

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

 **SABRIL®**

vigabatrine

Comprimés, 500 mg
Sachets, 500 mg

Antiépileptique

® Marque déposée de Lundbeck

Fabriqué par :
Lundbeck
Six Parkway North
Deerfield, IL 60015
É.-U.

Date de rédaction :
6 octobre 2009

Date de révision :
9 février 2021

Importé et distribué par :
Lundbeck Canada Inc., Saint-Laurent, QC H4S 0A9

Numéro de contrôle de la présentation : 244467

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	24
SURDOSAGE.....	29
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	30
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	32
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	32
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	32
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	34
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	34
ESSAIS CLINIQUES	34
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	35
TOXICOLOGIE	35
RÉFÉRENCES	40
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	42

SABRIL®

vigabatrine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	comprimé / 500 mg	Hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, povidone, glycolate d'amidon sodique, dioxyde de titane
Orale	sachet / 500 mg	Povidone

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Sabril (vigabatrine) est indiqué pour :

- Le traitement de l'épilepsie seulement chez les patients répondant de façon inadéquate aux autres associations thérapeutiques ou chez qui d'autres combinaisons de traitement n'ont pas été tolérées et chez qui les avantages éventuels conférés par son utilisation sont plus importants que le risque d'anomalies ophtalmologiques (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes et Yeux).

Sabril n'est pas indiqué comme traitement antiépileptique de premier recours.

Si ces critères sont respectés et que le patient et le soignant ont été totalement mis au courant du risque, Sabril peut être envisagé pour la prise en charge d'appoint des épilepsies partielles, avec ou sans généralisation secondaire, qui ne sont pas correctement contrôlées par d'autres combinaisons de traitement antiépileptique.

- La prise en charge des spasmes infantiles (syndrome de West), en monothérapie, bien que les avantages de son utilisation et les risques d'anomalies ophtalmologiques doivent être pris en compte. Même si Sabril peut être efficace au début comme monothérapie, l'expérience clinique indique qu'au moins 50 % des patients peuvent nécessiter l'ajout d'autres antiépileptiques en raison de rechute ou d'apparition d'autres types de crises après une réponse initiale au traitement des spasmes infantiles par Sabril.

Sabril doit être utilisé sous la supervision étroite d'un neurologue et d'un ophtalmologiste.

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées). Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration du médicament aux patients âgés, en particulier chez ceux présentant une diminution connue de la fonction rénale. Les patients âgés devraient faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout événement indésirable, notamment la sédation et la confusion.

Enfants (2 mois à 2 ans) :

Sabril a été étudié chez des patients pédiatriques atteints de spasmes infantiles (âgés de deux mois à deux ans; voir ESSAIS CLINIQUES). Dans les essais cliniques, les événements indésirables reliés aux infections ont été observés avec une plus haute fréquence que lors des études chez des adultes (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Dans une étude épidémiologique rétrospective, des anomalies du signal à l'IRM ont été observées chez certains nourrissons ayant reçu de la vigabatrine. La distribution spécifique des changements des signaux n'a pas été observée chez les enfants plus âgés ni chez les patients adultes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Anomalies associées à l'imagerie par résonance magnétique (IRM)).

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.
- Sabril est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes : PERTE DE VISION

- Un certain nombre d'anomalies ophtalmologiques, dont des anomalies du champ visuel, de rares cas de pâleur bilatérale du disque optique, une atrophie rétinienne périphérique subtile, une atrophie optique et de rares cas de névrite optique ont été signalés chez des patients recevant Sabril (vigabatrine) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Yeux).
- Des anomalies du champ visuel ont été signalées chez environ le tiers des patients recevant Sabril, bien que la prévalence réelle puisse être plus élevée.
- Selon les données disponibles, le schéma habituel est une constriction concentrique du champ visuel des deux yeux, généralement plus marquée au niveau nasal que temporal. On a fréquemment signalé une anomalie nasale annulaire dans le champ visuel central (dans les 30 degrés d'excentricité).
- Afin de détecter les anomalies de champ visuel, des analyses de champ visuel appropriées (périmétrie) à l'aide d'une périmétrie statique normalisée (telle que Humphrey ou Octopus) ou une périmétrie cinétique (telle que Goldmann) doivent être réalisées avant le début du traitement et à des intervalles de trois mois.
- Les données disponibles suggèrent que les anomalies du champ visuel peuvent être permanentes même après l'arrêt du traitement par la vigabatrine. Il est possible que la perte de vision s'aggrave malgré l'arrêt de la thérapie par Sabril.
- Il est probable que les symptômes de perte de vision à cause de Sabril ne soient pas identifiés par les patients ou les soignants avant que la perte de vision ne devienne grave.
- Chez les patients ayant des anomalies de champ visuel préexistantes, soit détectées par périmétrie, soit par symptômes cliniques, l'utilisation de la vigabatrine ne doit être envisagée que si les avantages sont plus importants que les risques.
- Si un patient qui utilise Sabril présente des anomalies de champ visuel, il faut envisager de mettre graduellement fin au traitement par Sabril.
- Sabril ne devrait être utilisé que si les avantages potentiels sont plus importants que les risques de développer une anomalie du champ visuel. Faute d'observer une amélioration cliniquement significative des crises dans les trois mois après l'initiation de la thérapie chez les adultes, et dans les quatre semaines chez les nourrissons, il convient d'interrompre la thérapie avec Sabril.
- Sabril ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec d'autres médicaments rétinotoxiques.

Généralités

Renseignements destinés au patient : Les patients prenant Sabril devraient recevoir les instructions suivantes de la part du médecin :

1. Les patients devraient être avertis que le traitement par Sabril peut endommager la vision. Sabril peut occasionner une perte de vision périphérique (rétrécissement du champ

visuel) pouvant conduire à une atteinte permanente de la vue. Environ le tiers des patients qui prennent Sabril sont touchés.

2. Il est probable que les symptômes de perte de vision à cause de Sabril ne soient pas identifiés par les patients ou les soignants avant que la perte de vision ne devienne grave. Les patients devraient se faire examiner les yeux avant de commencer le traitement avec Sabril et à intervalles réguliers (tous les trois mois environ) par la suite.
3. Il faut expliquer aux patients qu'ils doivent aviser immédiatement leur médecin de tout changement survenant dans leur vision, comme un rétrécissement du champ visuel, une vision brouillée ou tout autre symptôme visuel, ou encore s'ils commencent à trébucher, à se cogner à des objets, ou s'ils sont plus maladroits que d'habitude; s'ils sont surpris par des gens ou des choses qui apparaissent en face d'eux, semblant venir de nulle part.
4. On doit aviser les femmes qui peuvent avoir des enfants d'informer leur médecin si elles sont enceintes ou si elles ont l'intention de devenir enceintes pendant la thérapie par Sabril. Sabril est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui allaitent.
5. Les mères doivent discuter avec leur médecin s'il convient de prendre Sabril ou d'allaiter leur bébé, car elles ne devraient pas faire les deux.
6. On doit aviser les patients de ne pas conduire de voiture et de ne pas faire fonctionner des machines complexes ainsi que de s'abstenir d'accomplir d'autres activités qui demandent un état d'alerte mentale ou une coordination physique jusqu'à ce qu'ils soient familiers avec les effets de Sabril sur leur habileté à effectuer ces activités.

Sevrage des antiépileptiques : Comme pour d'autres antiépileptiques, un arrêt soudain peut conduire à des crises de rebond. Si le traitement par Sabril doit être interrompu chez le patient, on recommande d'effectuer un arrêt progressif en diminuant la dose sur une période de 2 à 4 semaines si possible. Dans les études cliniques contrôlées chez des adultes atteints de crises partielles complexes (CPC) et chez des patients pédiatriques atteints de spasmes infantiles, le traitement par Sabril a été arrêté par la réduction graduelle de la dose quotidienne de 1 g/jour une fois par semaine chez les adultes et de 25 à 50 mg/kg/jour tous les trois ou quatre jours chez les nourrissons.

Somnolence et fatigue : Sabril cause de la somnolence et de la fatigue.

On doit aviser les patients de ne pas conduire de voiture et de ne pas faire fonctionner des machines complexes ainsi que de s'abstenir d'accomplir d'autres activités qui demandent un état d'alerte mentale ou une coordination physique jusqu'à ce qu'ils soient familiers avec les effets de Sabril sur leur habileté à effectuer ces activités.

Les données regroupées de deux essais contrôlés sur Sabril ont démontré que 24 % (54/222) des patients recevant Sabril ont éprouvé de la somnolence, par rapport à 10 % (14/135) des patients recevant un placebo. Dans ces mêmes études, 28 % des patients recevant Sabril ont éprouvé de la fatigue, par rapport à 15 % (20/135) des patients recevant le placebo. Presque 1 % des patients recevant Sabril se sont retirés des essais cliniques à cause de la somnolence, et presque 1 % à cause de la fatigue.

Œdème : Sabril cause des œdèmes. Les données regroupées des essais contrôlés démontrent un risque accru d'œdème périphérique parmi les patients recevant Sabril par rapport aux patients

recevant un placebo (2 % chez les patients recevant Sabril, 1 % chez les patients recevant un placebo) et d'œdème (1 % chez les patients recevant Sabril, 0 % chez les patients recevant un placebo). Dans ces études, un patient recevant Sabril a interrompu le traitement suite à un événement indésirable d'œdème, alors que cela n'est arrivé pour aucun patient recevant un placebo. Il n'y avait pas d'association apparente entre l'œdème et les événements indésirables cardiovasculaires tels que l'hypertension ou l'insuffisance cardiaque congestive.

Dépendance/tolérance

Le potentiel de consommation abusive et de dépendance de Sabril n'a pas été évalué dans les études humaines. Il n'est pas possible de prédire dans quelle mesure une substance active sur le SNC sera mal utilisée, détournée et/ou abusivement consommée après sa mise sur le marché. Par conséquent, les médecins doivent évaluer soigneusement leurs patients en ce qui concerne les antécédents de consommation abusive de médicaments, et suivre de tels patients de près, en cherchant chez eux des signes de mauvaise utilisation ou d'utilisation abusive de Sabril (p. ex., augmentation de la dose, comportement de recherche du médicament). Sabril n'a pas produit d'événements indésirables ou de comportements manifestes associés à une utilisation abusive lors de l'administration à des humains ou des animaux. Suite à l'administration chronique de la vigabatrine aux animaux, il n'y a pas eu de signes de sevrage apparents après l'arrêt du médicament. Cependant, comme pour tous les antiépileptiques, le traitement avec Sabril doit être interrompu graduellement pour réduire au minimum l'accroissement de la fréquence des crises (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sevrage des antiépileptiques).

Système endocrinien/métabolisme

Prise de poids : Sabril cause une prise de poids. Des données regroupées d'essais randomisés et contrôlés indiquent que 17 % (77/443) des patients recevant Sabril, par comparaison à 8 % (22/275) des patients recevant un placebo, ont eu une augmentation de ≥ 7 % de leur poids par rapport à la valeur de référence. Dans ces mêmes essais, le changement de poids moyen chez les patients recevant Sabril était de 3,5 kg comparativement à 1,6 kg chez les patients recevant un placebo.

Dans l'ensemble des essais sur l'épilepsie, 0,6 % (31/4 855) des patients prenant Sabril ont arrêté le traitement à cause d'une prise de poids. Les effets à long terme de la prise de poids associée à Sabril ne sont pas connus. La prise de poids n'était pas associée à la survenue d'œdèmes.

Sang

Anémie : Dans des essais contrôlés chez des adultes en Amérique du Nord, 6 % des patients (16/280) recevant Sabril et 2 % des patients (3/188) recevant le placebo ont subi des événements indésirables d'anémie et/ou rempli les critères de changements hématologiques présentant une importance clinique potentielle, faisant intervenir l'hémoglobine, l'hématocrite et/ou des indices des globules rouges. Dans tous les essais contrôlés aux É.-U., il y a eu des diminutions moyennes d'environ 3 % et 0 % du taux d'hémoglobine chez les patients traités par Sabril et par un placebo respectivement et une diminution moyenne d'environ 1 % de l'hématocrite chez les patients traités par Sabril alors qu'il y avait un gain moyen de 1 % chez les patients traités par un placebo.

Dans des essais contrôlés et ouverts sur l'épilepsie chez des patients adultes et pédiatriques, 3 patients recevant Sabril (0,06 %, soit 3/4 855) ont interrompu le traitement à cause de l'anémie et 2 patients recevant Sabril (0,04 %, soit 2/4 855) ont subi des déclin inexplicables de l'hémoglobine en dessous de 8 g/dl et/ou de l'hématocrite en dessous de 24 %.

Système nerveux

Anomalies associées à l'examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) : Des changements anormaux des images d'IRM, caractérisés par une augmentation des signaux pondérés en T2 et une diffusion restreinte à distribution symétrique faisant intervenir le thalamus, les noyaux gris centraux, le tronc cérébral et le cervelet, ont été observés chez certains nourrissons traités par Sabril. Dans une étude épidémiologique rétrospective chez des nourrissons atteints de spasmes infantiles (N = 205), la prévalence de ces changements était de 22 % chez les patients traités par Sabril contre 4 % chez les patients traités avec d'autres thérapies.

