

GUTACHTEN DES AUSSCHUSSES FÜR ARZNEISPEZIALITÄTEN GEMÄSS ARTIKEL 12 DER RICHTLINIE 75/319/EWG DES RATES, EINSCHLIESSLICH ÄNDERUNGEN, FÜR

Arzneimittel

Namen:	siehe Anhang II
Internationale Freinamen:	Vigabatrin
Darreichungsformen:	siehe Anhang II
Stärken:	siehe Anhang II
Art der Anwendung:	siehe Anhang II
Art der Verpackung und Packungsgrößen:	siehe Anhang II

Grundlage des Gutachtens

Am 12. Oktober 1998 hat Finnland ein Verfahren gemäß Artikel 12 der Richtlinie 75/319/EWG des Rates, einschließlich Änderungen, bei der EMEA beantragt. Die Begründung für das Einleiten des Verfahrens wurde am 12. Oktober 1998 vorgelegt und ist diesem Gutachten beigelegt. Die von Finnland an den CPMP gerichtete Frage war:

„ein Gutachten darüber abzugeben, ob ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für Vigabatrin besteht, insbesondere in bezug auf sein Potential, schwerwiegende Gesichtsfeldausfälle hervorzurufen.“

Das Verfahren begann am 21. Oktober 1998.

Am 21. Oktober setzte der CPMP eine Frist von 180 Tagen.

Ausgehend von der Begründung für dieses Verfahren hat der CPMP folgende Punkte geprüft:

1. Informationen über Vigabatrin-haltige Arzneimittel auf dem EU-Markt einschließlich Informationen über Anwendungsgebiete, Dosierungen, Behandlungsdauer, Absatzzahlen und Abgabestatus.
2. Übersicht über das Sicherheitsprofil für Vigabatrin-haltige Arzneimittel einschließlich einer speziellen Analyse von Sehstörungen, falls solche auftreten.
3. Einzelheiten über alle Fälle von Sehstörungen, die weltweit bei Patienten unter Vigabatrin aufgetreten sind. Hierzu zählen auch Angaben über Diagnosen (d.h. symptomatische oder asymptomatische Erkrankungen), Schwere, Ausgang, Häufigkeit, Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung und mögliche Risikofaktoren wie Alter, Dosis, Dauer, Anwendungsgebiet und Begleitmedikation.
4. Einzelheiten über alle Studien, die durchgeführt worden sind, oder Studien, die durchgeführt werden könnten, um die Inzidenz und die Prävalenz von Sehstörungen einschließlich Gesichtsfeldausfällen bei Erwachsenen und Kindern, die mit Vigabatrin behandelt worden sind oder nicht, zu untersuchen. Mögliche Daten über Risikopopulationen, die möglicherweise identifiziert wurden.
5. Vorschläge für eine pathophysiologische Erklärung dieser Anomalien und Vorlage von Einzelheiten über alle Studien, die durchgeführt worden sind, um den Mechanismus zu untersuchen, oder über Studien, die durchgeführt werden könnten.
6. Verfügbare Daten über die Verhütbarkeit, Vorhersagbarkeit und Reversibilität von Sehstörungen bei Patienten, die Vigabatrin erhalten.
7. Belege für den therapeutischen Nutzen von Vigabatrin für jedes zugelassene Anwendungsgebiet unter Berücksichtigung der in der EU verfügbaren therapeutischen Alternativen.

8. Gutachten darüber, ob das Auftreten von Sehstörungen bei Patienten unter Vigabatrin das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Vigabatrin-haltigen Arzneimitteln verändert. Dieses Gutachten sollte das globale Sicherheitsprofil und den therapeutischen Nutzen für jedes zugelassene Anwendungsgebiet berücksichtigen.
9. Spezielle Maßnahmen, die bereits ergriffen worden sind, um das Risiko von Sehstörungen bei Patienten unter Vigabatrin zu minimalisieren, und was sie bewirkten.
10. Vorschläge für sonstige Maßnahmen, die ergriffen werden könnten, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Vigabatrin zu verbessern, und wie ihre Auswirkungen überwacht und beurteilt werden sollten.

Diese Punkte wurden in die Liste der Fragen aufgenommen, die an die in Anhang II genannten Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen geschickt wurde.

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen haben am 27. November 1998 schriftliche Erklärungen abgegeben.

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen haben am 15. März 1999 und am 22. April 1999 zusätzliche Informationen vorgelegt.

Eine Anhörung der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat am 22. April 1999 stattgefunden.

Gutachten

Nach Prüfung der Unterlagen - wie im beigefügten Bewertungsbericht dargelegt und unter Beachtung der von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen gelieferten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - befürwortet der CPMP das Fortbestehen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für alle in Anhang II aufgeführten Arzneimittel in Übereinstimmung mit der in Anhang III dargelegten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Die wissenschaftlichen Schlußfolgerungen und die Begründung für die Abänderung der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels sind in Anhang I aufgeführt.

Die Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 13 Absatz 4 der Richtlinie 75/319/EWG des Rates, einschließlich Änderungen, sind in Anhang IV aufgeführt.

Dieses Gutachten wird mit Anhang und Anlagen der Europäischen Kommission, den Mitgliedstaaten und den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen übermittelt.

London, 20. Mai 1999

Im Namen des CPMP
Prof. J.-M. Alexandre, Vorsitzender

ANHANG I
WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EMEA UND BEGRÜNDUNG
FÜR DIE ABÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DES
ARZNEIMITTELS

ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON VIGABATRIN-HALTIGEN ARZNEIMITTELN

In einer offenen Verlaufsbeobachtungsstudie, die im Sommer 1998 in Finnland durchgeführt wurde, betrug die Prävalenz von schweren Gesichtsfeldeinschränkungen bei Patienten unter Vigabatrin 15% und die Prävalenz von Gesichtsfeldeinschränkungen jeglicher Art 40% im Vergleich zu 0% bei Patienten unter Carbamazepin oder bei nicht medikamentös behandelten Patienten. Aufgrund dieser Daten beantragte Finnland am 12. Oktober 1998 gemäß Artikel 12 der Richtlinie 75/319/EWG des Rates, einschließlich Änderungen, ein CPMP-Gutachten darüber, ob ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für Vigabatrin besteht, insbesondere in bezug auf sein Potential, schwerwiegende Gesichtsfeldausfälle hervorzurufen.

Der CPMP prüfte die Angelegenheit auf seiner Sitzung vom 18.-20. Mai 1999 und kam auf der Grundlage des gemeinsamen Bewertungsberichts des Berichterstatters und des Mitberichterstatters zu den folgenden Schlußfolgerungen.

SICHERHEIT

Das Sicherheitsprofil von Vigabatrin insgesamt wurde geprüft. Das wichtigste Sicherheitsproblem, über das beraten wurde, waren Gesichtsfeldausfälle.

Gesichtsfeldausfälle

Präklinische Daten zur okulären Toxizität

Eine mit Vigabatrin verbundene Retinotoxizität ist nur bei Albino-Ratten beobachtet worden, nicht aber bei pigmentierten Ratten, Hunden oder Affen. Die Netzhautveränderungen bei Albino-Ratten wurden als fokale oder multifokale Desorganisation der äußeren Kernschicht mit Verdrängung der Kerne in den Bereich der Zapfen und Stäbchen charakterisiert. Die anderen Schichten der Retina waren nicht betroffen. Diese Läsionen wurden bei 80-100% der Tiere unter der oralen Dosis von 300 mg/kg/Tag beobachtet. Histologisch glichen diese Veränderungen denen bei Albino-Ratten nach übermäßiger Lichtexposition. Die Netzhautveränderungen könnten aber auch eine direkt durch das Arzneimittel hervorgerufene Nebenwirkung darstellen.

Präklinische pharmakokinetische Studien an Ratten belegen eine Melanin-Bindung von Vigabatrin. Die Melanin-Bindung könnte sogar ein schützender Faktor bei pigmentierten Tieren sein, da die lokale Konzentration des freien Arzneistoffs möglicherweise verringert wird.

