

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SABRIL 500 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 500 mg de vigabatrine.

Pour la liste complète des excipients, voir section 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés blancs à pratiquement blancs, ovales, biconvexes, avec une barre de sécabilité sur une face et « SABRIL » gravé sur l'autre face.

La ligne de section est uniquement destinée à faciliter la cassure du comprimé afin que le patient l'avale aisément. Elle n'est pas destinée à diviser le comprimé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

En association avec d'autres médicaments antiépileptiques, traitement des épilepsies partielles résistantes, avec ou sans généralisation secondaire, lorsque toutes les autres associations de médicaments appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées.

Traitement en monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par le Sabril ne peut être instauré que par un spécialiste en épileptologie, neurologie ou neurologie pédiatrique. Le suivi doit être assuré sous la supervision d'un spécialiste en épileptologie, neurologie ou neurologie pédiatrique.

Posologie

Le Sabril est destiné à une administration par voie orale, en une ou deux prises quotidiennes avant ou après les repas.

Si après un essai de traitement bien conduit la vigabatrine ne procure pas une amélioration cliniquement significative des manifestations de l'épilepsie, le traitement ne doit pas être poursuivi. Le traitement par la vigabatrine doit alors être arrêté progressivement sous étroite surveillance médicale. Une amélioration cliniquement significative est généralement observée dans les 2 à 4 semaines chez les patients présentant des spasmes infantiles, et dans les 12 semaines chez les patients avec des convulsions partielles complexes réfractaires.

Chez l'adulte

L'efficacité maximale est généralement obtenue avec une posologie quotidienne comprise entre 2 et 3 g. Le traitement est instauré à une posologie quotidienne de 1 g en complément du schéma thérapeutique antiépileptique du patient. La dose quotidienne doit ensuite être augmentée par paliers de 0,5 g à intervalles d'une semaine en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. La dose maximale recommandée est de 3 g/jour.

Il n'y a pas de corrélation entre la concentration plasmatique et l'efficacité. La durée d'action du produit dépend de la vitesse de re-synthèse de la GABA transaminase et non de la concentration plasmatique du produit (voir 5.1 Propriétés pharmacodynamiques et 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Population pédiatrique

Épilepsie partielle résistante

La dose initiale recommandée chez les nouveau-nés, les enfants et les adolescents est de 40 mg/kg/jour. Les recommandations, sur la base du poids corporel, pour le traitement d'entretien sont les suivantes :

Poids corporel :	10 – 15 kg	0,5 - 1 g/jour
	15 – 30 kg	1 - 1,5 g/jour
	30 – 50 kg	1,5 - 3 g/jour
	> 50 kg	2 - 3 g/jour

La posologie maximale recommandée pour chacune des catégories de poids corporel ne doit pas être dépassée.

Monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West).

La posologie initiale recommandée est de 50 mg/kg/jour. Cette posologie peut être atteinte par une augmentation progressive sur une période d'une semaine, si nécessaire. Des doses allant jusqu'à 150 mg/kg/jour ont été bien tolérées.

Patients âgés et patients souffrant d'insuffisance rénale

La vigabatrine étant éliminée par voie rénale, une attention particulière doit être apportée lors de son administration aux patients âgés et, plus particulièrement, aux patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min. Un ajustement de la dose ou de la fréquence d'administration doit être envisagé. Ces patients sont susceptibles de répondre à une dose d'entretien plus faible. Ils doivent faire l'objet d'une surveillance particulière à la recherche d'éventuels effets indésirables à type de sédation ou de confusion (voir 4.4 et 4.8).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

A l'exception du traitement des spasmes infantiles, Sabril ne doit pas être instauré en monothérapie.