Dans l'étude ci-dessus, dans l'expérience après commercialisation et dans des comptes-rendus publiés, ces changements se sont généralement résolus après l'arrêt du traitement. Chez un faible nombre de patients, la lésion s'est résolue malgré la poursuite de l'utilisation du médicament. Des anomalies motrices ont été signalées chez certains nourrissons. Des troubles du mouvement, y compris la dystonie, la dyskinésie et l'hypertonie, ont été signalés chez des patients traités pour des spasmes infantiles. Le profil risque/avantage de Sabril doit être évalué sur une base individuelle pour chaque patient. Si de nouveaux troubles de la motricité apparaissent pendant le traitement par Sabril, il faut envisager de réduire la dose ou d'arrêter graduellement le traitement (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).

Lors d'un examen à l'insu d'images d'IRM obtenues dans des essais cliniques prospectifs chez des patients atteints de CPC réfractaires âgés de trois ans et plus (N = 656), la distribution spécifique des changements de signaux observés chez les patients atteints de spasmes infantiles n'a pas été observée chez des enfants plus âgés et des patients adultes traités par Sabril pour des crises partielles complexes (CPC) réfractaires. Suite à la mise en marché, on a aussi signalé des changements des images d'IRM chez des patients de six ans et moins traités par Sabril.

Les études sur les effets de Sabril sur l'IRM et les potentiels évoqués (PE) chez des patients adultes atteints d'épilepsie n'ont mis en évidence aucune anomalie clairement définie. Pour des adultes traités par Sabril, une surveillance régulière par IRM n'est pas nécessaire.

Neurotoxicité – Œdème intramyélinique : Un œdème intramyélinique, caractérisé par une spongieuse (vacuolisation et accumulation de liquide) et une séparation des gaines de myéline externes dans le cerveau, a été signalé après autopsie de patients pédiatriques ayant reçu un traitement de vigabatrine et chez des modèles animaux ayant reçu des doses thérapeutiques pour les humains. On recommande l'observation attentive des patients traités avec de la vigabatrine afin de repérer les effets indésirables affectant la fonction neurologique.

Chez le chien, les études montrent que l'œdème intramyélinique est associé à une augmentation des latences des potentiels évoqués somesthésiques et visuels. Les changements observés aux

examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont également associés à l'œdème intramyélinique dans le fornix, le thalamus et l'hypothalamus.

On a observé des signes de neurotoxicité (histopathologie du cerveau et anomalies neurocomportementales) chez des rats exposés à la vigabatrine en phase de gestation tardive et pendant les périodes néonatales et juvéniles de développement ainsi que des changements histopathologiques du cerveau chez des chiens exposés à la vigabatrine pendant les périodes juvéniles de développement. La relation entre ces observations et les anomalies constatées à l'IRM chez les nourrissons traités par la vigabatrine pour des spasmes infantiles demeure inconnue (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Anomalies associées à l'examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM); Femmes qui allaitent et TOXICOLOGIE, Toxicité chronique, Vacuolisation).

Neuropathie périphérique : Chez l'adulte, Sabril cause des symptômes compatibles avec une neuropathie périphérique. Dans un regroupement d'études nord-américaines contrôlées et non contrôlées sur l'épilepsie, 4,2 % (19/457) des patients recevant Sabril ont développé des signes et/ou des symptômes de neuropathie périphérique. Dans le sous-groupe des essais contrôlés par placebo sur l'épilepsie en Amérique du Nord, parmi les patients traités par Sabril, 1,4 % (4/280) ont développé des signes et/ou des symptômes de périphérie neuropathique, alors qu'aucun (0/188) des patients recevant un placebo ne manifestait de tels signes. Les manifestations initiales de neuropathie périphérique dans ces essais comprenaient, dans des combinaisons variables, des symptômes d'engourdissement ou de fourmillement dans les orteils ou les pieds, des signes de vibration réduite et de moindre sensation de position dans la partie distale des membres inférieurs, ou une perte progressive des réflexes, commençant aux chevilles. Les études cliniques dans le programme de développement n'ont pas été conçues en vue d'une investigation systématique de la neuropathie périphérique et n'incluaient pas d'études de conduction nerveuse, de tests quantitatifs sensoriels ou de biopsies de la peau ou des nerfs. On ne dispose pas de données suffisantes pour déterminer si le développement de ces signes et symptômes était lié à la durée du traitement par Sabril, à la dose cumulative, ou si les signes de neuropathie périphérique étaient réversibles à l'arrêt du traitement par Sabril.

Utilisation chez des patients souffrant de crises myocloniques : Tout comme avec les autres antiépileptiques, en prenant Sabril, certains patients peuvent connaître une augmentation de la fréquence des crises, dont l'état de mal épileptique et l'apparition de nouveaux types de crises. Les patients souffrant de crises myocloniques peuvent être particulièrement susceptibles à cet effet. Ces phénomènes peuvent également être la conséquence d'un surdosage, d'une réduction des concentrations plasmatiques de traitement antiépileptique concomitant ou d'un effet paradoxal. Une nouvelle apparition de myoclonie et une exacerbation de la myoclonie existante peuvent survenir dans de rares cas.

Yeux

Des anomalies du champ visuel ont été signalées chez environ le tiers des patients recevant Sabril, bien que la prévalence réelle puisse être plus élevée. Les hommes peuvent être exposés à un risque plus élevé que les femmes. L'apparition de la perte de vision liée à Sabril est imprévisible et peut se produire n'importe quand au cours du traitement, mais survient généralement après des mois ou des années de thérapie par Sabril. Il n'y a pas de dose ou d'exposition dont on sache qu'elles ne présentent pas de risque de perte de vision. Les données provenant de la sélection systématique de participants dans des études cliniques indiquent que le risque de développer des anomalies du champ visuel présente une tendance à la hausse; ce risque atteint un maximum après une dose cumulée de 0,75 kg. La prévalence de ces anomalies atteint un plateau après une dose cumulée de 3 kg. Une dose moyenne de 2 g/jour se traduit par un risque plus élevé pendant la première année de traitement.

Selon les données disponibles, le schéma habituel est une constriction concentrique du champ visuel des deux yeux, généralement plus marquée au niveau nasal que temporal. On a fréquemment signalé une anomalie nasale annulaire dans le champ visuel central (dans les 30 degrés d'excentricité). Dans certains cas, Sabril peut aussi endommager la partie centrale de la rétine et causer une diminution de l'acuité visuelle. L'anomalie du champ visuel pourrait provenir de l'augmentation des niveaux de GABA dans la rétine.

Cet effet indésirable ne peut être détecté avec succès que par une périmétrie systématique, qui n'est généralement possible que chez les patients ayant un âge de développement de plus de neuf ans. Le degré de restriction du champ visuel peut être grave et cela peut avoir des conséquences pratiques pour le patient et engendrer une invalidité. Afin de détecter les anomalies de champ visuel, des analyses de champ visuel appropriées (périmétrie) à l'aide d'une périmétrie statique normalisée (telle que Humphrey ou Octopus) ou une périmétrie cinétique (telle que Goldmann) doivent être réalisées avant le début du traitement et à des intervalles de trois mois. La périmétrie statique est la méthode de choix pour la détection des anomalies du champ visuel associées à la vigabatrine.

Il est probable que les symptômes de perte de vision à cause de Sabril ne soient pas identifiés par les patients ou les soignants avant que la perte de vision ne devienne grave. La plupart des patients souffrant d'anomalies confirmées par périmétrie n'avaient pas précédemment remarqué de symptôme (étaient asymptomatiques), même dans les cas où une anomalie grave était observée dans la périmétrie.

Chez les patients ayant des anomalies de champ visuel préexistantes, soit détectées par périmétrie, soit par symptômes cliniques, l'utilisation de Sabril ne doit être envisagée que si les avantages sont plus importants que les risques. Dans les cas d'autres troubles oculaires, en particulier, mais sans s'y limiter, les pathologies de la rétine et du nerf optique, les cataractes et les glaucomes, le profil risque/avantage doit être pris en compte avant de prescrire Sabril.

Bien que les données suggérant quelque association de Sabril à ces troubles oculaires (à l'exception des anomalies du champ visuel) soient non concluantes, les avantages de l'utilisation

de Sabril et les risques d'anomalies ophtalmologiques doivent être pris en compte (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire).

Il faut expliquer aux patients qu'ils doivent signaler à leurs médecins tout nouveau problème ou symptôme visuel susceptible d'être associé à la constriction du champ visuel. Si des symptômes visuels se présentent, le patient doit être envoyé chez un ophtalmologiste.

Si un patient qui utilise Sabril présente des anomalies de champ visuel, il faut envisager de mettre graduellement fin au traitement par Sabril. Si la décision de continuer le traitement est prise, il faut envisager des évaluations avantage-risque régulières.

Sabril ne devrait être utilisé que si les avantages potentiels sont plus importants que les risques de développer une anomalie du champ visuel. Faute d'observer une amélioration cliniquement significative des crises dans les trois mois après l'initiation de la thérapie chez les adultes, et dans les quatre semaines chez les nourrissons, il convient d'interrompre la thérapie avec Sabril. Si l'on constate des améliorations cliniquement significatives des crises, les avantages et les risques doivent être évalués périodiquement pendant toute la durée de la thérapie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire).

Psychiatrie

Sabril devrait être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents de psychose, dépression ou troubles du comportement. Des événements psychiatriques (agitation, agressivité, dépression, pensées anormales, réactions paranoïaques et événements psychotiques) ont été signalés pendant le traitement par Sabril. Ces événements sont survenus chez des patients avec ou sans antécédents psychiatriques et ont généralement été réversibles lorsque les doses de Sabril étaient réduites ou progressivement arrêtées. Le traitement chez ces patients doit être initié avec précaution à des doses faibles et avec une surveillance fréquente.

De rares cas de symptômes encéphalopathiques comme la sédation, la stupeur et la confusion marquées associés à une faible activité électrique non spécifique sur l'électroencéphalogramme ont été décrits peu après l'initiation du traitement par Sabril. Les facteurs de risque de développement de ces réactions incluent une dose de départ plus élevée que la dose recommandée, une augmentation de la dose plus rapide que ce qui est recommandé et une insuffisance rénale. Ces événements ont été réversibles après réduction de la dose ou arrêt de Sabril (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).

Idées et comportements suicidaires : Des idées et comportements suicidaires ont été signalés chez des patients traités par des agents antiépileptiques pour diverses indications.

Tous les patients traités par des antiépileptiques, quelle que soit l'indication, devraient être surveillés pour des signes d'idées ou de comportements suicidaires, auquel cas un traitement approprié doit être envisagé. Les patients (et leurs soignants) doivent être avisés d'obtenir des conseils médicaux si des signes d'idées ou de comportements suicidaires émergent.

Une méta-analyse de la FDA, réalisée sur des essais randomisés contrôlés, dans lesquels des médicaments antiépileptiques avaient été utilisés pour diverses indications, a révélé un risque légèrement accru d'idées et de comportements suicidaires chez les patients traités par ces médicaments. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu.

Un total de 43 892 patients traités dans les essais cliniques contrôlés était inclus dans cette méta-analyse. Environ 75 % des patients dans ces essais cliniques étaient traités pour d'autres indications que l'épilepsie et, pour la majorité des indications non épileptiques, le traitement (antiépileptique ou placebo) était administré comme monothérapie. Les patients atteints d'épilepsie représentaient environ 25 % du nombre total de patients traités dans les essais cliniques contrôlés par placebo et, chez la majorité des patients épileptiques, le traitement (antiépileptique ou placebo) avait été administré en combinaison avec d'autres agents antiépileptiques (c.-à-d., les patients des deux groupes de traitement étaient traités avec un ou plusieurs médicaments contre l'épilepsie). Par conséquent, la légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires rapportée dans la méta-analyse (0,43 % des patients prenant des antiépileptiques comparativement à 0,24 % des patients prenant un placebo) est basée largement sur des patients qui avaient reçu le traitement en monothérapie (médicament antiépileptique ou placebo) pour des indications non épileptiques. La conception de l'étude ne permet pas d'estimer le risque d'idées et de comportements suicidaires chez les patients épileptiques qui prennent des antiépileptiques, puisque d'une part cette population est minoritaire dans l'étude et que d'autre part la comparaison entre le médicament et le placebo dans cette population est brouillée par la présence d'un autre traitement antiépileptique dans les deux groupes.

Systeme rénal

Sabril doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 50 à 80 ml/min), modérée (clairance de créatinine > 30 à 50 ml/min) et grave (clairance de créatinine > 10 à 30 ml/min), à cause de la clairance diminuée de la vigabatrine. Chez ces patients, Sabril doit être initié à une dose inférieure et il faut les surveiller pour tout effet secondaire lié à la dose, y compris la sédation et la confusion (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale).