Gesichtsfeldausfälle bei Erwachsenen

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen haben bis zum 15. November 1998 insgesamt 363 Meldungen über Gesichtsfeldausfälle erhalten. Von insgesamt 208 Gesichtsfelddiagrammen, welche die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erhielten, zeigten 87 einen typischen Gesichtsfeldausfall in der Form einer binasalen konzentrischen Einengung mit relativer Aussparung des temporalen Feldes. Nach den vorliegenden Daten scheinen die Gesichtsfeldausfälle in den meisten Fällen asymptomatisch zu sein, so daß die tatsächliche Prävalenz bei Anwendern von Vigabatrin wahrscheinlich weitaus höher ist, als es die Spontanmeldungen vermuten lassen.

Eine aktualisierte Schätzung der Prävalenz, der kumulativen Inzidenz, des Schweregrades und der Risikofaktoren der mit Vigabatrin verbundenen Gesichtsfeldausfälle wurde analysiert. Für diese aktualisierte Analyse wurden Kohorten von Vigabatrin-Patienten aus unverblindete Verlängerungen von 7 klinischen Studien herangezogen.

In der gepoolten Patientenkohorte lagen für 335 Vigabatrin-Patienten über 14 Jahren verwertbare Daten der Gesichtsfelduntersuchungen vor. Von diesen zeigten 31% (95%-KI 26%-37%) einen durch

Vigabatrin bedingten Gesichtsfeldausfall im Vergleich zu 0% (oberes 95%-KI 3%) in der nicht exponierten Kontrollkohorte.

Was die kumulative Inzidenz von Gesichtsfeldausfällen in Abhängigkeit von der Dauer der Vigabatrin-Therapie betrifft, so stieg die kumulative Inzidenz der Gesichtsfeldausfälle in den ersten beiden Jahren der Behandlung rasch an und stabilisierte sich dann leicht nach 3 Jahren. Allerdings war die Anzahl der Patienten mit einer Behandlungsdauer von mehr als 5-6 Jahren gering. Es gibt keine zuverlässigen Belege dafür, daß das Risiko der Entwicklung von Vigabatrin-bedingten Gesichtsfeldausfällen nach den ersten drei Jahren der Behandlung abnimmt.

Der Zusammenhang zwischen der kumulativen Inzidenz von Gesichtsfeldausfällen in Abhängigkeit von der kumulativen Vigabatrin-Dosis wurde in einer Kohorte von 291 Patienten untersucht. Die Prävalenz von Gesichtsfeldausfällen betrug in dieser Kohorte 30,2%. Ein steiler Anstieg der kumulativen Inzidenz mit den ersten beiden Kilogramm der Vigabatrin-Aufnahme wurde festgestellt. Die Inzidenz schien nach einer Aufnahme von insgesamt 3 kg Vigabatrin (d.h. 3 g/Tag für etwa ein Jahr) ein Plateau zu erreichen.

Der Schweregrad der auf Vigabatrin zurückgeführten Gesichtsfeldausfälle konnte für 92 Patienten bestimmt werden. Von diesen hatten 22% den Schweregrad 1, 31% den Schweregrad 2, 27% den Schweregrad 3 und 20% den Schweregrad 4. Die Rate der Patienten mit Symptomen betrug 4,4% insgesamt sowie 6% bei den Patienten mit Gesichtsfeldausfällen des Schweregrades 3 und 12,5% bei den Patienten mit Gesichtsfeldausfällen des Schweregrades 4. Der mittlere Schweregrad der Gesichtsfeldausfälle war für alle Strata der Behandlungsdauer etwa gleich.

Was die Risikofaktoren betraf, so fand sich ein Zusammenhang zwischen der Zugehörigkeit zum männlichen Geschlecht und dem Auftreten von Vigabatrin-bedingten Gesichtsfeldausfällen mit einem unbereinigten relativen Risiko (kumulativer Inzidenzquotient) von 1,9 (KI 1,4-2,7). Es fand sich kein Zusammenhang mit Alter, Gewicht, Body Mass Index und Dauer der Epilepsie.

Die tatsächliche Inzidenz, die Progressionsrate und der Anteil der Gesichtsfeldausfälle, die von leicht zu schwer fortschreiten, sind bislang nicht bekannt. Begrenzte publizierte Berichte legen nahe, daß die Gesichtsfeldeinschränkungen auch nach Absetzen der Behandlung mit Vigabatrin irreversibel sind. Weil die meisten Fälle asymptomatisch verlaufen, lassen sie sich nur durch eine routinemäßige Gesichtsfelduntersuchung mit einer Standardmethode ermitteln.

Gesichtsfeldausfälle bei Kindern

Lediglich 22 Kinder unter 14 Jahren, die in klinische Studien aufgenommen wurden, hatten zuverlässige Perimetrie-Ergebnisse geliefert, und zwei Fälle von Vigabatrin-bedingten Gesichtsfeldausfällen wurden festgestellt. Die kumulative Inzidenz betrug 9,1% (95%-KI 1%-29%). Aufgrund der begrenzten Daten konnte keine weitere Analyse durchgeführt werden, und es läßt sich nicht abschließend klären, ob ein Unterschied im Risiko von Gesichtsfeldausfällen zwischen Kindern und Erwachsenen besteht.

Es liegen keine zuverlässigen Informationen über die Prävalenz von Gesichtsfeldausfällen, die auf Vigabatrin zurückzuführen sind, bei Kindern vor. Deshalb muß die geringe Anzahl der Meldungen bei Kindern momentan auf die Schwierigkeiten bei der Diagnose von Gesichtsfeldveränderungen zurückgeführt werden.

Die Untersuchung des Gesichtsfeldes ist bei Kindern unter 9 Jahren im Entwicklungsalter selten möglich. Andere Methoden wie das Elektroretinogramm und die feldspezifischen visuellen evozierten Potentiale sind für die Diagnose/den Ausschluß von Vigabatrin-bedingten Gesichtsfeldausfällen noch nicht validiert.

Es liegen keine Informationen über das mögliche Auftreten von Gesichtsfeldausfällen bei Kindern vor, die *in utero* Vigabatrin ausgesetzt waren.

WIRKSAMKEIT

Behandlung der partiellen Epilepsie bei Erwachsenen

In randomisierten, placebokontrollierten Crossover- und Parallelgruppenstudien bei Patienten mit therapieresistenter partieller Epilepsie hat die Zusatzbehandlung mit Vigabatrin bei etwa 40% der Patienten zu einer mindestens 50%igen Reduktion der Anfallshäufigkeit geführt. In kontrollierten Studien mit anderen Antiepileptika war die Monotherapie mit Vigabatrin allerdings etwas weniger wirksam als die Monotherapie mit Carbamazepin. Die Tagesdosis von Vigabatrin betrug im allgemeinen 2-3 g, und einer großen randomisierten Studie zufolge sind höhere Dosen nicht mit einer stärkeren Wirksamkeit verbunden. Es liegen keine Daten über direkte Vergleiche zwischen Vigabatrin und anderen Antiepileptika als Zusatzbehandlung vor. Vigabatrin erhöht möglicherweise die Häufigkeit von Absencen und myoklonischen Anfällen.

Behandlung der partiellen Epilepsie bei Kindern

Epilepsie bei Kindern unterscheidet sich tiefgehend von der Epilepsie bei Erwachsenen und sollte separat betrachtet werden, was die Inzidenz, epileptische Anfälle und Syndrome, Folgen der therapieresistenten Epilepsie im Kindesalter auf die psychomotorische Entwicklung sowie die soziale Integration betrifft.

