



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 octobre 2016

vigabatrine

SABRIL 500 mg, comprimé pelliculé

B/60 (CIP : 34009 337 804 1 8)

SABRIL 500 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose

B/60 (CIP : 34009 337 806 4 7)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	N03AG04 (antiépileptiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« - 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).»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	SABRIL 500 mg, comprimé pelliculé : 25/04/1990 SABRIL 500 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose : 22/03/1993 (procédure de reconnaissance mutuelle) Rectificatifs d'AMM : 25 avril 2014, 27 août 2015, 7 janvier 2016
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à surveillance particulière pendant le traitement. Prescription initiale réservée aux neurologues, pédiatres ou neuropsychiatres
Classification ATC	2016 N Système nerveux N03 Antiépileptiques N03A Antiépileptiques N03AG Dérivés d'acides gras N09AG04 Vigabatrine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 25/07/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 21/09/2011, la Commission a considéré que le SMR de SABRIL restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 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).»

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSURs couvrant les périodes du 23/09/2010 au 23/09/2014).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées :
Ajout des vomissements au 4.4 Effets indésirables (rectificatif du 25 avril 2014).
Modification des rubriques 4.2 Posologie et mode d'administration (population pédiatrique), 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi (suppression de la phrase «*L'acuité visuelle centrale n'est pas affectée*»), 4.6 Grossesse et allaitement, 4.8 Effets indésirables (ajout de l'anémie et des arthralgies) et 5.2 Propriétés pharmacocinétiques (rectificatifs du 27 août 2015 et du 7 janvier 2016).

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2016), SABRIL a fait l'objet de 6 528 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'épilepsie et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.^{1,2}

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 21/09/2011, la place de SABRIL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Pharmacological Update of Clinical Guideline [CG 137], January 2012.

² Le syndrome de West. www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/West-FRfrPub894v01.pdf | Mars 2008.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 21/09/2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

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

- ▮ Les crises épileptiques sont des symptômes d'affections très hétérogènes. La répétition, en général spontanée, à moyen et à long termes de ces crises peut avoir des conséquences graves selon les circonstances de leur survenue et entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans l'indication du produit.
- ▮ Les effets indésirables oculaires de la vigabatrine ont conduit à limiter son utilisation au traitement symptomatique des épilepsies partielles résistantes lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées. La rétigabine est aussi indiqué chez ces patients.
- ▮ SABRIL est un médicament de dernière intention dans l'épilepsie partielle résistante.

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

- ▮ Le syndrome de West est une forme rare d'épilepsie qui se manifeste par la survenue de séries de contractions musculaires involontaires (spasmes) chez les nourrissons. Le syndrome de West s'accompagne d'un ralentissement du développement de l'enfant, voire d'une régression. Les spasmes peuvent disparaître sous traitement, mais laissent parfois des séquelles intellectuelles et motrices importantes.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans l'indication.
- ▮ Les alternatives médicamenteuses sont peu nombreuses.
- ▮ SABRIL est un médicament de première intention dans les spasmes infantiles.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SABRIL reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▮ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Tableau comparatif RCP SABRIL comprimés et granulés pour sachets

RCP du 12 novembre 2010	RCP du 7 janvier 2016
<u>4.2. Posologie et mode d'administration</u> 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. <u>Posologie :</u> 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>/ <Le contenu du ou des sachets doit être dissout dans une boisson (eau, jus de fruits ou lais) immédiatement avant administration.> 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 comprimée n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 6 ans en raison du risque de fausse-route. <u>Chez l'adulte:</u> 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	<u>4.2. Posologie et mode d'administration</u> 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. <u>Posologie :</u> 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>/ <Le contenu du ou des sachets doit être dissout dans une boisson (eau, jus de fruits ou lais) immédiatement avant administration.> 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 comprimée n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 6 ans en raison du risque de fausse-route.> <u>Chez l'adulte</u> 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