Populations particulières

Femmes enceintes : Sabril a présenté une toxicité de développement, notamment des effets tératogènes et neurohistopathologiques, lorsqu'il a été administré à des femelles gravides à des doses pertinentes d'un point de vue clinique. En outre, une neurotoxicité du développement a été observée chez des rates traitées par la vigabatrine pendant une période du développement postnatal correspondant au troisième trimestre de la grossesse chez l'humain. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée auprès de femmes enceintes.

Sabril est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui allaitent. En prenant en compte l'épilepsie et l'utilisation de médicaments antiépileptiques, le taux global de malformation chez

les enfants de femmes épileptiques s'avère être de deux à trois fois plus élevé que dans la population globale (environ 3 à 4 %).

Il n'y a pas d'information sur l'éventuelle survenue de défauts du champ visuel chez des enfants qui ont été exposés à Sabril *in utero*.

Si une patiente devient enceinte, son traitement doit être examiné. Une interruption soudaine d'un traitement antiépileptique efficace peut conduire à une aggravation de l'état de la mère au détriment du fœtus.

Il convient d'inciter les patientes à s'inscrire au North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry si elles deviennent enceintes. Ce registre recueille des informations sur l'innocuité des médicaments antiépileptiques pendant la grossesse. Pour s'inscrire, les patientes peuvent appeler le numéro sans frais 1 888 233-2334. On peut également trouver des informations concernant le registre sur le site Web <http://www.aedpregnancyregistry.org/> (en anglais).

Femmes qui allaitent : La vigabatrine est excrétée à de faibles concentrations dans le lait maternel. Compte tenu du potentiel d'effets indésirables graves provoqués par la vigabatrine chez les nourrissons en allaitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Anomalies associées à l'examen d'imagerie par résonance magnétique [IRM] et Neurotoxicité), une décision doit être prise pour savoir s'il faut arrêter l'allaitement ou arrêter le médicament, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère (voir TOXICOLOGIE, Toxicité chronique).

Enfants (2 mois à 2 ans) : Sabril peut être utilisé comme monothérapie pour la prise en charge des patients pédiatriques atteints de spasmes infantiles (syndrome de West), bien que les avantages de son utilisation et les risques d'anomalies ophtalmologiques doivent être pris en compte (voir ESSAIS CLINIQUES).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité.

On sait que la vigabatrine est largement éliminée par les reins, et le risque de réactions toxiques à ce médicament peut être accru chez des patients dont la fonction rénale est altérée. Comme les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir des reins fonctionnant moins bien, il faut déterminer la posologie avec soin, et il peut être utile de contrôler la fonction rénale.

L'administration orale d'une dose unique de 1,5 g de vigabatrine à des patients âgés (≥ 65 ans) ayant une clairance réduite de la créatinine (< 50 ml/min) a été associée à un état de sédation et de confusion modérées à graves chez 4 patients sur 5, durant jusqu'à 5 jours. La clairance rénale de la vigabatrine était de 36 % plus faible chez les sujets âgés en bonne santé (≥ 65 ans) que chez les jeunes hommes en bonne santé. L'ajustement de la dose ou la fréquence d'administration doivent être envisagés. Il se peut que de tels patients répondent à une dose d'entretien plus faible (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients âgés et patients souffrant d'insuffisance

rénale). Il faut faire preuve de prudence chez les patients âgés. Les patients âgés devraient faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout événement indésirable, notamment la sédation et la confusion.

D'autres expériences cliniques signalées n'ont pas relevé de différences quant aux réponses entre les personnes âgées et les patients plus jeunes.

Surveillance et épreuves de laboratoire

La plupart des patients qui développent des anomalies du champ visuel ne signalent pas de symptômes visuels. Par conséquent, les patients doivent subir des examens ophtalmologiques réguliers (tous les trois mois) pendant toute la durée de la thérapie, à cause de la relation entre le développement d'anomalies du champ visuel et la dose cumulative de Sabril. Un défaut du champ visuel détecté lors des tests ophtalmologiques doit être rapidement confirmé par des tests supplémentaires. S'il est confirmé et que le patient et son médecin décident de poursuivre la thérapie, il est nécessaire de procéder régulièrement à des évaluations avantage-risque.

Surveillance des patients ayant un âge de développement de plus de neuf ans : Des analyses de champ visuel appropriées (périmétrie) doivent être réalisées avant le début du traitement et régulièrement par la suite (environ tous les trois mois).

Si possible, ces examens du champ visuel doivent comprendre des analyses appropriées du champ visuel (périmétrie) en utilisant une périmétrie statique normalisée (Humphrey ou Octopus) ou une périmétrie cinétique (Goldmann). La périmétrie statique est la méthode de choix pour la détection des anomalies du champ visuel associées à la vigabatrine.

Plusieurs paramètres électrorétinographiques semblent être associés aux anomalies du champ visuel liées à la vigabatrine; par conséquent, l'électrorétinographie ne peut être utile que chez les adultes qui sont incapables de coopérer pour recevoir une périmétrie ou chez les enfants âgés de moins de trois ans. Selon les données disponibles, le premier potentiel oscillatoire et les réponses de scintillement à 30 Hz de l'électrorétinogramme semblent être associés à une anomalie du champ visuel liée à la vigabatrine. Ces réponses sont retardées et réduites au-delà des limites normales. De tels changements n'ont pas été vus chez les patients traités par la vigabatrine et qui ne présentent pas d'anomalie de champ visuel.

Surveillance des patients pédiatriques : En raison des difficultés d'évaluation du champ visuel chez les nourrissons et les jeunes patients pédiatriques, Sabril ne doit être utilisé chez ces groupes de patients que si cela est clairement prescrit.

La nécessité d'une utilisation en continu de Sabril doit être revue lors d'évaluations régulières (environ tous les trois mois). Des examens fréquents par un ophtalmologiste, si possible avec une sous-spécialisation en pédiatrie, sont recommandés pour tous les nourrissons et les jeunes enfants recevant Sabril.

La périmétrie est rarement possible chez les enfants de moins de neuf ans d'âge de développement. Actuellement, il n'existe aucune méthode établie pour diagnostiquer ou exclure

les anomalies de champ visuel chez les enfants pour lesquels une périmétrie normalisée ne peut être réalisée. Pour tester la présence de vision périphérique chez des enfants âgés de trois ans et plus, des potentiels évoqués visuels (PEV) peuvent être utilisés. Si la méthode révèle une réponse normale du champ visuel central, mais une réponse périphérique absente, le rapport avantage-risque de Sabril doit être révisé et il faut envisager un arrêt progressif. La présence de vision périphérique n'exclut pas la possibilité de développer une anomalie du champ visuel.

Un examen mydriatique du fond périphérique, mené avec expertise, doit également être réalisé aux mêmes points temporels.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Des données regroupées à partir d'enquêtes de prévalence suggèrent qu'environ le tiers des patients qui reçoivent une thérapie par Sabril développent des défauts du champ visuel.

De rares cas de pâleur bilatérale du disque optique, une atrophie rétinienne périphérique subtile, une atrophie optique et de rares cas de névrite optique ont été signalés chez des patients recevant Sabril (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes, et Yeux).

Dans des études cliniques menées chez 4 079 patients souffrant de crises partielles complexes et traités par Sabril, incluant les 438 patients traités par Sabril dans les études cliniques primaires décrites ci-dessous, les réactions les plus fréquemment observées associées à l'utilisation de Sabril en combinaison avec d'autres antiépileptiques étaient : mal de tête, somnolence, fatigue, étourdissements, convulsions, rhinopharyngite, augmentation du poids, infection des voies respiratoires supérieures, défauts du champ visuel, dépression, tremblements, nystagmus, nausées, diarrhée, déficience de la mémoire, insomnie, irritabilité, coordination anormale, vision brouillée, diplopie, vomissements, pyrexie, éruption cutanée et constipation. Les événements indésirables les plus fréquemment associés à l'arrêt du traitement par Sabril étaient les convulsions et la dépression.

Sabril est généralement bien toléré chez les patients épileptiques. Les événements indésirables sont essentiellement liés au SNC et surviennent probablement comme conséquence secondaire des niveaux accrus de GABA causés par la vigabatrine. L'incidence d'effets indésirables liés au système nerveux central dans des études cliniques contrôlées chez les adultes est généralement plus élevée au début du traitement et décroît au cours du temps. L'effet sédatif de Sabril diminue au cours du traitement. L'innocuité de Sabril a été évaluée chez 438 patients épileptiques traités dans des essais cliniques contrôlés et à double insu. La relation entre les événements indésirables et la thérapie par Sabril n'a pas été clairement établie, parce que ces patients prenaient d'autres antiépileptiques en même temps.

Événements indésirables les plus fréquents (incidence plus élevée qu'avec le placebo) : fatigue, maux de tête, somnolence, étourdissements, dépression, prise de poids, agitation, tremblements, vision anormale, amnésie dont trouble de la mémoire ou oublis.

Des données d'innocuité sont disponibles chez 299 enfants âgés de 2 mois à 16 ans (1 patient était âgé de 18 ans) participant à des essais cliniques sur Sabril. La relation entre les événements indésirables et la thérapie par Sabril n'a pas été clairement établie, car ces patients prenaient d'autres antiépileptiques en même temps.

L'événement indésirable le plus fréquemment observé chez les enfants était « l'hyperactivité » (signalé sous forme d'hyperkinésie 7,7 %, d'agitation 2,3 %, d'excitation 0,3 % ou d'instabilité psychomotrice 0,7 %), qui a été observée chez 11,0 % des enfants, une incidence plus élevée que celle chez les adultes. Des anomalies de champ visuel, la pâleur du disque optique, l'atrophie optique et la névrite optique ont été signalées après la mise sur le marché de Sabril chez des patients pédiatriques recevant ce traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). D'autres événements indésirables fréquemment signalés étaient la somnolence (8,0 %) et la prise de poids (3,0 %).

Effets indésirables d'un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

L'innocuité de Sabril a été évaluée auprès de 438 patients adultes épileptiques, 299 enfants âgés de 2 mois à 16 ans (dont un était âgé de 18 ans), et 261 patients atteints de spasmes infantiles, dans le cadre d'essais cliniques.

Le tableau suivant fournit une liste de tous les événements indésirables survenus en cours de traitement et ayant été signalés avec une incidence ≥ 2 % dans des essais cliniques menés à double insu et contrôlés par placebo sur Sabril comme traitement d'appoint pour le traitement de l'épilepsie chez l'adulte.

Tableau 1. Incidence des événements indésirables dus au traitement (≥ 2 %) chez des patients adultes lors d'essais cliniques d'adjonction, contrôlés par placebo et à double insu

Système de l'organisme Événement indésirable	Placebo*		Sabril*	
	N = 320		N = 438	
	n	%	n	%
Organisme entier				
prise de poids	12	3,8	54	12,3
douleur	21	6,6	33	7,5
asthénie	15	4,7	19	4,3

Tableau 1. Incidence des événements indésirables dus au traitement ($\geq 2\%$) chez des patients adultes lors d'essais cliniques d'adjonction, contrôlés par placebo et à double insu

Système de l'organisme Événement indésirable	Placebo*		Sabril*	
	N = 320		N = 438	
	n	%	n	%
augmentation de l'appétit	6	1,9	15	3,4
fièvre	7	2,2	14	3,2
douleur thoracique	8	2,5	12	2,7
blessure accidentelle	14	4,4	12	2,7
Appareil cardiovasculaire				
œdème, dépendant	2	0,6	13	3,0
Dermatologique				
éruption cutanée	15	4,7	20	4,6
trouble cutané	11	3,4	18	4,1
Gastro-intestinal				
nausées	25	7,8	39	8,9
diarrhée	17	5,3	31	7,1
dyspepsie	22	6,9	27	6,2
douleur abdominale	12	3,8	25	5,7
constipation	10	3,1	24	5,5
vomissements	15	4,7	24	5,5
trouble dentaire	4	1,2	12	2,7
Sang				
purpura	11	3,4	20	4,6
Appareil locomoteur				
arthralgie	13	4,1	32	7,3
mal de dos	13	4,1	23	5,3
arthrose	7	2,2	11	2,5
Système nerveux				
fatigue	44	13,8	118	26,9
maux de tête	79	24,7	113	25,8
somnolence	46	14,4	97	22,1
étourdissements	41	12,8	82	18,7
tremblements	22	6,9	48	11,0
vision anormale	18	5,6	47	10,7
amnésie	12	3,8	45	10,3
nystagmus	15	4,7	42	9,6
diplopie	17	5,3	39	8,9
ataxie	14	4,4	35	8,0
confusion	7	2,2	30	6,8
paresthésie	6	1,9	25	5,7
coordination anormale	7	2,2	22	5,0

Tableau 1. Incidence des événements indésirables dus au traitement ($\geq 2\%$) chez des patients adultes lors d'essais cliniques d'adjonction, contrôlés par placebo et à double insu

Système de l'organisme Événement indésirable	Placebo*		Sabril*	
	N = 320		N = 438	
	n	%	n	%
crises (non spécifiées)	7	2,2	22	5,0
démarche anormale	10	3,1	20	4,6
concentration altérée	3	0,9	16	3,7
troubles du langage	3	0,9	15	3,4
hypoesthésie	7	2,2	13	3,0
vertiges	4	1,2	13	3,0
hyporéflexie	1	0,3	12	2,7
Psychiatrie				
dépression	10	3,1	57	13,0
agitation	24	7,5	48	11,0
insomnie	19	5,9	29	6,6
anxiété	11	3,4	24	5,5
labilité émotionnelle	9	2,8	21	4,8
pensées anormales	1	0,3	15	3,4
réaction agressive	6	1,9	12	2,7
nervosité	7	2,2	12	2,7
trouble de la personnalité	3	0,9	9	2,1
Appareil respiratoire				
irritation de la gorge	19	5,9	29	6,6
congestion	21	6,6	22	5,0
infection des voies respiratoires supérieures	10	3,1	21	4,8
sinusite	6	1,9	10	2,3
toux	14	4,4	9	2,1
Organes sensoriels				
douleur oculaire	1	0,3	11	2,5
otalgie	4	1,2	10	2,3
Appareil génito-urinaire				
dysménorrhée	4	1,2	15	3,4
infection des voies urinaires	0	0	13	3,0
trouble menstruel	5	1,6	10	2,3
Autre				
infection virale	36	11,3	56	12,8

*Ajout au traitement antiépileptique existant du patient.