Wie bei Erwachsenen lassen sich auch bei 20-30% der Kinder mit Epilepsie die Anfälle mit herkömmlichen Antikonvulsiva nicht unter Kontrolle bringen, so daß wirksamere Antikonvulsiva mindestens genauso dringend nötig sind wie bei Erwachsenen (*Pellock 1989, Dodson 1993, Heller 1993*).

Bei Kindern mit therapieresistenter partieller Epilepsie ist während der Zusatztherapie mit Vigabatrin bei 40-60% der Patienten eine mehr als 50%ige Reduktion der Anfallshäufigkeit beobachtet worden. Vigabatrin war sowohl bei einfachen und komplexen partiellen Anfällen als auch bei der Eindämmung der sekundären Generalisierung wirksam. Langzeitbeobachtungsstudien an Kindern mit therapieresistenter Epilepsie haben im allgemeinen eine ausreichende Beherrschung von partiellen Epilepsien mit oder ohne sekundäre Generalisierung gezeigt. Beim Lennox-Gastaut-Syndrom jedoch sind weder die Kurzzeit- noch die Langzeitergebnisse ermutigend, und es ist eine Zunahme der myoklonischen Anfälle beobachtet worden.

Es liegen keine kontrollierten Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit der Vigabatrin-Monotherapie bei Kindern vor. Darüber hinaus liegen auch keine Vergleichsstudien zur Untersuchung der Wirksamkeit von Vigabatrin im Vergleich zu anderen Antikonvulsiva einschließlich der neueren Wirkstoffe wie Oxcarbazepin, Felbamat, Lamotrigin und Topiramat vor, die in einigen EU-Mitgliedstaaten für die Epilepsie bei Kindern im Alter von über 2 bis 4 Jahren zugelassen sind.

Behandlung von Kleinkindkrämpfen (West-Syndrom)

Vigabatrin hat sich als wirksame Behandlung für Kinder mit Kleinkindkrämpfen erwiesen. In kontrollierten Studien führte die Vigabatrin-Monotherapie zu höheren klinischen Ansprechraten als Placebo oder Hydrocortison per os. Die Monotherapie mit Vigabatrin scheint weniger wirksam als ACTH zu sein, ist aber allgemein besser verträglich als die ACTH-Behandlung, die mit schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen verbunden ist.

NUTZEN-RISIKO-ANALYSE

Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Erwachsenen

Das Nutzen-Risiko-Profil von Vigabatrin als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit Epilepsie ist aufgrund von Sicherheitsbedenken (schwere psychiatrische Reaktionen und Risiko von Gesichtsfeldausfällen) und aufgrund der geringeren Wirksamkeit im Vergleich zu Carbamazepin negativ.

Das Nutzen-Risiko-Profil von Vigabatrin als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit therapieresistenter partieller Epilepsie mit oder ohne sekundärer Generalisierung in Fällen, in denen

alle anderen grundsätzlich geeigneten Wirkstoffkombinationen sich als ungenügend wirksam oder als nicht verträglich erwiesen haben, kann nur dann als positiv betrachtet werden, wenn die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels wie gefordert abgeändert werden und die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sich verpflichten, die Auflagen des CPMP in bezug auf präklinische und klinische Studien sowie Folgemaßnahmen zu erfüllen.

Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Kindern

Das Nutzen-Risiko-Profil der Vigabatrin-Monotherapie bei Kindern mit partieller Epilepsie ist negativ.

Das Nutzen-Risiko-Profil von Vigabatrin als Zusatzbehandlung bei Kindern mit therapieresistenter partieller Epilepsie mit oder ohne sekundärer Generalisierung in Fällen, in denen alle anderen grundsätzlich geeigneten Wirkstoffkombinationen sich als ungenügend wirksam oder als nicht verträglich erwiesen haben, kann nur dann als positiv betrachtet werden, wenn die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels wie gefordert abgeändert werden und die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sich verpflichten, die Auflagen des CPMP in bezug auf präklinische und klinische Studien sowie Folgemaßnahmen zu erfüllen.

Mit denselben Vorbehalten wird das Nutzen-Risiko-Profil der Vigabatrin-Monotherapie bei Kindern mit Kleinkindkrämpfen als positiv betrachtet. Die Behandlungsalternativen (ACTH, Corticosteroide) für diese Indikation sind mit schweren und lebensbedrohlichen unerwünschten Wirkungen verbunden.

Deshalb war der CPMP der Ansicht, daß die Nutzen-Risiko-Verhältnis von Vigabatrin-haltigen Arzneimitteln günstig ist und die Genehmigung für das Inverkehrbringen aufrechterhalten werden sollte, vorausgesetzt, daß:

- Die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels wie in Anhang III angegeben abgeändert werden, wobei insbesondere folgende Punkte zu berücksichtigen sind:
 - Einschränkung der Anwendungsgebiete auf die Behandlung in Kombination mit anderen Antiepileptika für Patienten mit therapieresistenter partieller Epilepsie mit oder ohne sekundärer Generalisierung, das heißt, wenn alle anderen geeigneten Wirkstoffkombinationen sich als ungenügend wirksam oder nicht verträglich erwiesen haben, sowie auf die Monotherapie zur Behandlung von Kleinkindkrämpfen (West-Syndrom).
 - Einleitung der Behandlung durch einen Facharzt für Epileptologie, Neurologie oder pädiatrische Neurologie und Verlaufskontrolle unter der Aufsicht eines Facharztes für Epileptologie, Neurologie oder pädiatrische Neurologie.
 - Aufnahme von Warnhinweisen über das Auftreten von Gesichtsfeldausfällen und die Notwendigkeit von systematischen Vorsorgeuntersuchungen der Patienten auf Gesichtsfeldausfälle vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Vigabatrin.
 - Aktualisierung des Abschnitts über Nebenwirkungen durch Aufnahme eines Hinweises auf Gesichtsfeldausfälle mit Angabe von Schweregrad, Beginn und Prävalenz.
- Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten die in Anhang IV dargelegten Auflagen des CPMP erfüllen in bezug auf:
 - Präklinische Studien
Präklinische Studien sollten durchgeführt werden, um die Mechanismen der durch Vigabatrin induzierten Retinotoxizität zu untersuchen und um Daten über mögliche Unterschiede in der Empfindlichkeit gegen die Retinotoxizität bei jungen und ausgewachsenen Tieren zu erhalten.
 - Klinische Studien
Klinische Studien zur Beurteilung der Häufigkeit, des Schweregrades, der Progression und der

Reversibilität von Gesichtsfeldausfällen sollten durchgeführt werden.

• Verlaufskontrolle von Patienten

Die Verlaufskontrolle von Patienten sollte auch Daten über die Prävalenz und die Merkmale von Gesichtsfeldausfällen bei Kindern einbeziehen, die mit Vigabatrin behandelt werden, sowie halbjährliche Berichte mit Daten über die Anwendungsbeobachtung nach der Zulassung sowie Daten über Spontanmeldungen.

BEGRÜNDUNG FÜR DIE ABÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

In Erwägung folgender Gründe:

- Der Ausschuß befaßte sich mit dem Verfahren gemäß Artikel 12 der Richtlinie 75/319/EWG, einschließlich Änderungen, für Vigabatrin-haltigen Arzneimittel.
- Der Ausschuß stimmte überein, daß besondere Bedenken bezüglich der Sicherheit von Vigabatrin-haltigen Arzneimitteln aufgrund des Risikos von Gesichtsfeldausfällen bestehen, und daß deshalb das Sicherheitsprofil von Vigabatrin-haltigen Arzneimitteln nur annehmbar ist, wenn die betreffenden Arzneimittel unter strengen Bedingungen angewendet werden.
- Der Ausschuß stimmte überein, daß Vigabatrin-haltige Arzneimittel wirksam sind als Zusatzbehandlung bei Erwachsenen und Kindern mit therapieresistenter partieller Epilepsie mit oder ohne sekundärer Generalisierung sowie als Monotherapie bei Kindern mit Kleinkindkrämpfen.
- Der Ausschuß war der Ansicht, daß das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Vigabatrin-haltigen Arzneimitteln als Zusatzbehandlung bei Erwachsenen und Kindern mit therapieresistenter partieller Epilepsie mit oder ohne sekundärer Generalisierung in Fällen, in denen alle anderen grundsätzlich geeigneten Wirkstoffkombinationen sich als ungenügend wirksam oder als nicht verträglich erwiesen haben, sowie als Monotherapie bei Kindern mit Kleinkindkrämpfen günstig ist und kam deshalb zu der Schlußfolgerung, daß die Genehmigungen für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel aufrechterhalten werden sollten, wenn die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels wie in Anhang III dargelegt und gemäß den in Anhang IV aufgeführten Bedingungen abgeändert werden,

hat der CPMP das Fortbestehen der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Vigabatrin-haltige Arzneimittel (siehe Anhang II) in Übereinstimmung mit der in Anhang III dargelegten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und unter den in Anhang IV aufgeführten Bedingungen befürwortet.

