

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Sabril 500 mg Filmtabletten

Sabril Beutel 500 mg

Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Sabril 500 mg Filmtabletten:

1 Filmtablette enthält 500 mg Vigabatrin.

Sabril Beutel:

1 Beutel enthält 500 mg Vigabatrin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Sabril 500 mg Filmtabletten:
Filmtablette.

Weiß bis cremefarbene ovale, bikonvexe Tabletten mit einer Bruchkerbe auf der einen Seite und der Prägung „Sabril“ auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

Sabril Beutel:

Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

Weißes bis cremefarbenes körniges Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

In Kombination mit anderen Antiepileptika zur Behandlung von Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, bei denen alle anderen adäquaten Arzneimittelkombinationen nicht ausreichend wirksam waren oder nicht vertragen wurden.

Als Monotherapie zur Behandlung infantiler Spasmen (West-Syndrom).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Sabril sollte nur durch einen Spezialisten auf dem Gebiet der Epilepsie, der Neurologie oder der Neuropädiatrie eingeleitet werden. Die Folgebehandlungen sollten unter Überwachung eines Spezialisten auf dem Gebiet der Epilepsie, der Neurologie oder der Neuropädiatrie erfolgen.

Dosierung

Sabril wird ein- oder zweimal täglich vor oder nach den Mahlzeiten eingenommen. Der Inhalt eines Beutels wird unmittelbar vor der Einnahme in Flüssigkeit (z. B. Wasser, Fruchtsaft oder Milch) gelöst.

Wurde nach einer ausreichenden Behandlungsdauer keine klinisch signifikante Besserung der Anfälle erreicht, soll die Vigabatrin-Behandlung nicht fortgeführt werden. Vigabatrin sollte dann unter enger medizinischer Überwachung stufenweise abgesetzt werden.

Erwachsene

Die maximale Wirksamkeit wird normalerweise bei einer Dosierung von 2–3 g/Tag erreicht. Als Anfangsdosis wird in der Regel 1 g Vigabatrin pro Tag zusätzlich zur bishe-

rigen medikamentösen Epilepsiebehandlung des Patienten gegeben. Abhängig vom klinischen Ansprechen und von der Verträglichkeit sollte anschließend die tägliche Dosis in wöchentlichen Abständen um 0,5 g erhöht werden. Die höchste empfohlene Dosis beträgt 3 g/Tag.

Es besteht keine direkte Korrelation zwischen Plasmakonzentration und Wirkung. Die Wirkdauer des Arzneimittels hängt eher von der Neusyntheserate der GABA-Transaminase ab als von der Wirkstoffkonzentration im Plasma (siehe auch Abschnitte 5.1 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Pharmakoresistente fokale Anfälle

Die empfohlene Anfangsdosis bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen beträgt 40 mg/kg/Tag. Bezogen auf das Körpergewicht wird als Erhaltungsdosis empfohlen:

Körpergewicht:

10–15 kg	0,5–1 g/Tag
15–30 kg	1–1,5 g/Tag
30–50 kg	1,5–3 g/Tag
> 50 kg	2–3 g/Tag

Die jeweils empfohlene Maximaldosis sollte nicht überschritten werden.

Monotherapie bei infantilen Spasmen (West-Syndrom)

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 50 mg/kg/Tag. Diese kann erforderlichenfalls innerhalb einer Woche erreicht werden. Dosierungen von bis zu 150 mg/kg/Tag wurden gut vertragen.

Ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Da Vigabatrin über die Nieren ausgeschieden wird, ist Vorsicht geboten, wenn das Arzneimittel älteren Patienten und vor allem Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min verabreicht wird. Eine Anpassung der Dosis oder der Häufigkeit der Einnahme sollte erwogen werden. Diese Patienten können bereits auf eine niedrigere Erhaltungsdosis ansprechen. Die Patienten sollten hinsichtlich Nebenwirkungen wie Sedierung und Verwirrtheit überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Mit Ausnahme zur Behandlung infantiler Spasmen darf Sabril nicht zur Monotherapie eingesetzt werden.

