ANSM - Mis à jour le : 11/09/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Vigabatrine..... 500 mg

Pour un sachet.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés pour solution buvable en sachet-dose.

Granulés blancs à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

En association avec un autre traitement antiépileptique, traitement des épilepsies partielles résistantes, avec ou sans généralisation secondaire, lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par SABRIL ne peut être instauré que par un spécialiste en épileptologie, neurologie ou neurologie pédiatrique. Le suivi doit être assuré sous la supervision d'un spécialiste en épileptologie, neurologie ou neurologie pédiatrique.

Posologie

SABRIL est destiné à une administration par voie orale, en une ou deux prises quotidiennes avant ou après les repas.

Le contenu du ou des sachets doit être dissout dans une boisson (eau, jus de fruits ou lait) immédiatement avant administration.

Si, après un essai de traitement bien conduit, la vigabatrine ne procure pas une amélioration cliniquement significative des manifestations de l'épilepsie, le traitement doit être arrêté. Le traitement par la vigabatrine doit être arrêté progressivement sous étroite surveillance médicale. Une amélioration cliniquement significative est habituellement observée dans un délai de 2 à 4 semaines chez les patients présentant des spasmes infantiles, et dans un délai de 12 semaines chez les patients présentant des crises partielles complexes réfractaires.

Chez l’adulte

L'efficacité maximale est généralement obtenue avec une posologie quotidienne comprise entre 2 et 3 g. Le traitement est instauré à une posologie quotidienne de 1 g en complément du traitement antiépileptique du patient. La dose quotidienne doit ensuite être augmentée par paliers de 0,5 g à intervalles d'une semaine en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. La dose maximale recommandée est de 3 g/jour.

Il n'y a pas de corrélation entre la concentration plasmatique et l'efficacité. La durée d'action du produit dépend du taux de re-synthèse de la GABA-transaminase et non de la concentration plasmatique du produit (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Population pédiatrique

Traitement des épilepsies partielles résistantes

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

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

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

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

La posologie initiale recommandée est de 50 mg/kg/jour. Cette posologie peut être atteinte par une augmentation progressive sur une période d'une semaine, si nécessaire. Des doses allant jusqu'à 150 mg/kg/jour ont été bien tolérées.

Chez la personne âgée et chez l'insuffisant rénal

La vigabatrine étant éliminée par voie rénale, une attention particulière doit être apportée lors de son administration chez la personne âgée et, plus particulièrement, lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min. Un ajustement de la dose ou de la fréquence d'administration doit être envisagé. Ces patients sont susceptibles de répondre à une dose d'entretien plus faible. Ils doivent faire l'objet d'une surveillance particulière à la recherche d'éventuels effets indésirables à type de sédation ou de confusion (voir rubrique 4.4 et rubrique 4.8).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la vigabatrine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

A l'exception du traitement des spasmes infantiles, SABRIL ne doit pas être instauré en monothérapie.

Des anomalies du champ visuel (ACV) ont été rapportées avec une prévalence élevée chez les patients traités par la vigabatrine (environ 1 patient sur 3). Les fréquences des anomalies du champ visuel, déterminées dans une étude clinique en ouvert, sont présentées dans la rubrique 5.1. Ces anomalies surviennent généralement après des mois, voire des années, de traitement par la vigabatrine. Le degré de rétrécissement du champ visuel peut être important. La plupart des patients présentant des anomalies confirmées à la périmétrie étaient asymptomatiques. Cet effet indésirable ne peut donc être détecté de manière fiable que par la réalisation systématique d'une périmétrie, celle-ci n'étant généralement réalisable que chez les patients âgés de plus de 9 ans d'âge mental. Pour les nourrissons, les enfants et les patients qui ne sont pas en mesure d'effectuer une périmétrie, l'électrorétinographie (ERG), la tomographie par cohérence optique (OCT) et/ou d'autres méthodes appropriées pour le patient peuvent être envisagées.