ANHANG II
VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN DER ARZNEIMITTEL, DER INHABER DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN, DER DARREICHUNGSFORMEN,
DER STÄRKEN, DER ART DER ANWENDUNG, DER ART DER VERPACKUNG UND DER
PACKUNGSGRÖSSEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN

VIGABATRIN-HALTIGE ARZNEIMITTEL MIT GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DER EU

Mitgliedstaat	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung des Arzneimittels	Darreichungsform	Stärke	Art der Anwendung	Art der Verpackung/ Packungsgröße
Österreich	Hoechst Marion Roussel GmbH Altmannsdorferstr. 104 A-1121 Wien	Sabril 500 mg - Filmtabletten	Filmtablette	500 mg	Oral	Blisterpackung 100
Österreich	Hoechst Marion Roussel GmbH Altmannsdorferstr. 104 A-1121 Wien	Sabril 500 mg - Lösliches Pulver	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen	500 mg	Oral	Beutel 50
Österreich	Hoechst Marion Roussel GmbH Altmannsdorferstr. 104 A-1121 Wien	Sabril 1g - Lösliches Pulver	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen	1g	Oral	Beutel 50
Belgien	Hoechst Marion Roussel 155, rue Colonel Bourg B-1140 Brussels	Sabril	Tablette	500 mg	Oral	Blisterpackung 50 100
Dänemark	Hoechst Marion Roussel AB Bryggvägen 16-18 11768 Stockholm Schweden	Sabrillex	Tablette	500 mg	Oral	Blisterpackung 100
Dänemark	Hoechst Marion Roussel AB Bryggvägen 16-18 11768 Stockholm Schweden	Sabrillex	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen	500 mg	Oral	Beutel 50
Dänemark	Hoechst Marion Roussel AB Bryggvägen 16-18 11768 Stockholm Schweden	Sabrillex	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen	1 g	Oral	Noch nicht im Verkehr

Mitgliedstaat	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung des Arzneimittels	Darreichungsform	Stärke	Art der Anwendung	Art der Verpackung/ Packungsgröße
Dänemark	Hoechst Marion Roussel AB Bryggvägen 16-18 11768 Stockholm Schweden	Sabrillex	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen	2 g	Oral	Noch nicht im Verkehr
Dänemark	Hoechst Marion Roussel AB Bryggvägen 16-18 11768 Stockholm Schweden	Sabrillex	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen	3 g	Oral	Noch nicht im Verkehr
Finnland	Hoechst Marion Roussel AB Bryggvägen 16-18 11768 Stockholm Schweden	Sabrillex	Pulver	500 mg	Oral	Beutel 50
Finnland	Hoechst Marion Roussel AB Bryggvägen 16-18 11768 Stockholm Schweden	Sabrillex	Pulver	500 mg	Oral	Beutel 100
Frankreich	Marion Merrel S.A. 1, Terrasse Bellini 92800 Puteaux	Sabril comprimés	Tablette	500 mg	Oral	Blisterpackung 60
Frankreich	Marion Merrel S.A. 1, Terrasse Bellini 92800 Puteaux	Sabril poudre pour solution orale	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen	500 mg	Oral	Beutel 60
Deutschland	Hoechst AG Brüningstr. 50 D-65929 Frankfurt	Sabril Sachets 1 g	Granulat	1 g	Oral	Beutel 50 100
Deutschland	Hoechst AG Brüningstr. 50 D-65929 Frankfurt	Sabril Sachets 2 g	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen	2 g	Oral	Beutel 50 100

Mitgliedstaat	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung des Arzneimittels	Darreichungsform	Stärke	Art der Anwendung	Art der Verpackung/ Packungsgröße
Deutschland	Hoechst AG Brüningstr. 50 D-65929 Frankfurt	Sabril Sachets 3 g	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen	3 g	Oral	Beutel 50 100
Deutschland	Hoechst AG Brüningstr. 50 D-65929 Frankfurt	Sabril Beutel	Granulat	500 mg	Oral	Beutel 50 100
Deutschland	Hoechst AG Brüningstr. 50 D-65929 Frankfurt	Sabril Filmtabletten	Filmtablette	500 mg	Oral	Blisterpackung 50 100 200 500
Deutschland	Hoechst AG Brüningstr. 50 D-65929 Frankfurt	Sabril Tabletten	Tablette	500 mg	Oral	Blisterpackung 50 100 200 500
Griechenland	Hoechst Marion Roussel Kifissias Avenue 32 Atrina 15110 Marousi	Sabril	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen	500 mg	Oral	Beutel 50
Griechenland	Hoechst Marion Roussel Kifissias Avenue 32 Atrina 15110 Marousi	Sabril	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen	1 g	Oral	Beutel 50
Griechenland	Hoechst Marion Roussel Kifissias Avenue 32 Atrina 15110 Marousi	Sabril	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen	2 g	Oral	Beutel 50

Mitgliedstaat	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung des Arzneimittels	Darreichungsform	Stärke	Art der Anwendung	Art der Verpackung/ Packungsgröße
Griechenland	Hoechst Marion Roussel Kifissias Avenue 32 Atrina 15110 Marousi	Sabril	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen	3 g	Oral	Beutel 50
Griechenland	Hoechst Marion Roussel Kifissias Avenue 32 Atrina 15110 Marousi	Sabril	Filtablette	500 mg	Oral	Blisterpackung 20 30
Irland	Marion Merrell Ltd Broadwater Park Denham Uxbridge Middlesex UB9 5HP	Sabril	Tablette	500 mg	Oral	Blisterpackung 100
Irland	Marion Merrell Ltd Broadwater Park Denham Uxbridge Middlesex UB9 5HP	Sabril	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen	500 mg	Oral	Beutel 50
Italien	Hoechst Pharma S.p.A Via R. Lepetit, 8 20020 Lainate (MI)	Sabril	Tablette	500 mg	Oral	Blisterpackung 50
Italien	Hoechst Pharma S.p.A Via R. Lepetit, 8 20020 Lainate (MI)	Sabril	Pulver	500 mg	Oral	Beutel 50
Italien	Hoechst Pharma S.p.A Via R. Lepetit, 8 20020 Lainate (MI)	Sabril	Pulver	1 g	Oral	Beutel 24

Mitgliedstaat	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung des Arzneimittels	Darreichungsform	Stärke	Art der Anwendung	Art der Verpackung/ Packungsgröße
Luxemburg	Hoechst Marion Roussel 155, rue Colonel Bourg B-1140 Brussels Belgium	Sabril	Tablette	500 mg	Oral	Blisterpackung 50 100
Luxemburg	Hoechst Marion Roussel 155, rue Colonel Bourg B-1140 Brussels Belgium	Sabril	Pulver	500 mg	Oral	Beutel 50
Luxemburg	Hoechst Marion Roussel 155, rue Colonel Bourg B-1140 Brussels Belgium	Sabril	Pulver	1 g	Oral	Beutel 50
Luxemburg	Hoechst Marion Roussel 155, rue Colonel Bourg B-1140 Brussels Belgium	Sabril	Pulver	2 g	Oral	Beutel 50
Niederlande	Yamanouchi Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp	Sabril, tabletten 500 mg	Filtablette	500 mg	Oral	Blisterpackung 100 Kunststoffflasche 1000
Niederlande	Yamanouchi Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp	Sabril, poeder in sachets 0,5 gram	Pulver	500 mg	Oral	Beutel 50
Niederlande	Yamanouchi Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp	Sabril, poeder in sachets 1 gram	Pulver	1 g	Oral	Beutel 50

Mitgliedstaat	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung des Arzneimittels	Darreichungsform	Stärke	Art der Anwendung	Art der Verpackung/ Packungsgröße
Niederlande	Yamanouchi Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp	Sabril, poeder in sachets 2 gram	Pulver	2 g	Oral	Beutel 50
Niederlande	Yamanouchi Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp	Sabril, poeder in sachets 3 gram	Pulver	3 g	Oral	Beutel 50
Portugal	Marion Merrell Lda Estrada Nacional 249, Km 15 2725 Mem Martins	Sabril	Filmtablette	500 mg	Oral	Blisterpackung 20 60
Portugal	Marion Merrell Lda Estrada Nacional 249, Km 15 2725 Mem Martins	Sabril	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen	500 mg	Oral	Beutel 20
Portugal	Marion Merrell Lda Estrada Nacional 249, Km 15 2725 Mem Martins	Sabril	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen	1 g	Oral	Beutel 20
Portugal	Marion Merrell Lda Estrada Nacional 249, Km 15 2725 Mem Martins	Sabril	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen	2 g	Oral	Beutel 20
Portugal	Marion Merrell Lda Estrada Nacional 249, Km 15 2725 Mem Martins	Sabril	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen	3 g	Oral	Beutel 20
Spanien	Marion Merrell SA Ronda General Mitre 72-74 08017 Barcelona	Sabrillex	Tablette	500 mg	Oral	Blisterpackung 100

Mitgliedstaat	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung des Arzneimittels	Darreichungsform	Stärke	Art der Anwendung	Art der Verpackung/ Packungsgröße
Spanien	Marion Merrell SA Ronda General Mitre 72-74 08017 Barcelona	Sabrillex	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen	500 mg	Oral	Beutel 50
Schweden	Hoechst Marion Roussel AB Bryggvägen 16-18 11768 Stockholm Schweden	Sabrillex	Tablette	500 mg	Oral	Blisterpackung 100
Schweden	Hoechst Marion Roussel AB Bryggvägen 16-18 11768 Stockholm Schweden	Sabrillex	Pulver	500 mg	Oral	Beutel 50
Vereinigtes Königreich	Marion Merrell Ltd Broadwater Park Denham, Uxbridge Middlesex UB9 5HP	Sabril Sachets	Pulver	500 mg	Oral	Beutel 50
Vereinigtes Königreich	Marion Merrell Ltd Broadwater Park Denham, Uxbridge Middlesex UB9 5HP	Sabril Tablets	Tablette	500 mg	Oral	Blisterpackung 100

ANHANG III
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<HANDELSNAME>

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Beutel enthält 500 mg / 1 g / 2 g / 3 g Vigabatrin.

1 Tablette / Dragee / Filmtablette enthält 500 mg Vigabatrin.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zum Einnehmen / Granulat / Tabletten / Dragee / Filmtablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

In Kombination mit anderen Antiepileptika zur Behandlung von Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, bei denen alle anderen adäquaten Arzneimittelkombinationen nicht ausreichend wirksam waren oder nicht vertragen wurden.

Als Monotherapie zur Behandlung infantiler Spasmen (West-Syndrom).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit <HANDELSNAME> sollte nur durch einen Spezialisten auf dem Gebiet der Epilepsie, der Neurologie oder der Neuropädiatrie eingeleitet werden. Die Folgebehandlungen sollten unter Überwachung eines Spezialisten auf dem Gebiet der Epilepsie, der Neurologie oder der Neuropädiatrie erfolgen.

<HANDELSNAME> wird ein- oder zweimal täglich vor oder nach den Mahlzeiten eingenommen. Der Inhalt eines Beutels wird unmittelbar vor der Einnahme in Flüssigkeit (z.B. Wasser, Fruchtsaft oder Milch) gelöst.

Wurde nach einer ausreichenden Behandlungsdauer keine klinisch signifikante Besserung der Anfälle erreicht, soll die Vigabatrin-Behandlung nicht fortgeführt werden. Vigabatrin sollte dann unter enger medizinischer Überwachung stufenweise abgesetzt werden.

Erwachsene

Die maximale Wirksamkeit wird normalerweise bei einer Dosierung von 2 – 3 g/Tag erreicht. Als Anfangsdosis wird in der Regel 1 g Vigabatrin pro Tag zusätzlich zur bisherigen medikamentösen Epilepsiebehandlung des Patienten gegeben. Abhängig vom klinischen Ansprechen und von der Verträglichkeit sollte anschließend die tägliche Dosis in wöchentlichen Abständen um 0,5 g erhöht werden. Die höchste empfohlene Dosis beträgt 3 g/Tag.

Es besteht keine direkte Korrelation zwischen Plasmakonzentration und Wirkung. Die Wirkdauer des Arzneimittels hängt eher von der Neusyntheserate der GABA-Transaminase ab als von der Wirkstoffkonzentration im Plasma (siehe auch Abschnitte 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften und 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

Kinder

Die empfohlene Anfangsdosis bei Kindern beträgt 40 mg/kg/Tag. Bezogen auf das Körpergewicht wird als Erhaltungsdosis empfohlen:

Körpergewicht:	10 – 15 kg	0,5 – 1 g/Tag
	15 – 30 kg	1 – 1,5 g/Tag
	30 – 50 kg	1,5 – 3 g/Tag
	> 50 kg	2 – 3 g/Tag

Die jeweils empfohlene Maximaldosis sollte nicht überschritten werden.

Monotherapie bei infantilen Spasmen (West-Syndrom)

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 50 mg/kg/Tag. Diese kann erforderlichenfalls innerhalb einer Woche erreicht werden. Dosierungen von bis zu 150 mg/kg/Tag wurden gut vertragen.

Ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Da Vigabatrin über die Nieren ausgeschieden wird, ist Vorsicht geboten, wenn das Arzneimittel älteren Patienten und vorallem Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min verabreicht wird. Eine Anpassung der Dosis oder der Häufigkeit der Einnahme sollte erwogen werden. Diese Patienten können bereits auf eine niedrigere Erhaltungsdosis ansprechen. Die Patienten sollten hinsichtlich Nebenwirkungen wie Sedierung und Verwirrtheit überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 4.8 Nebenwirkungen).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Vigabatrin oder einem der Hilfsstoffe.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Mit Ausnahme zur Behandlung infantiler Spasmen darf <HANDELSNAME> nicht zur Monotherapie eingesetzt werden.

Gesichtsfeldeinschränkungen wurden mit hoher Prävalenz (etwa ein Drittel der Patienten) bei Patienten unter Behandlung mit Vigabatrin berichtet. Diese traten meistens erst nach mehreren Monaten oder Jahren nach Beginn einer Vigabatrin-Behandlung auf. Die Gesichtsfeldstörungen können ein beträchtliches Ausmaß annehmen, und für den Patienten spürbare Auswirkungen haben. Die meisten der Patienten mit perimetrisch bestätigten Störungen zeigten keine klinischen Symptome. Deshalb kann diese Nebenwirkung nur durch systematische perimetrische Untersuchungen zuverlässig erkannt werden, die jedoch normalerweise erst bei Patienten ab einem Entwicklungsalter über neun Jahre durchgeführt werden können. Eine speziell entwickelte Methode, die auf der Messung von visuell evozierten Potentialen (VEP) basiert, und mit welcher das periphere Sehvermögen bei Kindern im Alter ab drei Jahren getestet werden kann, ist auf Anfrage bei der Firma erhältlich. Derzeit ist diese Methode jedoch noch nicht im Hinblick auf die Erkennung von Vigabatrin-assoziiierter Gesichtsfeldstörungen validiert. Eine Elektroretinographie kann nützlich sein, sollte jedoch nur bei Erwachsenen, die nicht in der Lage sind, bei der Perimetrie zu kooperieren, oder nur bei sehr jungen Patienten eingesetzt werden (siehe Gesichtsfeldstörungen).

