



Sabril Filmtabletten/Sabril Beutel

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Sabril Filmtabletten

Sabril Beutel

Wirkstoff: Vigabatrin

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Sabril Filmtabletten:

1 Filmtablette enthält 500 mg Vigabatrin.

Sabril Beutel:

1 Beutel enthält 500 mg Vigabatrin.

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

3. Darreichungsform

Sabril Filmtabletten:

Filmtablette

Sabril Beutel:

Granulat

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, Art und Dauer 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.

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 bisherigen 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 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ und 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

Kinder

Die empfohlene Anfangsdosis bei Kindern 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. Dies 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 Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 4.8 „Nebenwirkungen“).

4.3. Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Vigabatrin oder einem der Hilfsstoffe.

4.4 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. Diese traten meistens erst nach mehreren Monaten oder Jahren nach Beginn einer Vigabatrin-Behandlung auf. Die Gesichtsfeldstörungen können ein beträchtliches Ausmaß annehmen und für den Patienten spürbare Auswirkungen haben. 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 Potentialen (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 Gesichtsfeldstörungen validiert. Eine Elektroretinographie 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 „Gesichtsfeldstörungen“).

Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, daß die Gesichtsfeldstörungen auch nach dem Absetzen von Vigabatrin irreversibel sind.

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 Gesichtsfeldstörungen empfohlen.

Zu Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen sollten die Patienten zur Erkennung von Gesichtsfeldstörungen einer systematischen Untersuchung unterzogen werden (siehe „Gesichtsfeldstörungen“).

Gesichtsfeldstörungen

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 zentrale Sehschärfe wird nicht beeinträchtigt. Die Gesichtsfeldstörungen bei mit Vigabatrin behandelten Patienten reichten von gering bis schwerwiegend. Schwere Fälle von Gesichtsfelddefekten sind potentiell behindernd.

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 Gesichtsfeldstörungen

selbst nach Absetzen von Vigabatrin irreversibel sind.

Gepoolte Daten aus Prävalenzstudien deuten darauf hin, daß bei $\frac{1}{3}$ der mit Vigabatrin behandelten Patienten Gesichtsfeldstörungen auftreten. Für Männer kann dieses Risiko höher sein als für Frauen.

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

Wenn möglich müssen vor Behandlungsbeginn und danach in sechsmonatigen Abständen 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-assoziiierter Gesichtsfeldstörungen.

Eine Elektroretinographie 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 Gesichtsfeldstörungen das erste oszillatorische Potential 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 Gesichtsfeldstörungen nicht beobachtet.

Zu Beginn und während der Vigabatrin-Behandlung muß der Patient und/oder die Pflegeperson ausführlich über Häufigkeit und Auswirkungen der Gesichtsfeldstörungen 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

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 Gesichtsfeldstörungen bei Kindern, bei denen keine standardisierte Perimetrie durchgeführt werden kann. Eine speziell entwickelte Methode, die auf der Messung von visuell evozierten Potentialen (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 Gesichtsfeldstörungen 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 Gesichtsfeldstörungen nicht aus. Eine Elektroretinographie kann nützlich sein, sollte jedoch nur bei Kindern unter drei Jahren durchgeführt werden.

Neurologische und psychiatrische Störungen

Aufgrund der Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen zur Sicherheit (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Sicherheitsdaten“) 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 Ergebnisse waren nach Reduzierung der Dosis oder Absetzen von Vigabatrin reversibel. (Siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“.)

Wie bei anderen Antiepileptika kann bei einigen Patienten die Anfallshäufigkeit erhöht sein oder es können unter Vigabatrin neue Anfallstypen auftreten (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“). 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 an-

gewendet 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.

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 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“.)

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Vigabatrin weder metabolisiert noch an Proteine gebunden wird und kein Induktor des hepatischen Cytochrom-P-450-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 Alanin-Aminotransferase (ALAT) führen und in geringerem Ausmaß zu jener der Aspartat-Aminotransferase (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 „Nebenwirkungen“.)