Gesichtsfeldeinschränkungen wurden mit hoher Prävalenz (etwa ein Drittel der Patienten) unter Behandlung mit Vigabatrin berichtet. Häufigkeiten, die in einer offenen klinischen Studie ermittelt wurden, sind in Abschnitt 5.1 aufgeführt. Die Gesichtsfeldeinschränkungen traten meistens erst nach mehreren Monaten oder Jahren nach Beginn einer Vigabatrin-Behandlung auf. Die Gesichtsfeldeinschränkungen können ein beträchtliches Ausmaß annehmen. Die meisten der Patienten mit perimetrisch bestätigten Störungen zeigten keine klinischen Symptome. Deshalb kann diese Nebenwirkung nur durch systematische perimetrische Untersuchungen zuverlässig erkannt werden, die jedoch normalerweise erst bei Patienten ab einem Entwicklungsalter über neun Jahre durchgeführt werden können. Eine speziell entwickelte Methode, die auf der Messung von visuell evozierten Potenzialen (VEP) basiert und mit welcher das periphere Sehvermögen bei Kindern im Alter ab drei Jahren getestet werden kann, ist auf Anfrage bei der Firma erhältlich. Derzeit ist diese Methode jedoch noch nicht im Hinblick auf die Erkennung von Vigabatrin-assoziierten Gesichtsfeldeinschränkungen validiert. Eine Elektroretinografie kann nützlich sein, sollte jedoch nur bei Erwachsenen, die nicht in der Lage sind, bei der Perimetrie zu kooperieren, oder nur bei sehr jungen Patienten eingesetzt werden (siehe „Gesichtsfeldeinschränkungen“).

Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass die Gesichtsfeldeinschränkungen auch nach dem Absetzen von Vigabatrin irreversibel sind. Eine Verschlechterung der Gesichtsfeldeinschränkungen nach dem Absetzen der Behandlung kann nicht ausgeschlossen werden.

Aus diesem Grund sollte Vigabatrin nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung im Vergleich zu alternativen Therapien eingesetzt werden.

Vigabatrin wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit bereits bestehenden klinisch signifikanten Gesichtsfeldeinschränkungen empfohlen.

Zu Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen müssen die Patienten zur Erkennung von Gesichtsfeldeinschränkungen und verminderter Sehschärfe einer systematischen Untersuchung unterzogen werden. Gesichtsfelduntersuchungen und Beurteilung der Sehschärfe müssen über die gesamte Behandlungsdauer hinweg alle sechs Monate durchgeführt werden (siehe „Gesichtsfeldeinschränkungen“ und „Sehschärfe“).

Gesichtsfeldeinschränkungen

Basierend auf den verfügbaren Daten, kommt es meist zu einer konzentrischen Einengung des Gesichtsfeldes beider Augen, die gewöhnlich nasal stärker ausgeprägt ist als temporal. Im zentralen Gesichtsfeld (innerhalb 30° exzentrisch) wird häufig ein ringförmiger nasaler Defekt beobachtet. Die Gesichtsfeldeinschränkungen bei mit Vigabatrin behandelten Patienten reichten von gering bis schwerwiegend. Schwere Fälle können durch Tunnelsehen gekennzeichnet sein. In schweren Fällen wurde auch über Blindheit berichtet.

Die meisten Patienten mit perimetrisch bestätigten Störungen hatten zuvor keine Beschwerden, auch nicht die Fälle, bei denen eine schwere Störung durch die Perimetrie festgestellt wurde. Es gibt Hinweise, dass die Gesichtsfeldeinschränkungen selbst

nach Absetzen von Vigabatrin irreversibel sind. Eine Verschlechterung der Gesichtsfeldeinschränkungen nach dem Absetzen der Behandlung kann nicht ausgeschlossen werden.

Gepoolte Daten aus Prävalenzstudien deuten darauf hin, dass bei $\frac{1}{3}$ der mit Vigabatrin behandelten Patienten Gesichtsfeldeinschränkungen auftreten. Für Männer kann dieses Risiko höher sein als für Frauen. Häufigkeiten, die in einer offenen klinischen Studie ermittelt wurden, sind in Abschnitt 5.1 aufgeführt. In dieser Studie ist ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Risiko einer Gesichtsfeldeinschränkung und dem Grad der Vigabatrin-Exposition gezeigt worden, jeweils in Bezug auf die Tagesdosis (von 1 Gramm bis zu mehr als 3 Gramm) und in Bezug auf die Therapiedauer (maximal in den ersten 3 Jahren).

Alle Patienten müssen vor Beginn der Behandlung mit Vigabatrin einer augenärztlichen Untersuchung unterzogen werden.

Vor Behandlungsbeginn und danach über die gesamte Behandlungsdauer hinweg in sechsmonatigen Abständen müssen geeignete Gesichtsfelduntersuchungen (Perimetrie) unter Verwendung standardisierter statischer Perimetrie (Humphrey oder Octopus) oder kinetischer Perimetrie (Goldmann) durchgeführt werden. Die statische Perimetrie ist die bevorzugte Methode zur Erkennung Vigabatrin-assoziiertes Gesichtsfeldeinschränkungen.