Les patients doivent subir un examen de dépistage systématique lors de l'instauration de la vigabatrine et à intervalles réguliers pour la détection des anomalies du champ visuel et de la réduction de l'acuité visuelle (voir Anomalies du champ visuel (ACV)).

Un examen de la vision est recommandé au début du traitement (au plus tard 4 semaines après le début du traitement par la vigabatrine), tous les 3 à 6 mois pendant le traitement et environ 3 à 6 mois suivant l'arrêt du traitement.

Les données disponibles suggèrent que les anomalies du champ visuel sont irréversibles, y compris après l'arrêt du traitement par la vigabatrine. Une aggravation des anomalies du champ visuel après arrêt du traitement ne peut être exclue.

La vigabatrine ne doit donc être utilisée qu'après une évaluation rigoureuse des bénéfices et des risques par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles.

En raison du risque de la diminution de la vision, un arrêt progressif du traitement doit être initié immédiatement en l'absence d'amélioration significative après un essai thérapeutique approprié. La réponse du patient et la nécessité de poursuivre le traitement par la vigabatrine doivent être réévalués périodiquement.

La vigabatrine n'est pas recommandée chez les patients présentant une anomalie du champ visuel préexistante cliniquement significative.

Anomalies du champ visuel (ACV)

Selon les données disponibles, les anomalies du champ visuel se présentent généralement sous la forme d'un rétrécissement concentrique bilatéral du champ visuel, qui est généralement plus prononcé du côté nasal que temporal. Une amputation nasale annulaire est fréquemment observée dans le champ visuel central (dans une limite de 30 degrés d'excentricité). Les ACV rapportées chez les patients traités par la vigabatrine ont cependant été d'intensité légère à sévère. Des cas graves peuvent être caractérisés par une vision en tunnel. Des cas de cécité ont aussi été rapportés dans les cas graves.

La plupart des patients qui présentent des anomalies confirmées à la périmétrie n'avaient pas auparavant spontanément remarqué de symptômes, y compris dans les cas où une anomalie sévère a été mise en évidence à la périmétrie. Les éléments disponibles semblent indiquer que l'ACV est irréversible, y compris après l'arrêt du traitement par la vigabatrine. Une aggravation des anomalies du champ visuel après arrêt du traitement ne peut être exclue.

Le regroupement des données issues des enquêtes de prévalence suggère qu'un tiers des patients traités par la vigabatrine présente une ACV. Les hommes seraient plus à risque que les

femmes. Les fréquences des ACV, déterminées dans une étude clinique en ouvert, sont présentés dans la rubrique 5.1. Un lien possible entre le risque d'ACV et l'importance de l'exposition à la vigabatrine, en terme de dose journalière (de 1 gramme à plus de 3 grammes) et de durée de traitement (maximum pendant les 3 premières années) a été montré dans cette étude.

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

La surveillance de la vision par un ophtalmologue spécialisé dans l'interprétation du champ visuel et capable de réaliser une ophtalmoscopie indirecte dilatée de la rétine est recommandée. L'examen de la vision étant difficile chez les nourrissons, une diminution de la vision peut ne pas être détectée avant qu'elle ne soit sévère. Pour les patients recevant de la vigabatrine, une évaluation du champ visuel et/ou de la fonction rétinienne est recommandée au début du traitement (au plus tard 4 semaines après le début du traitement par la vigabatrine), tous les 3 à 6 mois pendant le traitement, et environ 3 à 6 mois suivant l'arrêt du traitement. L'approche diagnostique doit être individualisée en fonction du patient et de la situation clinique.

Chez les adultes et les patients pédiatriques coopératifs, une périmétrie est recommandée, de préférence par un test de champ visuel automatisé avec seuil. Des tests supplémentaires peuvent également inclure l'électrophysiologie (par exemple, l'électrorétinographie [ERG]), l'imagerie rétinienne (par exemple, la tomographie par cohérence optique [OCT]), et/ou d'autres méthodes appropriées pour le patient.

Chez les patients qui ne peuvent pas être testés, le traitement peut se poursuivre selon le jugement clinique, avec des conseils appropriés au patient. En raison de leur variabilité, les résultats du suivi ophtalmologique doivent être interprétés avec prudence, et une réévaluation est recommandée si les résultats sont anormaux ou non interprétables. Une réévaluation au cours des premières semaines de traitement est recommandée pour déterminer si, et dans quelle mesure, des résultats reproductibles peuvent être obtenus, et afin d'orienter le choix d'un suivi continu approprié pour le patient.

Le patient et/ou les le soignant doivent recevoir une information complète sur la fréquence et les conséquences du développement d'une ACV au cours du traitement par la vigabatrine. Il doit être recommandé aux patients de signaler l'apparition de tout nouveau problème ou symptôme visuel susceptible d'être associé à un rétrécissement du champ visuel. En cas d'apparition de symptômes visuels, le patient devra être adressé à un ophtalmologiste.

En cas d'apparition d'un rétrécissement du champ visuel au cours du suivi, il faudra envisager d'arrêter progressivement le traitement par la vigabatrine. S'il est décidé de poursuivre le traitement, il faudra envisager un suivi plus fréquent (périmétrie) afin de détecter la progression du rétrécissement ou la survenue de défaut de vision.

La vigabatrine ne doit pas être administrée parallèlement à d'autres médicaments rétinotoxiques.

Acuité visuelle

La prévalence de la diminution de l'acuité visuelle chez les patients traités par la vigabatrine est inconnue.

Une affection rétinienne, une vision trouble, une atrophie du nerf optique ou une névrite optique peuvent entraîner une diminution de l'acuité visuelle (voir rubrique 4.8).

L'acuité visuelle doit être évaluée lors de consultations ophtalmologiques avant d'initier un traitement par la vigabatrine puis tous les 6 mois au cours du traitement.

Affections neurologiques et psychiatriques

Compte tenu des résultats des études de sécurité conduites chez l'animal (voir rubrique 5.3), les patients traités par la vigabatrine doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche d'éventuels effets indésirables neurologiques.

De rares cas de symptômes d'encéphalopathie, à type de sédation prononcée, stupeur ou confusion, associés à la présence non spécifique d'ondes lentes à l'électroencéphalogramme, ont été décrits peu de temps après le début du traitement par la vigabatrine. Les facteurs de risque de développement de ces réactions sont notamment l'administration d'une dose initiale plus élevée que la dose recommandée, une augmentation des doses plus rapide et/ou par paliers plus importants que les paliers recommandés, ou encore la présence d'une insuffisance rénale. Ces événements se sont révélés réversibles après une réduction de la posologie ou à l'arrêt de la vigabatrine (voir rubrique 4.8).

Des cas d'anomalies cérébrales ont été rapportés à l'IRM, en particulier chez les nourrissons/jeunes enfants traités pour des spasmes infantiles avec des doses élevées de vigabatrine. Les conséquences cliniques de ces anomalies ne sont pas connues à ce jour. De plus, des cas d'œdèmes intra-myéliniques (IME) ont été rapportés, en particulier chez les nourrissons/jeunes enfants traités pour des spasmes infantiles (voir rubriques 4.8 et 5.3). L'IME a été rapporté comme étant réversible à l'arrêt du traitement et il est donc recommandé d'arrêter progressivement la vigabatrine quand un IME est observé.

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

Comme avec tout antiépileptique, certains patients sous vigabatrine peuvent présenter une augmentation de la fréquence des crises ou l'apparition de nouveaux types de crises (voir rubrique 4.8). Ces phénomènes peuvent également résulter d'un surdosage, d'une diminution des concentrations plasmatiques de l'antiépileptique administré parallèlement ou d'un effet paradoxal.

Comme avec tout antiépileptique, l'arrêt brutal du traitement peut entraîner l'apparition de crises de rebond. Dans le cas où le patient devrait arrêter un traitement par la vigabatrine, il est recommandé de réduire progressivement la posologie sur une période de 2 à 4 semaines.