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Daten über eine begrenzte Zahl (n=192) von Schwangerschaften, in denen es zu einer Exposition kam, sind verfügbar. In 14,5 % dieser Schwangerschaften wurde über kongenitale Anomalien berichtet. Davon waren 64,3 % der Fälle schwerere Mißbildungen. In 10,9 % der Schwangerschaften, in denen es zu einer Exposition kam, wurde über Spontanaborte berichtet. Ob die Einnahme von Vigabatrin während der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko von Mißbildungen bedingt, kann aufgrund der begrenzten Datenmenge, der Epilepsie selbst als Risikofaktor sowie der gleichzeitigen Einnahme anderer Antiepileptika in allen berichteten Fällen nicht schlüssig beantwortet werden.

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

In tierexperimentellen Untersuchungen wurde eine Reproduktionstoxizität gesehen (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“). Die Relevanz dieser Daten für den Menschen ist nicht bekannt.

Wenn eine Patientin schwanger wird oder eine Schwangerschaft plant, so sollte die Behandlung überprüft werden. Das plötzliche Absetzen einer wirksamen antiepileptischen Behandlung kann zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustands der Mutter und somit zu einer Schädigung des Fötus führen.

Vigabatrin darf während der Schwangerschaft nur wenn unbedingt notwendig eingenommen werden.

Vigabatrin tritt in die Muttermilch über. Daher wird empfohlen, während der Behandlung mit Vigabatrin nicht zu stillen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Generell gilt, daß Patienten mit unkontrollierter Epilepsie nicht Auto fahren und keine Maschinen bedienen dürfen, die potentiell gefährdend sind. Da Benommenheit in den klinischen Untersuchungen mit Sabril beobachtet wurde, sollten die Patienten bei Therapiebeginn darauf hingewiesen werden.

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

4.8 Nebenwirkungen

Gesichtsfeldstörungen unterschiedlichen Schweregrades wurden bei Patienten, die Vigabatrin erhielten, häufig beobachtet. Schwere Fälle sind potentiell 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 $\frac{1}{3}$ der mit Vigabatrin behandelten Patienten zu Gesichtsfeldstörungen kommt (siehe auch Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

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.

In sehr seltenen Fällen wurde über hepatische Reaktionen (einschließlich Hepatitis) berichtet.

Sehr häufig (> 1/10)

Allgemeine Beschwerden:

Somnolenz, Müdigkeit

Psychiatrische Beschwerden:*

Exzitation und Agitation (Kinder)

Augenbeschwerden:

Gesichtsfelddefekte

Häufig (> 1/100, < 1/10)

Allgemeine Beschwerden:

Kopfschmerzen, Gewichtszunahme, Tremor, Ödeme

Störungen des Nervensystems:

Schwindel, Paraesthesien, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen

Psychiatrische Beschwerden:*

Agitation, Aggression, Nervosität, Erregbarkeit, Depressionen, Denkstörungen, paranoide Reaktionen

Gastrointestinale Beschwerden:

Nausea, abdominale Schmerzen

Augenbeschwerden:

Verschwommenes Sehen, Diplopie, Nystagmus

Gelegentlich (> 1/1000, < 1/100)

Störungen des Nervensystems:

Ataxie

Psychiatrische Beschwerden:*

Hypomanie, Manie, Psychosen

Hautprobleme:

Exanthem

Selten (< 1/1000)

Allgemeine Beschwerden:

Angioödem, Urtikaria

Störungen des Nervensystems:

Enzephalopathische Symptome**

Psychiatrische Beschwerden:*

Selbstmordversuch

Augenbeschwerden:

Retinaerkrankungen (wie periphere Atrophie der Retina)

Sehr selten (< 1/10 000)

Augenbeschwerden:

Optikusneuritis, Optikusatrophie

* 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 „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 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Labordaten zeigen, daß Vigabatrin keine renale oder hepatische Toxizität hat. Abnahmen der ALAT oder ASAT-Werte, die als Ergebnis der Inhibition dieser Aminotransferasen durch Vigabatrin gewertet werden, wurden beobachtet. Eine Dauerbehandlung mit Vigabatrin kann eine leichte Hämoglobinabnahme bedingen, die jedoch nur selten von klinischer Bedeutung ist.

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 ergriffen 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

Vigabatrin ist ein Antiepileptikum mit einem definierten Wirkmechanismus. Die Behandlung mit Vigabatrin führt zu einer Erhöhung der GABA-Konzentration (Gammaaminobuttersäure), 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.