Eine Elektroretinografie kann nützlich sein, sollte jedoch nur bei Erwachsenen eingesetzt werden, die nicht in der Lage sind, bei der Perimetrie zu kooperieren. Basierend auf den verfügbaren Daten, scheinen bei Vigabatrin-assoziierten Gesichtsfeldeinschränkungen das erste oszillatorische Potenzial und die 30-Hz-Flicker-Antwort des Elektroretinogramms gegenüber normalen Werten zeitlich verzögert und mit geringerer Amplitude aufzutreten. Derartige Veränderungen wurden bei mit Vigabatrin behandelten Patienten ohne Gesichtsfeldeinschränkungen nicht beobachtet.

Zu Beginn und während der Vigabatrin-Behandlung muss der Patient und/oder die Pflegeperson ausführlich über Häufigkeit und Auswirkungen der Gesichtsfeldeinschränkungen aufgeklärt werden. Die Patienten müssen ausdrücklich darauf hingewiesen werden, jegliche neuen visuellen Probleme und Symptome, die mit Gesichtsfeldeinschränkungen in Verbindung stehen könnten, zu melden. Falls sich Hinweise auf Gesichtsfeldeinschränkungen ergeben, muss der Patient an einen Ophthalmologen überwiesen werden.

Wird in den Kontrolluntersuchungen eine Gesichtsfeldeinschränkung beobachtet, so sollte ein stufenweises Absetzen von Vigabatrin in Betracht gezogen werden. Entscheidet man sich zur Weiterführung der Behandlung, sollten perimetrische Kontrolluntersuchungen in kürzeren Abständen durchgeführt werden, um ein Fortschreiten der Erkrankung oder die das Sehvermögen schwächenden Defekte zu erkennen.

Vigabatrin sollte nicht gleichzeitig mit anderen retinotoxischen Arzneimitteln angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Eine Perimetrie ist bei Kindern mit einem Entwicklungsalter unter neun Jahren nur in seltenen Fällen möglich. Die Risiken der Behandlung müssen bei Kindern sehr sorgfältig gegen einen eventuellen Nutzen abgewogen werden. Derzeit gibt es keine validierte Methode zur Diagnose oder zum Ausschluss von Gesichtsfeldeinschränkungen bei Kindern, bei denen keine standardisierte Perimetrie durchgeführt werden kann. Eine speziell entwickelte Methode, die auf der Messung von visuell evozierten Potenzialen (VEP) basiert und mit welcher das periphere Sehvermögen bei Kindern im Alter ab drei Jahren getestet werden kann, ist auf Anfrage bei der Firma erhältlich. Derzeit ist diese Methode nicht zur Erkennung von Vigabatrin-assoziierten Gesichtsfeldeinschränkungen validiert. Zeigten die mit der Methode erzielten Ergebnisse bei einem normalen zentralen jedoch ein eingeschränktes peripheres Gesichtsfeld, so muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Vigabatrin überprüft und ein stufenweises Absetzen in Betracht gezogen werden. Auch ein intaktes peripheres Sehvermögen schließt die Entwicklung von Gesichtsfeldeinschränkungen nicht aus. Eine Elektroretinografie kann nützlich sein, sollte jedoch nur bei Kindern unter drei Jahren durchgeführt werden.

Sehschärfe

Die Prävalenz einer verminderten Sehschärfe bei mit Vigabatrin behandelten Patienten ist nicht bekannt. Erkrankung der Retina, verschwommenes Sehen, Optikusatrophy oder Optikusneuritis können zu einer verminderten Sehschärfe führen (siehe Abschnitt 4.8). Die Sehschärfe muss bei augenärztlichen Untersuchungen vor Beginn der Behandlung mit Vigabatrin und alle 6 Monate während der Behandlung beurteilt werden.

Neurologische und psychiatrische Störungen

Aufgrund der Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen zur Sicherheit (siehe Abschnitt 5.3) wird empfohlen, dass mit Vigabatrin behandelte Patienten hinsichtlich unerwünschter Wirkungen auf das ZNS streng überwacht werden sollten.

In seltenen Fällen wurden enzephalopathische Symptome wie starke Sedierung, Stupor und Verwirrtheit in Verbindung mit unspezifischer Verlangsamung im EEG kurz nach Therapiebeginn mit Vigabatrin beschrieben. Risikofaktoren dafür sind höhere Anfangsdosierungen bzw. rascherer Dosisanstieg als empfohlen und Niereninsuffizienz. Diese Ereignisse waren nach Reduzierung der Dosis oder Absetzen von Vigabatrin reversibel (siehe Abschnitt 4.8).

