

## CZ PAR

Název (léčivá látka/přípravek)	
<b>VIGABATRINUM</b> <b>Sabril, Sabrilex</b>	
Číslo procedury	
<b>FI/W/0003/pdWS/001</b>	
ART.	45
NÁZVY PŘÍPRAVKŮ KLINICKÝCH STUDIÍ	Sabril, Sabrilex
INN	Vigabatrinum
DRŽITELÉ PŘÍPRAVKŮ KLINICKÝCH STUDIÍ	Sanofi-Aventis
SCHVÁLENÉ INDIKACE	<p>Sabril se užívá v kombinaci s dalšími antiepileptiky k léčbě rezistentní parciální epilepsie s i bez sekundární generalizace, kterou nelze uspokojivě zvládnout jinými antiepileptiky, nebo pokud nejsou jiné kombinace antiepileptik tolerovány.</p> <p>Používá se v monoterapii infantilních spasmů (Westův syndrom).</p>
ATC KÓD	N03AG04
LÉKOVÁ FORMA, SÍLA	potahované tablety – 500 mg obalené tablety – 500 mg granule pro perorální roztoky – 500 mg
INDIKAČNÍ SKUPINA	21
ZMĚNA V SmPC	4.2, 4.6, 4.8, 5.2
ZMĚNA V PIL	2., 3., 4.

## DOPORUČENÍ

Změny SmPC bodů 4.2, 4.6, 4.8 a 5.2 a změny v PIL v bodech 2, 3 a 4 jsou navrženy z důvodu přidání nových bezpečnostních informací a ujasnění doporučení ohledně použití vigabatrinu v pediatrii.

Od držitelů rozhodnutí o registraci, kteří jsou účastníky worksharingu, se požaduje, aby do 60 dnů od ukončení procedury implementovali tento návrh formou změny typu IB a pozměnili rozhodnutí o registraci, pokud je to nutné.

Doporučené změny v SmPC jsou uvedeny níže:

### SmPC

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Pediatrická populace

##### *Rezistentní parciální epilepsie*

Doporučená počáteční dávka u novorozenců, dětí a dospívajících je 40mg/kg/den. Doporučené udržovací dávky v závislosti na tělesné hmotnosti jsou:

Tělesná hmotnost:	10 až 15 kg	0,5 - 1 g/den
	15 až 30 kg	1 - 1,5 g/den
	30 až 50 kg	1,5 - 3 g/den
	> 50 kg	2 - 3 g/den

Maximální doporučená dávka v každé kategorii nemá být překročena.

##### *Monoterapie infantilních spasmů (Westův syndrom)*

Doporučená počáteční dávka je 50 mg/kg/den. Pokud je to nutné, může být postupně v týdenních intervalech zvyšována. Dávky až do 150mg/kg/den byly dobře tolerovány.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### *Riziko spojené s epilepsií a antiepileptiky obecně*

Prevalence vrozených vad u dětí matek léčených antiepileptiky je 2 až 3násobně vyšší než v běžné populaci. Nejčastěji jsou hlášeny rozštěp rtu, kardiovaskulární malformace a defekty neurální trubice. Polyterapie antiepileptiky může být spojena s vyšším rizikem vrozených vad než monoterapie, proto je důležité upřednostnit monoterapii, kdykoli je to možné.

Všem pacientkám, které mohou otěhotnět nebo jsou ve fertilním věku, má být poskytnuta odborná konzultace. Jestliže pacientka plánuje otěhotnět, je nutné antiepileptickou léčbu znovu přehodnotit.

Jestliže pacientka otěhotní, nesmí být antiepileptická léčba náhle přerušena, protože zhoršení onemocnění může mít závažné následky pro matku a plod.

##### *Riziko spojené s vigabatrinem*

Ze spontánních hlášení jsou dostupné údaje o těhotných ženách užívajících vigabatin, u jejichž potomků byly hlášeny vrozené vady nebo došlo ke spontánnímu potratu. Vzhledem k omezeným údajům a vzhledem k současné léčbě dalšími antiepileptiky nelze dospět k definitivnímu závěru, zda vigabatin užíváný v těhotenství zvyšuje riziko malformací.

Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

<Název přípravku> nemá být podáván v těhotenství, pokud klinický stav pacientky nevyžaduje podání vigabatrinu.

O případném výskytu defektu zorného pole u dětí vystavených působení vigabatrinu *in utero* je k dispozici omezené množství údajů.)