RCP du 12 novembre 2010	RCP du 7 janvier 2016																				
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: <table data-bbox="190 651 862 810"> <tr> <th>Poids corporel</th><th>Posologie</th></tr> <tr> <td>10 - 15 kg</td><td>0,5 - 1 g/j</td></tr> <tr> <td>15 - 30 kg</td><td>1 - 1,5 g/j</td></tr> <tr> <td>30 - 50 kg</td><td>1,5 - 3 g/j</td></tr> <tr> <td>> 50 kg</td><td>2 - 3 g/j</td></tr> </table> 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. (...)	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 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). <u>Population pédiatrique</u> Traitement des épilepsies partielles résistantes La dose initiale recommandée chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent est de 40 mg/kg/jour. Les recommandations sur la base du poids corporel pour le traitement d'entretien sont les suivantes : <table data-bbox="1099 683 1632 847"> <tr> <th>Poids corporel</th><th>Posologie</th></tr> <tr> <td>10 - 15 kg</td><td>0,5 - 1 g/j</td></tr> <tr> <td>15 - 30 kg</td><td>1 - 1,5 g/j</td></tr> <tr> <td>30 - 50 kg</td><td>1,5 - 3 g/j</td></tr> <tr> <td>> 50 kg</td><td>2 - 3 g/j</td></tr> </table> La posologie maximale recommandée pour chacune des catégories de poids corporel ne doit pas être dépassée. <u>Chez le nourrisson</u> 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. (...)	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
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																				
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																				
<u>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</u> A l'exception du traitement des spasmes infantiles, SABRIL ne doit pas	<u>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</u> A l'exception du traitement des spasmes infantiles, SABRIL ne doit pas																				

RCP du 12 novembre 2010	RCP du 7 janvier 2016
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, <u>sont présentés dans la rubrique 5.1</u>. 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 (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 la vigabatrine. Une aggravation des anomalies du champ visuel après arrêt du traitement ne peut être exclue. La vigabatrine ne doit donc être utilisé qu'après une évaluation rigoureuse des bénéfices et des risques par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles. La vigabatrine 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 la vigabatrine, puis à intervalles	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, <u>sont présentés dans la rubrique 5.1</u>. 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 (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 la vigabatrine. Une aggravation des anomalies du champ visuel après arrêt du traitement ne peut être exclue. La vigabatrine ne doit donc être utilisé qu'après une évaluation rigoureuse des bénéfices et des risques par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles. La vigabatrine 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 la vigabatrine, puis à intervalles

RCP du 12 novembre 2010	RCP du 7 janvier 2016
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 (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 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, <u>sont présentés dans la rubrique 5.1.</u> 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 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	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 (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 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, <u>sont présentés dans la rubrique 5.1.</u> 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 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

RCP du 12 novembre 2010	RCP du 7 janvier 2016
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. <u>Chez l'enfant</u> 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	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. <u>Population pédiatrique</u> <u>Chez l'enfant</u> 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

RCP du 12 novembre 2010	RCP du 7 janvier 2016
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. (...)	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. (...)
<u>4.6. Grossesse et allaitement</u> La vigabatrine ne doit être utilisée au cours de la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité. Selon les données d'un nombre limité des 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. <u>Femmes en âge de procréer - Contraception</u> 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. <u>Grossesse</u> 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.	<u>4.6. Grossesse et allaitement</u> 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. <u>Femmes en âge de procréer – Contraception</u> 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. <u>Grossesse</u> Risques liés à l'épilepsie et aux médicaments anti-épileptiques en général Chez des enfants nés de mères traitées par des médicaments antiépileptiques, la prévalence des malformations est de 2 à 3 fois plus

RCP du 12 novembre 2010	RCP du 7 janvier 2016
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. <u>Fertilité</u> Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité vis-à-vis de la fonction reproductrice (<u>voir rubrique 5.3</u>).	élevée que celle de la population générale. Les malformations les plus fréquemment rapportées sont les fentes labiales, les malformations cardiovasculaires et les anomalies du tube neural. Un traitement associant plusieurs antiépileptiques pourrait être associé à un risque plus élevé de malformations congénitales qu'une monothérapie par conséquent, la monothérapie doit être utilisée chaque fois que possible. Un avis médical doit être donné aux femmes débutant une grossesse ou en âge de procréer. La nécessité d'un traitement antiépileptique doit être réévaluée lorsqu'une femme envisage une grossesse. En cas de grossesse chez les femmes traitées pour une épilepsie, un arrêt brutal du traitement antiépileptique doit être évité car cela peut conduire à l'augmentation des crises qui pourraient avoir des conséquences graves pour la femme et le fœtus. Risques liés à la vigabatrine Les données d'exposition à vigabatrin pendant la grossesse issues de notifications spontanées, ont rapporté des cas d'anomalie dans la descendance des mères prenant de la vigabatrine (anomalies congénitales ou avortements spontanés). Compte tenu du nombre limité de données disponibles et de l'administration concomitante d'autres médicaments antiépileptiques lors de ces grossesses, il n'est pas possible de conclure sur l'augmentation éventuelle du risque de malformations liée à l'administration de vigabatrine pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). SABRIL ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité. Très peu d'informations sont disponibles quant à la possibilité de survenue d'une anomalie du champ visuel chez les enfants exposés in utero à la vigabatrine. <u>Allaitement</u> La vigabatrine est excrétée dans le lait maternel. Les informations sur les effets de la vigabatrine sur les nouveaux-nés et les nourrissons sont insuffisantes actuellement. La décision soit d'interrompre l'allaitement soit