Fälle von anormalen MRT-Befunden des Gehirns wurden berichtet, insbesondere bei Kleinkindern, die aufgrund von infantilen Spasmen mit hohen Vigabatrin-Dosen behandelt wurden. Die klinische Signifikanz dieser Befunde ist derzeit nicht bekannt. Darüber hinaus wurde über Fälle von intramyelinischen Ödemen (IME) berichtet, ins-

besondere bei Kleinkindern, die gegen infantile Spasmen behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3). Es wurde berichtet, dass IME nach dem Absetzen des Arzneimittels reversibel sind, und es wird daher empfohlen, Vigabatrin schrittweise abzusetzen, wenn IME beobachtet werden. Bewegungsstörungen inklusive Dystonie, Dyskinesie und erhöhten Muskeltonus wurden bei Patienten berichtet, die aufgrund von infantilen Spasmen behandelt wurden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Vigabatrin sollte für jeden Patienten individuell bewertet werden. Wenn während der Behandlung mit Vigabatrin neue Bewegungsstörungen auftreten, sollte eine Dosisreduktion oder ein schrittweises Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Wie bei anderen Antiepileptika kann bei einigen Patienten die Anfallshäufigkeit erhöht sein oder es können unter Vigabatrin neue Anfallstypen auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Diese Phänomene können ebenfalls die Folge einer Überdosierung, einer Herabsetzung der Plasmakonzentrationen gleichzeitig verabreichter anderer antiepileptischer Arzneimittel oder ein paradoxer Effekt sein.

Wie bei anderen Antiepileptika kann ein plötzliches Absetzen einen Rebound-Effekt hervorrufen. Muss bei einem Patienten die Vigabatrin-Behandlung abgesetzt werden, so wird eine stufenweise Dosisreduzierung über einen Zeitraum von zwei bis vier Wochen empfohlen.

Vigabatrin sollte bei Patienten mit Psychosen, Depressionen oder Verhaltensstörungen in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden. Psychiatrische Störungen (z. B. Agitation, Depression, anormales Denken, paranoide Reaktionen) wurden während der Behandlung mit Vigabatrin beschrieben. Diese Ereignisse traten sowohl bei Patienten mit als auch bei solchen ohne frühere psychiatrische Störungen auf und waren üblicherweise nach Reduzierung der Dosis oder stufenweisem Absetzen von Vigabatrin reversibel.

Suizidgedanken und suizidales Verhalten

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt, und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Vigabatrin nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und es sollte eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuer) sollte geraten werden, umgehend medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Da Vigabatrin über die Nieren ausgeschieden wird, ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von unter 60 ml/min und bei älteren Patienten Vorsicht geboten. Diese Patienten sollten hinsichtlich Nebenwirkungen wie Sedierung und Verwirrtheit engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wechselwirkungen, die zu beachten sind:

Die gleichzeitige Anwendung von Vigabatrin und Clonazepam kann die sedierende Wirkung verstärken (siehe Abschnitt 4.5). Die Notwendigkeit der gemeinsamen Anwendung muss sorgfältig geprüft werden.

Sabril 500 mg Filmtabletten enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., sie sind nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Vigabatrin weder metabolisiert noch an Proteine gebunden wird und kein Induktor des hepatischen Cytochrom-P450-Enzymsystems ist, sind Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln unwahrscheinlich. In kontrollierten klinischen Studien wurde jedoch eine allmähliche Abnahme der Phenytoin-Plasmakonzentrationen von 16–33 % beobachtet. Die genaue Art dieser Wechselwirkung ist derzeit nicht geklärt, jedoch ist in den meisten Fällen eine therapeutische Bedeutung unwahrscheinlich.

Die Plasmakonzentrationen von Carbamazepin, Phenobarbital und Natriumvalproat wurden ebenfalls in den kontrollierten klinischen Studien untersucht, jedoch wurden keine signifikanten Wechselwirkungen festgestellt.

Vigabatrin kann zu einer Abnahme der Plasmaaktivität der Alaninaminotransferase (ALAT) führen und in geringerem Ausmaß zu jener der Aspartataminotransferase (ASAT). Das Ausmaß der ALAT-Suppression variierte zwischen 30 und 100 %. Daher ist die quantitative Bestimmung dieser Leberwerte bei Patienten, die Vigabatrin erhalten, unzuverlässig (siehe Abschnitt 4.8).

Vigabatrin kann den Aminosäuregehalt im Urin erhöhen, was möglicherweise zu einem falsch positiven Test für bestimmte seltene, genetisch bedingte Stoffwechselerkrankungen (z. B. Alphaaminoacidurie) führen kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Vigabatrin und Clonazepam kann die sedierende Wirkung verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Risiken, die allgemein mit Epilepsie und Antiepileptika in Verbindung gebracht werden Bei Kindern, deren Mütter mit Antiepileptika behandelt wurden, zeigte sich im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine 2- bis 3-fach erhöhte Prävalenz für Fehlbildungen.