Des anomalies du champ visuel (ACV) (« visual field defects », VFD) ont été rapportées avec une prévalence élevée chez les patients traités par la vigabatrine (environ 1 patient sur 3). Les fréquences relevées lors d'une étude clinique en ouvert sont présentées en section 5.1. Ces anomalies surviennent généralement après des mois voire des années de traitement par la vigabatrine. Le degré de rétrécissement du champ visuel peut être important. La plupart des patients présentant des anomalies confirmées à la périmétrie étaient asymptomatiques. Cet effet indésirable ne peut donc être détecté de manière fiable que par la réalisation systématique d'une périmétrie, celle-ci étant généralement réalisable que chez les patients âgés de plus de 9 ans d'âge mental. Pour

les nourrissons, les enfants et les personnes qui ne sont pas en mesure de faire l'objet d'une périmétrie, une électrorétinographie (ERG), une tomographie à cohérence optique (TCO) et/ou d'autres méthodes appropriées pour le patient peuvent être envisagées.

Les patients doivent effectuer un examen de dépistage systématique dès le début du traitement par la vigabatrine, puis à intervalles réguliers, afin de détecter d'éventuelles anomalies du champ visuel et une diminution de l'acuité visuelle (voir Anomalies du champ visuel et acuité visuelle).

L'évaluation de la vision est recommandée au début du traitement (au plus tard 4 semaines après le début du traitement par vigabatrine), tous les 3 à 6 mois pendant le traitement et environ 3 à 6 mois après l'arrêt du traitement.

Les données disponibles suggèrent que les anomalies du champ visuel sont irréversibles, y compris après l'arrêt du traitement par la vigabatrine. Une détérioration des ACV après arrêt du traitement ne peut pas être exclue.

La vigabatrine ne doit donc être utilisée qu'après une évaluation rigoureuse des bénéfices et des risques par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles.

En raison du risque d'une diminution de la vision, la vigabatrine doit être progressivement interrompu immédiatement s'il n'y a pas d'amélioration significative après un traitement approprié. La réponse du patient et le besoin continu de vigabatrine doivent être réévalués périodiquement.

La vigabatrine n'est pas recommandée chez les patients présentant une anomalie du champ visuel pré-existante cliniquement significative.

Anomalies du champ visuel (ACV) :

Selon les données disponibles, les anomalies du champ visuel se présentent généralement sous la forme d'un rétrécissement concentrique bilatéral du champ visuel, qui est généralement plus prononcé du côté nasal que temporal. Une amputation nasale annulaire est fréquemment observée dans le champ visuel central (dans une limite de 30 degrés d'excentricité). Les ACV rapportées chez les patients traités par la vigabatrine ont cependant été d'intensité légère à sévère. Les cas sévères peuvent être caractérisés par une vision tunnelaire. La cécité a également été signalée dans certains cas sévères.

La plupart des patients qui présentent des anomalies confirmées à la périmétrie n'avaient pas auparavant spontanément remarqué de symptômes, y compris dans les cas où une anomalie sévère a été mise en évidence à la périmétrie. Les éléments disponibles semblent indiquer que l'ACV est irréversible, y compris après l'arrêt du traitement par la vigabatrine. Une détérioration des anomalies du champ visuel après arrêt du traitement ne peut pas être exclue.

Le regroupement des données issues des enquêtes de prévalence suggère qu'un tiers des patients traités par la vigabatrine présente une ACV. Les hommes seraient plus à risque que les femmes. Les fréquences relevées lors d'une étude clinique en ouvert sont présentées en section 5.1. Au cours de cette étude clinique ouverte, il a été constaté une association possible entre le risque d'anomalies du champ visuel et l'augmentation de l'exposition à la vigabatrine, aussi bien en termes de doses journalière qu'en termes de durée de traitement (maximum pendant les trois premières années).

Avant le début du traitement par la vigabatrine, tous les patients doivent être adressés à un ophtalmologiste pour une exploration du champ visuel.

La surveillance de la vision par un professionnel de l'ophtalmologie ayant une expertise dans l'interprétation du champ visuel et la capacité à effectuer une ophtalmoscopie indirecte dilatée de la rétine est recommandée. Étant donné que les évaluations de vision chez les nourrissons sont difficiles,

la perte de la vision peut ne pas être détectée tant qu'elle n'est pas sévère. Pour les patients recevant de la vigabatrine, une évaluation du champ visuel et/ou un examen de la rétine est recommandée au début du traitement (au plus tard 4 semaines après le début du traitement par vigabatrine), tous les 3 à 6 mois pendant le traitement et environ 3 à 6 mois après l'arrêt du traitement. L'approche diagnostique doit être individualisée en fonction du patient et de la situation clinique.

