða skal sjónina með sjónskoðun áður en meðferð með vigabatríni hefst og á 6 mánaða fresti á meðan meðferðinni stendur.

Tauga- og geðsjúkdómar

Með hliðsjón af niðurstöðum úr dýrarannsóknunum á öryggi af notkun lyfsins (sjá kafla 5.3), er mælt með nákvæmu eftirliti hvað varðar aukaverkanir á taugakerfi hjá sjúklingum sem nota vigabatrín.

Mjög sjaldan hefur verið greint frá einkennum heilakvilla eins og verulegri slævingu, hugstoli og ringlun í tengslum við ósértæka hægbylgjuvirkni á heilarafriti fljótlega eftir að vigabatrín meðferð hófst. Meðal þess sem aukið getur hættu á þessu er stærri upphafsskammtur en ráðlagður er, hraðari skammtaaukning í stærri þrepum en ráðlagt er og nýrnabilun. Þetta hefur gengið til baka eftir minnkun skammta eða eftir að vigabatrín meðferð hefur verið hætt (sjá kafla 4.8).

Greint hefur verið frá tilfellum um óeðlilegar niðurstöður segulómunar, einkum hjá ungbörnum sem fá meðferð með stórum skömmtum af vigabatríni við frumberskuflogum. Klínískt mikilvægi þess er á þessari stundu óþekkt. Að auki hefur verið greint frá tilfellum bjúgs innan mergslíðurs, sérstaklega hjá ungbörnum sem fá meðferð við frumberskuflogum (sjá kafla 4.8 og 5.3). Greint hefur verið frá því að bjúgur innan mersglíðurs gangi til baka eftir að lyfjagjöf er hætt, og því er mælt með að hætta gjöf vigabatríns smátt og smátt þegar bjúgur innan mergslíðurs kemur fram.

Greint hefur verið frá hreyfiröskunum eins og truflaðri vöðvaspennu, hreyfitregðu og ofstælingu hjá sjúklingum sem fá meðferð við frumberskuflogum. Ávinning/áhættu af notkun vigabatríns skal meta í hverju tilviki fyrir sig. Ef nýjar hreyfiraskanir koma fram við meðferð með vigabatríni skal íhuga að minnka skammta eða hætta meðferð smám saman.

Svo sem við á um önnur flogaveikilyf geta sumir sjúklingar fundið fyrir aukinni tíðni floga eða nýjum gerðum floga við vigabatrín meðferð (sjá kafla 4.8). Þessi fyrirbrigði geta einnig verið afleiðing ofskömmtunar, lækkunar á plasmabéttni flogalyfja sem notuð eru samtímis eða um þversagnakennd (paradoxical) áhrif getur verið að ræða.

Eins og á við um önnur flogaveikilyf geta flog komið fram að nýju (rebound effect) ef notkun er skyndilega hætt. Ef sjúklingur á að hætta á vigabatrín meðferð er ráðlagt að það sé gert með því að minnka skammta smám saman á 2-4 vikna tímabili.

Vigabatrín á að nota með varúð hjá sjúklingum með sögu um geðsjúkdóm, þunglyndi eða hegðunarvandamál. Greint hefur verið frá geðsjúkdómum (t.d. æsingi, þunglyndi, óeðlilegum hugsunum,

vænisýki) við vigabatrín meðferð. Þetta gerðist bæði hjá sjúklingum með og án sögu um geðsjúkdóma og gekk venjulega til baka þegar vigabatrín skammtar voru minnkaðir eða notkun lyfsins hætt smám saman.

Sjálfvígshugsanir og sjálfsvígshögðun

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með flogaveikilyfjum við mismunandi ábendingum. Í safngreiningu á slembiröðuðum samanburðarrannsóknunum með lyfleysu sem gerð var á flogaveikilyfjum kom fram lítið eitt aukin hætta á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun. Ekki er vitað hvað veldur þessari hættu og fyrirliggjandi gögn útiloka ekki möguleika á aukinni áhættu í tengslum við notkun vigabatríns.