#### Kojení

Vigabatrin se vylučuje do lidského mateřského mléka. O účinku vigabatrinu na novorozence/kojence nejsou dostatečné informace. Je třeba rozhodnout, zda ukončit kojení nebo vysadit léčbu přípravkem <název přípravku>. Při rozhodování je nutné zvážit výhody kojení pro dítě a výhody léčby pro ženu.

#### Fertilita

Studie u potkanů neprokázaly žádný vliv na fertilitu samců ani samic (viz bod 5.3).

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Tabulka nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené níže jsou seřazeny podle frekvence výskytu s použitím následující konvence:

velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému		anémie				

.....

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	artralgie					
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únavy	edém, podrážděnost				
Vyšetření***		zvýšení tělesné hmotnosti				

\*Během léčby vigabatrinem byly hlášeny psychiatrické nežádoucí účinky. Ty se objevily u pacientů s psychiatrickou anamnézou i bez ní a po snížení dávky vigabatrinu nebo po jeho postupném vysazení byly obvykle reverzibilní (viz bod 4.4). Častým psychiatrickým nežádoucím účinkem v klinických studiích byla deprese, ale zřídka vyžadovala přerušování léčby vigabatrinem.

**\*\***Brzy po zahájení léčby vigabatrinem byla popsána vzácná hlášení encefalopatických symptomů, jako je výrazná sedace, stupor a zmatenost ve spojení s nespecifickými pomalými vlnami na elektroencefalogramu. Tyto nežádoucí účinky byly po snížení dávky nebo přerušení léčby vigabatrinem plně reverzibilní (viz bod 4.4).

**\*\*\***Laboratorní údaje naznačují, že léčba vigabatrinem nezpůsobuje renální toxicitu. Bylo pozorováno snížení hodnot ALT a AST, které je považováno za důsledek inhibice těchto aminotransferáz vigabatrinem.

#### Pediatrická populace

##### *Psychiatrické poruchy*

Velmi časté: excitace, agitovanost

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Vigabatrin je látka rozpustná ve vodě a z gastrointestinálního traktu se vstřebává rychle a úplně. Rozsah absorpce není ovlivněn jídlem. Doba do dosažení maximální plasmatické koncentrace ( $t_{max}$ ) je přibližně 1 hodina.

### Distribuce

Vigabatrin je široce distribuován, zdánlivý distribuční objem je o něco větší než celková tělesná voda. Vazba na plasmatické bílkoviny je zanedbatelná. Vztah plasmatické koncentrace vigabatrinu a koncentrace vigabatrinu v mozkomíšním moku k dávce je v doporučeném dávkovém rozmezí lineární.

### Biotransformace

Vigabatrin není významně metabolizován. V plazmě nebyly identifikovány žádné metabolity.

### Eliminace

Vigabatrin je vylučován renální exkrecí s terminálním poločasem 5-8 hodin. Perorální clearance (Cl/F) vigabatrinu je přibližně 7 l/h (tj. 0,10 l/h/kg). Přibližně 70 % jednorázové perorální dávky bylo zachyceno v nezměněné formě v moči v prvních 24 hodinách po podání.

### Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Mezi plasmatickou koncentrací a účinností není přímá korelace. Trvání účinku léčivé látky závisí na rychlosti resyntézy GABA transaminázy.

### Pediatrická populace

Farmakokinetické vlastnosti vigabatrinu byly zkoumány ve skupinách šesti novorozenců (15-26 dní), šesti kojenců a batolat (5-22 měsíců) a šesti dětí (4,6-14,2 roků) s refrakterní epilepsií. Po podání jednorázové dávky 37-50 mg/kg vigabatrinu ve formě perorálního roztoku bylo  $t_{max}$  přibližně 2,5 hodiny u novorozenců a kojenců a 1 hodina u dětí. Průměrný terminální poločas vigabatrinu byl přibližně 7,5 hodiny u novorozenců, 5,7 hodiny u kojenců a 5,5 hodiny u dětí. Průměrné hodnoty Cl/F aktivního S-enantiomeru vigabatrinu byly u kojenců 0,591 l/h/kg a u dětí 0,446 l/h/kg.

### **Doporučené menší změny v SmPC a PIL:**

Navrhujeme další změny, jako aktualizaci v souladu s pokynem pro SmPC a aktuální QRD šablonou včetně příloh, a provedení odpovídajících změn v příbalové informaci.