Chez les adultes et les patients pédiatriques coopératifs, la périmétrie est recommandée, de préférence par des tests automatisés du seuil du champ visuel. Des tests supplémentaires peuvent également inclure l'électrophysiologie (p. ex., électrorétinographie [ERG]), l'imagerie rétinienne (p. ex., tomographie à cohérence optique [TCO]) et/ou d'autres méthodes appropriées pour le patient. Chez les patients qui ne peuvent pas être testés, le traitement peut continuer selon le jugement clinique, avec des conseils appropriés aux patients. En raison de la variabilité, les résultats de la surveillance ophtalmologique doivent être interprétés avec prudence, et une nouvelle évaluation est recommandée si les résultats sont anormaux ou ininterprétables. Une nouvelle évaluation au cours des premières semaines de traitement est recommandée pour déterminer si, et dans quelle mesure, des résultats reproductibles peuvent être obtenus, et pour guider la sélection d'une surveillance continue appropriée pour le patient.

Le patient et/ou les proches doivent recevoir une information complète sur la fréquence et les conséquences du développement d'une ACV au cours du traitement par la vigabatrine. Il est recommandé aux patients de signaler l'apparition de tout nouveau problème ou symptôme visuel susceptible d'être associé à un rétrécissement du champ visuel. En cas d'apparition de symptômes visuels, le patient devra être adressé à un ophtalmologiste.

En cas d'apparition d'un rétrécissement du champ visuel au cours du suivi, il faudra envisager d'arrêter progressivement le traitement par la vigabatrine. S'il est décidé de poursuivre le traitement, il faudra envisager un suivi plus fréquent (périmétrie) afin de détecter la progression du rétrécissement ou la survenue d'anomalies potentiellement dangereuses pour la vision.

La vigabatrine ne doit pas être administré parallèlement à d'autres médicaments rétinotoxiques.

Acuité visuelle

La prévalence de l'acuité visuelle réduite chez les patients traités par vigabatrine n'est pas connue. Un trouble rétinien, une vision floue, une atrophie du nerf optique ou une névrite optique peuvent entraîner une diminution de l'acuité visuelle (voir rubrique 4.8). Une exploration de l'acuité visuelle devra être réalisée par un ophtalmologue avant la mise en route du traitement par vigabatrine, puis tous les six mois pendant toute la durée du traitement.

Affections neurologiques et psychiatriques :

Compte tenu des résultats des études de sécurité conduites chez l'animal (voir 5.3), les patients traités par la vigabatrine doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche d'éventuels effets indésirables neurologiques.

De rares cas de symptômes d'encéphalopathie, à type de sédation prononcée, stupeur ou confusion, associés à la présence non spécifique d'ondes lentes à l'électroencéphalogramme, ont été décrits peu de temps après le début du traitement par la vigabatrine. Les facteurs de risque de développement de ces réactions sont notamment l'administration d'une dose initiale plus élevée que la dose recommandée, une augmentation des doses plus rapide et/ou par paliers plus importants que les paliers recommandés, ou encore la présence d'une insuffisance rénale. Ces événements se sont révélés réversibles après une réduction de la posologie ou à l'arrêt de la vigabatrine (voir 4.8 Effets indésirables).

Des cas d'anomalies cérébrales ont été rapportés à l'IRM, en particulier chez les jeunes enfants traités pour des spasmes infantiles avec des doses élevées de vigabatrine. La conséquence clinique de ces cas n'est pas connue à ce jour. En outre, des cas d'œdème intramyélinique ont été signalés, en particulier

chez les jeunes enfants traités pour des spasmes infantiles (voir rubriques 4.8 et 5.3). Il a été signalé que l'œdème intramyélinique est réversible à l'arrêt du médicament, et il est donc recommandé de diminuer progressivement la vigabatrine lorsque l'on observe un œdème intramyélinique.

