

Résumé des caractéristiques du produit

SABRIL®, 500 mg comprimé pelliculé et granulés pour solution buvable en sachet-dose (Vigabatrin)

FORMES ET PRESENTATIONS : comprimés pelliculés : boîte de 60. Granulés pour solution buvable en sachet-dose : boîte de 60.

COMPOSITION : Comprimé pelliculé : vigabatrin 500 mg, povidone, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium. Pelliculage : Opadry blanc (hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 8000), solution aqueuse à 6 % pour un comprimé pelliculé. Granulés pour solution buvable en sachet-dose : vigabatrin 500 mg, povidone pour un sachet.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES : - 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).

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 pendant les repas. Les comprimés doivent être avalés avec un demi-verre d'eau. Le contenu du ou des sachets doit être dissout dans une boisson (p. ex. eau, jus de fruit, lait) immédiatement avant administration. Si après un essai de traitement bien conduit le vigabatrin ne procure pas une amélioration cliniquement significative des manifestations de l'épilepsie, le traitement ne doit pas être poursuivi. Le traitement par le vigabatrin 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.

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 (cf. Pharmacodynamie et Pharmacocinétique).

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/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.

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** : le vigabatrin étant éliminé 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 (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi, et Effets indésirables). CTJ : 0,80 € à 4,78 € (comprimés) ; 0,83 € à 5,00 € (sachets).

CONTRE-INDICATIONS : hypersensibilité au vigabatrin ou à l'un des composants du médicament.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI : à 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 le vigabatrin (environ 1 patient sur 3). Ces anomalies surviennent généralement après des mois voire des années de traitement par le vigabatrin. 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 au vigabatrin. 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 (cf. Anomalies du champ visuel). Les données disponibles suggèrent que les anomalies du champ visuel sont irréversibles, y compris après l'arrêt du traitement par le vigabatrin. Le vigabatrin ne doit donc être utilisé qu'après une évaluation rigoureuse des bénéfices et des risques par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles. Le vigabatrin n'est pas recommandé chez les patients présentant une anomalie du champ visuel pré-existante cliniquement significative. Les patients devront subir un examen de dépistage systématique dès le début du traitement par le vigabatrin, puis à intervalles réguliers, afin de détecter d'éventuelles anomalies du champ visuel (cf. 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 le vigabatrin 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 le vigabatrin. Le regroupement des données issues des enquêtes de prévalence suggère qu'un tiers des patients traités par le vigabatrin présente une ACV. Les hommes seraient plus à risque que les femmes. Avant le début du traitement par le vigabatrin, tous les patients doivent être adressés à un ophtalmologiste pour une exploration du champ visuel. Dans la mesure du possible, 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. La périmétrie statique est la méthode de choix pour la détection des anomalies du champ visuel associées au vigabatrin. 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 au vigabatrin. Ces réponses sont retardées et de plus faible amplitude que la normale. Ces modifications n'ont pas été observées chez les patients traités par le vigabatrin 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 le vigabatrin. 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 le vigabatrin. 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. Le vigabatrin ne doit pas être administré 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 au vigabatrin. Si la méthode révèle une réponse normale du champ visuel central mais une absence de réponse périphérique, les bénéfices et les risques du vigabatrin 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 (cf. Données de sécurité précliniques), les patients traités par le vigabatrin 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 le vigabatrin. 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 du vigabatrin (cf. Effets indésirables). Comme avec tout antiépileptique, certains patients sous vigabatrin peuvent présenter une augmentation de la fréquence des crises ou l'apparition de nouveaux types de crises (cf. 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 tout antiépileptique, l'arrêt brutal du traitement peut entraîner l'apparition de crises de rebond. Dans le cas où un patient devrait arrêter un traitement par le vigabatrin, il est recommandé de réduire progressivement la posologie sur une période de 2 à 4 semaines. Le vigabatrin doit être utilisé 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 le vigabatrin. 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 vigabatrin ou d'arrêt progressif du traitement. **Chez la personne âgée et chez l'insuffisant rénal** : le vigabatrin étant éliminé 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 (cf. Posologie et mode d'administration).

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS : comme le vigabatrin n'est ni métabolisé, ni lié 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 ne 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. Le vigabatrin 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 le vigabatrin (cf. Effets indésirables). Le vigabatrin 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).

GROSSESSE ET ALLAITEMENT : des données sont disponibles sur un nombre limité (n = 192) de grossesses exposées. Des anomalies congénitales ont été rapportées dans 14,5 % des grossesses exposées. Parmi elles, 64,3 % étaient des malformations majeures. Un avortement spontané a été rapporté dans 10,9 % des grossesses exposées. Compte tenu du nombre limité de données disponibles, de l'épilepsie elle-même 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 du vigabatrin lorsque celui-ci est administré pendant la grossesse. Aucune information n'est disponible quant à la possibilité de survenue d'une anomalie du champ visuel chez les enfants exposés in utero au vigabatrin. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité vis-à-vis de la fonction reproductrice (cf. Données de sécurité précliniques). L'importance de ces données pour l'espèce humaine n'est pas connue. Si une grossesse survient ou est envisagée, 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. Le vigabatrin ne doit être utilisé au cours de la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité. Le vigabatrin est excrété dans le lait maternel. L'allaitement n'est pas recommandé au cours du traitement par le vigabatrin.