Am häufigsten wurde über Lippenpalte, kardiovaskuläre Fehlbildungen und Fehlbildungen des Neuralrohrs berichtet. Eine Poly-

therapie mit Antiepileptika kann mit einem höheren Risiko für angeborene Fehlbildungen verbunden sein als eine Monotherapie. Es ist daher wichtig, eine Monotherapie durchzuführen, soweit dies möglich ist.

Alle Patientinnen, die schwanger werden können oder im gebärfähigen Alter sind, sollten speziell beraten werden. Die Notwendigkeit einer antiepileptischen Behandlung muss neu bewertet werden, wenn eine Patientin eine Schwangerschaft plant.

Wenn eine Patientin schwanger wird, sollte die wirksame antiepileptische Behandlung nicht plötzlich beendet werden, da die Verschlimmerung der Erkrankung sowohl bei der Mutter als auch beim Fötus zu Schäden führen kann.

Risiken, die mit Vigabatrin in Verbindung gebracht werden

Es wurde über Fehlentwicklungen (kongenitale Anomalien oder Spontanaborte) bei Kindern berichtet, deren Mütter Vigabatrin eingenommen haben. Diese Daten, die über Spontanberichte erhalten wurden, basieren auf Schwangerschaften, in denen eine Exposition mit Vigabatrin stattgefunden hat. Ob die Einnahme von Vigabatrin während der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko von Fehlbildungen bedingt, kann aufgrund der begrenzten Datenmenge sowie der gleichzeitigen Einnahme anderer Antiepileptika nicht schlüssig beantwortet werden.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Vigabatrin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Vigabatrin aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Über ein mögliches Auftreten von Gesichtsfeldeinschränkungen bei Kindern nach einer Vigabatrin-Exposition *in utero* liegen nur begrenzte Informationen vor.

Stillzeit

Vigabatrin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Es gibt nur ungenügende Informationen zu Auswirkungen von Vigabatrin auf Neugeborene/Kleinkinder. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Sabril verzichtet werden soll/die Behandlung mit Sabril zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Untersuchungen zur Fertilität an Ratten haben keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Generell gilt, dass Patienten mit unkontrollierter Epilepsie nicht Auto fahren und keine Maschinen bedienen dürfen, die potenziell gefährdend sind. Da Benommenheit in den klinischen Untersuchungen mit Sabril be-

obachtet wurde, sollten die Patienten bei Therapiebeginn darauf hingewiesen werden.

In Verbindung mit Sabril wurde häufig über Gesichtsfeldeinschränkungen, die die Fähigkeit zum Autofahren und Bedienen von Maschinen herabsetzen können, berichtet. Die Patienten sollten auf das Vorliegen von Gesichtsfeldeinschränkungen untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.4). Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten, die Auto fahren, Maschinen bedienen oder andere Aufgaben mit erhöhtem Risiko durchführen.

4.8 NebenwirkungenZusammenfassung des Sicherheitsprofils

Gesichtsfeldeinschränkungen unterschiedlichen Schweregrades wurden bei Patienten, die Vigabatrin erhielten, häufig beobachtet. Schwere Fälle sind potenziell behindernd. Sie treten meistens erst nach mehreren Monaten oder Jahren nach Beginn einer Vigabatrin-Behandlung auf. Gepoolte Daten aus Prävalenzstudien deuten darauf hin, dass es bei 1/3 der mit Vigabatrin behandelten Patienten zu Gesichtsfeldeinschränkungen kommt (siehe auch Abschnitt 4.4).

In den kontrollierten klinischen Studien traten bei ca. 50 % der Patienten während der Vigabatrin-Behandlung Nebenwirkungen auf. Bei Erwachsenen betrafen diese meistens das zentrale Nervensystem, z. B. Sedierung, Benommenheit, Müdigkeit und Konzentrationsschwierigkeiten. Bei Kindern kommt es hingegen häufig zu Exzitation und Agitation. Die Inzidenz dieser unerwünschten Wirkungen ist im Allgemeinen zu Behandlungsbeginn höher und nimmt allmählich ab.

Wie bei anderen Antiepileptika kann es unter Vigabatrin bei einigen Patienten zu einer Erhöhung der Anfallshäufigkeit, einschließlich des Status epilepticus, kommen. Patienten mit myoklonischen Anfällen dürften dazu besonders neigen. In seltenen Fällen kann es zu einem neuen myoklonischen Anfall und einer Verschlimmerung eines bestehenden Myoklonus kommen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/100)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/1000)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/10.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Siehe Tabelle auf Seite 4.