La vigabatrine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents de psychose, de dépression ou de troubles du comportement. Des effets indésirables psychiatriques (par ex. agitation, dépression, troubles de l'idéation, réactions paranoïdes) ont été rapportés au cours du traitement par la vigabatrine. Ces effets ont été observés chez des patients avec ou sans antécédents psychiatriques et ils ont généralement été réversibles en cas de réduction de la posologie de la vigabatrine ou d'arrêt progressif du traitement.

Risque suicidaire

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

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

Chez la personne âgée et chez l'insuffisant rénal

La vigabatrine étant éliminée par voie rénale, une attention particulière doit être apportée chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min ainsi que chez les personnes âgées. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance particulière à la recherche d'éventuels effets indésirables à type de sédation ou de confusion (voir rubrique 4.2).

Interactions à prendre en compte :

L’utilisation concomitante de vigabatrine et clonazépam peut exacerber les effets sédatifs (voir rubrique 4.5). La nécessité de l’association doit être évaluée avec précaution.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Comme la vigabatrine n'est ni métabolisée, ni liée aux protéines, ni inducteur d'enzymes hépatiques à cytochrome P450 responsables du métabolisme des médicaments, il y a peu de risque d'interaction avec d'autres médicaments. Toutefois, une réduction progressive des concentrations plasmatiques de phénytoïne atteignant 16 à 33 % a été rapportée lors des études cliniques contrôlées. Le mécanisme précis de cette interaction n'est pas connu et dans la majorité des cas, la conséquence clinique est peu probable.

Les concentrations plasmatiques de carbamazépine, de phénobarbital et de valproate de sodium ont également été surveillées lors des essais cliniques contrôlés et aucune interaction cliniquement significative n'a été observée.

La vigabatrine peut entraîner une diminution des taux plasmatiques d'alanine aminotransférase (ALAT) et, dans une moindre mesure, des taux plasmatiques d'aspartate aminotransférase (ASAT). La variation de la diminution de l'ALAT s'est située entre 30 et 100 %. Ces tests hépatiques peuvent donc ne pas être fiables du point de vue quantitatif chez les patients traités par la vigabatrine (voir rubrique 4.8).

Le vigabatrine peut entraîner une augmentation des taux d'acides aminés dans les urines pouvant se traduire par des faux positifs lors des examens de dépistage de certaines affections métaboliques génétiques rares (p.ex. acidurie alpha-aminoadipique).

L’utilisation concomitante de vigabatrine et clonazépam peut exacerber les effets sédatifs (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Risques liés à l’épilepsie et aux médicaments anti-épileptiques en général

Chez des enfants nés de mères traitées par des médicaments antiépileptiques, la prévalence des malformations est de 2 à 3 fois plus élevée que celle de la population générale. Les malformations les plus fréquemment rapportées sont les fentes labiales, les malformations cardiovasculaires et les anomalies du tube neural. Un traitement associant plusieurs antiépileptiques pourrait être associé à un risque plus élevé de malformations congénitales qu’une monothérapie par conséquent, la monothérapie doit être utilisée chaque fois que possible.

Un avis médical doit être donné aux femmes débutant une grossesse ou en âge de procréer. La nécessité d'un traitement antiépileptique doit être réévaluée lorsqu'une femme envisage une grossesse.

En cas de grossesse chez les femmes traitées pour une épilepsie, un arrêt brutal du traitement antiépileptique doit être évité car cela peut conduire à l’augmentation des crises qui pourraient avoir des conséquences graves pour la femme et le fœtus.

Risques liés à la vigabatrine

Les données d’exposition à la vigabatrine pendant la grossesse, issues de notifications spontanées, ont rapporté des cas d’anomalie chez les enfants de mères traitées par la vigabatrine (anomalies congénitales ou avortements spontanés). Compte tenu du nombre limité de données disponibles et de l'administration concomitante d'autres médicaments antiépileptiques lors de ces grossesses, il n’est pas possible de conclure sur l’augmentation éventuelle du risque de malformations liée à l’administration de vigabatrine pendant la

grossesse.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

SABRIL ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité.