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A 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 (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Les patients qui conduisent, qui utilisent des machines ou qui effectuent des tâches dangereuses doivent être particulièrement prudents.

EFFETS INDESIRABLES : des anomalies du champ visuel d'intensité légère à sévère ont été fréquemment rapportées chez les patients traités par le vigabatrin. Les cas sévères sont potentiellement invalidants. Ces anomalies apparaissent généralement après quelques mois ou années de traitement par le vigabatrin. Le regroupement de données issues des enquêtes de prévalence suggère qu'un tiers des patients traités par le vigabatrin présente des anomalies du champ visuel (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Lors des études cliniques contrôlées environ 50 % des patients ont présenté des effets indésirables au cours du traitement par le vigabatrin. 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 le vigabatrin 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 pré-existante a été observée dans de rares cas. De très rares cas d'atteintes hépatiques (y compris hépatite) ont été rapportés.

Très fréquent (> 1/10) :

Troubles de l'état général : somnolence, fatigue.

Troubles psychiatriques : excitation et agitation (enfant).

Troubles oculaires : anomalie du champ visuel.

Fréquent (> 1/100, < 1/10) :

Troubles de l'état général : céphalées, prise de poids, tremblement, oedème.

Troubles neurologiques : étourdissements, paresthésies, troubles de la concentration mentale et de la mémoire.

*Troubles psychiatriques** : agitation, agressivité, nervosité, irritabilité, dépression, troubles de l'idéation, réaction paranoï de.

Troubles gastro-intestinaux : nausées, douleur abdominale.

Troubles oculaires : vision trouble, diplopie, nystagmus.

Peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) :

Troubles neurologiques : ataxie.

*Troubles psychiatriques** : hypomanie, manie, psychose.

Troubles cutanés : éruption.

Rare (< 1/1000) :

Troubles de l'état général : oedème de Quincke, urticaire.

Troubles neurologiques : symptômes encéphalopathiques.**

Troubles psychiatriques : tentative de suicide.

Troubles oculaires : affections rétiniennes (p. ex. atrophie rétinienne périphérique).

Très rare (< 1/10.000) :

Troubles oculaires : névrite optique, atrophie du nerf optique.

* Des réactions psychiatriques ont été rapportées sous traitement par le vigabatrin. 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 (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). 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 le vigabatrin.

** 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 le vigabatrin. Ces réactions se sont révélées totalement réversibles après une réduction de la posologie ou à l'arrêt du vigabatrin

(cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

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

SURDOSAGE : Symptômes : des cas de surdosage de vigabatrin 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 le vigabatrin. L'efficacité de l'hémodialyse dans le traitement du surdosage en vigabatrin n'est pas connue. Dans des cas isolés chez des patients insuffisants rénaux traités par des doses thérapeutiques de vigabatrin, l'hémodialyse a réduit les concentrations plasmatiques de vigabatrin de 40 à 60 %.

PHARMACODYNAMIE : ANTIÉPILEPTIQUE (N : système nerveux central). Le vigabatrin est un antiépileptique dont le mécanisme d'action est clairement défini. Le traitement par le vigabatrin entraîne une augmentation de la concentration du GABA (acide gamma-aminobutyrique), principal neurotransmetteur cérébral inhibiteur. Le vigabatrin 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 le vigabatrin 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 du vigabatrin est particulièrement marquée chez les patients atteints d'épilepsie partielle.

PHARMACOCINETIQUE : le vigabatrin est un produit hydrosoluble, dont l'absorption digestive est rapide et totale. La prise de nourriture n'influence pas l'absorption du vigabatrin. 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. Le vigabatrin est éliminé 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. Le vigabatrin n'est pas inducteur des enzymes hépatiques à cytochrome P450 et il n'est ni métabolisé ni lié aux protéines. Il y a donc peu de risque d'interaction avec d'autres médicaments.

SECURITE PRECLINIQUE : les études de sécurité conduites chez le rat, la souris, le chien et le singe ont montré que le vigabatrin 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 minimales 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 le vigabatrin 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 sensitif, réversible à l'arrêt du traitement. Dans l'espèce humaine, aucun cas d'oedème intramyélinique n'a été mis en évidence. Des examens n'ont pas mis en évidence d'anomalies neurologiques : potentiels évoqués, tomodynamométrie, imagerie par résonance magnétique, analyse du LCR et, dans un petit nombre de cas, analyse neuropathologique de prélèvements cérébraux. Une rétinotoxicité associée au vigabatrin 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 le vigabatrin 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 du vigabatrin n'ont mis en évidence aucun effet mutagène ni carcinogène.

LISTE I Médicament soumis à surveillance particulière, prescription initiale réservée aux neurologues, pédiatres ou neuro-psychiatres. AMM : 337 804.1 (1995, révisée en 2002) : 60 comprimés ; 337 806.4 (1995, révisée en 2002) : 60 sachets-dose. **Prix** : 47,84 € (60 comprimés) ; 49,99 € (60 sachets-dose). Remb Séc soc. à 65 % Collect. et AP. **MARION MERRELL S.A. Exploité par** : LABORATOIRE AVENTIS - 46, Quai de la Rapée 75601 Paris Cedex 12 **DATE DE REVISION** : avril 2002
Information médicale : n° Vert 0 800 202 303. E-mail : info-doc@aventis.com