L'effet sédatif de Sabril diminue au cours du traitement.

D'autres réactions indésirables ayant été signalées moins fréquemment incluent l'hypomanie, les manies, les psychoses et des tentatives de suicide.

De rares cas de sédation, de stupeur et de confusion marquées associés à une faible activité électrique non spécifique à l'électroencéphalogramme ont été décrits peu après l'introduction du traitement par Sabril. Ces réactions ont été réversibles après réduction de la dose ou arrêt de Sabril.

De rares cas d'hypersensibilité (dont un œdème de Quincke et de l'urticaire) ont été signalés.

Tout comme avec les autres antiépileptiques, en prenant Sabril certains patients peuvent connaître une augmentation de la fréquence des crises, dont l'état de mal épileptique. Les patients souffrant de crises myocloniques peuvent être particulièrement susceptibles à cet effet. Une nouvelle apparition de myoclonie et une exacerbation de la myoclonie existante peuvent survenir dans de rares cas (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Utilisation chez des patients souffrant de crises myocloniques).

Les données de laboratoire indiquent que le traitement par Sabril ne conduit pas à une toxicité hépatique ou rénale. Des réductions de la GPT et de la TGO, jugées comme provenant d'inhibition de ces aminotransférases par la vigabatrine, ont été observées (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Effets du médicament sur les essais de laboratoire). Un traitement chronique par Sabril peut être associé à une légère baisse de l'hémoglobine, laquelle atteint rarement un niveau cliniquement significatif.

Innocuité pédiatrique :

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées chez les enfants à une fréquence supérieure à 1 % :

Tableau 2. Événements indésirables signalés chez plus de 1 % des patients pédiatriques

Système de l'organisme/ événement indésirable	Nombre de patients	Incidence (%) n = 299
Nerveux		
somnolence	24	8,0
hyperkinésie	23	7,7
agression	8	2,7
insomnie	8	2,7
agitation	7	2,3
ataxie	7	2,3
labilité émotionnelle	3	1,0
maux de tête	3	1,0
augmentation des crises	3	1,0
Digestif		
vomissements	6	2,0

Tableau 2. Événements indésirables signalés chez plus de 1 % des patients pédiatriques

nausées	3	1,0
augmentation de la salive	3	1,0
Organisme entier		
prise de poids	9	3,0
fatigue	8	2,7
hypotonie	3	1,0

Dans des études contrôlées chez des patients souffrant de spasmes infantiles (N = 261), les événements indésirables les plus fréquents chez les patients traités par Sabril étaient les suivants : infection des voies respiratoires supérieures, otite moyenne, pyrexie, infection virale, irritabilité, somnolence, sédation, vomissements, constipation, pneumonie, diarrhée, insomnie, infection des oreilles, éruption cutanée, congestion nasale, appétit réduit, sinusite, bronchite, léthargie, convulsions, état de mal épileptique, strabisme et conjonctivite.

Effets indésirables courants du médicament déterminés au cours des essais cliniques (≥ 1 %)

Dans les études cliniques sur Sabril, toutes les réactions indésirables ont été consignées par les chercheurs cliniques en utilisant la terminologie de leur propre choix. La liste ci-après n'inclut pas les événements indésirables déjà énumérés ci-dessus. Les fréquences fournies représentent la proportion de patients sur les 4 079 qui ont subi un événement indésirable, si cette proportion est d'au moins 1 patient sur 100 (considérés comme des événements indésirables « fréquents »). Les événements sont classés par catégorie selon la classe de système de l'organisme et énumérés par ordre de fréquence décroissante.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : Vertiges, acouphène

Troubles gastro-intestinaux : Douleur abdominale supérieure, dyspepsie, malaise à l'estomac, douleur abdominale, douleur dentaire, malaise abdominal

Troubles généraux et au point d'administration : Asthénie, trouble de la démarche, œdème périphérique, douleur thoracique

Infections et infestations : Infection des voies urinaires

Blessure, intoxication et complications d'intervention : Contusion, entorse articulaire

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Augmentation de l'appétit

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : Mal de dos, arthralgie, douleurs dans les extrémités, myalgie, douleur à l'épaule, spasmes musculaires

Troubles du système nerveux : Léthargie, défauts d'attention, paresthésie, hypoesthésie, dysarthrie, paralysie de Todd

Troubles psychiatriques : Confusion, anxiété, comportement anormal, trouble du langage, nervosité

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Douleur pharyngolaryngée, toux, congestion des sinus

Effets indésirables du médicament identifiés après la mise en marché

Les réactions indésirables suivantes ont été identifiées depuis l'approbation et l'utilisation de Sabril dans le monde. Toutes les réactions indésirables qui ne sont pas énumérées ci-dessus en tant que réactions indésirables déterminées au cours des essais cliniques, qui ne sont pas relativement courantes dans la population et qui ne sont pas trop vagues pour être utiles, sont énumérées dans la présente section. Ces réactions ont été signalées sur une base volontaire par une population de taille incertaine et, par conséquent, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence ni d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au médicament. Les réactions indésirables sont classées par catégorie selon le système et l'organe.

Anomalies congénitales, familiales et génétiques : Défauts cardiaques congénitaux, anomalies congénitales de l'oreille externe, hémangiome congénital, hydronéphrose congénitale, malformation congénitale des parties génitales chez l'homme, malformation congénitale de la bouche, reflux vésico-urétéral congénital, anomalie dentofaciale, dysmorphie, syndrome fœtal anticonvulsif, hamartomes, dysplasie de la hanche, malformation d'un membre, défaut de croissance d'un membre, oreilles implantées bas, aplasie rénale, rétinite pigmentaire, mamelons supplémentaires, pied bot

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : Surdité

Troubles endocriniens : Puberté retardée

Troubles gastro-intestinaux : Hémorrhagie gastro-intestinale,  sophagite

Troubles généraux et au point d'administration : Retard de développement, œdème facial, hyperthermie maligne, défaillance de plusieurs organes

Troubles hépatobiliaires : Cholestase

Troubles du système nerveux : Dystonie, dyskinésie, encéphalopathie, hypertonie, hypotonie, œdème intramyélinique, spasticité musculaire, myoclonie, névrite optique

Troubles psychiatriques : Psychose aiguë, apathie, délire, hypomanie, agitation néonatale, trouble psychotique

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Œdème laryngé, embolie pulmonaire, insuffisance respiratoire, stridor

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : Œdème de Quincke, érythème maculopapulaire, prurit, syndrome de Stevens-Johnson (SJS), épidermolyse bulleuse toxique (*Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN), alopecie

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Au cours de l'administration simultanée de vigabatrine, on a signalé une baisse des concentrations de phénytoïne dans quelques essais, mais pas dans d'autres. Dans les essais contrôlés où une diminution des concentrations de phénytoïne avait été constatée, les réductions moyennes variaient entre 16 % et 33 %.

Lors d'une administration concomitante avec la vigabatrine, on a observé une réduction de 8 % à 21 % en moyenne des concentrations de phénobarbital (provenant du phénobarbital ou de la primidone) et une réduction de 8 % en moyenne des concentrations plasmatiques de valproate de sodium. Ces réductions n'ont pas semblé pertinentes sur le plan clinique. D'après la pharmacocinétique au sein de la population, la carbamazépine, le clorazépate, la primidone et le valproate de sodium semblent n'avoir aucun effet sur les concentrations plasmatiques de la vigabatrine.

Comme la vigabatrine n'est ni métabolisée, ni liée aux protéines, ni un inducteur puissant des enzymes hépatiques à cytochrome P450 métabolisant les médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont improbables.

Interactions médicament-médicament

Tableau 3. Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre	Référence	Effet	Commentaire clinique
Phénytoïne	EC	↓ moyenne des concentrations plasmatiques de phénytoïne totale (de 16 % à 33 %).	Cette baisse est probablement liée à l'induction des enzymes à CYP450 2C chez certains patients. Bien que des ajustements posologiques de la phénytoïne ne soient pas systématiquement nécessaires, l'ajustement posologique de la phénytoïne doit être envisagé si les

			circonstances cliniques le justifient
Autres antiépileptiques	EC	<p>↓ de la concentration de phénobarbital (à partir du phénobarbital ou de la primidone) de 8 % à 21 % en moyenne</p> <p>↓ de la concentration plasmatique de valproate de sodium de 8 % en moyenne</p> <p>La carbamazépine, le clorzébate, la primidone et le valproate de sodium n'ont aucun effet sur les concentrations plasmatiques de la vigabatrine.</p>	<p>Non pertinent d'un point de vue clinique</p> <p>Non pertinent d'un point de vue clinique</p> <p>Selon la pharmacocinétique de la population</p>
Clonazépan	EC	<p>Le clonazépan administré à raison de 0,5 mg n'a présenté aucun effet pharmacocinétique sur la vigabatrine (1,5 g deux fois par jour).</p> <p>Sabril augmente la C_{max} moyenne du clonazépan de 29 % et diminue la T_{max} moyenne de 44 %.</p>	Ces médicaments n'ont pas d'effet l'un sur l'autre.
Alcool	EC	La co-administration d'éthanol (0,6 g/kg) et de vigabatrine (1,5 g deux fois par jour) indique que ces deux substances n'ont aucun effet l'une sur l'autre d'un point de vue pharmacocinétique.	Ces médicaments n'ont pas d'effet l'un sur l'autre.
Contraceptifs oraux	EC	<p>Dans une étude à double insu et contrôlée par placebo avec un contraceptif oral d'association contenant 30 µg d'éthinylestradiol et 150 µg de lévonorgestrel, la vigabatrine (3 g/jour) n'a pas perturbé de façon significative le métabolisme médié par l'isoenzyme du cytochrome P450 (CYP3A) du contraceptif testé.</p> <p>De plus, aucune différence significative des paramètres</p>	Il est peu probable que la vigabatrine ait un effet sur l'efficacité des contraceptifs oraux stéroïdiens.

		pharmacocinétiques (demi-vie d'élimination, SSC, C _{max} , clairance orale apparente, atteinte des concentrations maximales et volume apparent de distribution) de la vigabatrine n'a été observée après un traitement avec de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel.	
--	--	--	--

Légende : É = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

Interactions médicament-aliment

La prise d'aliments n'a pas eu d'effet important sur l'absorption de la vigabatrine (diminution de 33 % de la C_{max} et diminution de 8 % de la SSC). La vigabatrine peut donc être administrée sans égard à la prise de nourriture.

Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les herbes médicinales n'ont pas été déterminées.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Il est possible d'obtenir des résultats non fiables aux essais de laboratoire des enzymes hépatiques.

La vigabatrine entraîne une baisse de l'activité plasmatique du glutamate pyruvate transaminase (GPT) et de la transaminase glutamique-oxalo-acétique (TGO) chez une proportion pouvant atteindre 90 % des patients. On a signalé que l'importance de la suppression de la GPT pouvait varier de 30 % à 100 %, alors que l'importance de la suppression de la TGO variait de 0 à 60 %. Chez certains patients, ces enzymes atteignent des concentrations inférieures au seuil de détection. En raison de cette suppression de l'activité de la GPT et de la TGO, il peut être recommandé de ne pas utiliser ces marqueurs, surtout la GPT, pour détecter des lésions hépatiques précoces. L'effet semble correspondre à une interférence chimique avec l'essai et non à un effet direct sur le foie. Par conséquent, ces essais hépatiques peuvent être quantitativement non fiables chez les patients prenant de la vigabatrine. La vigabatrine n'a pas d'effet sur l'activité de la gammaglutamyl transpeptidase (GGT).