Því skal fylgjast með vísbendingum um sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshögðun hjá sjúklingum og íhuga viðeigandi meðferð. Sjúklingum (og aðstandendum þeirra) skal bent á að leita til læknis samstundis ef fram koma vísbendingar um sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshögðun.

Aldraðir og sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Þar sem brotthvarf vigabatríns verður um nýru, skal gæta varúðar hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun undir 60 ml/mín. og hjá öldruðum. Hjá þessum sjúklingum á að fylgjast vandlega með aukaverkunum eins og slævingu og ringlun (sjá kafla 4.2).

Samhliðanotkun vigabatríns og klónazepams getur aukið róandi áhrif. Íhuga skal vandlega nauðsyn samhliðanotkunar.

Sabrillex filmhúðaðar töflur innihalda natríum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þar sem vigabatrín er hvorki umbrotið né próteinbundið og örvar ekki cýtókróm P-450 ensím í lifur, sem umbrjóta lyf, eru milliverkanir við önnur lyf ólíklegar. Þó hefur komið fram í klínískum samanburðarrannsóknunum stigvaxandi 16%-33% minnkun plasmabéttni fenýtóíns. Ekki er enn vitað nákvæmlega um eðli þessara milliverkana en í flestum tilvikum er ólíklegt að þær skipti máli í meðferðinni.

Einnig hefur verið fylgst með plasmabéttni karbamazepíns, fenóbarbitóns og natríumvalpróats í klínískum samanburðarrannsóknunum og hafa engar klínískt marktækar milliverkanir komið fram.

Vigabatrín getur leitt til minnkaðrar mældrar virkni alanínamínótransferasa (ALT) og í minna mæli aspartatamínótransferasa (AST) í plasma. Greint hefur verið frá því að bæling á ALT hafi verið frá 30% til 100%. Því geta þessi lifrarpróf verið óreiðanleg hjá sjúklingum sem nota vigabatrín (sjá kafla 4.8).

Vigabatrín getur aukið magn aminosýra í þvagi, sem hugsanlega geta gefið falska jákvæða svörun í rannsóknunum á ákveðnum arfgengum efnaskiptasjúkdómum (t.d. alfa-aminóadípik þvagsýringu).

Samhliðanotkun vigabatríns og klónazepams getur aukið róandi áhrif. Íhuga skal vandlega nauðsyn samhliðanotkunar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Áhætta tengd flogaveiki og flogaveikilyfjum

Tíðni fæðingargalla er tvö-til þrefalt hærri hjá börnum mæðra sem meðhöndlaðar eru með flogaveikilyfjum en almennt gerist. Algengast er skarð í vör, hjarta- og æðagallar og gallar í taugapípu.

Tíðni fæðingargalla getur verið aukin við fjöllyfjameðferð miðað við einlyfjameðferð, því er mikilvægt að beita einlyfjameðferð þegar mögulegt er.

Þjóða á konum sem geta orðið barnshafandi eða eru á barneignaraldri sérfræðiráðgjöf. Endurskoða skal þörf fyrir flogaveikilyfjameðferð ef barneignir eru ráðgerðar.

Ef sjúklingur verður barnshafandi á ekki að stöðva árangursríka flogaveikilyfjameðferð skyndilega þar sem versnun sjúkdómsins getur verið skaðleg fyrir móður og fóstur.

Áhætta tengd vigabatríni

Fyrirliggjandi upplýsingar um konur á meðgöngu sem hafa verið útsettar fyrir vigabatríni hafa sýnt frávik (meðfædd frávik eða fösturlát) hjá börnum mæðra sem tóku vigabatrín. Vegna takmarkaðra upplýsinga og vegna samhliða notkunar annarra flogaveikilyfja er ekki er hægt að draga ótvíræða ályktun um það hvort vigabatrín valdi aukinni hættu á vansköpun þegar það er notað á meðgöngu.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota Sabrilex á meðgöngu nema meðferð með vigabatríni sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um hugsanlega sjónsviðsskerðingu hjá börnum sem hafa verið útsett fyrir vigabatríni á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Vigabatrín skilst út í brjóstamjólk. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um áhrif vigabatríns á börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Sabrilex.

Frjósemi

Frjósemisrannsóknir á rottum hafa ekki sýnt áhrif á frjósemi karl- og kvendýra (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Almenna reglan er að sjúklingum með ómeðhöndlaða flogaveiki er ekki leyft að aka eða hafa um hönd vélar sem geta verið hættulegar. Í ljósi þess að syfja hefur komið fram í klínískum rannsóknum á Sabrilex, á að vara sjúkling við þessum möguleika í upphafi meðferðar.

Í tengslum við Sabrilex hefur oft verið greint frá sjónsviðsskerðingu sem getur haft marktæk áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Rannsaka á sjúklinga með tilliti til þess hvort sjónsviðsskerðing er fyrir hendi (sjá einnig kafla 4.4). Sjúklingar eiga að gæta sérstakrar varúðar við akstur, notkun véla og við áhættusöm störf.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Oft hefur verið tilkynnt um sjónsviðsskerðingu, allt frá vægri til alvarlegrar, hjá sjúklingum sem nota vigabatrín. Alvarleg tilvik geta valdið fötlun. Skerðingin kemur yfirleitt fram mánuðum til árum eftir að vigabatrín meðferð hófst. Heildargögn úr tíðnirannsóknnum benda til þess að allt að 1/3 hluti sjúklinga sem fær vigabatrín meðferð verði fyrir sjónsviðsskerðingu (sjá einnig kafla 4.4).

Um 50% sjúklinga í klínískum samanburðarrannsóknum hafa fengið aukaverkanir við vigabatrín meðferð. Hjá fullorðnum tengdust þær aðallega miðtaugakerfi, til dæmis róandi áhrifum, syfju, þreytu og skertri

einbeitingu. Hins vegar er æsingur eða geðshræring algeng hjá börnum. Tíðni þessara aukaverkana er yfirleitt hærri í upphafi meðferðar og minnkar með tímanum.

Svo sem við á um önnur flogaveikilyf getur tíðni floga aukist hjá sumum sjúklingum, þ. á m. síflog (status epilepticus), þegar þeir nota vigabatrín. Sjúklingar með vöðvakippaflog (myoclonic seizures) geta verið í sérstakri hættu hvað þetta varðar. Í einstaka tilvikum geta vöðvakippaflog komið fram eða versnað.

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðniflokkaðar aukaverkanir, samkvæmt eftirfarandi flokkun:

Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
<i>Blóð og eitlar</i>		blóðleysi				
<i>Geðræn vandamál*</i>		geðshræring, árásarhneigð, taugaóstyrkur, þunglyndi, vænisyki, svefnleysi	ólmhugur, geðhæð, geðsjúkdómar	sjálfsvígstilraunir	Ofskynjanir	
<i>Taugakerfi</i>	syfja	talgalli, höfuðverkur, svimi, doði/náladofi, athyglisbrestur og skert minni, geðtruflanir (brenglaðar hugsanir), skjálfti	ósamhæfing vöðva-hreyfinga	heilakvilli**	sjóntaugarþroti	óeðlilegar niðurstöður við segulómun á heila, bjúgur innan mergslíðurs (sérstaklega hjá ungbörnum) (sjá kafla 4.4 og 5.3). Hreyfiröskun t.d.trufluð vöðvaspenna, hreyfitregða og ofstæling ýmist með/eða án óeðlilegra niðurstaðna úr segulómun (sjá kafla 4.4).
<i>Augu</i>	sjónsviðsskerðing	þokusýn, tvísýni, augntin		kvilli í sjónhimnu (aðallega í jaðrinum)	sjóntaugarvisnun	Skert sjónskerpa
<i>Meltingarfæri</i>		ógleði, uppköst, kviðverkir				
<i>Lifur og gall</i>					lifrabólga	

	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð		hárlos	útbrot	ofnæmisbjúgur, ofsakláði		
Stoðkerfi og stoðvefur	liðverkir					
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	þreyta	bjúgur, skapstyggð				
Rannsóknaniðurstöður***		þyngdaraukning				

* Greint hefur verið frá geðtruflunum við vigabatrín meðferð. Þetta kom fram hjá sjúklingum með/án sögu um geðsjúkdóma og gekk venjulega til baka þegar vigabatrín skammtar voru minnkaðir eða notkun lyfsins hætt smám saman (sjá kafla 4.4). Þunglyndi kom oft fram í klínískum rannsóknum en sjaldan þurfti að hætta notkun vigabatríns.

** Mjög sjaldan hefur verið greint frá einkennum heilakvilla eins og verulegri slævingu, hugstoli og ringlun í tengslum við ósértæka hægbylgjuvirkni á heilarafriti fljótlega eftir að vigabatrín meðferð hófst. Þetta hefur gengið til baka eftir minnkun skammta eða eftir að vigabatrín meðferð hefur verið hætt (sjá kafla 4.4).

***Rannsóknaniðurstöður benda til þess að vigabatrín meðferð valdi ekki eiturvefnum á nýru. Minnkun ALT og AST sem talin er vera vegna hömlunar vigabatríns á þessa amínótransferasa hefur sést.

Börn

Geðræn vandamál

Mjög algengar: Æsingur, geðshræring.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Greint hefur verið frá ofskömmtnun vigabatríns. Í þeim tilvikum sem liggja fyrir upplýsingar um skammt var algengast að hann væri á milli 7,5 og 30 g. Hins vegar hefur verið greint frá inntöku allt að 90 g. Í nær helmingi tilvikanna voru mörg lyf tekin inn. Í þeim tilvikum sem greint var frá einkennum voru hin algengustu meðal annars syfja eða dá. Önnur einkenni, sem sjaldnar var greint frá, voru svimi, höfuðverkur, geðsjúkdómur, öndunarþæling eða andnað, hægtaktur, lágþrýstingur, æsingur, pirringur, ringlun, óeðlileg hegðun og talgalli. Engin tilvik ofskömmtnunar leiddu til dauða.

Meðferð

Ekkert sértækt mótefni er til. Veita skal hefðbundna stuðningsmeðferð. Íhuga skal aðferðir til að fjarlægja það af lyfinu sem ekki hefur frásogast. Í *in vitro* rannsókn kom fram að lyfjakol aðsoga vigabatrín óverulega. Ekki er vitað hvaða árangri blóðskilun við meðferð gegn ofskömmun vigabatríns skilar. Í einstökum tilvikum minnkaði blóðskilun plasmabéttni vigabatríns um 40-60% hjá sjúklingum með nýrnabilun sem fengu ráðlagða skammta af vigabatríni.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, ATC-flokkur: N 03 A G 04.

Verkunarháttur

Vigabatrín er flogaveikilyf með skýrt skilgreindan verkunarmáta. Meðferð með vigabatríni leiðir til aukinnar þéttni GABA (gamma aminósmyrsýra), sem er helsta hömlunartaugaboðefnið í heilanum. Þetta er vegna þess að vigabatrín var hannað sérstaklega sem sértækur óafturkræfur hemill GABA transamínasa, sem er það ensím sem sér um niðurbrot GABA.

Verkun og öryggi

Samanburðar- og langtímarannsóknir hafa sýnt að vigabatrín er áhrifaríkt flogaveikilyf þegar það er gefið til viðbótar öðrum lyfjum hjá sjúklingum með flogaveiki sem ekki er hægt að meðhöndla nægilega vel með hefðbundinni meðferð. Þessi árangur sést einkum hjá sjúklingum með flog af staðbundnum uppruna.

Faraldsfræði sjónsviðsskerðingar hjá sjúklingum með þráláta flogaveiki (refractory partial epilepsy) var könnuð í opinni, fjölsetra, samanburðar, fasa IV áhorfsrannsókn með samhliða hópum með 734 sjúklingum, a.m.k. 8 ára, sem höfðu verið með þráláta flogaveiki í að minnsta kosti eitt ár. Sjúklingum var skipt í þrjá meðferðarhópa: sjúklingar sem þegar tóku vigabatrín (hópur I), sjúklingar sem áður höfðu fengið vigabatrín (hópur II) og sjúklingar sem aldrei höfðu fengið vigabatrín (hópur III). Eftirfarandi tafla sýnir meginniðurstöður við upphaf og fyrsta og síðasta mat á þeim hluta rannsóknarþýðisins sem var matshæfur (n=524):

	Börn (8 til 12 ára)			Fullorðnir (eldri en 12 ára)		
	Hópur I ¹	Hópur II ²	Hópur III	Hópur I ³	Hópur II ⁴	Hópur III
	N=38	N=47	N=41	N=150	N=151	N=97
Sjónsviðsskerðing án skilgreinds uppruna						
<i>Sást í upphafi</i>	1 (4,4 %)	3 (8,8 %)	2 (7,1 %)	31(34,1 %)	20 (19,2 %)	1 (1,4 %)
<i>Sást í fyrstu skoðun</i>	4 (10,5 %)	6 (12,8 %)	2 (4,9 %)	59(39,3 %)	39 (25,8 %)	4 (4,1 %)
<i>Sást í síðustu skoðun</i>	10 (26,3 %)	7 (14,9 %)	3 (7,3 %)	70(46,7 %)	47 (31,1 %)	5 (5,2 %)

¹ Meðal meðferðarlengd: 44,4 mánuðir, meðal sólarhringsskammtur 1,48 g

² Meðal meðferðarlengd: 20,6 mánuðir, meðal sólarhringsskammtur 1,39 g

³ Meðal meðferðarlengd: 48,8 mánuðir, meðal sólarhringsskammtur 2,10 g

⁴ Meðal meðferðarlengd: 23,0 mánuðir, meðal sólarhringsskammtur 2,18 g

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Vigabatrín er vatnsleysanlegt efni og frásogast hratt og að fullu úr meltingarvegi. Fæðuneysla hefur ekki áhrif á það í hvaða mæli vigabatrín frásogast. Hámarksþéttni í plasma ($t_{\max}$) næst eftir u.þ.b. 1 klst.

Dreifing

Dreifing vigabatrins er mikil og sýnilegt dreifingarrúmmál er örlítið meira en heildarvökvamagn líkamans. Próteinbinding er óveruleg. Þéttni í plasma og heila- og mænuvökva er í línulegu samhengi við skammta sem eru innan ráðlagðs skammtabils.

Umbrot

Vigabatrín umbrotnar ekki í verulegum mæli. Engin umbrotsefni hafa greinst í plasma.

Brotthvarf

Lokahelmingunartími brotthvarfs vigabatrins úr plasma um nýru er 5-8 klst. Úthreinsun vigabatrins eftir inntöku (Cl/F) er u.þ.b. 7 lítrar/klst. (þ.e.a.s. 0,10 lítrar/klst./kg). Um 70% af stökum innteknum skammti koma fram á óbreyttu formi í þvagi á fyrstu 24 klst. eftir inntöku.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Engin bein tengsl eru á milli plasmapéttni og verkunar. Verkunarlengd lyfsins er háð endurmyndunarhraða GABA transamínasa.