Des troubles des mouvements incluant dystonie, dyskinésie et hypertonie, ont été rapportés chez des patients traités pour des spasmes infantiles. Le rapport bénéfice/risque de la vigabatrine doit être évalué patient par patient. Si de nouveaux troubles des mouvements surviennent pendant le traitement par la vigabatrine, une diminution de la posologie ou un arrêt progressif du traitement doivent être envisagés.

Comme avec d'autres médicaments antiépileptiques, certains patients sous vigabatrine peuvent présenter une augmentation de la fréquence des crises ou l'apparition de nouveaux types de crises (voir 4.8 Effets indésirables). Ces phénomènes peuvent également résulter d'un surdosage, d'une diminution des concentrations plasmatiques de l'antiépileptique administré parallèlement ou d'un effet paradoxal.

Comme avec d'autres médicaments antiépileptiques, l'arrêt brutal du traitement peut entraîner l'apparition de crises de rebond. Dans le cas où un patient devrait arrêter un traitement par la vigabatrine, il est recommandé de réduire progressivement la posologie sur une période de 2 à 4 semaines.

La vigabatrine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents de psychose, de dépression ou de troubles du comportement. Des effets indésirables psychiatriques (p.ex. agitation, dépression, troubles de l'idéation, réactions paranoïdes) ont été rapportés au cours du traitement par la vigabatrine. Ces effets ont été observés chez des patients avec ou sans antécédents psychiatriques et ils ont généralement été réversibles en cas de réduction de la posologie de vigabatrine ou d'arrêt progressif du traitement.

Risques suicidaires :

Des idées et comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des médicaments antiépileptiques et cela pour diverses indications. Une méta-analyse d'études randomisées contre placebo de médicaments antiépileptiques a également démontré un risque légèrement accru d'idées et de comportements suicidaires. Le mécanisme de cet effet n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'un risque accru avec la vigabatrine.

Dès lors, il convient de surveiller chez les patients tout signe d'idées et comportements suicidaires, et un traitement approprié doit être envisagé.

Il est recommandé aux patients (et à leurs soignants) de demander immédiatement un avis médical si des signes d'idées ou de comportements suicidaires devaient survenir.

Patients âgés et patients souffrant d'insuffisance rénale :

La vigabatrine étant éliminée par voie rénale, une attention particulière doit être apportée chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min ainsi que chez les patients âgés. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance particulière à la recherche d'éventuels effets indésirables à type de sédation ou de confusion (voir 4.2).

L'utilisation concomitante de vigabatrine et de clonazépam peut augmenter l'effet sédatif (voir rubrique 4.5). La nécessité d'une utilisation simultanée doit être soigneusement évaluée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Comme la vigabatrine n'est ni métabolisée, ni liée aux protéines, ni inducteur d'enzymes hépatiques à cytochrome P450 responsables du métabolisme des médicaments, il y a peu de risque d'interaction avec d'autres médicaments. Une réduction progressive des concentrations plasmatiques de la phénytoïne atteignant 16-33 % a parfois été rapportée lors des études cliniques contrôlées. Le mécanisme précis de cette interaction n'est pas connu mais, dans la majorité des cas, cette interaction n'a pas eu de conséquence clinique.

Les concentrations plasmatiques de carbamazépine, de phénobarbital et de valproate de sodium ont également été surveillées lors des essais cliniques contrôlés et aucune interaction cliniquement significative n'a été observée.

La vigabatrine peut entraîner une diminution des taux plasmatiques d'alanine aminotransférase (ALAT) et, dans une moindre mesure, des taux plasmatiques d'aspartate aminotransférase (ASAT). La variation de la diminution de l'ALAT s'est située entre 30 et 100 %. Ces tests hépatiques peuvent donc ne pas être fiables du point de vue quantitatif chez les patients traités par la vigabatrine (voir 4.8).

La vigabatrine peut entraîner une augmentation des taux d'acides aminés dans les urines pouvant se traduire par des faux positifs lors des examens de dépistage de certaines affections métaboliques génétiques rares (p.ex. acidurie alpha-aminoadipique).