Kinder und Jugendliche

Psychiatrische Erkrankungen
Sehr häufig: Erregung, Agitiertheit.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie				
Psychiatrische Erkrankungen*		Agitiertheit, Aggression, Nervosität, Depressionen, paranoide Reaktionen, Schlaflosigkeit	Hypomanie, Manie, psychotische Störungen	Suizidversuch	Halluzinationen	
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz	Sprachstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien, Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen, psychische Beeinträchtigungen (Denkstörungen), Tremor	Koordinationsstörungen (Ataxie)	Enzephalopathie**	Optikusneuritis	Fälle von Anomalien bei MRT-Untersuchungen des Gehirns, intramyelinisches Ödem (insbesondere bei Kleinkindern), (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.3). Bewegungsstörungen, inklusive Dystonie, Dyskinesie und erhöhten Muskeltonus, entweder allein oder im Zusammenhang mit Anomalien im MRT (siehe auch Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen	Gesichtsfeldeinschränkungen	verschwommenes Sehen, Diplopie, Nystagmus		Retinaerkrankungen (vorwiegend peripher)	Optikusatrophie	verminderte Sehschärfe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Nausea, Erbrechen, abdominale Schmerzen				
Leber- und Gallenerkrankungen					Hepatitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Alopezie	Exanthem	Angioödem, Urtikaria		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	Ödeme, Reizbarkeit				
Untersuchungen***		Gewichtszunahme				

* Über psychiatrische Reaktionen wurde während der Vigabatrin-Behandlung berichtet. Diese Reaktionen traten sowohl bei Patienten mit als auch bei solchen ohne frühere psychiatrische Störungen auf und waren üblicherweise nach Reduzierung der Dosis oder stufenweisem Absetzen von Vigabatrin reversibel (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). In klinischen Studien waren Depressionen eine häufige psychiatrische Reaktion, erforderten jedoch nur selten das Absetzen von Vigabatrin.

** In seltenen Fällen wurden enzephalopathische Symptome wie starke Sedierung, Stupor und Verwirrtheit in Verbindung mit unspezifischer Verlangsamung im EEG kurz nach Therapiebeginn mit Vigabatrin beschrieben. Diese Reaktionen waren nach Reduzierung der Dosis oder Absetzen von Vigabatrin vollständig reversibel (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

*** Labordaten zeigen, dass Vigabatrin keine renale Toxizität hat. Abnahmen der ALAT- oder ASAT-Werte, die als Ergebnis der Inhibition dieser Aminotransferasen durch Vigabatrin gewertet werden, wurden beobachtet.

von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Über Überdosierungen mit Vigabatrin wurde berichtet. Die eingenommene Dosis lag in den meisten Fällen zwischen 7,5 und 30 g; es wurden jedoch bis zu 90 g eingenommen. In knapp der Hälfte der betreffenden Fälle wurden mehrere Arzneimittel eingenommen. Die am häufigsten genannten Symptome waren Benommenheit oder

Koma. Andere weniger häufig genannte Symptome waren Vertigo, Kopfschmerzen, Psychosen, Atemdepression oder Apnoe, Bradykardie, Hypotonie, Agitation, Gereiztheit, Verwirrtheit, anormales Verhalten und Sprachstörungen. Keine der Überdosierungen führte zum Tod.

Maßnahmen

Es gibt kein spezifisches Antidot. Allgemeine unterstützende Maßnahmen sollten er-

griffen werden. Maßnahmen zur Entfernung des noch nicht resorbierten Arzneimittels sollten in Betracht gezogen werden. In einer *In-vitro*-Studie zeigte sich keine signifikante Absorption von Vigabatrin durch Aktivkohle. Die Effizienz einer Hämodialyse zur Behandlung der Vigabatrin-Überdosierung ist nicht bekannt. In vereinzelten Fallberichten über Patienten mit Nierenversagen, die Vigabatrin in therapeutischen Dosen erhielten, reduzierte die Hämodialyse die Vigabatrin-Konzentrationen im Plasma um 40 bis 60 %.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, ATC-Code: N03AG04.

Wirkmechanismus

Vigabatrin ist ein Antiepileptikum mit einem definierten Wirkungsmechanismus. Die Behandlung mit Vigabatrin führt zu einer Erhöhung der GABA-Konzentration (Gamma-aminobuttersäure), dem wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter im Gehirn. Ursache dafür ist, dass Vigabatrin als selektiver irreversibler Inhibitor der GABA-Transaminase, des für den GABA-Abbau verantwortlichen Enzyms, entwickelt wurde.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Kontrollierte klinische Langzeitstudien haben gezeigt, dass Vigabatrin als Zusatztherapie bei Epilepsiepatienten, die mit einer konventionellen Therapie nicht befriedigend eingestellt werden konnten, eingesetzt werden kann. Dies ist bei Patienten mit fokalen Anfällen besonders ausgeprägt.