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

Aus diesem Grund sollte Vigabatrin nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko Abwägung im Vergleich zu alternativen Therapien eingesetzt werden.

Vigabatrin wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit bereits bestehenden klinisch signifikanten Gesichtsfeldstörungen empfohlen.

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

Gesichtsfeldstörungen

Basierend auf den verfügbaren Daten kommt es meist zu einer konzentrischen Einengung des Gesichtsfeldes beider Augen, die gewöhnlich nasal stärker ausgeprägt ist als temporal. Im zentralen Gesichtsfeld (innerhalb 30 ° exzentrisch) wird häufig ein ringförmiger nasaler Defekt beobachtet. Die zentrale Sehschärfe wird nicht beeinträchtigt. Die Gesichtsfeldstörungen bei mit Vigabatrin behandelten Patienten reichen von gering bis schwerwiegend. Schwere Fälle von Gesichtsfelddefekten sind potentiell behindernd.

Die meisten Patienten mit perimetrisch bestätigten Störungen hatten zuvor keine Beschwerden, auch nicht die Fälle, bei denen eine schwere Störung durch die Perimetrie festgestellt wurde. Es gibt Hinweise, daß die Gesichtsfeldstörungen selbst nach Absetzen von Vigabatrin irreversibel sind.

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

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

Wenn möglich müssen vor Behandlungsbeginn und danach in sechsmonatigen Abständen geeignete Gesichtsfelduntersuchungen (Perimetrie) unter Verwendung standardisierter statischer Perimetrie (Humphrey oder Octopus) oder kinetischer Perimetrie (Goldmann) durchgeführt werden. Die statische Perimetrie ist die bevorzugte Methode zur Erkennung Vigabatrin-assoziiierter Gesichtsfeldstörungen.

Eine Elektroretinographie kann nützlich sein, sollte jedoch nur bei Erwachsenen eingesetzt werden, die nicht in der Lage sind, bei der Perimetrie zu kooperieren. Basierend auf den verfügbaren Daten scheinen bei Vigabatrin-assoziierten Gesichtsfeldstörungen das erste oszillatorische Potential und die 30 Hz Flicker-Antwort des Elektroretinogramms gegenüber normalen Werten zeitlich verzögert und mit geringerer Amplitude aufzutreten. Derartige Veränderungen wurden bei mit Vigabatrin behandelten Patienten ohne Gesichtsfeldstörungen nicht beobachtet.

Zu Beginn und während der Vigabatrin-Behandlung muss der Patient und/oder die Pflegeperson eine ausführlich über Häufigkeit und Auswirkungen der Gesichtsfeldstörungen aufgeklärt werden. Die Patienten müssen ausdrücklich darauf hingewiesen werden, jegliche neuen visuellen Probleme und Symptome, die mit Gesichtsfeldeinschränkungen in Verbindung stehen könnten, zu melden. Falls sich Hinweise auf Gesichtsfeldeinschränkungen ergeben, muß der Patient an einen Ophthalmologen überwiesen werden.

Wird in den Kontrolluntersuchungen eine Gesichtsfeldeinschränkung beobachtet, so sollte ein stufenweises Absetzen von Vigabatrin in Betracht gezogen werden. Entscheidet man sich zur Weiterführung der Behandlung, sollten perimetrische Kontrolluntersuchungen in kürzeren Abständen durchgeführt werden, um ein Fortschreiten der Erkrankung oder die das Sehvermögen schwächende Defekte zu erkennen.

Vigabatrin sollte nicht gleichzeitig mit anderen retinotoxischen Arzneimitteln angewendet werden.

Kinder

Eine Perimetrie ist bei Kindern mit einem Entwicklungsalter unter neun Jahren nur in seltenen Fällen möglich. Die Risiken der Behandlung müssen bei Kindern sehr sorgfältig gegen einen eventuellen Nutzen abgewogen werden. Derzeit gibt es keine validierte Methode zur Diagnose oder zum Ausschluss von Gesichtsfeldstörungen bei Kindern, bei denen keine standardisierte Perimetrie durchgeführt werden kann. Eine speziell entwickelte Methode, die auf der Messung von visuell evozierten Potentialen (VEP) basiert, und mit welcher das periphere Sehvermögen bei Kindern im Alter ab drei Jahren getestet werden kann, ist auf Anfrage bei der Firma erhältlich. Derzeit ist diese Methode nicht zur Erkennung von Vigabatrin-assoziierten Gesichtsfeldstörungen validiert. Zeigten die mit der Methode erzielten Ergebnisse bei einem normalen zentralen jedoch ein eingeschränktes peripheres Gesichtsfeld, so muß das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Vigabatrin überprüft und ein stufenweises Absetzen in Betracht gezogen werden. Auch ein intaktes peripheres Sehvermögen schließt die Entwicklung von Gesichtsfeldstörungen nicht aus. Eine Elektroretinographie kann nützlich sein, sollte jedoch nur bei Kindern unter drei Jahren durchgeführt werden.

Neurologische und psychiatrische Störungen

Aufgrund der Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen zur Sicherheit (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Sicherheitsdaten) wird empfohlen, daß mit Vigabatrin behandelte Patienten hinsichtlich unerwünschter Wirkungen auf das ZNS streng überwacht werden sollten.

In seltenen Fällen wurden enzephalopathische Symptome wie starke Sedierung, Stupor und Verwirrtheit in Verbindung mit unspezifischer Verlangsamung im EEG- kurz nach Therapiebeginn mit Vigabatrin beschrieben. Risikofaktoren dafür sind höhere Anfangsdosierungen bzw. rascherer Dosisanstieg als empfohlen, und Niereninsuffizienz. Diese Ereignisse waren nach Reduzierung der Dosis oder Absetzen von Vigabatrin reversibel. (Siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

Wie bei anderen Antiepileptika kann bei einigen Patienten die Anfallshäufigkeit erhöht sein oder es können unter Vigabatrin neue Anfallstypen auftreten (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen). Diese Phänomene können ebenfalls die Folge einer Überdosierung, einer Herabsetzung der Plasmakonzentrationen gleichzeitig verabreichter anderer antiepileptischer Arzneimittel oder ein paradoxer Effekt sein.

Wie bei anderen Antiepileptika kann ein plötzliches Absetzen einen Rebound-Effekt hervorrufen. Muß bei einem Patienten die Vigabatrin-Behandlung abgesetzt werden, so wird eine stufenweise Dosisreduzierung über einen Zeitraum von zwei bis vier Wochen empfohlen.

Vigabatrin sollte bei Patienten mit Psychosen, Depressionen oder Verhaltensstörungen in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden. Psychiatrische Störungen (z.B. Agitation, Depression, anormales Denken, paranoide Reaktionen) wurden während der Behandlung mit Vigabatrin beschrieben. Diese Ereignisse traten sowohl bei Patienten mit, als auch bei solchen ohne frühere psychiatrische Störungen auf und waren üblicherweise nach Reduzierung der Dosis oder stufenweisem Absetzen von Vigabatrin reversibel.

Ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Da Vigabatrin über die Nieren ausgeschieden wird, ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von unter 60 ml/min und bei älteren Patienten Vorsicht geboten. Diese Patienten sollten hinsichtlich Nebenwirkungen wie Sedierung und Verwirrtheit engmaschig überwacht werden. (Siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Vigabatrin weder metabolisiert noch an Proteine gebunden wird und kein Induktor des hepatischen Cytochrom-P-450-Enzymsystems ist, sind Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln unwahrscheinlich. In kontrollierten klinischen Studien wurde jedoch eine allmähliche Abnahme der Phenytoin-Plasmakonzentrationen von 16 – 33 % beobachtet. Die genaue Art dieser Wechselwirkung ist derzeit nicht geklärt, jedoch ist in den meisten Fällen eine therapeutische Bedeutung unwahrscheinlich.

Die Plasmakonzentrationen von Carbamazepin, Phenobarbiton und Natriumvalproat wurden ebenfalls in den kontrollierten klinischen Studien untersucht, jedoch wurden keine signifikanten Wechselwirkungen festgestellt.

Vigabatrin kann zu einer Abnahme der Plasmaaktivität der Alanin-Aminotransferase (ALAT) führen und in geringerem Ausmaß zu jener der Aspartat-Aminotransferase (ASAT). Das Ausmaß der ALAT-Suppression variierte zwischen 30 % und 100 %. Daher ist die quantitative Bestimmung dieser Leberwerte bei Patienten, die Vigabatrin erhalten, unzuverlässig. (Siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

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

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

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

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Gesichtsfeldstörungen unterschiedlichen Schweregrades wurden bei Patienten, die Vigabatrin erhielten, häufig beobachtet. Schwere Fälle sind potentiell behindernd. Sie treten meistens erst nach mehreren Monaten oder Jahren nach Beginn einer Vigabatrin-Behandlung auf. Gepoolte Daten aus Prävalenzstudien deuten darauf hin, daß es bei 1/3 der mit Vigabatrin behandelten Patienten zu Gesichtsfeldstörungen kommt (siehe auch Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

In den kontrollierten klinischen Studien traten bei ca. 50 % der Patienten während der Vigabatrin-Behandlung Nebenwirkungen auf. Bei Erwachsenen betrafen diese meistens das zentrale Nervensystem, z.B. Sedierung, Benommenheit, Müdigkeit und Konzentrationsschwierigkeiten. Bei Kindern kommt es hingegen häufig zu Exzitation und Agitation. Die Inzidenz dieser unerwünschten Wirkungen ist im allgemeinen zu Behandlungsbeginn höher und nimmt allmählich ab.

Wie bei anderen Antiepileptika kann es unter Vigabatrin bei einigen Patienten zu einer Erhöhung der Anfallshäufigkeit, einschließlich des Status epilepticus, kommen. Patienten mit myoklonischen Anfällen dürften dazu besonders neigen. In seltenen Fällen kann es zu einem neuen myoklonischen Anfall und einer Verschlimmerung eines bestehenden Myoklonus kommen.

Sehr häufig (>1/10)

<i>Allgemeine Beschwerden:</i>	Somnolenz, Müdigkeit
<i>Psychiatrische Beschwerden*:</i>	Exzitation und Agitation (Kinder)
<i>Augenbeschwerden:</i>	Gesichtsfelddefekte

Häufig (> 1/100, < 1/10)

<i>Allgemeine Beschwerden:</i>	Kopfschmerzen, Gewichtszunahme, Tremor, Ödeme
<i>Störungen des Nervensystems:</i>	Schwindel, Paraesthesien, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen
<i>Psychiatrische Beschwerden*:</i>	Agitation, Aggression, Nervosität, Erregbarkeit, Depressionen, Denkstörungen, paranoide Reaktionen
<i>Gastrointestinale Beschwerden</i>	Nausea, Abdominale Schmerzen
<i>Augenbeschwerden:</i>	Verschwommenes Sehen, Diplopie, Nystagmus

Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100)

<i>Störungen des Nervensystems:</i>	Ataxie
<i>Psychiatrische Beschwerden*</i>	Hypomanie, Manie, Psychosen
<i>Hautprobleme:</i>	Exanthem

Selten (< 1/1.000)

<i>Allgemeine Beschwerden:</i>	Angioödem, Urtikaria
<i>Störungen des Nervensystems:</i>	Enzephalopathische Symptome**
<i>Psychiatrische Beschwerden*:</i>	Selbstmordversuch
<i>Augenbeschwerden:</i>	Retinaerkrankungen (wie periphere Atrophie der Retina)

Sehr selten (< 1/10.000)

<i>Augenbeschwerden:</i>	Optikusneuritis, Optikusatrophie
--------------------------	----------------------------------

*Über psychiatrische Reaktionen wurde während der Vigabatrin-Behandlung berichtet. Diese Reaktionen traten sowohl bei Patienten mit als auch bei solchen ohne frühere psychiatrische Störungen auf und waren üblicherweise nach Reduzierung der Dosis oder stufenweisem Absetzen

von Vigabatrin reversibel (siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). In klinischen Studien waren Depressionen eine häufige psychiatrische Reaktion, erforderten jedoch nur selten das Absetzen von Vigabatrin.

****In seltenen Fällen wurden enzephalopathische Symptome wie starke Sedierung, Stupor und Verwirrtheit in Verbindung mit unspezifischer Verlangsamung im EEG kurz nach Therapiebeginn mit Vigabatrin beschrieben. Diese Reaktionen waren nach Reduzierung der Dosis oder Absetzen von Vigabatrin vollständig reversibel (siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).**

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

4.9 Überdosierung

Symptome

Über Überdosierungen mit Vigabatrin wurde berichtet. Die eingenommene Dosis lag in den meisten Fällen zwischen 7,5 und 30 g; es wurden jedoch bis zu 90 g eingenommen. In knapp der Hälfte der betreffenden Fälle wurden mehrere Arzneimittel eingenommen. Die am häufigsten genannten Symptome waren Benommenheit oder Koma. Andere weniger häufig genannte Symptome waren Vertigo, Kopfschmerzen, Psychosen, Atemdepression oder Apnoe, Bradykardie, Hypotonie, Agitation, Gereiztheit, Verwirrtheit, anormales Verhalten und Sprachstörungen. Keine der Überdosierungen führte zum Tod.

Maßnahmen

Es gibt kein spezifisches Antidot. Allgemeine unterstützende Maßnahmen sollten ergriffen werden. Maßnahmen zur Entfernung des noch nicht resorbierten Arzneimittels sollten in Betracht gezogen werden. In einer In-vitro-Studie zeigte sich keine signifikante Absorption von Vigabatrin durch Aktivkohle. Die Effizienz einer Hämodialyse zur Behandlung der Vigabatrin-Überdosierung ist nicht bekannt. In vereinzelt Fallberichten über Patienten mit Nierenversagen, die Vigabatrin in therapeutischen Dosen erhielten, reduzierte die Hämodialyse die Vigabatrin-Konzentrationen im Plasma um 40 bis 60 %.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, ATC-Code: N03AG04

Vigabatrin ist ein Antiepileptikum mit einem definierten Wirkmechanismus. Die Behandlung mit Vigabatrin führt zu einer Erhöhung der GABA-Konzentration (Gammaaminobuttersäure), dem wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter im Gehirn. Ursache dafür ist, daß Vigabatrin als selektiver irreversibler Inhibitor der GABA-Transaminase, des für den GABA-Abbau verantwortlichen Enzyms entwickelt wurde.

Kontrollierte, klinische Langzeitstudien haben gezeigt, daß Vigabatrin als Zusatztherapie bei Epilepsiepatienten, die mit einer konventionellen Therapie nicht befriedigend eingestellt werden konnten, eingesetzt werden kann. Dies ist bei Patienten mit fokalen Anfällen besonders ausgeprägt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Vigabatrin ist eine wasserlösliche Substanz, die im Gastrointestinaltrakt rasch und vollständig resorbiert wird. Die Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf das Ausmaß der Vigabatrin-Resorption. Das Arzneimittel wird gut verteilt, wobei das scheinbare Verteilungsvolumen etwas über dem der gesamten Körperflüssigkeit liegt. Die Konzentrationen im Plasma und in der Zerebrospinalflüssigkeit korrelieren linear mit der Dosis innerhalb des empfohlenen Dosisbereiches.

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Untersuchungen an Ratte, Maus, Hund und Affe zeigten keine signifikanten Wirkungen von Vigabatrin auf Leber, Nieren, Lunge, Herz oder Gastrointestinaltrakt.

Im Gehirn wurden Mikrovakuolen in der weißen Substanz bei Ratte, Maus und Hund bei Dosierungen von 30 – 50 mg/kg/Tag beobachtet. Beim Affen sind diese Läsionen minimal bzw. nicht eindeutig. Die Mikrovakuolisierungen werden durch ein Abheben der äußeren lamellären Schicht der myelinisierten Nervenfasern verursacht. Es handelt sich hierbei um eine für ein intramyelinäres Ödem charakteristische Veränderung. Sowohl bei der Ratte als auch beim Hund bilden sich die intramyelinären Ödeme nach Absetzen der Vigabatrin-Behandlung zurück und selbst bei fortdauernder Behandlung wurde histologisch eine Regression beobachtet. Bei Nagetieren wurden jedoch geringe weiterbestehende Veränderungen in Form vorgeschwollenen Axonen (eosinophilen Spheroïden) und mineralisierten Mikrokörpern beobachtet. Beim Hund zeigten die Ergebnisse einer elektrophysiologischen Studie, daß intramyelinäre Ödeme mit einer Erhöhung der Latenz somatosensorisch evozierter Potentiale einhergehen, die nach Absetzen des Arzneimittels reversibel sind.

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

Vigabatrin-assoziierte Retinotoxizität wurde lediglich bei Albino-Ratten festgestellt, nicht jedoch bei pigmentierten Ratten, Hunden oder Affen. Die Retinaveränderungen bei Albino-Ratten zeichneten sich durch fokale oder multifokale Störungen der äußeren Körnerschicht mit Verschiebung der Nuklei in den Stäbchen- und Zapfenbereich aus. Die anderen Schichten der Retina waren nicht betroffen. Diese Läsionen wurden nach Verabreichung einer oralen Dosis von 300 mg/kg/Tag bei 80 – 100 % der Tiere beobachtet. Das histologische Bild dieser Läsionen war ähnlich dem von Albinoratten nach übermäßiger Lichtexposition. Die Veränderungen der Retina können jedoch auch einen unmittelbaren Arzneimittel-induzierten Effekt darstellen.

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten keinen negativen Einfluss von Vigabatrin auf die Fertilität oder die Entwicklung von Jungtieren. Es wurden bei Ratten bei Dosen von bis zu 150 mg/kg (dreifache humane Dosis) oder bei Kaninchen bei Dosen bis zu 100 mg/kg keine teratogenen Wirkungen festgestellt. Bei Kaninchen wurde bei Dosen von 150 – 200 mg/kg jedoch eine leichte Erhöhung der Inzidenz von Gaumenspalten beobachtet.

Untersuchungen mit Vigabatrin zeigten keine mutagenen oder kanzerogenen Wirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

6.2 Inkompatibilitäten

.....

6.3 Dauer der Haltbarkeit

.....

6.4 Besondere Lagerungshinweise

.....

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

.....

6.6 Hinweise für die Handhabung

.....

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

**8. NUMMER(N) IM ARZNEIMITTELREGISTER DER EUROPÄISCHEN
GEMEINSCHAFT**

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

ANHANG IV
BEDINGUNGEN FÜR DIE GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Auflagen des CPMP in bezug auf präklinische Studien, klinische Studien und Verlaufskontrolle der Patienten

Präklinische Studien

Die Pathomechanismen der durch Vigabatrin induzierten Retinotoxizität müssen durch eine Reihe von präklinischen Studien mit folgenden Schwerpunkten weiter abgeklärt werden:

- 1) Untersuchung der möglichen phototoxischen Komponente bei pigmentierten und nicht pigmentierten Ratten.
- 2) Untersuchung der Wirkungen von Vigabatrin auf die Retina und die GABA-, Glutamat- und Glutamin-Konzentrationen in Retina und Glaskörper.

Präklinische Studien könnten Informationen über die möglichen Unterschiede in der Empfindlichkeit gegen die Retinotoxizität bei Jungtieren und ausgewachsenen Tieren liefern. Deshalb müssen die oben genannten Studien sowohl an Jungtieren als auch an ausgewachsenen Tieren durchgeführt werden. Darüber hinaus müssen toxikokinetische Studien mit wiederholter Gabe durchgeführt werden, um die Verteilung von Vigabatrin speziell in okulären Geweben zu charakterisieren.

Ein Zeitplan für diese Studien soll vorgelegt werden, und die Ergebnisse müssen dem CPMP zur Prüfung vorgelegt werden, sobald sie vorliegen, spätestens aber 12 Monate nach Zugang dieses CPMP-Gutachtens. Zwischenberichte über den aktuellen Stand aller präklinischen Studien soll nach jeweils 6 Monaten vorgelegt werden.

Klinische Studien

Studien zur Beurteilung von Häufigkeit, Schweregrad und Progression von Gesichtsfeldausfällen müssen durchgeführt werden. In diesen klinischen Studien sollten Gesichtsfelduntersuchungen unter standardisierten, wiederholbaren und vergleichbaren Bedingungen (kinetische Perimetrie nach Goldmann oder statische Perimetrie nach Humphrey oder Octopus) durchgeführt werden. Wenn möglich, sollte auch eine multifokale Elektroretinographie (nach ISCEV-Standards) durchgeführt werden. Einrichtungen, die beide Tests durchführen können, sind vorzuziehen.

Ausgangsuntersuchungen müssen durchgeführt werden, um Veränderungen des Gesichtsfeldes und des multifokalen ERG während der Behandlung mit Vigabatrin überwachen zu können. Vergleichsstudien mit Patienten, die andere Antiepileptika erhalten, sollten ebenfalls durchgeführt werden. Bei Patienten, die Vigabatrin erhalten, sollten elektrophysiologische Messungen durchgeführt werden, ungeachtet dessen, ob bereits Gesichtsfeldausfälle vorliegen. Bestimmte pathophysiologische Veränderungen im Zusammenhang mit Gesichtsfeldausfällen können nur durch diese Untersuchungen sowie Untersuchungen von Patienten, bei denen Vigabatrin abgesetzt wurde, ermittelt werden.

In allen Studien sollten die Einschlusskriterien mit den geforderten eingeschränkten Anwendungsgebieten übereinstimmen (d.h. nur sekundäre Zusatzbehandlung).

Die Prüfpläne der Studien müssen innerhalb von 3 Monaten nach Zugang des CPMP-Gutachtens zur Prüfung vorgelegt werden, und Zwischenberichte über den aktuellen Stand aller laufenden und zukünftigen klinischen Studien soll alle sechs Monate vorgelegt werden.

Verlaufskontrolle der Patienten

Alle verfügbaren und zu erlangenden Informationen über die Prävalenz und die Merkmale von Gesichtsfeldausfällen bei Kindern, die in den ersten Lebensjahren mit Vigabatrin behandelt wurden (insbesondere Kinder mit Kleinkindkrämpfen), bei Kindern, die im späteren Verlauf ihrer Kindheit behandelt wurden, sowie bei Kindern, die *in utero* exponiert waren, sofern bei ihnen eine zuverlässige Gesichtsfelduntersuchung durchgeführt werden kann, sollten kontinuierlich vorgelegt werden. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll einen Plan vorlegen, aus dem die Strategie zur Erfüllung dieser Verpflichtung klar hervorgeht.

Halbjährliche Berichte mit Daten über die Anwendungsbeobachtung nach der Zulassung sowie Daten über Spontanmeldungen müssen vorgelegt werden.