RCP du 12 novembre 2010	RCP du 7 janvier 2016
<u>Allaitement</u> La vigabatrine est excrétée dans le lait maternel. L'allaitement n'est pas recommandé au cours du traitement par la vigabatrine.	d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec SABRIL doit être prise en considérant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère. <u>Fertilité</u> Des études de fertilité chez le rat n'ont montré aucun effet sur la fertilité du mâle ou de la femelle (voir rubrique 5.3).
<u>4.8. Effets indésirables</u> 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 <i>nov</i>o 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 (≥ 1/10); fréquent (≥1/100	<u>4.8. Effets indésirables</u> Résumé des données 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 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 <u>généralement plus élevée au début du traitement et diminue ensuite.</u> 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 <i>nov</i>o d'une myoclonie ou l'aggravation d'une myoclonie préexistante a été observée dans de rares cas. Tableau sommaire des effets indésirables Les effets indésirables sont classés dans chaque rubrique par fréquence,

RCP du 12 novembre 2010	RCP du 7 janvier 2016
et < 1/10); peu fréquent ($\geq 1/1000$ et < 1/100); rare ($\geq 1/10000$ et < 1/1000); très rare (< 1/10000); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base 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, isolés 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, diplopie, nystagmus Rare: affections rétinienne (par exemple: atrophie rétinienne périphérique) Très rare: atrophie du nerf optique Affections gastro-intestinales Fréquents: nausées, vomissements, douleur abdominale Affections de la peau et du tissu sous-cutané Peu fréquent: éruption Rares: œdème de Quincke, urticaire. Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent: fatigue	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, sur la base des données disponibles). Affections hématologiques et du système lymphatique Fréquent : anémie Affections psychiatriques* Très fréquents: excitation (enfant), agitation (enfant) Fréquents: agitation, agressivité, nervosité, dépression, réaction paranoïde Peu fréquents: hypomanie, manie, troubles psychotiques Rare: tentative de suicide Très rare: hallucinations 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, isolés 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, diplopie, nystagmus Rare: affections rétinienne (par exemple: atrophie rétinienne périphérique) Très rare: atrophie du nerf optique

RCP du 12 novembre 2010	RCP du 7 janvier 2016
Fréquents: œdème, irritabilité Affections hépato-biliaires Très rare: hépatite Affections psychiatriques*** Très fréquents: excitation (enfant), agitation (enfants) Fréquents: agitation, agressivité, nervosité, dépression, réaction paranoïde Peu fréquents: 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.	Affections gastro-intestinales Fréquents: nausées, vomissements, douleur abdominale Affections hépato-biliaires Très rare: hépatite Affections de la peau et du tissu sous-cutané Peu fréquent: éruption Rares: œdème de Quincke, urticaire. Affections musculosquelettiques et systémiques Très fréquent : arthralgie Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent: fatigue Fréquents: œdème, irritabilité Investigations*** Fréquent: prise de poids *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. ** 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). *** Les résultats des examens biologiques indiquent que le traitement par la vigabatrine ne provoque pas de néphrotoxicité. Des baisses de l'ALAT

RCP du 12 novembre 2010	RCP du 7 janvier 2016
	et de l'ASAT, considérées comme le résultat de l'inhibition de ces aminotransférases par la vigabatrine, ont été observées. Population pédiatrique : Affections psychiatriques • Très fréquent : excitation, 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet: www.ansm.sante.fr.
<u>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</u> 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 céphalo-rachidien 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.	<u>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</u> 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 pour atteindre la concentration plasmatique maximale (t_{max}) est approximativement 1 heure. Distribution 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. Biotransformation Vigabatrine n'est pas métabolisé de façon significative. Aucun métabolite n'a été identifié dans le plasma.

RCP du 12 novembre 2010	RCP du 7 janvier 2016
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.	Elimination 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) est approximativement de 7 L/h (i.e. 0,10 L/h/kg). Approximativement 70 % de la dose administrée ont été retrouvés inchangés dans les urines 24 heures après l'administration d'une dose orale unique. 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. Relations pharmacocinétique/pharmacodynamiques 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 six nouveau-nés (âgés de 15 à 26 jours), six nourrissons (5 à 22 mois) et six enfants (4,6 à 14,2 ans) souffrant d'épilepsie résistante. Après l'administration d'une dose unique de 37-50 mg/kg de vigabatrine en solution orale, le t_{max} était approximativement de 2,5 heures chez les nouveau-nés, 5,7 heures chez les nourrissons et 5,5 heures chez les enfants. La moyenne Cl/F de l'énantiomère S actif de la vigabatrine chez les nourrissons et les enfants était de 0,591 L/h/kg et de 0,446 L/h/kg respectivement.