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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Vigabatrin ist eine wasserlösliche Substanz, die im Gastrointestinaltrakt rasch und vollständig resorbiert wird. Die Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluß auf das Ausmaß der Vigabatrin-Resorption. Das Arzneimittel wird gut verteilt, wobei

das scheinbare Verteilungsvolumen etwas über dem der gesamten Körperflüssigkeit liegt. Die Konzentrationen im Plasma und in der Zerebrospinalflüssigkeit korrelieren linear mit der Dosis innerhalb des empfohlenen Dosisbereiches.

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

Vigabatrin wird mit einer terminalen Halbwertszeit von 5 bis 8 Stunden aus dem Plasma eliminiert, wobei etwa 70 % einer oralen Einzeldosis innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Einnahme unverändert mit dem Urin ausgeschieden wird. Es wurden keine Metabolite identifiziert.

Vigabatrin induziert weder das hepatische Cytochrom-P-450-Enzymsystem, noch wird es metabolisiert oder an Proteine gebunden. Daher sind Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln unwahrscheinlich.

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 intramyelinäres Ödem charakteristische Veränderung. Sowohl bei der Ratte als auch beim Hund bilden sich die intramyelinären Ödeme nach Absetzen der Vigabatrin-Behandlung zurück und selbst bei fortdauernder Behandlung wurde histologisch eine Regression beobachtet. Bei Nagetieren wurden jedoch geringe weiterbestehende Veränderungen in Form von geschwollenen Axonen (eosinophilen Spheroiden) und mineralisierten Mikrokörpern beobachtet. Beim Hund zeigten die Ergebnisse einer elektrophysiologischen Studie, daß intramyelinäre Ödeme mit einer Erhöhung der Latenz somatosensorisch evozierter Potentiale einhergehen, die nach Absetzen des Arzneimittels reversibel sind.

Beim Menschen gibt es keine Hinweise auf intramyelinäre Ödeme. Die hierzu durchgeführten Untersuchungen umfaßten die Messung evozierter Potentiale, CT, MRT, Liquoranalysen und bei einer geringen Anzahl von Fällen neuropathologische Untersuchungen von Gehirnproben.

Vigabatrin-assoziierte Retinotoxizität wurde lediglich bei Albino-Ratten festgestellt, nicht jedoch bei pigmentierten Ratten, Hunden oder Affen. Die Retinaveränderungen bei Albino-Ratten 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 humane 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 Hilfsstoffe

Sabril Filmtabletten:

Italien-, Griechenland-Import:

Povidon; mikrokristalline Cellulose; Poly(O-carboxy-methyl)stärke, Natriumsalz; Magnesiumstearat (Ph.Eur.); Poly(O-2-hydroxypropyl, O-methyl)cellulose; Macrogol 8000; Titandioxid (E 171).

Niederlande-Import:

Povidon; mikrokristalline Cellulose; Poly(O-carboxy-methyl)stärke, Natriumsalz; Magnesiumstearat (Ph.Eur.); Methylcellulose; Macrogol 8000; Titandioxid (E 171).

Sabril Beutel:

Povidon.



Sabril Filmtabletten/Sabril Beutel

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Wie in den Bezugsländern angegeben.

Sabril Granulat ist nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur haltbar.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Keine.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Italien-, Griechenland-Import:

Sabril Filmtabletten:

Packungen mit 50, 100 und 200 Filmtabletten

Anstaltspackungen

Niederlande-Import:

Packungen mit 100 und 200 Filmtabletten

Anstaltspackungen

Sabril Beutel:

Packungen mit 50 und 100 Beutel

Anstaltspackungen

7. Pharmazeutischer Unternehmer

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH

Am Gänslehen 4 – 6

83451 Piding

Tel.: 08651/704-0

Fax: 08651/704-324

8. Zulassungsnummern

Sabril Filmtabletten

40573.00.00

Sabril Beutel

37727.00.00

9. Datum der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Sabril Filmtabletten

24.11.98

Sabril Beutel

16.12.98

10. Stand der Information

Juli 2002

Mai 2003



Sabril Filmtabletten/Sabril Beutel

11. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig