

ANNEXE I
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION

SABRIL 500 mg, comprimé pelliculé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Vigabatrine..... 500 mg
pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé blanc à blanc cassé, ovale, biconvexe avec une barre de cassure sur une face et « SABRIL » gravé sur l'autre face. La barre de cassure sert à faciliter la prise par ½ comprimé en cas de difficulté à avaler les comprimés mais ne sert pas à diviser en 2 doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- En association avec un autre traitement antiépileptique, traitement des épilepsies partielles résistantes, avec ou sans généralisation secondaire, lorsque toutes les autres associations thérapeutiques 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 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.

SABRIL est destiné à une administration par voie orale, en une ou deux prises quotidiennes avant ou après les repas. Les comprimés doivent être avalés avec un demi-verre d'eau.

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 être arrêté progressivement sous étroite surveillance médicale.

La forme comprimé n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 6 ans en raison du risque de fausse-route.

CTJ : 0,79 à 4,77 Euros.

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 traitement 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 rubriques 5.1 et 5.2).

Chez l'enfant

La dose initiale recommandée chez l'enfant est de 40 mg/kg/jour. Les recommandations sur la base du poids corporel pour le traitement d'entretien sont les suivantes :

Poids corporel	Posologie
10 - 15 kg	0,5 - 1 g/j
15 - 30 kg	1 - 1,5 g/j
30 - 50 kg	1,5 - 3 g/j
> 50 kg	2 - 3 g/j

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

Chez le nourrisson, dans le traitement en 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.

Chez la personne âgée et chez l'insuffisant rénal

La vigabatrine étant éliminée par voie rénale, une attention particulière doit être apportée lors de son administration chez la personne âgée et, plus particulièrement, lorsque 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 rubrique 4.4 et rubrique 4.8).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la vigabatrine ou à l'un des composants du médicament.

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 ont été rapportées avec une prévalence élevée chez les patients traités par la vigabatrine (environ 1 patient sur 3). Les fréquences des anomalies du champ visuel, déterminées dans une étude clinique en ouvert, sont présentées dans la rubrique 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, ce qui peut avoir des conséquences pratiques pour le patient. 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 n'étant généralement réalisable que chez les patients âgés de plus de 9 ans d'âge mental. Une méthode spécialement mise au point pour évaluer la vision périphérique chez l'enfant âgé de 3 ans et plus, basée sur les Potentiels Evoqués Visuels (PEV) spécifiques du champ visuel, est disponible sur demande auprès du laboratoire. Cette méthode n'a pas, à

l'heure actuelle, été validée pour la détection des anomalies du champ visuel imputables à la vigabatrine. L'électrorétinographie peut être utile mais elle ne doit être utilisée que chez les adultes incapables de coopérer lors de la périmétrie ou chez les très jeunes enfants (voir Anomalies du champ visuel). Les données disponibles suggèrent que les anomalies du champ visuel sont irréversibles, y compris après l'arrêt du traitement par la vigabatrine. Une aggravation des anomalies du champ visuel après arrêt du traitement ne peut 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. La vigabatrine n'est pas recommandée chez les patients présentant une anomalie du champ visuel préexistante cliniquement significative. Les patients devront subir 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. Un examen du champ visuel devra être effectué tous les 6 mois pendant toute la durée du traitement (voir Anomalies du champ visuel).

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). L'acuité visuelle centrale n'est pas affectée. Les ACV rapportées chez les patients traités par la vigabatrine ont cependant été d'intensité légère à sévère. Les cas sévères sont potentiellement invalidants.

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 aggravation des anomalies du champ visuel après arrêt du traitement ne peut 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 des ACV, déterminées dans une étude clinique en ouvert, sont présentées dans la rubrique 5.1. Un lien possible entre le risque d'ACV et l'importance de l'exposition à la vigabatrine, en terme de dose journalière (de 1 gramme à plus de 3 grammes) et en terme de durée de traitement (maximum pendant les 3 premières années) a été montré dans cette étude.