L'utilisation concomitante de vigabatrine et de clonazépam peut augmenter l'effet sédatif (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Risques associés à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général

La prévalence de malformations est deux à trois fois supérieure chez les enfants nés de mères traitées par médicaments antiépileptiques. Les anomalies les plus fréquemment rapportées étaient : fente labiale, malformations cardiovasculaires et anomalies du tube neural. Une polythérapie peut être associée à un risque plus élevé de malformations congénitales qu'une monothérapie ; c'est pourquoi il est important d'avoir recours à une monothérapie lorsque c'est possible.

Toute femme susceptible d'être enceinte ou en âge de procréer doit bénéficier des conseils d'un spécialiste. La nécessité de recourir à un traitement antiépileptique doit être réévaluée si une grossesse est envisagée.

Si une patiente est enceinte, le traitement antiépileptique ne peut être arrêté brutalement, car une aggravation de l'état de la mère peut être préjudiciable à la mère et au fœtus.

Risques associés à la vigabatrine

D'après les données relatives aux grossesses exposées à la vigabatrine, disponibles à partir de rapports spontanés, des résultats anormaux (anomalies congénitales ou avortement spontané), ont été rapportés dans la descendance de mères prenant la vigabatrine. En raison de données limitées, et de l'administration concomitante d'autres médicaments antiépileptiques, aucune conclusion définitive ne peut être tirée sur une éventuelle augmentation du risque de malformation de la vigabatrine lorsque celle-ci est administrée pendant la grossesse.

Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité vis-à-vis de la fonction reproductrice (voir rubrique 5.3.).

Sabril ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la mère nécessite un traitement par vigabatrine.

Des informations en nombre limité sont disponibles quant à la possibilité de survenue d'une anomalie du champ visuel chez les enfants exposés *in utero* à la vigabatrine.

Allaitement

La vigabatrine est excrétée dans le lait maternel. Les informations relatives aux effets de la vigabatrine sur les nouveau-nés/enfants sont insuffisantes. Il faut décider d'interrompre l'allaitement ou d'arrêter/de ne pas commencer le traitement par Sabril en évaluant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour sa mère.

Fertilité

Les études sur des rats n'ont mis en évidence aucun effet sur la fertilité masculine ou féminine (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En règle générale, les patients dont l'épilepsie n'est pas contrôlée ne sont pas à même de conduire ou d'utiliser des machines potentiellement dangereuses. Compte tenu du fait que des cas de somnolence ont été observés au cours des essais cliniques avec le Sabril, les patients doivent être informés de ce risque lors de la mise en route du traitement.

Des anomalies du champ visuel susceptibles d'affecter de manière significative l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines ont été fréquemment rapportées en association avec le Sabril. Les patients doivent être examinés afin de dépister d'éventuelles anomalies du champ visuel (voir aussi 4.4). Les patients qui conduisent, qui utilisent des machines ou qui effectuent des tâches dangereuses doivent être particulièrement prudents.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des anomalies du champ visuel d'intensité légère à sévère ont été fréquemment rapportées chez les patients traités par la vigabatrine. Les cas sévères sont potentiellement invalidants. Ces anomalies apparaissent généralement après quelques mois ou années de traitement par la vigabatrine. Le regroupement de données issues des enquêtes de prévalence suggère qu'un tiers des patients traités par la vigabatrine présente des anomalies du champ visuel (voir aussi 4.4).

Lors des études cliniques contrôlées environ 50 % des patients ont présenté des effets indésirables au cours du traitement par la vigabatrine. Chez l'adulte, les principaux effets indésirables sont en relation avec le système nerveux central, à type de sédation, somnolence, fatigue et troubles de la concentration. Chez l'enfant, en revanche, les cas d'excitation ou d'agitation sont fréquents. L'incidence de ces effets indésirables est généralement plus élevée au début du traitement et diminue ensuite.