Très peu d'informations sont disponibles quant à la possibilité de survenue d'une anomalie du champ visuel chez les enfants exposés in utero à la vigabatrine.

Allaitement

La vigabatrine est excrétée dans le lait maternel. Les informations sur les effets de la vigabatrine sur les nouveau-nés et les nourrissons sont insuffisantes. La décision soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec SABRIL doit être prise en considérant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Des études de fertilité chez le rat n'ont montré aucun effet sur la fertilité du mâle ou de la femelle (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En règle générale, les patients dont l'épilepsie n'est pas contrôlée ne sont pas à même de conduire ou d'utiliser des machines potentiellement dangereuses. Compte tenu du fait que des cas de somnolence ont été observés au cours des essais cliniques avec SABRIL, les patients doivent être informés de ce risque lors de la mise en route du traitement.

Des anomalies du champ visuel susceptibles d'affecter de manière significative l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines ont été fréquemment rapportées en association avec SABRIL. Les patients doivent être examinés afin de dépister d'éventuelles anomalies du champ visuel (voir rubrique 4.4). Les patients qui conduisent, qui utilisent des machines ou qui effectuent des tâches dangereuses doivent être particulièrement prudents.

4.8. Effets indésirables

Résumé des données de sécurité

Des anomalies du champ visuel d'intensité légère à sévère ont été fréquemment rapportées chez les patients traités par la vigabatrine. Les cas sévères sont potentiellement invalidants. Ces anomalies apparaissent généralement après quelques mois ou années de traitement par la vigabatrine. Le regroupement de données issues des enquêtes de prévalence suggère qu'un tiers des patients traités par la vigabatrine présente des anomalies du champ visuel (voir rubrique 4.4).

Lors des études cliniques contrôlées, environ 50 % des patients ont présenté des effets indésirables au cours du traitement par la vigabatrine. Chez l'adulte, les principaux effets indésirables sont en relation avec le système nerveux central, à type de sédation, somnolence, fatigue et troubles de la concentration. Chez l'enfant, en revanche, les cas d'excitation ou d'agitation sont fréquents. L'incidence de ces effets indésirables est généralement plus élevée au début du traitement et diminue ensuite.

Comme avec tout antiépileptique, certains patients traités par la vigabatrine peuvent présenter une augmentation de la fréquence des crises, voire un état de mal épileptique. Les patients qui présentent des crises myocloniques sont particulièrement susceptibles de présenter cet effet. L'apparition de novo d'une myoclonie ou l'aggravation d'une myoclonie préexistante a été observée dans de rares cas.

Tableau sommaire des effets indésirables

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

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique		*anémie*				
Affections psychiatriques*		*agitation, agressivité, nervosité, dépression, réaction paranoïde, insomnie*	*hypomanie, manie, troubles psychotiques*	*tentative de suicide*	*hallucinations*	
Affections du système nerveux	*somnolence*	*troubles de l'élocution, céphalées, étourdisse-ments, paresthésies, troubles de l'attention et de la mémoire, diminution des facultés mentales (troubles de l'idéation), tremblements*	*troubles de la coordination (ataxie)*	*encéphalopa-thie***	*névrite optique*	*des cas d'anomalies cérébrales ont ét rapportés à l'IRM des œdèmes intr myéliniques (en particulier chez le nourrissons/jeun enfants) (voir rubriques 4.4 et 5.3).* *mouvements anormaux, incluant dystonie dyskinésie et hypertonie, isolé ou associées à des anomalies de l'IRM ont été rapportés (voir rubrique 4.4).*
Affections oculaires	*anomalies du champ visuel*	*vision trouble, vision double, nystagmus*		*affections rétiniennes (principalement périphérique)*	*atrophie du nerf optique*	*acuité visuelle réduite.*
Affections gastro-intestinales		*nausées, vomissements, douleur abdominale*				
Affections hépatobiliaires					*hépatite*	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		*alopécie*	*éruption*	*œdème de Quincke, urticaire*		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	*arthralgie*					

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	*fatigue*	*œdème, irritabilité*				
Investigations* **		*prise de poids*				

*Des réactions psychiatriques ont été rapportées sous traitement par la vigabatrine. Ces réactions ont été observées chez des patients avec ou sans antécédents psychiatriques et elles ont généralement été réversibles en cas de réduction de la posologie ou d'arrêt progressif du traitement (voir rubrique 4.4). La dépression est une réaction psychiatrique qui a été fréquemment observée au cours des essais cliniques, mais elle n'a que rarement nécessité l'arrêt du traitement par la vigabatrine.