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

Une exploration appropriée du champ visuel (périmétrie) à l'aide d'une méthode de périmétrie standard statique (Humphrey ou Octopus) ou cinétique (Goldmann) devra être réalisée avant la mise en route du traitement, puis tous les six mois pendant toute la durée du traitement. La périmétrie statique est la méthode de choix pour la détection des anomalies du champ visuel associées à la vigabatrine.

L'électrorétinographie peut être utile mais elle ne doit être utilisée que chez les adultes incapables de coopérer lors de la périmétrie. Selon les données disponibles, il semble que les premières réponses du potentiel oscillatoire et du clignotement à 30 Hz qui apparaissent sur l'électrorétinogramme soient corrélées à une ACV associée à la vigabatrine. Ces réponses sont retardées et de plus faible amplitude que la normale. Ces modifications n'ont pas été observées chez les patients traités par la vigabatrine qui n'ont pas d'ACV.

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 administrée parallèlement à d'autres médicaments rétinotoxiques.

Chez l'enfant

La périmétrie est rarement possible chez l'enfant âgé de moins de 9 ans d'âge mental. Le risque du traitement doit être très soigneusement évalué par rapport au bénéfice attendu chez l'enfant. A l'heure actuelle, il n'existe pas de méthode établie pour diagnostiquer ou exclure des anomalies du champ visuel chez les enfants chez lesquels une périmétrie standard ne peut pas être réalisée. Une méthode spécialement mise au point pour évaluer la vision périphérique chez l'enfant âgé de 3 ans et plus, basée sur les Potentiels Evoqués Visuels (PEV) spécifiques du champ visuel, est disponible sur demande auprès du laboratoire. Cette méthode n'a pas, à l'heure actuelle, été validée pour la détection des anomalies du champ visuel imputables à la vigabatrine. Si la méthode révèle une réponse normale du champ visuel central mais une absence de réponse périphérique, les bénéfices et le risque de la vigabatrine devront être réévalués et un arrêt progressif du traitement envisagé. La présence d'une vision périphérique n'exclut toutefois pas la possibilité de survenue d'ACV. L'électrorétinographie peut être utile mais elle ne doit être utilisée que chez les enfants âgés de moins de 3 ans.

Affections neurologiques et psychiatriques

Compte tenu des résultats des études de sécurité conduites chez l'animal (voir rubrique 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 rubrique 4.8).

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. Les conséquences cliniques de ces anomalies ne sont pas connues à ce jour.

Des mouvements anormaux incluant dystonies, dyskinésies et hypertonie ont été rapportés chez des patients traités pour des spasmes infantiles. Le rapport bénéfice/risque de la vigabatrine doit être évalué pour chaque patient. En cas d'apparition de nouveaux mouvements anormaux pendant le traitement par la vigabatrine, une diminution de la dose ou un arrêt progressif du traitement peut-être envisagé.

Comme avec tout antiépileptique, certains patients sous vigabatrine peuvent présenter une augmentation de la fréquence des crises ou l'apparition de nouveaux types de crises (voir rubrique 4.8). 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 tout antiépileptique, l'arrêt brutal du traitement peut entraîner l'apparition de crises de rebond. Dans le cas où le 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 (par 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 la vigabatrine ou d'arrêt progressif du traitement.

Risque suicidaire

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés versus placebo portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour la vigabatrine.

Pas conséquent les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées et de comportements suicidaires.

Chez la personne âgée et chez l'insuffisant rénal

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 personnes âgées. 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 rubrique 4.2).

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 phénytoïne atteignant 16 à 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 rubrique 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 (par ex. acidurie alpha-aminoadipique).

4.6 Grossesse et allaitement

La vigabatrine ne doit être utilisée au cours de la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité.

Selon les données d'un nombre limité de grossesses exposées à la vigabatrine signalées par notifications disponibles spontanées, des issues anormales (avortement spontané ou anomalies congénitales) ont été rapportées dans la descendance des mères prenant de la vigabatrine.

Compte tenu du nombre limité de données disponibles et de l'administration concomitante d'autres médicaments antiépileptiques lors des grossesses qui ont été rapportées, aucune conclusion définitive ne peut être tirée sur l'éventuel effet malformatif de la vigabatrine lorsque celle-ci est administrée pendant la grossesse.

Femmes en âge de procréer – Contraception

Toute femme désirant être enceinte ou en âge de procréer doit recevoir des conseils adaptés. La nécessité d'un traitement antiépileptique doit être réévaluée lorsqu'une grossesse est envisagée.

Grossesse

Le risque d'anomalies congénitales est de 2 à 3 fois supérieur chez les enfants nés de mères traitées par un antiépileptique. Les anomalies les plus fréquemment rapportées sont des fentes labiales, des anomalies cardiovasculaires et des anomalies du tube neural.

Une polythérapie antiépileptique peut être associée à un plus grand risque de malformations congénitales qu'une monothérapie.

Si une grossesse survient, il conviendra de reconsidérer le traitement. L'arrêt brutal d'un traitement antiépileptique efficace peut provoquer une aggravation de l'état de la mère qui peut être préjudiciable pour le fœtus.

Aucune information n'est disponible quant à la possibilité de survenue d'une anomalie du champ visuel chez les enfants exposés *in utero* à la vigabatrine.

Fertilité

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

Allaitement

La vigabatrine est excrétée dans le lait maternel. L'allaitement n'est pas recommandé au cours du traitement par la vigabatrine.

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 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 SABRIL. Les patients doivent être examinés afin de dépister d'éventuelles anomalies du champ visuel (voir rubrique 4.4). Les patients qui conduisent, qui utilisent des machines ou qui effectuent des tâches dangereuses doivent être particulièrement prudents.

4.8 Effets indésirables

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 rubrique 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 crises myocloniques sont particulièrement susceptibles de présenter cet effet. L'apparition *de novo* d'une myoclonie ou l'aggravation d'une myoclonie préexistante a été observée dans de rares cas.

Les effets indésirables sont classés dans chaque rubrique par fréquence, en suivant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée, à partir des données disponibles).

Investigations

Fréquent : prise de poids

Affections du système nerveux

Très fréquent : somnolence

Fréquent : troubles de l'élocution, céphalées, étourdissements, paresthésies, troubles de l'attention et de la mémoire, diminution des facultés mentales (troubles de l'idéation), tremblements

Peu fréquent : troubles de la coordination (ataxie)

Rare : encéphalopathie**

Très rare : névrite optique

Fréquence indéterminée : Des cas d'anomalies cérébrales ont été rapportés à l'IRM (voir rubrique 4.4). Mouvements anormaux, incluant dystonie, dyskinésie et hypertonie, isolées ou associées à des anomalies de l'IRM ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Affections oculaires

Très fréquent : anomalies du champ visuel

Fréquent : vision trouble, vision double, nystagmus

Rare : affections rétinienne (par ex. atrophie rétinienne périphérique)

Très rare : atrophie du nerf optique

Affections gastro-intestinales

Fréquents : nausées, douleur abdominale

Affection de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : éruption

Rare : œdème de Quincke, urticaire

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : fatigue

Fréquents : œdème, irritabilité

Affections hépatobiliaires

Très rare : hépatite

Affections psychiatriques***

Très fréquent : excitation (enfant), agitation (enfant)

Fréquent : agitation, agressivité, nervosité, dépression, réaction paranoïde

Peu fréquent : hypomanie, manie, troubles psychotiques

Rare : tentative de suicide

Très rare : hallucinations

* Les résultats des examens biologiques indiquent que le traitement par la vigabatrine ne provoque pas de néphrotoxicité. Des baisses de l'ALAT et de l'ASAT, considérées comme le résultat de l'inhibition de ces aminotransférases par la vigabatrine, ont été observées. Le traitement au long cours par la vigabatrine peut être associé à une légère diminution du taux d'hémoglobine dont l'importance clinique a été rarement significative.

** 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. Ces réactions se sont révélées totalement réversibles après une réduction de la posologie ou à l'arrêt de la vigabatrine (voir rubrique 4.4).

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

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 de l'élocution. 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

ANTIÉPILEPTIQUE, code ATC : N03AG04, (N : système nerveux central)

La vigabatrine est un 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.

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 les 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 chez les patients présentant une épilepsie partielle réfractaire a été examinée dans une étude de phase IV observationnelle, en ouvert, multicentrique, comparative, en groupes parallèles, incluant 734 patients, âgés d'au moins 8 ans, et présentant une épilepsie partielle réfractaire depuis au moins un an.

Les patients ont été divisés en 3 groupes de traitement : les patients sous traitement avec de la vigabatrine (groupe I), les patients précédemment traités par la vigabatrine (groupe II) et les patients n'ayant jamais été traités par la vigabatrine (groupe III).

Le tableau suivant présente les principaux résultats à l'inclusion, à la première et à la dernière évaluation dans la population chez laquelle l'évaluation était réalisable (n=524).

	Enfants (de 8 à 12 ans)			Adultes (>12 ans)		
	Groupe I ¹ N=38	Groupe II ² N=47	Groupe III N=41	Groupe I ³ N=150	Groupe II ⁴ N=151	Groupe III N=97
Anomalies du champ visuel sans étiologie identifiée						
A l'inclusion	1 (4,4%)	3 (8,8%)	2 (7,1%)	31 (34,1%)	20 (19,2%)	1 (1,4%)
A la première évaluation concluante	4 (10,5%)	6 (12,8%)	2 (4,9%)	59 (39,3%)	39 (25,8%)	4 (4,1%)
A la dernière évaluation concluante	10 (26,3%)	7 (14,9%)	3 (7,3%)	70 (46,7%)	47 (31,1%)	5 (5,2%)

¹Durée de traitement médiane : 44,4 mois ; posologie journalière moyenne : 1,48 g

²Durée de traitement médiane : 20,6 mois ; posologie journalière moyenne : 1,39 g

³Durée de traitement médiane : 48,8 mois ; posologie journalière moyenne : 2,10 g

⁴Durée de traitement médiane : 23,0 mois ; posologie journalière moyenne : 2,18 g

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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 produit se distribue de manière importante, avec un volume de distribution apparent légèrement supérieur à celui de l'eau corporelle totale. Les concentrations dans le plasma et dans le liquide céphalorachidien sont proportionnelles à la dose administrée dans l'intervalle des posologies recommandées.

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.

La vigabatrine est éliminée du plasma avec une demi-vie d'élimination terminale comprise entre 5 et 8 heures ; 70 % de la dose administrée sont retrouvés inchangés dans les urines 24 heures après l'administration d'une dose orale unique. Aucun métabolite n'a été identifié.

La vigabatrine n'est pas inducteur des enzymes hépatiques à cytochrome P450 et elle n'est ni métabolisée ni liée aux protéines. Il y a donc peu de risque d'interaction avec d'autres médicaments.

5.3 Données de sécurité précliniques

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 cœur 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'œdème intramyélinique. Aussi bien chez le rat que chez le chien, l'œdème 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 peroxysomes ont été observées. Chez le chien, les résultats d'une étude électrophysiologique indiquent que l'œdème intramyélinique est associé à une augmentation de la latence du potentiel évoqué sensitif, réversible à l'arrêt du traitement.

Une rétinoxicité associée à la vigabatrine a été observée chez le rat albinos, mais pas chez le rat pigmenté, le chien ou le singe. Les modifications rétinienne 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 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 : povidone K30 (E1201), cellulose microcristalline (E460), carboxyméthylamidon sodique (Type A), stéarate de magnésium.

Pelliculage : opadry blanc OY-S-7298 (hypromellose 15 mPa.s (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol 8000).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) transparentes de 10 comprimés pelliculés ou plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) bleu opaque de 10 comprimés, 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 AVENTIS FRANCE
1-13, boulevard Romain Rolland
75014 PARIS

8. PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

337 804.1 : 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

Prix : 47,65 Euros (60 comprimés)

Remboursement Sécurité Sociale à 65%. Collectivités.

9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Novembre 2010/V1

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à surveillance particulière, prescription initiale réservée aux neurologues, pédiatres ou neuropsychiatres.