La vigabatrine peut augmenter la quantité d'acides aminés dans l'urine, ce qui peut entraîner un faux positif pour certains troubles métaboliques génétiques rares (p. ex., l'acidurie alpha aminoadipique).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Tous les patients doivent subir une consultation ophtalmologique avec examen du champ visuel avant l'initiation du traitement par Sabril, et tous les trois mois par la suite (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Yeux et Surveillance et épreuves de laboratoire).
- Il est inutile de surveiller les concentrations plasmatiques de Sabril pour optimiser le traitement (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Excrétion).
- Si le contrôle de l'épilepsie n'est pas significativement amélioré d'un point de vue clinique après un bon ajustement posologique et une période d'entretien, Sabril doit être progressivement arrêté sous surveillance médicale étroite (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Yeux et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Sevrage).
- Il faut éviter d'interrompre de façon soudaine la prise du médicament, puisque certaines observations portent à croire qu'une telle interruption provoquerait des crises de sevrage chez certains patients. S'il faut interrompre le traitement par Sabril, il est recommandé que cela se fasse progressivement en réduisant la dose au cours d'une période de 2 à 4 semaines, si possible (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sevrage des antiépileptiques).
- En cas d'apparition de nouveaux troubles de la motricité pendant le traitement avec Sabril, il faut envisager de réduire la dose ou d'arrêter progressivement le traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Anomalies associées à l'examen d'imagerie par résonance magnétique [IRM]).
- Le traitement des patients en psychiatrie doit être mis en route avec précaution, à faible dose et sous surveillance à intervalles fréquents (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrie).
- Parmi les facteurs de risque associés à l'apparition de symptômes d'encéphalopathie figurent une dose de départ plus élevée que la dose de départ recommandée, une augmentation de la dose plus rapide et par paliers plus importants que ceux recommandés et l'insuffisance rénale. Ces manifestations sont réversibles après réduction de la dose ou arrêt du traitement avec Sabril (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrie).
- Les patients âgés et les patients atteints d'insuffisance rénale ont besoin d'un ajustement posologique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients âgés et patients souffrant d'insuffisance rénale).
- Il faut envisager un ajustement posologique de la phénytoïne ou de tout autre antiépileptique concomitant si cela est cliniquement indiqué (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu et Interactions médicament-médicament).
- Le schéma posologique de Sabril dépend de l'indication, du groupe d'âge, du poids et de la forme posologique (comprimés ou poudre pour solution orale) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique).
- La dose contenue dans un comprimé et celle contenue dans un sachet de poudre pour solution orale de Sabril sont équivalentes. La poudre pour solution orale doit être utilisée pour le traitement des spasmes infantiles; les comprimés ne doivent pas être utilisés pour le traitement des spasmes infantiles en raison de la difficulté à administrer des comprimés aux nourrissons et aux jeunes enfants (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Distribution).
- Sabril en poudre pour solution orale doit être mélangé à de l'eau, à du jus de fruits, à du lait ou à une préparation pour nourrissons avant l'administration (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Reconstitution).

- Si on utilise Sabril en poudre pour solution orale, le médecin doit discuter des instructions pour le mélange et l'administration de Sabril avec le patient ou le personnel soignant (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Reconstitution).

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes : Sabril en comprimés de 500 mg doit être pris par voie orale une ou deux fois par jour, avec ou sans nourriture. Sabril doit être ajouté au traitement antiépileptique actuel du patient. La dose de démarrage recommandée est de 1 g/jour, mais les patients présentant des manifestations de crises graves peuvent devoir recevoir une dose de démarrage allant jusqu'à 2 g/jour. La dose quotidienne peut être augmentée ou réduite par intervalles de 0,5 g selon la réponse clinique et la tolérabilité. La plage de dose optimale se situe entre 2 et 3 g/jour. Augmenter la dose au-delà de 3 g/jour n'entraîne généralement pas une meilleure efficacité et peut augmenter l'occurrence de réactions indésirables. La dose la plus élevée recommandée est de 3 g/jour.

Enfants (2 à 16 ans) : La dose de démarrage recommandée chez les enfants (2 à 16 ans) est de 40 mg/kg/jour. La dose maximale recommandée dans chacune des catégories ne doit pas être dépassée. Pour les doses d'entretien, les doses recommandées sont indiquées dans le tableau suivant :

Tableau 4. Dose d'entretien chez les enfants

Poids corporel	Dose quotidienne
De 10 à 15 kg	De 0,5 à 1 g/jour
De 16 à 30 kg	De 1 à 1,5 g/jour
De 31 à 50 kg	De 1,5 à 3 g/jour
> 50 kg	De 2 à 3 g/jour

Nourrissons (traitement des spasmes infantiles) : La dose recommandée pour la prise en charge des spasmes infantiles (syndrome de West) se situe entre 50 et 100 mg/kg/jour, selon la gravité des spasmes. Cette dose peut être ajustée sur une période d'une semaine si nécessaire. Des doses allant jusqu'à 150 mg/kg/jour ont été bien tolérées.

Sabril doit être administré par voie orale en deux doses fractionnées (deux fois par jour), avec ou sans nourriture. La posologie initiale est de 50 mg/kg/jour (1 ml/kg/jour), administrée en deux fois, et peut être ajustée par augmentations de 25 à 50 mg/kg tous les trois jours jusqu'à un maximum de 150 mg/kg/jour (instructions pour la reconstitution ci-dessous).

Le tableau 5 présente le volume qui doit être administré en tant que dose individuelle aux nourrissons selon leur poids :

Tableau 5. Tableau de la posologie chez les nourrissons

Poids (kg)	Dose de démarrage de 50 mg/kg/jour	Dose maximale de 150 mg/kg/jour
3	1,5 ml deux fois par jour	4,5 ml deux fois par jour
4	2 ml deux fois par jour	6 ml deux fois par jour
5	2,5 ml deux fois par jour	7,5 ml deux fois par jour
6	3 ml deux fois par jour	9 ml deux fois par jour
7	3,5 ml deux fois par jour	10,5 ml deux fois par jour
8	4 ml deux fois par jour	12 ml deux fois par jour
9	4,5 ml deux fois par jour	13,5 ml deux fois par jour
10	5 ml deux fois par jour	15 ml deux fois par jour
11	5,5 ml deux fois par jour	16,5 ml deux fois par jour
12	6 ml deux fois par jour	18 ml deux fois par jour
13	6,5 ml deux fois par jour	19,5 ml deux fois par jour
14	7 ml deux fois par jour	21 ml deux fois par jour
15	7,5 ml deux fois par jour	22,5 ml deux fois par jour
16	8 ml deux fois par jour	24 ml deux fois par jour

Patients âgés et patients souffrant d'insuffisance rénale : La vigabatrine est éliminée presque exclusivement par les reins et, par conséquent, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration du médicament aux personnes âgées, plus particulièrement aux patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min. Il est recommandé que ces patients commencent par une dose plus faible de Sabril et soient observés de près pour déceler tout événement indésirable, comme la sédation et la confusion (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système rénal; Personnes âgées et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale).

Les ajustements posologiques suivants sont pertinents dans le contexte de la possibilité d'une administration de Sabril à des patients pédiatriques de 2 ans et plus et à des adultes atteints d'insuffisance rénale :

Pour les patients souffrant d'insuffisance rénale légère (CLcr > 50 à 80 ml/min), la dose devrait être diminuée de 25 %; pour les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée (CLcr > 30 à 50 ml/min), la dose devrait être diminuée de 50 %; et pour les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (CLcr > 10 à 30 ml/min), la dose doit être diminuée de 75 %.

Il est possible d'estimer la CLcr en ml/min à partir de la créatinine sérique (mg/dl) au moyen des équations suivantes :

- Patients de 2 à moins de 12 ans :
$$CLcr \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = (K \times T)/CrS$$

Taille (T) en cm; créatinine sérique (CrS) en mg/dl

K (constante de proportionnalité) : Jeune fille (< 12 ans) : K = 0,55; Jeune garçon

(< 12 ans) : K = 0,70

- Patients pédiatriques de 12 ans et plus et adultes :

$$\text{CLcr (ml/min)} = [140 - \text{âge (ans)}] \times \text{poids (kg)} / [72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}] \text{ (x 0,85 pour les femmes)}$$

- Nourrissons : Les renseignements relatifs à l'ajustement posologique chez les nourrissons souffrant d'insuffisance rénale ne sont pas disponibles.

L'effet de la dialyse sur la clairance de la vigabatrine n'a pas été étudié de façon adéquate.

Sevrage

Si le traitement par Sabril doit être interrompu chez le patient, on recommande d'effectuer un arrêt progressif en diminuant la dose sur une période de 2 à 4 semaines si possible. Dans les études cliniques contrôlées portant sur des sujets adultes atteints de CPC et sur des sujets pédiatriques atteints de spasmes infantiles, le traitement par Sabril a été arrêté par réduction progressive de la dose quotidienne de 1 g/jour une fois par semaine chez les adultes et de 25 à 50 mg/kg/jour tous les 3 à 4 jours chez les nourrissons.

Dose oubliée

Si l'on oublie de prendre une dose de Sabril, celle-ci doit être prise dès que possible. Cependant, s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, les patients doivent alors prendre la prochaine dose et ignorer la dose oubliée, puis continuer la prise du médicament comme d'habitude.

Administration

Comprimés : Sabril en comprimés de 500 mg doit être pris par voie orale une ou deux fois par jour, avec ou sans nourriture.

Solution orale : La dose quotidienne totale doit être divisée et administrée en deux prises quotidiennes et peut être prise avec ou sans nourriture.

Sabril en poudre pour solution orale doit être mélangé avec de l'eau, du jus de fruit, du lait ou une préparation pour nourrissons avant d'être administré.

Le médecin doit passer en revue les instructions relatives au mélange et à l'administration de Sabril avec le patient ou le soignant ainsi qu'en discuter avec eux. Le médecin doit confirmer que le patient ou le soignant comprend comment reconstituer Sabril en poudre et administrer la dose quotidienne correcte.

Reconstituer selon les instructions ci-dessous. La concentration de la solution finale est de 50 mg/ml.

Administrer la solution reconstituée au moyen de la seringue orale fournie avec le médicament. Éliminer la solution si elle n'est pas claire (exempte de particules) et incolore. Chaque dose individuelle doit être utilisée immédiatement après la préparation. Éliminer toute partie non utilisée après l'administration de la dose correcte.

Reconstitution

Solution orale : Vider dans un verre vide tout le contenu du nombre approprié de sachets (500 mg/sachet) de poudre et dissoudre dans 10 ml de liquide (eau, jus de fruits, lait ou préparation pour nourrissons) froid ou à température ambiante *par sachet*, en utilisant la seringue pour administration orale de 10 ml fournie avec le médicament. La concentration de la solution finale est de 50 mg/ml. Le tableau 6 ci-dessous décrit le nombre de sachets et de ml de liquide à employer pour obtenir la dose individuelle souhaitée.

Tableau 6. Nombre de sachets et de millilitres de liquide à utiliser pour chaque dose individuelle

Chaque dose individuelle (préparée et administrée 2 fois par jour)	Nombre de sachets	Nombre de ml de liquide à ajouter
0 à 500 mg	1 sachet	10 ml
501 à 1000 mg	2 sachets	20 ml
1001 à 1500 mg	3 sachets	30 ml

Chaque dose individuelle doit être préparée immédiatement avant l'emploi et administrée froide ou à la température de la pièce. Éliminer toute portion non utilisée de la solution après l'administration.

Les instructions à l'intention du patient concernant l'utilisation de Sabril se trouvent dans la section RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.

SURDOSAGE

Des cas confirmés et/ou soupçonnés de surdosage par Sabril ont été signalés pendant les essais cliniques et la période de surveillance post-commercialisation. Aucun des surdosages par Sabril signalés n'a entraîné la mort. Lors de leur signalement, les doses de Sabril prises variaient de 3 g à 90 g, mais la plupart se situaient entre 7,5 g et 30 g. Près de la moitié des cas concernaient des ingestions médicamenteuses multiples avec notamment de la carbamazépine, des barbituriques, des benzodiazépines, de la lamotrigine, de l'acide valproïque, de l'acétaminophène et/ou de la chlorphéniramine.

Le coma, la perte de conscience et/ou la somnolence ont été décrits dans la majorité des surdosages par Sabril. D'autres symptômes moins fréquemment signalés incluaient des vertiges, des maux de tête, des psychoses, de la dépression respiratoire ou apnée, de la bradycardie, de l'hypotension, de l'agitation, de l'irritabilité, de la confusion, un comportement anormal, des

troubles du langage, une augmentation de l'activité des crises et un état de mal épileptique. Ces symptômes ont disparu avec des soins de soutien.

Il n'existe pas d'antidote spécifique au surdosage par la vigabatrine. Les mesures de soutien habituelles pour éliminer le médicament non absorbé doivent être employées, notamment l'élimination par vomissement ou lavage d'estomac. Des mesures de soutien doivent être administrées, y compris une surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient.

Le charbon activé ne s'est pas révélé significativement efficace dans l'adsorption de la vigabatrine dans le cadre d'une étude *in vitro*. L'efficacité de l'hémodialyse dans le traitement du surdosage par la vigabatrine est inconnue. Dans des cas isolés de patients souffrant d'insuffisance rénale recevant des doses thérapeutiques de vigabatrine, l'hémodialyse a permis de réduire les concentrations plasmatiques de la vigabatrine de 40 à 60 %.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le mécanisme précis par lequel la vigabatrine exerce un effet antiépileptique est inconnu, mais on pense qu'il résulte de sa puissante inhibition sélective et irréversible de l'acide gamma-aminobutyrique transaminase (GABA-T), enzyme responsable du catabolisme de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), un neurotransmetteur inhibiteur, dans le cerveau. Cette action entraîne une augmentation des concentrations du GABA dans le système nerveux central. Aucune corrélation directe entre sa concentration plasmatique et son efficacité n'a pu être démontrée.

La durée de l'effet de la vigabatrine devrait dépendre de la vitesse de resynthèse du GABA-T plutôt que de la vitesse d'élimination du médicament de la circulation générale.

Pharmacodynamique

Concentration associée aux effets thérapeutiques et/ou toxiques : Le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) était d'environ 1 heure et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) variait de 28,8 à 46,3 µg/ml pour une dose unique de 1 g. Lors de l'administration de doses multiples de 2 g deux fois par jour, la C_{max} et la T_{max} à l'état d'équilibre étaient de 74,8 µg/ml et de 1 heure, respectivement. Il y a eu peu d'accumulation avec l'administration de doses multiples. L'administration orale de vigabatrine a entraîné une augmentation linéaire de la concentration de vigabatrine dans le LCR sous-occipital à des doses de 1,5 g à 4,5 g.

Pharmacocinétique

Absorption : La vigabatrine est rapidement absorbée après l'administration orale et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans les deux heures. L'administration de vigabatrine avec de la nourriture réduit légèrement le taux, mais non l'étendue de l'absorption. Lorsqu'on a administré de la vigabatrine à des volontaires en bonne santé à jeun ou ayant pris un repas dans une étude sur les effets des aliments, la C_{\max} a diminué de 33 %, alors que la SSC est demeurée inchangée chez les volontaires ayant pris un repas.

Distribution : La vigabatrine ne se lie pas aux protéines plasmatiques. La vigabatrine est largement distribuée dans l'organisme; le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre est de 1,1 l/kg (CV = 20 %). Les concentrations de vigabatrine dans le liquide céphalorachidien (LCR) représentent environ 10 % des concentrations sanguines correspondantes. Une bioéquivalence a été établie entre la solution orale et les préparations sous forme de comprimés. La vigabatrine a présenté une pharmacocinétique linéaire après l'administration de doses uniques variant de 0,5 g à 4 g et après l'administration de doses répétées de 0,5 g et 2 g, administrées deux fois par jour.

Métabolisme : La vigabatrine n'est pas métabolisée de manière significative; elle est principalement éliminée par les reins.

Excrétion : La demi-vie de la vigabatrine est d'environ 7,5 heures; toutefois, il n'existe pas de corrélation entre les concentrations sériques et l'effet clinique. La vigabatrine est donc principalement éliminée intacte chez l'humain. Après l'administration de ^{14}C -vigabatrine à des volontaires de sexe masculin en bonne santé, environ 95 % de la radioactivité totale, provenant à environ 80 % du médicament mère, s'est retrouvée dans l'urine sur une période de 72 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : L'administration de doses simples et multiples de 50 mg/kg de vigabatrine chez les nourrissons et les enfants a présenté une faible différence de pharmacocinétique des énantiomères R(-) et S(+) de la vigabatrine entre les nourrissons (de 5 mois à 2 ans) et les enfants (de 4 à 14 ans). Les valeurs de SSC pour l'isomère S(+) actif chez les nourrissons et les enfants dans le cadre de cette étude étaient de 90,0 h•µg/ml et de 117,0 h•µg/ml, respectivement; les valeurs de demi-vie étaient de 5,65 heures et de 5,47 heures, respectivement. La population pédiatrique présente une demi-vie d'élimination plus courte et un volume de distribution apparent plus élevé que ceux observés chez les adultes.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : La clairance rénale de la vigabatrine chez des patients âgés en bonne santé (≥ 65 ans) était 36 % inférieure à celle observée chez les jeunes patients en bonne santé. Ce résultat est confirmé par l'analyse pharmacocinétique de la population des données des patients d'un essai clinique contrôlé aux É-U. L'administration orale d'une dose unique de 1,5 g de vigabatrine à des patients âgés (≥ 65 ans) ayant une clairance réduite de la créatinine (50 ml/min) a été associée à un état de sédation et de confusion modérées à graves chez 4 patients sur 5, durant jusqu'à 5 jours (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients âgés et patients souffrant d'insuffisance rénale).

Sexe : Aucune différence associée au sexe n'a été observée relativement aux paramètres pharmacocinétiques de la vigabatrine chez les patients.

Race : Une étude croisée avec comparaison de 23 patients blancs et de 7 patients japonais qui ont reçu 1 g, 2 g et 4 g de vigabatrine a montré que la SSC, la C_{max} et la demi-vie étaient similaires dans les deux populations, mais que la clairance rénale moyenne des patients blancs était 25 % plus élevée que celle des patients japonais.

Insuffisance hépatique : La vigabatrine n'est pas métabolisée de façon significative. La pharmacocinétique de la vigabatrine chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique n'a pas été étudiée.

Insuffisance rénale : La vigabatrine est éliminée par les reins; il faut donc faire preuve de prudence lors du traitement de patients dont la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 50 ml/min.

Les valeurs moyennes de SSC étaient 30 % plus élevées et les valeurs de demi-vie terminale 55 % plus élevées (8,1 h comparativement à 12,5 h) chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ($CL_{cr} > 50$ à 80 ml/min) par rapport aux sujets normaux.

Les valeurs moyennes de SSC et la demi-vie terminale étaient deux fois plus élevées chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale modérée ($CL_{cr} > 30$ à 50 ml/min) par rapport aux sujets normaux.

Les valeurs moyennes de SSC étaient 4,5 fois plus élevées et la demi-vie terminale 3,5 fois plus élevée chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale grave ($CL_{cr} > 10$ à 30 ml/min) par rapport aux sujets normaux.

Il est recommandé de procéder à un ajustement posologique, notamment de commencer le traitement à une dose plus faible, chez les patients adultes atteints d'un degré quelconque d'insuffisance rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients âgés et patients souffrant d'insuffisance rénale).

Les renseignements relatifs à l'ajustement posologique chez les nourrissons souffrant d'insuffisance rénale ne sont pas disponibles.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante contrôlée de 15 à 30 °C. Conserver à l'abri de l'humidité.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour utilisation orale.

Offert sous le nom de marque SABRIL :

Comprimés : Chaque comprimé de 500 mg de Sabril est recouvert d'une pellicule blanche à blanc cassé, de forme ovale et biconvexe, et porte la mention « SABRIL » sur un côté. Sabril est offert en bandes alvéolées thermoformées de 10 comprimés dans des cartons contenant 10 bandes (100 comprimés) et dans des flacons en PEHD contenant 100 comprimés.

Ingrédients non médicinaux : Hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, povidone, glycolate d'amidon sodique, dioxyde de titane.

Sachets : Sachets contenant 500 mg de vigabatrine sous forme de poudre granulée de couleur blanche à blanc cassé. Les sachets sont offerts en carton de 50.

Ingrédients non médicinaux : povidone.

Les comprimés et les sachets ne contiennent pas de lactose.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

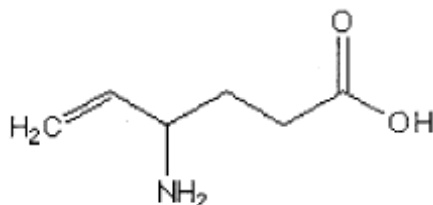
Substance pharmaceutique

Nom propre : vigabatrine

Nom chimique : acide (±) 4-amino-5 héténoïque

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_6H_{11}NO_2$ et 129,16, respectivement

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre de couleur blanche à blanc cassé fondante avec décomposition dans une plage de 171 à 176 °C. Le pH d'une solution aqueuse à 1 % est de 6,9. La valeur pK est de 4 et la valeur pK₂ est de 9,7 à température ambiante (25 °C). La vigabatrine est très soluble dans l'eau, faiblement soluble dans le méthanol, très légèrement soluble dans l'éthanol et le chloroforme et insoluble dans l'hexane et le toluène.

ESSAIS CLINIQUES

Lors d'essais cliniques, dont des études contrôlées par placebo à double insu menées auprès de 354 patients souffrant de crises partielles complexes résistant aux médicaments, Sabril (vigabatrine) a réduit la fréquence des crises de 50 % ou plus chez environ la moitié des patients étudiés. L'efficacité de Sabril chez les enfants souffrant de crises partielles réfractaires était semblable à celle observée chez les patients adultes.

Une étude multicentrique contrôlée par placebo, à double insu et avec groupes parallèles a été réalisée afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de Sabril par rapport au placebo comme monothérapie de premier recours pour le traitement des spasmes infantiles nouvellement diagnostiqués. L'étude a comporté une période initiale de deux à trois jours, une phase de traitement à double insu de cinq jours et un suivi ouvert de six mois. L'arrêt total des spasmes le dernier jour du traitement à double insu a été observé chez 45 % des patients recevant Sabril (N = 20) et chez 15 % des patients recevant le placebo (N = 20). Selon l'impression clinique

globale d'amélioration, 80 % des patients recevant Sabril et 15 % des patients recevant le placebo étaient considérés comme présentant une amélioration modérée ou marquée. Ces différences entre les groupes de traitement étaient statistiquement significatives. Dans le cadre de la prolongation ouverte de 6 mois de cette étude, 51 % des patients (N = 35) ont pu continuer de recevoir Sabril en monothérapie, alors que 49 % des patients ont dû recevoir des médicaments antiépileptiques supplémentaires.

Lors d'une analyse rétrospective réalisée auprès de 192 nourrissons ayant reçu un diagnostic de spasmes infantiles et ayant été traités par Sabril comme monothérapie de premier recours (état d'équilibre moyen de la dose de 99 mg/kg/jour), 162 patients (84 %) ont connu une baisse initiale de la fréquence des spasmes d'au moins 50 %, et 131 patients (68 %) ont présenté une résolution totale des spasmes. Les facteurs démographiques qui permettraient de prédire une réponse positive à Sabril comprenaient une étiologie de sclérose tubéreuse et un âge d'apparition de la maladie de moins de 3 mois. Selon les données de suivi à long terme (moyenne de 9,2 mois) de cette étude rétrospective, 42 % des 192 patients ont pu continuer de recevoir avec succès Sabril en monothérapie, alors que le reste ont dû recevoir des médicaments antiépileptiques supplémentaires. Sur les 131 patients jugés comme présentant une réponse complète, 85 (65 %) n'ont subi ni rechute des spasmes infantiles, ni apparition d'autres types de crises pendant le suivi à long terme.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique

Effets à l'électrocardiogramme : La vigabatrine, administrée dans le cadre d'une étude à dose unique allant jusqu'à 6 g, n'a présenté aucun signe de potentiel d'allongement de l'intervalle QT/QTc. Lors d'une étude croisée contrôlée par placebo et à répartition aléatoire, 58 sujets en bonne santé ont reçu une dose orale unique de vigabatrine (3 g et 6 g) et de placebo. Les concentrations maximales obtenues lors de l'administration de 6 g de vigabatrine ont été environ 2 fois plus élevées que celles obtenues après l'administration d'une dose orale unique de 3 g.

Pharmacocinétique

La vigabatrine a présenté une pharmacocinétique linéaire après l'administration de doses uniques variant de 0,5 g à 4 g et après l'administration de doses répétées de 0,5 g à 2 g, deux fois par jour.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de la vigabatrine a fait l'objet d'études chez le rat et la souris. Les valeurs de LD₅₀ sont les suivantes :

Espèce	Voie d'administration	LD ₅₀ (mg/kg)
souris	Orale	2 830
	i.p.	1 098
rat	Orale	3 100
	i.p.	1 473

Toxicité chronique

Vacuolisation : Lors d'études sur l'innocuité menées chez le rat, la souris et le chien, des doses de 30 à 50 mg/kg/jour et plus ont provoqué une vacuolisation dépendante de la dose et du temps dans certaines régions de matière blanche du cerveau (le cervelet, la formation réticulaire et le thalamus chez les rongeurs ainsi que les colonnes du fornix et les systèmes optiques chez le chien ont été les plus touchés). La vacuolisation a été provoquée par la séparation de la gaine lamellaire externe des fibres myélinisées, un changement caractéristique d'un œdème intramyélinique non inflammatoire (IME). La lésion a été observée chez les animaux à des doses comprises dans la plage thérapeutique chez l'humain. Une dose sans effet n'a pas été établie chez les rongeurs et le chien. Chez le rat et le chien (la souris n'a pas été testée), l'œdème intramyélinique était réversible après l'arrêt de l'administration de la vigabatrine; toutefois, chez le rat, des changements résiduels, comme le gonflement des axones et la minéralisation des peroxysomes, ont été observés. Chez les animaux adultes, la vacuolisation était associée à des altérations à l'examen d'IRM et à des changements aux potentiels évoqués visuels et somesthésiques.

Chez le chien, les études montrent que l'œdème intramyélinique est associé à une augmentation des latences des potentiels évoqués somesthésiques et visuels. Les changements observés aux examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont également associés à l'œdème intramyélinique dans le fornix, le thalamus et l'hypothalamus.

Dans des études reproductives chez les animaux, on n'a pas effectué d'examen de neurohistopathologie sur les fœtus; par conséquent, on ne sait pas si la vacuolisation est survenue *in utero*. La possibilité que la vacuolisation ou qu'une autre neurotoxicité puisse survenir chez les fœtus humains ne peut être éliminée. La pertinence de ces données pour les humains est inconnue.

L'administration de vigabatrine à des rats pendant les périodes de développement néonatal et juvénile a provoqué des changements vacuolaires dans la matière grise (zones comprenant le thalamus, le mésencéphale, les noyaux gris centraux du cervelet, le locus niger, l'hippocampe et le cerveau antérieur), changements qui sont considérés comme distincts des œdèmes intramyéliniques observés chez les animaux adultes traités par la vigabatrine. On a aussi observé une réduction de la myélinisation et des signes de dommages aux oligodendrocytes dans le cerveau des rats traités par la vigabatrine. Une augmentation de l'apoptose a été observée dans certaines régions du cerveau suite à une exposition à la vigabatrine pendant la période postnatale précoce. À la suite d'un traitement par la vigabatrine, on a également observé chez les jeunes rats une dysplasie rétinienne à long terme et des anomalies neurocomportementales (convulsions,

déficience neuromotrice, déficits d'apprentissage). Ces effets sont survenus aux doses associées à des concentrations plasmatiques de vigabatrine beaucoup plus faibles que celles obtenues en clinique chez les nourrissons et les enfants.

L'administration de vigabatrine à des chiens pendant les périodes juvéniles de développement a provoqué des changements vacuolaires dans les noyaux septaux, l'hippocampe, l'hypothalamus, le thalamus, le cervelet et le globus pallidus. Les anomalies neurocomportementales n'ont pas été évaluées dans cette étude.

Dans le cadre d'une étude publiée, la vigabatrine (200 et 400 mg/kg/jour) a induit une neurodégénérescence apoptotique dans le cerveau de jeunes rats lorsqu'elle était administrée par injection intrapéritonéale de 5 à 7 jours après la naissance.

L'administration de vigabatrine à des rates pendant la gestation et la lactation à des doses inférieures à celles utilisées à des fins cliniques a entraîné une vacuolisation dans l'hippocampe et des convulsions chez la progéniture devenue adulte.

Chez le singe, l'administration orale de 300 mg/kg/jour pendant 16 mois a provoqué une vacuolisation minimale avec des différences équivoques entre les animaux traités et les animaux témoins. La faible absorption orale de vigabatrine chez le singe a provoqué une dose réelle absorbée de 75 mg/kg/jour. Malgré la faible absorption, les concentrations de vigabatrine dans le liquide céphalorachidien (LCR) des singes étaient comparables à celles observées chez les rats traités avec 300 mg/kg/jour; toutefois, les concentrations de GABA dans le LCR et le cortex cérébral des singes traités n'étaient pas significativement différentes de celles observées chez les singes non traités. Ce résultat peut expliquer la raison des effets équivoques, étant donné que l'œdème intramyélinique associé au traitement par la vigabatrine semble être lié à l'augmentation des concentrations de GABA dans le cerveau.

Effets histologiques résiduels dans le cerveau : Des effets résiduels, tels que le gonflement des axones et la présence de corpuscules microscopiques minéralisés, ont été observés dans le cerveau de rats à des doses de 50 mg/kg/jour et plus et chez les souris à des doses de 100 mg/kg/jour et plus. Aucun effet résiduel n'a été observé chez les chiens, même si la gravité de l'œdème intramyélinique était supérieure chez cette espèce et que la concentration de vigabatrine dans le LCR était beaucoup plus élevée.

Convulsions : Des convulsions n'ont été observées que chez le rat et la souris, et ce, à des doses de ≥ 50 mg/kg/jour et ≥ 100 mg/kg/jour, respectivement.

Autres effets : Chez les rats, une réduction de la prise de poids corporel à doses élevées (300 mg/kg/jour) et une alopécie ont également été observées. Des changements rétiens caractérisés par une désorganisation focale, multifocale et parfois diffuse de la couche nucléaire externe ont été observés chez les rats albinos traités par la vigabatrine. Toutefois, des changements semblables n'ont pas été observés dans les espèces pigmentées, dont les rats pigmentés. La lésion observée est semblable à celle vue chez les rats albinos exposés à une lumière excessive.

Un certain nombre d'études approfondies ont été menées pour caractériser davantage les effets toxiques associés à la vigabatrine. Dans l'une de ces études, on a montré que chez le chien, après environ 5 à 8 semaines de traitement par la vigabatrine (300 mg/kg/jour), il y a eu une augmentation de la latence de potentiels évoqués visuels et somesthésiques associés à la présence d'un œdème intramyélinique dans le cerveau du chien. Comme pour le changement pathologique, l'augmentation de la latence s'est inversée lors de l'arrêt de l'administration de la vigabatrine. Des études utilisant l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont montré que cette technique peut également être utilisée pour surveiller l'occurrence et la disparition de l'œdème intramyélinique. Chez le chien, l'IRM correspondait à l'œdème intramyélinique du fornix, du thalamus et de l'hypothalamus. Chez le rat, des doses élevées de vigabatrine ont conduit à des changements de la nature des protéines cérébrales solubles, ce qui pouvait être détecté dans le LCR. Des études chez l'humain ont indiqué qu'il n'existe aucune augmentation de la latence de potentiels évoqués et aucun changement de l'examen d'IRM ou des protéines cérébrales solubles après l'administration de vigabatrine.

Reproduction et tératologie

La vigabatrine a entraîné une toxicité développementale, notamment des effets tératogènes et neurohistopathologiques, lorsqu'elle a été administrée à des animaux gravides à des doses pertinentes sur le plan clinique. En outre, une neurotoxicité du développement a été observée chez des rates traitées par la vigabatrine pendant une période du développement postnatal correspondant au troisième trimestre de la grossesse chez l'humain.

L'administration de vigabatrine (doses orales de 50 à 200 mg/kg) à des lapines gravides pendant la période de l'organogenèse a été associée à une augmentation de la fréquence des malformations (fente palatine) et du décès embryofœtal; ces résultats ont été obtenus dans le cadre de deux études distinctes. La dose sans effet tératogène et embryocide chez le lapin (100 mg/kg) correspond à environ la moitié de la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de 3 g/jour, selon la surface corporelle (en mg/m²). Chez le rat, l'administration orale de vigabatrine (50, 100 ou 150 mg/kg) pendant l'organogenèse a entraîné une diminution du poids corporel du fœtus et une augmentation de la fréquence des variations anatomiques chez le fœtus. La dose sans effet quant à la toxicité embryofœtale chez le rat (50 mg/kg) correspond environ au cinquième de la DMRH en mg/m². L'administration orale de vigabatrine (50, 100 et 150 mg/kg) à des rates, de la dernière phase de la gestation jusqu'au sevrage, a entraîné des anomalies neurohistopathologiques (vacuolisation dans l'hippocampe) et neurocomportementales (convulsions) à long terme chez la progéniture. Aucune dose sans effet pour la neurotoxicité de développement chez le rat n'a été déterminée; la dose présentant un effet faible (50 mg/kg) correspond environ au cinquième de la DMRH, en mg/m².

L'administration orale de vigabatrine (5, 15 ou 50 mg/kg) à de jeunes rats pendant les périodes de développement néonatale et juvénile (de 4 à 65 jours après la naissance) a entraîné des anomalies neurocomportementales (convulsions, déficience neuromotrice, défauts d'apprentissage) et neurohistopathologiques (vacuolisation du cerveau, réduction de la myélinisation et dysplasie rétinienne) chez les animaux traités. La période postnatale précoce chez le rat est généralement considérée comme correspondant à la dernière phase de la grossesse chez l'humain quant au développement du cerveau. La dose sans effet pour la neurotoxicité développementale chez le rat juvénile (5 mg/kg) a été associée à des expositions à la vigabatrine

plasmatique (SSC) inférieures à 1/30 de celles mesurées chez les enfants qui reçoivent une dose orale de 50 mg/kg.

Mutagenèse

La vigabatrine n'a exercé aucun effet mutagène lors de l'épreuve *in vitro* d'Ames chez *Salmonella* ou l'essai sur la mutation des gènes des cellules de mammifères CHO/HGPRT. Elle n'a exercé aucun pouvoir clastogène lors de l'épreuve *in vitro* des aberrations chromosomiques sur des lymphocytes de rats ou de l'épreuve *in vivo* des micronoyaux de moelle osseuse chez la souris.

Carcinogénèse

La vigabatrine n'a montré aucun potentiel cancérigène lorsqu'elle a été administrée par l'alimentation à des souris CD₁ à des doses allant jusqu'à 150 mg/kg/jour pendant 18 mois ou à des rats Long-Evans à des doses allant jusqu'à 150 mg/kg/jour pendant 2 ans (environ le quart et la moitié de la dose quotidienne maximale de 3 grammes recommandée chez l'humain, en mg/m², respectivement).

Altération de la fertilité

Les études portant sur la reproduction et la fertilité, qui ont utilisé des doses allant jusqu'à 150 mg/kg/jour, ce qui correspond environ à la moitié de la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain, en mg/m², n'ont montré aucun effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles.

RÉFÉRENCES

1. Appleton RE. Vigabatrin in the management of generalized seizures in children. *Seizure* 1995; 3:45-48.
2. Ben-Menachem E et al. Long-term evaluation of once daily vigabatrin in drug-resistant partial epilepsy. *Epilepsy Res* 1990; 5:240-246.
3. Ben-Menachem E et al. The effect of different vigabatrin treatment regimens on CSF biochemistry and seizure control in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27:79S-85S.
4. Browne TR et al. Multicentre long-term safety and efficacy study of vigabatrin for refractory complex partial seizures: An Update. *Neurology* 1991; 41:363-364.
5. Cosi V et al. Effects of vigabatrin on evoked potentials in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27:61S-68S.
6. Gibson JP et al. Chronic toxicity studies with vigabatrin, a GABA-transaminase inhibitor. *Toxicologic Pathology* 1990; 18:225-238.
7. Grant SM, Heel RC. Vigabatrin: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in epilepsy and disorders of motor control. *Drugs* 1991; 41(6):889-926.
8. Hammond EJ et al. Evoked potential monitoring of vigabatrin patients. *Br J Clin Pract* 1988; 42(61):16-23.
9. Loiseau P et al. Double-blind, placebo-controlled study of vigabatrin (Gamma-vinyl GABA) in drug-resistant epilepsy. *Epilepsia* 1986; 27(2):115-120.
10. Mumford JP. Vigabatrin for epilepsy in children and adults. *Single Topic Supplement to Journal of Child Neurology* 1991; 6(2):2S2-2S59.
11. Remy C et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of vigabatrin in drug-resistant epilepsy of the adult. *Boll Lega It Epil* 1987; 54/55:241-243.
12. Reynolds EH et al. Open, double-blind and long-term study of vigabatrin in chronic epilepsy. *Epilepsia* 1991; 32(4):530-538.
13. Schmitt B, Wohlrab G, Boltshauser E. Vigabatrin in newly diagnosed infantile spasms. *Neuropediatrics* 1994; 25:54
14. Sivenius J et al. Vigabatrin in drug-resistant partial epilepsy: A 5-year follow-up study. *Neurology* avril 1991; 41:562-565.

15. Tartara A et al. Vigabatrin in the treatment of epilepsy. A double-blind placebo-controlled study. *Epilepsia* 1986; 27(6):717-723.
16. Tassinari CA et al. Double-blind study of vigabatrin in the treatment of drug-resistant epilepsy. *Arch Neurol* 1987; 44:907-910.
17. Vles JSH, van der Heyden AMHG, Ghijs A, Troost J. Vigabatrin in the treatment of infantile spasms. *Neuropediatrics* 1993; 24:230-231.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

SABRIL® (vigabatrine)

Lisez attentivement le présent dépliant avant de prendre Sabril ou de l'administrer à votre enfant et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de Sabril.