In einer offenen, multizentrischen, vergleichenden, mit parallelen Gruppen durchgeführten Beobachtungsstudie der Phase IV wurde die Epidemiologie von Gesichtsfeld-einschränkungen bei Patienten mit refraktärer partieller Epilepsie untersucht. An dieser Studie nahmen 734 Patienten teil, die mindestens 8 Jahre alt waren und seit mindestens einem Jahr an refraktärer partieller Epilepsie litten.

Die Patienten wurden in drei Behandlungsgruppen aufgeteilt: Patienten unter Vigabatrin-Behandlung (Gruppe I); Patienten, die zuvor mit Vigabatrin behandelt worden waren (Gruppe II), Patienten, die niemals mit Vigabatrin behandelt worden waren (Gruppe III). Die wesentlichen Ergebnisse aus der auswertbaren Population (n = 524) bei Einschluss in die Studie und bei der ersten und letzten Evaluierung werden in der nebenstehenden Tabelle aufgeführt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Vigabatrin ist eine wasserlösliche Substanz, die im Gastrointestinaltrakt rasch und vollständig resorbiert wird. Die Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf das Ausmaß der Vigabatrin-Resorption. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) beträgt ungefähr 1 Stunde.

Verteilung

Vigabatrin wird gut verteilt, wobei das scheinbare Verteilungsvolumen etwas über

	Kinder (Alter 8 bis 12 Jahre)			Erwachsene (älter als 12 Jahre)		
	Gruppe I ¹	Gruppe II ²	Gruppe III	Gruppe I ³	Gruppe II ⁴	Gruppe III
	N = 38	N = 47	N = 41	N = 150	N = 151	N = 97
Gesichtsfeld-einschränkung unbekannter Ursache						
<i>Beobachtet bei Einschluss</i>	1 (4,4 %)	3 (8,8 %)	2 (7,1 %)	31 (34,1 %)	20 (19,2 %)	1 (1,4 %)
<i>Beobachtet bei der ersten Evaluierung</i>	4 (10,5 %)	6 (12,8 %)	2 (4,9 %)	59 (39,3 %)	39 (25,8 %)	4 (4,1 %)
<i>Beobachtet bei der letzten Evaluierung</i>	10 (26,3 %)	7 (14,9 %)	3 (7,3 %)	70 (46,7 %)	47 (31,1 %)	5 (5,2 %)

¹ Mittlere Behandlungsdauer: 44,4 Monate, mittlere Tagesdosis 1,48 g.

² Mittlere Behandlungsdauer: 20,6 Monate, mittlere Tagesdosis 1,39 g.

³ Mittlere Behandlungsdauer: 48,8 Monate, mittlere Tagesdosis 2,10 g.

⁴ Mittlere Behandlungsdauer: 23,0 Monate, mittlere Tagesdosis 2,18 g.

dem der gesamten Körperflüssigkeit liegt. Eine Bindung an Plasmaproteine ist vernachlässigbar. Die Konzentrationen im Plasma und in der Zerebrospinalflüssigkeit korrelieren linear mit der Dosis innerhalb des empfohlenen Dosisbereiches.

Biotransformation

Vigabatrin wird nicht signifikant metabolisiert. Es wurden keine Metaboliten im Plasma gefunden.

Elimination

Vigabatrin wird renal mit einer terminalen Halbwertszeit von 5 bis 8 Stunden eliminiert. Die orale Clearance (Cl/F) beträgt für Vigabatrin ungefähr 7 l/h (d. h. 0,10 l/h/kg). Etwa 70 % einer oralen Einzeldosis wurden innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Einnahme unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Es besteht keine direkte Korrelation zwischen Plasmakonzentration und Wirkung. Die Wirkdauer des Arzneimittels ist abhängig von der Neusyntheserate der GABA-Transaminase.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Vigabatrin wurden in einer Gruppe von 6 Neugeborenen (im Alter von 15–26 Tagen), 6 Kleinkindern (im Alter von 5–22 Monaten) und 6 Kindern (im Alter von 4,6–14,2 Jahren) mit refraktärer Epilepsie untersucht. Nach Gabe einer Einzeldosis (37–50 mg/kg) einer oralen Lösung betrug t_{max} ungefähr 2,5 Stunden bei Neugeborenen und Kleinkindern sowie 1 Stunde bei Kindern. Die mittlere terminale Halbwertszeit von Vigabatrin lag bei ungefähr 7,5 Stunden bei Neugeborenen, 5,7 Stunden bei Kleinkindern und 5,5 Stunden bei Kindern. Die mittlere Cl/F des aktiven S-Enantiomers von Vigabatrin war 0,59 l/h/kg bei Kleinkindern und 0,446 l/h/kg bei Kindern.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Untersuchungen an Ratte, Maus, Hund und Affe zeigten keine signifikanten Wirkungen von Vigabatrin auf

Leber, Nieren, Lunge, Herz oder Gastrointestinaltrakt.