Comme avec tout antiépileptique, certains patients traités par la vigabatrine peuvent présenter une augmentation de la fréquence des crises, voire un état de mal épileptique. Les patients qui présentent des convulsions myocloniques sont particulièrement susceptibles de présenter cet effet. L'apparition de novo d'une myoclonie ou l'aggravation d'une myoclonie pré-existante a été observée dans de rares cas.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables ont été classés ci-dessous en fonction de leur fréquence suivant la convention : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>		anémie				
<i>Affections psychiatriques*</i>		agitation, agression, nervosité, dépression, réaction paranoïde, insomnie	hypomanie, manie, troubles psychotiques	tentative de suicide	hallucinations	
<i>Affections du système nerveux</i>	somnolence	troubles du langage, maux de tête, vertiges, paresthésies, troubles de l'attention et perte de mémoire, déficience mentale (troubles de l'idéation), tremblements	Anomalies de la coordination (ataxie)	encéphalopathie**	névrite optique	Des cas d'anomalies cérébrales observées à l'IRM ont été signalés (Voir rubrique 4.4). Troubles des mouvements, dont dystonie, dyskinésie et hypertonie ont été rapportés, seuls ou en association avec des anomalies à l'IRM (voir rubrique 4.4)
<i>Affections oculaires</i>	Troubles du champ de vision	Vision floue, diplopie, nystagmus		anomalies rétinienne (principalement périphérique)	Atrophie du nerf optique	diminution de l'acuité visuelle
<i>Affections gastro-intestinales</i>		nausées, vomissements, douleurs abdominales				
<i>Affections hépatobiliaires</i>					hépatite	
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		alopécie	éruption cutanée	œdème de Quincke, urticaire		
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	douleurs articulaires					
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	fatigue	œdème, sensibilité				
<i>Investigations***</i>		prise de poids				

* Des troubles psychiatriques ont été signalés sous traitement par vigabatrine. Ces réactions ont été observées chez des patients avec ou sans antécédents psychiatriques. Elles ont généralement été réversibles en cas de réduction de la posologie ou d'arrêt progressif du traitement (voir aussi la

rubrique 4.4). La dépression est une réaction psychiatrique qui a été fréquemment observée au cours des essais cliniques, mais elle n'a que rarement nécessité l'arrêt du traitement par vigabatrine.

- ** De rares cas de symptômes d'encéphalopathie, tels que sédation prononcée, stupeur ou confusion, associés à la présence non spécifique d'ondes lentes à l'électroencéphalogramme, ont été observés peu de temps après le début du traitement par vigabatrine. Ces effets indésirables se sont avérés totalement réversibles après une réduction de la posologie ou à l'arrêt du traitement par vigabatrine (voir aussi la rubrique 4.4).
- *** Les résultats de laboratoire montrent que le traitement par la vigabatrine n'entraîne pas de toxicité rénale. Des diminutions en ALT et AST, considérées comme résultant de l'inhibition de ces aminotransférases par la vigabatrine ont été observées.

Population pédiatrique

Affections psychiatriques

Très fréquent : énervement, agitation

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé : www.afmps.be – Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be – E-mail : adr@fagg-afmps.be **Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilanc

4.9 Surdosage

Symptômes

Des cas de surdosage de vigabatrine ont été rapportés. Quand elles étaient connues, les doses étaient le plus souvent comprises entre 7,5 et 30 g, mais des surdosages atteignant 90 g ont également été signalés. Dans près de la moitié des cas, il s'agissait d'ingestions médicamenteuses multiples. Les symptômes les plus fréquemment rapportés ont été une somnolence ou un coma. D'autres symptômes ont été rapportés moins fréquemment et notamment vertiges, céphalées, psychose, dépression respiratoire ou apnée, bradycardie, hypotension artérielle, agitation, irritabilité, confusion, troubles du comportement, troubles du langage. Aucun des cas de surdosage n'a eu d'issue fatale.

Conduite à tenir

Il n'y a pas d'antidote spécifique. Les mesures symptomatiques habituelles doivent être prises. Des mesures visant à éliminer le produit non encore absorbé doivent être envisagées. Dans une étude in vitro le charbon activé n'a pas adsorbé de manière significative la vigabatrine. L'efficacité de l'hémodialyse dans le traitement du surdosage en vigabatrine n'est pas connue. Dans des cas isolés chez des patients insuffisants rénaux traités par des doses thérapeutiques de vigabatrine, l'hémodialyse a réduit les concentrations plasmatiques de vigabatrine de 40 à 60 %.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Groupe pharmacothérapeutique : antiépileptiques, code ATC : N03AG04.

Mécanisme d'action

La vigabatrine est un médicament antiépileptique dont le mécanisme d'action est clairement défini. Le traitement par la vigabatrine entraîne une augmentation de la concentration du GABA (acide gamma-aminobutyrique), principal neurotransmetteur cérébral inhibiteur. La vigabatrine est un inhibiteur irréversible sélectif de la GABA transaminase, enzyme responsable du catabolisme du GABA.

Efficacité et sécurité clinique

Les essais cliniques contrôlés et à long terme ont montré que la vigabatrine est un anticonvulsivant efficace lorsqu'il est administré comme traitement d'appoint chez des patients épileptiques contrôlés de manière non satisfaisante par les traitements classiques. L'efficacité de la vigabatrine est particulièrement marquée chez les patients atteints d'épilepsie partielle.

L'épidémiologie des anomalies du champ visuel (ACV) chez les patients atteints d'épilepsie partielle résistante a été étudiée lors d'une étude Phase IV ouverte, multicentrique, comparative, en groupes parallèles. Cette étude inclurait 734 patients, âgés d'au moins 8 ans, avec épilepsie partielle depuis au moins 1 an.

Les patients ont été répartis en 3 groupes de traitements : patients en cours de traitement par la vigabatrine (groupe I), patients précédemment exposés à la vigabatrine (groupe II) et patients n'ayant jamais été exposés à la vigabatrine (groupe III).

Le tableau suivant présente les résultats principaux à l'inclusion et lors de la première et de la dernière évaluation dans la population de patients évaluable (n=524).

	Enfants (de 8 à 12 ans)			Adultes (de plus de 12 ans)		
	Groupe I ¹	Groupe II ²	Groupe III	Groupe I ³	Groupe II ⁴	Groupe III
	N = 38	N = 47	N = 41	N = 150	N = 151	N = 97
ACV d'étiologie non identifiée						
<i>Observés à l'inclusion</i>	1 (4,4%)	3 (8,8%)	2 (7,1%)	31 (34,1%)	20 (19,2%)	1 (1,4%)
<i>Observés à la première évaluation</i>	4 (10,5%)	6 (12,8%)	2 (4,9%)	59 (39,3%)	39 (25,8%)	4 (4,1%)
<i>Observés à la dernière évaluation</i>	10 (26,3%)	7 (14,9%)	3 (7,3%)	70 (46,7%)	47 (31,1%)	5 (5,2%)

¹ Durée moyenne du traitement : 44,4 mois, dose journalière moyenne 1,48 g

² Durée moyenne du traitement : 20,6 mois, dose journalière moyenne 1,39 g

³ Durée moyenne du traitement : 48,8 mois, dose journalière moyenne 2,10 g

⁴ Durée moyenne du traitement : 23,0 mois, dose journalière moyenne 2,18 g

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La vigabatrine est un produit hydrosoluble, dont l'absorption digestive est rapide et totale. La prise de nourriture n'influence pas l'absorption de la vigabatrine. Le temps nécessaire pour obtenir une concentration plasmatique maximale (t_{max}) est d'environ 1 heure.

Distribution

La vigabatrine est distribuée dans tout le corps. Le volume de distribution apparent est légèrement supérieur à la masse hydrique totale. Les concentrations plasmatiques et le liquide cébrospinal sont linéairement liés aux doses de la plage posologique recommandée.

Biotransformation

La vigabatrine n'est pas métabolisée de manière significative. Aucun métabolite n'a été identifié dans le plasma.

Élimination

La vigabatrine est éliminée par excrétion rénale avec une demi-vie d'élimination terminale comprise entre 5 et 8 heures. La clairance orale (Cl/F) de la vigabatrine est d'environ 7 l/h (c.-à-d. 0,10 l/h/kg). Environ 70 % d'une dose unique administrée sont retrouvés inchangés dans les urines dans les 24 heures.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Il n'y a pas de corrélation directe entre la concentration plasmatique et l'efficacité. La durée d'action du produit dépend de la vitesse de re-synthèse de la GABA transaminase.

Population pédiatrique

Les propriétés pharmacocinétiques de la vigabatrine ont été étudiées dans des groupes de 6 nouveau-nés (âgés de 15 à 26 jours), de 6 petits enfants (âgés de 5 à 22 mois), de 6 enfants (âgés de 4,6 à 14,2 ans) souffrant d'épilepsie résistante. Après administration d'une dose unique de solution orale de vigabatrine de 37-50 mg/kg, la t_{max} était d'environ 2,5 heures pour les nouveau-nés et les petits enfants et de 1 heure pour les enfants. La demi-vie terminale moyenne de la vigabatrine était d'environ 7,5 heures chez les nouveau-nés, de 5,7 heures chez les petits enfants et de 5,5 heures chez les enfants. La Cl/F moyenne de l'énantiomère S actif de la vigabatrine chez les petits enfants et les enfants était de 0,591 l/h/kg et de 0,446 l/h/kg, respectivement.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de sécurité conduites chez le rat, la souris, le chien et le singe ont montré que la vigabatrine n'a pas d'effets indésirables importants sur le foie, le rein, le poumon, le coeur et le tube digestif.

Dans le cerveau, une microvacuolisation a été observée dans la substance blanche du rat, de la souris et du chien à des doses comprises entre 30 et 50 mg/kg/jour. Chez le singe, ces lésions sont minimes ou discutables. Ce phénomène est provoqué par le décollement de l'enveloppe lamellaire externe des fibres myélinisées, qui est une modification caractéristique de l'oedème intramyélinique. Aussi bien chez le rat que chez le chien, l'oedème intramyélinique s'est révélé réversible à l'arrêt du traitement par la vigabatrine et, même en cas de poursuite du traitement, une régression histologique a été observée. Chez les rongeurs, toutefois, des modifications résiduelles mineures à type de gonflement des axones (sphéroïdes éosinophiles) ou de minéralisation des peroxyosomes, ont été observées. Chez le chien, les résultats d'une étude électrophysiologique indiquent que l'oedème intramyélinique est associé à une augmentation de la latence du potentiel évoqué somatosensoriel, réversible à l'arrêt du traitement.

Une rétinotoxicité associée à la vigabatrine a été observée chez le rat albinos, mais pas chez le rat pigmenté, le chien ou le singe. Les modifications rétiniques chez le rat albinos ont été caractérisées par une désorganisation focale ou multifocale de la couche nucléaire externe avec déplacement des noyaux dans la zone des cellules à cônes et bâtonnets. Les autres couches externes de la rétine n'ont

pas été affectées. Ces lésions ont été observées chez 80 à 100 % des animaux à la dose de 300 mg/kg/jour par voie orale. L'aspect histologique de ces lésions s'est révélé comparable à celui des lésions retrouvées chez le rat albinos après une exposition excessive à la lumière. Les modifications rétinienne pourraient toutefois résulter également d'un effet direct du produit.

Les études chez l'animal ont montré que la vigabatrine n'a pas d'effet délétère sur la fertilité et le développement des petits. Aucun effet tératogène n'a été observé chez des rats traités par des doses allant jusqu'à 150 mg/kg (3 fois la dose humaine) et chez des lapins traités par des doses allant jusqu'à 100 mg/kg. Chez le lapin toutefois, une légère augmentation de l'incidence des fentes palatines a été observée à des doses comprises entre 150 et 200 mg/kg.

Les études de la vigabatrine n'ont mis en évidence aucun effet mutagène ni carcinogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients :

Noyau

Glycolate d'amidon sodique (Type A), cellulose microcristalline (E460), stéarate de magnésium, povidone K 30(E1201)

Pelliculage

Hypromellose 15 mPa.s (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol 8000.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette (PVC /aluminium) transparentes de 10 comprimés pelliculés.
Plaquette (PVC /aluminium) bleu opaque de 10 comprimés pelliculés.

Boîte de 30, 50, 60, 100 ou 200 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Tel : 02/710.54.00

8. NUMERO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE155337

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27.09.1991

Date de dernier renouvellement : 19.06.2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 08/2025