Mises en garde et précautions importantes

- Sabril peut provoquer des lésions oculaires chez toute personne qui en prend.
- Sabril peut provoquer une perte de la vision périphérique (rétrécissement du champ visuel), ce qui peut conduire à une altération irréversible de la vision.
- Avant de commencer à prendre Sabril, vous devez discuter avec votre professionnel de la santé des avantages éventuels de ce médicament par rapport au risque de lésions oculaires.
- Vous ou votre enfant devez faire examiner vos yeux avant de commencer à prendre Sabril et à intervalles réguliers (environ tous les 3 mois) par la suite.
- Avisez immédiatement votre professionnel de la santé de tout changement de la vue, tels qu'un rétrécissement du champ de vision, une vision trouble ou tout autre symptôme visuel.

Pour quoi Sabril est-il utilisé?

Sabril appartient à une famille de médicaments appelés antiépileptiques et est utilisé pour traiter :

- les épilepsies partielles, en association avec d'autres médicaments antiépileptiques, lorsque les autres associations de médicaments antiépileptiques ont échoué;
- les spasmes infantiles (le syndrome de West).

Sabril doit être utilisé sous la supervision étroite d'un neurologue et d'un ophtalmologiste.

Comment Sabril agit-il?

Sabril permet de contrôler l'activité électrique du cerveau. Il permet de diminuer le risque de souffrir de crises épileptiques.

Quels sont les ingrédients de Sabril?

Ingrédients médicinaux : vigabatrine

Ingrédients non médicinaux (comprimés) : Hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, povidone, glycolate d'amidon sodique, dioxyde de titane.

Ingrédients non médicinaux (poudre pour solution orale [sachets]) : povidone.

Les comprimés et les sachets ne contiennent pas de lactose.

Sabril est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Comprimés de Sabril, 500 mg

Poudre pour solution orale de Sabril (sachets), 500 mg

Ne prenez pas Sabril si :

- vous ou votre enfant êtes allergique à la vigabatrine ou à tout autre ingrédient de Sabril;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter.

Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez Sabril, communiquez avec votre professionnel de la santé au sujet de l'inscription au North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Vous pouvez vous inscrire à ce registre en composant le 1 888 233-2334. Ce registre a comme objectif de recueillir des renseignements sur l'innocuité des médicaments antiépileptiques pendant la grossesse. On peut également trouver des informations concernant le registre sur le site Web <http://www.aedpregnancyregistry.org/> (en anglais)

Afin de prévenir les effets secondaires et assurer un usage adéquat du médicament, communiquez avec votre professionnel de la santé avant que vous ou votre enfant preniez Sabril. Informez-le de tout problème de santé que vous ou votre enfant pourriez avoir, y compris si vous ou votre enfant :

- Avez des tuméfactions (gonflements);
- Avez des antécédents de toxicomanie;
- Avez déjà eu une éruption cutanée ou une réaction inhabituelle en prenant de la vigabatrine ou tout autre antiépileptique;
- On vous a dit que vous faites de l'anémie (faible nombre de globules rouges);
- Avez besoin d'un examen d'IRM (imagerie par résonance magnétique);
- Avez un trouble de la motricité. Des troubles de la motricité sont apparus chez des patients traités avec Sabril pour des spasmes infantiles;
- Avez des symptômes d'engourdissement ou de picotements ou de perte de sensation aux orteils ou aux pieds;
- Souffrez de crises myocloniques. Sabril peut entraîner une hausse du nombre de crises ou l'apparition de nouveaux types de crises, surtout chez les personnes qui ont des crises myocloniques;
- Avez des problèmes oculaires ou de vision, quels qu'ils soient. Sabril peut provoquer des lésions oculaires chez toute personne qui en prend;
- Avez déjà eu une maladie mentale, quelle qu'elle soit, dans le passé. Sabril peut provoquer des états d'agitation, d'agressivité, de dépression, de paranoïa ou des anomalies de la pensée;
- Avez déjà pensé au suicide ou tenté de vous suicider ou si vous ou votre enfant avez ou avez eu une dépression, des troubles de l'humeur ou des pensées ou comportements suicidaires dans le passé;

- Avez, ou avez déjà eu, des problèmes aux reins;
- Avez 65 ans ou plus.

Autres mises en garde à connaître :

- **Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson [SJS]) et épidermolyse bulleuse toxique (TEN) :** Informez-vous auprès de votre professionnel de la santé des signes et des symptômes de réactions cutanées potentiellement mortelles comme le syndrome de Stevens-Johnson (SJS; réaction cutanée avec éruptions et cloques) et l'épidermolyse bulleuse toxique (TEN; éruption cutanée qui s'accompagne souvent de cloques, de lésions et de décollement de la peau). Ces troubles ont été rapportés lorsque Sabril a été pris en même temps que d'autres antiépileptiques connus pour causer un SJS ou une TEN. Surveillez de près les réactions cutanées; si des symptômes de SJS ou de TEN apparaissent, il faut arrêter le traitement avec Sabril. Les meilleurs résultats dans le traitement du SJS et de la TEN sont obtenus lorsqu'il y a eu une détection précoce et que le traitement a été arrêté immédiatement (voir le tableau intitulé **Effets secondaires graves et mesure à prendre**, ci-dessous).
- **Conduire et manipuler des machines :** Avant de conduire, de manipuler des machines complexes ou d'effectuer d'autres activités exigeant vivacité d'esprit ou coordination, attendez de voir comment vous ou votre enfant réagissez à Sabril. Le traitement avec Sabril peut occasionner somnolence ou fatigue et affecter la capacité à mener à bien ces tâches.
- **Prise de poids :** Le traitement avec Sabril entraîne un gain de poids.
- **N'arrêtez pas brusquement de prendre Sabril.** Suivez toujours à la lettre les instructions fournies par votre professionnel de la santé. L'arrêt brusque du traitement risque de provoquer une hausse de l'activité des crises ou l'apparition de crises de rebond.

PENDANT le traitement avec Sabril, dites à votre professionnel de la santé si vous constatez, chez vous ou votre enfant :

- Des pensées suicidaires ou d'automutilation;
- Des troubles de la vision (rétrécissement du champ visuel, vision trouble ou double).

Informez votre professionnel de la santé des médicaments que vous ou votre enfant prenez, y compris les drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou remèdes de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Sabril :

- La phénytoïne. Lorsque Sabril est administré en association à la phénytoïne, les concentrations de phénytoïne peuvent diminuer.

Comment prendre Sabril :

Il est important que vous preniez Sabril exactement de la manière indiquée par votre professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé commencera avec une dose faible, puis l'augmentera progressivement à la quantité la plus faible nécessaire pour contrôler votre épilepsie ou celle de votre enfant.

Les comprimés et la poudre pour solution orale (sachets) de Sabril peuvent être pris avec ou sans nourriture.

N'arrêtez pas de prendre votre médicament de façon soudaine. L'arrêt du traitement doit se faire progressivement sur plusieurs semaines et seulement après consultation de votre professionnel de la santé. Vérifiez toujours que vous avez suffisamment de médicaments et assurez-vous de ne pas en manquer.

Dose habituelle :

Adultes : La dose d'entretien habituelle chez l'adulte se situe entre 2 et 3 g/jour, divisée en deux.

Enfants (2 à 16 ans) : La dose est établie selon le poids, et la dose d'entretien est d'environ 50 mg/kg/jour.

Nourrissons : La dose est établie selon le poids et la dose recommandée pour la prise en charge des spasmes infantiles se situe entre 50 et 100 mg/kg/jour.

Personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale : Chez ces personnes, le traitement doit débiter à une dose plus faible.

Il est important de suivre exactement les instructions du professionnel de la santé. Ne changez jamais la dose vous-même.

Votre professionnel de la santé vous a indiqué la quantité de médicament à prendre ou à donner à votre enfant. Il faut préparer chaque dose immédiatement avant de prendre le médicament.

Si vous utilisez la poudre pour solution orale (sachets) :

1. Ouvrez le nombre de sachets que votre professionnel de la santé vous a dit de prendre.
2. Versez le contenu entier dans un verre vide.
3. Au moyen d'une seringue orale, mesurez 10 ml de liquide pour chaque sachet utilisé et ajoutez-le à la poudre. Vous pouvez utiliser un liquide froid ou à la température ambiante tel que de l'eau, du jus de fruit, du lait ou de la préparation pour nourrissons. Mélangez le liquide et la poudre jusqu'à dissolution complète de celle-ci.

Nombre de sachets	Nombre de ml de liquide à ajouter
1 sachet	10 ml
2 sachets	20 ml
3 sachets	30 ml

4. Avec la seringue orale, mesurez le volume exact de médicament dissous que votre professionnel de la santé vous a dit d'utiliser.
5. Prenez ou donnez à votre enfant immédiatement le volume mesuré de médicament dissous.
6. Jetez immédiatement le médicament dissous non utilisé; ne le conservez pas pour la prochaine dose.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de Sabril, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous ou votre enfant oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez, puis continuez comme d'habitude. Cependant, s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, ignorez la dose oubliée, puis continuez comme d'habitude.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Sabril?

En prenant Sabril, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si vous ou votre enfant constatez des effets secondaires qui ne figurent pas dans la liste, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la rubrique « Mises en garde et précautions ».

Les effets secondaires les plus fréquents pouvant survenir lors du traitement avec Sabril sont :

- Maux de tête;
- Somnolence, fatigue, troubles du sommeil;
- Rhume, maux de gorge;
- Prise de poids;
- Nausées/vomissements, diarrhée, constipation, indigestion;
- Douleurs aux articulations;
- Éruption cutanée.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquer avec votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT Hyperactivité chez les enfants		√	
COURANT Problèmes de vision (symptômes tels que vision trouble, vision double, champ visuel plus restreint ou tout autre changement de la vision)		√	
Problèmes respiratoires, toux	√		
Crises convulsives		√	

Anémie (symptômes tels que fatigue, baisse de l'énergie, faiblesse, essoufflement)		√	
Œdème (symptômes tels que gonflement des jambes, des chevilles ou des pieds)		√	
Problèmes du système nerveux (symptômes tels que mouvements anormaux, problèmes de mémoire, mouvements anormaux des yeux, confusion, étourdissements, problèmes de coordination en marchant, tremblements, problèmes de la parole, étourdissements avec sensation de vertige)		√	
Problèmes nerveux (symptômes tels qu'engourdissement et picotements aux pieds et aux orteils, perte de sensation)		√	
Problèmes psychiatriques (symptômes tels que dépression, irritabilité, agitation, changements de l'humeur, impatience, anxiété, agressivité, nervosité, délire, pensées anormales, changements de la personnalité)		√	
Fièvre		√	
PEU COURANT Des pensées suicidaires ou d'automutilation			√
RARE Réactions allergiques graves (symptômes tels que gonflement du visage, des paupières, des lèvres ou de la langue, difficulté à avaler ou à respirer, éruption cutanée)			√
Maladie cérébrale, incluant enflure du cerveau (symptômes tels que somnolence excessive, perte de conscience et confusion)		√	

<p>TRÈS RARE Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse bulleuse toxique) : toute combinaison d'éruptions cutanées avec démangeaison, rougeur, apparition de cloques et peau qui pèle, que ce soit sur le corps, les lèvres, les paupières ou dans la bouche, les voies nasales ou sur les organes génitaux. Peut aussi s'accompagner de fièvre, mal de gorge, fatigue, frissons, maux de tête, toux, douleurs corporelles ou aux articulations.</p>			√
--	--	--	---

Si vous ou votre enfant constatez un symptôme ou un effet secondaire dérangerant non mentionné dans cette liste, ou intense au point d'interférer avec vos activités quotidiennes, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires
Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet; (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1 866 234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1 866 678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux

Entreposage :

Laissez vos comprimés et sachets dans leur emballage original et gardez-les dans un endroit sûr.

Conservez votre médicament à une température contrôlée (entre 15 et 30 °C). Conserver à l'abri de l'humidité.

Si votre professionnel de la santé décide d'arrêter votre traitement, retournez tout médicament non utilisé à votre pharmacien. Gardez-le uniquement si votre professionnel de la santé vous le dit.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de Sabril :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), le site Web du fabricant www.lundbeckus.com ou en appelant Lundbeck au 1 800 586-2325.

Ces renseignements sont à jour à la date de la dernière révision (voir ci-dessous), mais d'autres renseignements plus récents pourraient être disponibles auprès du fabricant.

Le présent dépliant a été rédigé par Lundbeck.

Importé et distribué par : Lundbeck Canada Inc., Saint-Laurent (Québec) Canada H4S 0A9
Pour : Lundbeck, Deerfield, IL 60015, États-Unis.



® Marque déposée de Lundbeck

Dernière révision : 9 février 2021