Im Gehirn wurden Mikrovakuolen in der weißen Substanz bei Ratte, Maus und Hund bei Dosierungen von 30–50 mg/kg/Tag beobachtet. Beim Affen sind diese Läsionen minimal bzw. nicht eindeutig. Die Mikrovakuolisierungen werden durch ein Abheben der äußeren lamellären Schicht der myelinisierten Nervenfasern verursacht. Es handelt sich hierbei um eine für ein intramyelinisches Ödem charakteristische Veränderung. Sowohl bei der Ratte als auch beim Hund bilden sich die intramyelinischen Ödeme nach Absetzen der Vigabatrin-Behandlung zurück, und selbst bei fortdauernder Behandlung wurde histologisch eine Regression beobachtet. Bei Nagetieren wurden jedoch geringe weiter bestehende Veränderungen in Form von geschwollenen Axonen (eosinophilen Sphäroiden) und mineralisierten Mikrokörpern beobachtet. Beim Hund zeigten die Ergebnisse einer elektrophysiologischen Studie, dass intramyelinische Ödeme mit einer Erhöhung der Latenz somatosensorisch evozierter Potenziale einhergehen, die nach Absetzen des Arzneimittels reversibel sind.

Vigabatrin-assoziierte Retinotoxizität wurde lediglich bei Albinoratten festgestellt, nicht jedoch bei pigmentierten Ratten, Hunden oder Affen. Die Retinaveränderungen bei Albinoratten zeichneten sich durch fokale oder multifokale Störungen der äußeren Körnerschicht mit Verschiebung der Nuklei in den Stäbchen- und Zapfenbereich aus. Die anderen Schichten der Retina waren nicht betroffen. Diese Läsionen wurden nach Verabreichung einer oralen Dosis von 300 mg/kg/Tag bei 80–100 % der Tiere beobachtet. Das histologische Bild dieser Läsionen war ähnlich dem von Albinoratten nach übermäßiger Lichtexposition. Die Veränderungen der Retina können jedoch auch einen unmittelbaren Arzneimittel-induzierten Effekt darstellen.

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten keinen negativen Einfluss von Vigabatrin auf die Fertilität oder die Entwicklung von Jungtieren. Es wurden bei Ratten bei Dosen von bis zu 150 mg/kg (dreifache huma-

ne Dosis) oder bei Kaninchen bei Dosen bis zu 100 mg/kg keine teratogenen Wirkungen festgestellt. Bei Kaninchen wurde bei Dosen von 150–200 mg/kg jedoch eine leichte Erhöhung der Inzidenz von Gaumenspalten beobachtet.

Untersuchungen mit Vigabatrin zeigten keine mutagenen oder kanzerogenen Wirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sabril 500 mg Filmtabletten:

Tablettenkern: Povidon K 30 (E 1201), mikrokristalline Cellulose (E 460), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

Filmüberzug: Hypromellose (E 464), Macrogol 8000, Titandioxid (E 171).

Sabril Beutel:

Povidon K 30 (E 1201).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Sabril 500 mg Filmtabletten sind 3 Jahre haltbar.

Sabril Granulat ist im unversehrten Behältnis 3 Jahre haltbar.

Sabril Granulat ist nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung unmittelbar zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen zu beachten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Sabril 500 mg Filmtabletten

Jeweils 10 Filmtabletten sind in klaren PVC/Aluminiumblisten verpackt in Packungen zu:

- 50 Filmtabletten
- 100 Filmtabletten
- 200 Filmtabletten
- 500 Filmtabletten (Klinikpackung)

Sabril Beutel

Das Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen ist in laminierten (Polyethylen/Aluminiumfolie/Polyethylen/Papier) heißversiegelten Beuteln verpackt in Packungen zu:

- 50 Beutel (Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen)
- 100 Beutel (Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Sabril Beutel

Unmittelbar vor der Einnahme wird der Inhalt der empfohlenen Anzahl an Beuteln in mindestens 100 ml Wasser, Fruchtsaft oder Milch aufgelöst. Die in Wasser rekonstituierte Lösung ist klar und gelblich.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main
Telefon: 0800 52 52 010
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Sabril 500 mg Filmtabletten
26034.00.00

Sabril Beutel
18274.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Sabril 500 mg Filmtabletten
Datum der Erteilung der Zulassung:
19.12.1991
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17.07.2006

Sabril Beutel
Datum der Erteilung der Zulassung:
02.03.1993
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17.07.2006

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2021_2

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt