

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SABRIL, 500 mg, tabletki powlekane
SABRIL, 500 mg, granulat do sporządzania roztworu doustnego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka powlekana zawiera 500 mg wigabatryny (*Vigabatrinum*)
Jedna saszetka zawiera 500 mg wigabatryny (*Vigabatrinum*)

Wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane
Granulat do sporządzania roztworu doustnego

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).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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 jest bezpośredniej zależności między stężeniem leku w osoczu a jego skutecznością. Długość 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

Zalecana dawka początkowa u dzieci 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 w każdej z grup.

Niemowlęta - 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

Ponieważ wigabatryna jest wydalana głównie przez nerki, 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).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na wigabatrynę lub jakąkolwiek substancję pomocniczą produktu

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 ograniczenie pola widzenia. Początek objawów występuje zwykle po kilkumiesięcznym lub kilkuletnim stosowaniu wigabatryny. Stopień ograniczenia pola widzenia może być na tyle wysoki, że może 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, które są zwykle możliwe tylko u pacjentów powyżej 9 lat. Specjalnie opracowana metoda oparta na badaniu wzrokowych

potencjałów wywołanych (ang. *Visual Evoked Potential* – VEP) jest dostępna na żądanie u producenta w celu badania widzenia obwodowego u dzieci w wieku 3 lat i starszych. 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 bardzo młodych pacjentów (patrz punkt Ubytki Pola Widzenia).

Dostępne dane wskazują, że ograniczenia pola widzenia są nieodwracalne nawet po zaprzestaniu leczenia wigabatryną.

Dlatego wigabatryna może być stosowana jedynie po rozważeniu oceny 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 poddawani systematycznym badaniom w kierunku ubytków pola widzenia na początku leczenia i w regularnych odstępach czasu w trakcie trwania leczenia. Badanie ubytków pola widzenia powinno być kontynuowane w 6 miesięcznych odstępach czasu 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 znacznie większy po stronie nosowej niż skroniowej. W centrum pola widzenia (w promieniu 30 stopni) często obserwuje się obrączkowy ubytek pola widzenia w części nosowej. Ostrość widzenia w części centralnej nie ulega osłabieniu.

VFD opisywane u pacjentów otrzymujących wigabatrynę wahały się od łagodnych do ciężkich. Ciężkie przypadki mogą zaburzać funkcjonowanie.

Większość pacjentów z defektem potwierdzonym w badaniu perymetrycznym, nie obserwowała wcześniej samoistnie występujących objawów, nawet w przypadku, gdy obserwowany defekt w badaniu perymetrycznym był ciężki.

Z dostępnych danych wynika, że ubytki pola widzenia są nieodwracalne nawet po zaprzestaniu leczenia wigabatryną.

Zgromadzone 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.

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. Elektretinografia 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 elektretinogramie wydają się być skorelowane z występowaniem VFD związanych z zastosowaniem wigabatryny. Reakcje te są opóźnione i zmniejszone w stosunku do normy. Zmiany takie nie były obserwowane u pacjentów leczonych wigabatryną, u których nie stwierdzono VFD.

Zarówno pacjent jak i jego opiekun powinni otrzymać dokładny opis częstości występowania oraz znaczenia rozwinięcia zaburzeń pola widzenia podczas leczenia wigabatryną. Pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zgłaszania każdego nowego problemu z widzeniem oraz objawach, które mogą być związane z zawężeniem pola widzenia. Jeżeli wystąpią zaburzenia widzenia pacjent powinien skierować się do okulisty.

W przypadku 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

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 lub 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) jest dostępna na żądanie u producenta w celu zbadania widzenia obwodowego u dzieci w wieku 3 lat i starszych. 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 jest odpowiedzi peryferycznej, ocena korzyści i ryzyka stosowania wigabatryny powinna być zrewidowana i należy rozważyć stopniowe przerwanie leczenia. Obecność peryferycznego widzenia nie wyklucza możliwości rozwinięcia zaburzeń pola widzenia. Elektretinografia 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 funkcji neurologicznych.

Opisywano rzadkie przypadki encefalopatii, takie jak znaczne uspokojenie, stupor, splątanie wraz z niespecyficznymi wolnymi falami w elektroencefalogramie, opisanymi wkrótce po rozpoczęciu leczenia wigabatryną. 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, także podczas leczenia wigabatryną u niektórych pacjentów może dojść do zwiększenia częstości występowania 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 dłuższy niż 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.

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).

4.5 Interakcje z innymi lekami 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. Jednakże, 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 mogło mieć to znaczenie kliniczne.

W badaniach klinicznych obserwowano również stężenia karbamazepiny, fenobarbitalu 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%. Ze względu na to wyniki powyższych testów wątrobowych mogą być niemiernodajne 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 przeprowadzanych w celu wykrycia niektórych rzadkich genetycznych zaburzeń metabolicznych (np. acyduria alfa-aminoadypinowa).

4.6 Ciąża i laktacja

Dostępne dane dotyczą ograniczonej liczby (n=192) zastosowań leku w okresie ciąży. Wady wrodzone zostały opisane w 14,5% przypadków narażenia na działanie leku podczas ciąży, z czego 64,3% stanowiły ciężkie wady rozwojowe. Samoistne poronienia opisywano w 10,9% przypadków stosowania leku w okresie ciąży. Ze względu na ograniczoną liczbę danych, chorobę podstawową (padaczkę) oraz jednocześnie stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych w każdym z opisanych przypadków, nie można jednoznacznie wywnioskować, czy stosowanie wigabatryny w okresie ciąży powoduje większe ryzyko wystąpienia wad rozwojowych. Nie ma danych dotyczących ewentualnego występowania ubytków pola widzenia u dzieci, które były narażone na działanie wigabatryny *in utero*.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W odniesieniu do człowieka nie ma odpowiednich danych.

Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę lub planuje 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.

Wigabatryna powinna być stosowana w okresie ciąży tylko wtedy, kiedy jest to bezwzględnie konieczne.

Wigabatryna przenika do mleka matki. Dlatego nie zaleca się karmienia piersią w trakcie leczenia wigabatryną.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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

Ubytki pola widzenia mogące znacznie wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych, były często związane ze stosowaniem produktu Sabril. Pacjenci powinni być badani pod kątem występowania ubytków pola widzenia (patrz także punkt 4.4). Szczególną ostrożność należy zachować podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych, obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu oraz wykonywania innych niebezpiecznych czynności mogących zagrażać życiu lub zdrowiu pacjenta.

4.8 Działania niepożądane

Ubytki pola widzenia (od łagodnych do ciężkich) były często opisywane u pacjentów otrzymujących wigabatrynę. Ciężkie przypadki mogą zaburzać funkcjonowanie. Początek występuje 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 występowania 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. Pacjenci z napadami mioklonicznymi mogą być szczególnie podatni na ten efekt. W rzadkich przypadkach może dochodzić do pojawienia się nowych lub zaostrzenia wcześniej występujących napadów mioklonicznych.

Opisano bardzo rzadkie przypadki reakcji ze strony wątroby (w tym zapalenie wątroby).

Bardzo często ($\geq 1/10$)	<i>Zaburzenia ogólne:</i>	Senność, zmęczenie
	<i>Zaburzenia psychiczne*</i>	Podniecenie i niepokój psychoruchowy (dzieci)
	<i>Zaburzenia oka:</i>	Ubytki pola widzenia
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	<i>Zaburzenia ogólne:</i>	Bóle głowy, zwiększenie masy ciała, drżenie, obrzęki
	<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia koncentracji i pamięci
	<i>Zaburzenia psychiczne*</i>	Niepokój psychoruchowy, agresja, nerwowość, drażliwość, depresja, zaburzenia myślenia, reakcja paranoidalna
	<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	Nudności, bóle brzucha
	<i>Zaburzenia oka:</i>	Nieostre widzenie, podwójne widzenie, oczopląs
Niezbyst często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	Ataksja
	<i>Zaburzenia psychiczne*</i>	Hipomania, mania, psychoza
	<i>Zaburzenia skóry:</i>	Wysypka
Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	<i>Zaburzenia ogólne:</i>	Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka
	<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	Objawy encefalopatyczne**
	<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	Próba samobójcza
	<i>Zaburzenia oka:</i>	Zaburzenia siatkówki (takie jak obwodowy zanik siatkówki)
Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	<i>Zaburzenia oka:</i>	Zapalenie nerwu wzrokowego, zanik nerwu wzrokowego
	<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	Omamy

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

****Rzadkie doniesienia dotyczące objawów encefalopatycznych, takich jak znaczna sedacja, stupor i splątanie z towarzyszącą niespecyficzną aktywnością fal wolnych w zapisie elektroencefalograficznym, były opisywane wkrótce po rozpoczęciu leczenia wigabatryną. Reakcje te były w pełni odwracalne po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu wigabatryny (patrz punkt 4.4).**

Dane laboratoryjne wskazują, że leczenie wigabatryną nie prowadzi do toksycznego uszkodzenia nerek lub wątroby. Obserwowano zmniejszenie aktywności ALAT i AspAT, uważane za efekt hamowania tych aminotransferaz przez wigabatrynę. Długotrwałe leczenie wigabatryną może być związane z niewielkim zmniejszeniem stężenia hemoglobiny, co rzadko miało znaczenie kliniczne.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Istnieją doniesienia o przypadkach przedawkowania wigabatryny. W większości przypadków dawki mieściły się w granicach 7,5 – 30 g; istnieją jednak również doniesienia 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 aktywowany 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

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).

Kontrolowane i długoterminowe badania kliniczne wykazały, że wigabatryna jest skutecznym lekiem przeciwdrgawkowym, gdy stosowana jest w leczeniu skojarzonym u pacjentów ze złe

kontrolowanym dotychczasowym leczeniem. Lek jest szczególnie skuteczny u pacjentów z napadami częściowymi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wigabatryna jest związkiem rozpuszczalnym w wodzie i ulega szybkiemu wchłanianiu z przewodu pokarmowego. Podanie pożywienia nie zmienia zakresu wchłaniania wigabatryny. Lek ulega rozległej dystrybucji w ustroju, przy czym objętość dystrybucji jest nieco większa od całkowitej objętości wody w ustroju. Stężenia w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym wykazują liniową zależność od dawki w przedziale zalecanych dawek.

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

Usuwanie wigabatryny z osocza charakteryzuje okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszący 5-8 godzin, przy czym około 70% pojedynczej dawki doustnej wydalone jest w postaci niezmienionej z moczem w ciągu pierwszych 24 godzin po podaniu. Żadne metabolity nie zostały zidentyfikowane.

Wigabatryna nie wzmaga aktywności enzymów wątrobowych cytochromu P-450 ani nie podlega także przemianom metabolicznym i nie wiąże się z białkami osocza. Dlatego interakcje z innymi lekami są mało prawdopodobne.

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 na 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 odwracalny po zaprzestaniu podawania wigabatryny, przy czym histologiczną regresję zmian obserwowano nawet w przypadku kontynuowania leczenia.

U gryzoni obserwowano jednak występowanie przetrwałych zmian polegających na obrzęku aksonów i obecności zmineralizowanych mikrociał. U psów rezultaty badań elektrofizjologicznych wykazały, że obrzęk wewnątrzmielinowy jest związany ze zwiększeniem okresu utajenia wzrokowego potencjału wywołanego i czuciowego potencjału wywołanego, które jest odwracalne po zaprzestaniu podawania leku.

Brak jest dowodów na występowanie obrzęku wewnątrzmielinowego u ludzi. Badania przeprowadzone w celu potwierdzenia braku znaczącego, niepożądanego wpływu na funkcje neurologiczne obejmują badanie potencjałów wywołanych, tomografię komputerową, obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego i w nielicznych przypadkach badanie neuropatologiczne wycinków tkanki mózgowej.

Toksyczne działanie na siatkówkę oka związane z zastosowaniem 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 były obserwowane u 80-100% zwierząt po zastosowaniu dawki doustnej 300 mg/kg mc. na 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) lub królików po zastosowaniu dawek do 100 mg/kg mc. Jednakże u królików widoczne było niewielkie zwiększenie częstości występowania rozszczepu podniebienia po zastosowaniu dawek 150-200 mg/kg mc.

Badania z zastosowaniem wigabatryny nie wykazały dowodów działania mutagennego lub rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki powlekane:

W skład rdzenia tabletki wchodzi: powidon K30, celuloza mikrokrystaliczna, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), magnezu stearynian

W skład otoczki wchodzi: hypromeloza, tytanu dwutlenek, makrogol 8000

Granulat do sporządzania roztworu doustnego:
powidon K30

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

Tabletki powlekane: 5 lat

Granulat do sporządzania roztworu doustnego: 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Bez specjalnych wymagań.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane:

Blistry z folii Al/PVC w tekturowym pudełku.

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

Granulat do sporządzania roztworu doustnego:

Saszetki z laminowanego papieru/polietylen/Al/polietylen w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 50 saszetek.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tabletki powlekane:

Marion Merrell S.A.
42-50, quai de la Rapee
75012 Paryż
Francja

Granulat do sporządzania roztworu doustnego:

Aventis Pharma Ltd
Aventis House, 50 Kings Hill Avenue,
Kings Hill, West Malling
Kent ME19 4AH
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tabletki powlekane: Pozwolenie nr R/3128

Granulat do sporządzania roztworu doustnego: Pozwolenie nr 8327

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

Tabletki powlekane: 22.02.1994, 24.11.1999, 18.01.2005, 19.01.2006

Granulat do sporządzania roztworu doustnego: 28.09.2000, 11.07.2005, 03.08.2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008-12-04