Börn

Lyfjahvörf vigabatrins voru rannsökuð hjá sex nýburum (15-26 daga), sex ungbörnum (5-22 mánaða) og sex börnum (4,6-14,2 ára) með þráláta flogaveiki. Eftir stakan 37-50 mg/kg skammt af mixtúru var $t_{\max}$ fyrir vigabatrín u.þ.b. 2,5 klst. hjá nýburum og ungbörnum og 1 klst. hjá börnum. Meðal endanlegur helmingunartími vigabatrins var u.þ.b. 7,5 klst. hjá nýburum, 5,7 klst. hjá ungbörnum og 5,5 klst. hjá börnum. Meðal Cl/F fyrir virkar S-handhverfur vigabatrins hjá ungbörnum var 0,591 lítrar/klst./kg og 0,446 lítrar/klst./kg hjá börnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Dýrarannsóknir á öryggi lyfsins, sem gerðar voru á rottum, músum, hundum og öpum, hafa gefið til kynna að vigabatrín hafi engar marktækar aukaverkanir á lifur, nýru, lungu, hjarta og meltingarveg.

Í heila hafa örfrymisbólur myndast í hvítu efnisbrautunum hjá rottum, músum og hundum við 30-50 mg/kg/sólarhring skammta. Hjá öpum eru þessar skemmdir smávægilegar eða óljósar. Þetta gerist vegna aðgreiningar á ytri flöguhimnu mergslíðraðra trefja, breyting sem er einkennandi fyrir bjúg innan mergslíðurs. Hjá bæði rottum og hundum gekk bjúgur innan mergslíðurs til baka þegar vigabatrín meðferð var hætt og jafnvel við áframhaldandi meðferð dvínuðu vefjafræðilegar breytingar. Þó hafa komið fram hjá nagdýrum smávægilegir fylgikvillar eins og bólgur taugaþræðir (eósíníklafjöldakúlur) og steinefnaörkúlur. Hjá hundum benda niðurstöður raflífeðlisfræðilegra rannsókna til þess að bjúgur innan mergslíðurs tengist aukinni töf spennu af völdum líkamsskynjunar og gengur til baka þegar notkun lyfsins er hætt.

Eiturverkanir á sjónu tengdar vigabatríni hafa einungis komið fram hjá hvítingjarottum en ekki hjá lituðum rottum, hundum eða öpum. Sjónubreytingar hjá hvítingjarottum einkenndust af skerpu eða fjölskerpu og óskipulagi í ytra lagi kjarna með tilfærslu á kjarna inn í stafa- og keilusvæði.

Önnur lög sjónu urðu ekki fyrir áhrifum. Þessar skemmdir komu fram hjá 80-100% dýra við 300 mg/kg/sólarhring skammta í inntöku. Vefjafræðilegt útlit þessara skemmda var svipað og það sem sást hjá hvítungjarottum sem höfðu verið í óhóflegri birtu. Þó geta sjónubreytingar einnig stafað beint af völdum lyfsins.

Dýrarannsóknir hafa sýnt að vigabatrín hefur engin neikvæð áhrif á frjósemi eða þroska afkvæma. Engar fósturskemmdir komu fram hjá rottum í skömmtum að 150 mg/kg (þrisvar sinnum stærri skammtar en hjá mönnum) né hjá kaninum í skömmtum að 100 mg/kg. Þó kom fram hjá kaninum örlítill aukning á tíðni meðfæddrar gómgölu við 150-200 mg/kg skammta.

Rannsóknir á vigabatríni leiddu ekki í ljós neinar vísbendingar um stökkbreytingar né krabbameinsvaldandi áhrif.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Póvídón K30 (E1201)

Örkristölluð sellulósa (E460)

Magnesiumsterat

Natríumsterkjuglýkólat (Gerð A)

Töfluhúð:

Hýprómellósa 15 mPa.s (E464)

Títantvíoxíð (E171)

Makrógól 8.000

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glær, litlaus PVC-álþynna með 10 filmuhúðuðum töflum eða

Ógagnsæ blá PVC-álþynna með 10 filmuhúðuðum töflum.

Hver þynnupakkning inniheldur 30, 50, 60, 100 eða 200 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

sanofi-aventis Norge AS
Pósthólf 133
1325 Lysaker
Noregur.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

MTnr 920180 (IS).

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. október 1992.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26. maí 2006.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

28. október 2025.