** De rares cas de symptômes d'encéphalopathie, à type de sédation prononcée, stupeur ou confusion, associés à la présence non spécifique d'ondes lentes à l'électroencéphalogramme, ont été décrits peu de temps après le début du traitement par la vigabatrine. Ces réactions se sont révélées totalement réversibles après une réduction de la posologie ou à l'arrêt de la vigabatrine (voir rubrique 4.4).

*** Les résultats des examens biologiques indiquent que le traitement par la vigabatrine ne provoque pas de néphrotoxicité. Des baisses de l'ALAT et de l'ASAT, considérées comme le résultat de l'inhibition de ces aminotransférases par la vigabatrine, ont été observées.

Population pédiatrique

Affections psychiatriques

- Très fréquent : excitation, agitation.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Symptômes

Des cas de surdosage de vigabatrine ont été rapportés. Quand elles étaient connues, les doses étaient le plus souvent comprises entre 7,5 et 30 g, mais des surdosages atteignant 90 g ont également été signalés. Dans près de la moitié des cas, il s'agissait d'ingestions médicamenteuses multiples. Les symptômes les plus fréquemment rapportés ont été une somnolence ou un coma. D'autres symptômes ont été rapportés moins fréquemment et notamment vertiges, céphalées, psychose, dépression respiratoire ou apnée, bradycardie, hypotension artérielle, agitation, irritabilité, confusion, troubles du comportement, troubles de

l'élocution. Aucun des cas de surdosage n'a eu d'issue fatale.

Conduite à tenir

Il n'y a pas d'antidote spécifique. Les mesures symptomatiques habituelles doivent être prises. Des mesures visant à éliminer le produit non encore absorbé doivent être envisagées. Dans une étude *in vitro* le charbon activé n'a pas adsorbé de manière significative la vigabatrine. L'efficacité de l'hémodialyse dans le traitement du surdosage en vigabatrine n'est pas connue. Dans des cas isolés chez des patients insuffisants rénaux traités par des doses thérapeutiques de vigabatrine, l'hémodialyse a réduit les concentrations plasmatiques de vigabatrine de 40 à 60 %.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptique, code ATC : N03AG04.
(N : système nerveux central).

Mécanisme d'action

La vigabatrine est un antiépileptique dont le mécanisme d'action est clairement défini. Le traitement par la vigabatrine entraîne une augmentation de la concentration du GABA (acide gamma-aminobutyrique), principal neurotransmetteur cérébral inhibiteur. La vigabatrine est un inhibiteur irréversible sélectif de la GABA-transaminase, enzyme responsable du catabolisme du GABA.

Efficacité et sécurité clinique

Les essais cliniques contrôlés et à long terme ont montré que la vigabatrine est un anticonvulsivant efficace lorsqu'il est administré comme traitement d'appoint chez les patients épileptiques contrôlés de manière non satisfaisante par les traitements classiques. L'efficacité de la vigabatrine est particulièrement marquée chez les patients atteints d'épilepsie partielle.

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

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

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

	Enfants (de 8 à 12 ans)			**Adultes (> 12 ans)**		
	Groupe I[1]	**Groupe II[2]**	**Groupe III**	**Groupe I[3]**	**Groupe II[4]**	**Groupe III**
	N=38	**IN=47**	**N=41**	**N=150**	**N=151**	**N=97**
Anomalies du champ visuel sans étiologie identifiée						

A l'inclusion	1 (4,4%)	3 (8,8%)	2 (7,1%)	31 (34,1%)	20 (19,2%)	1 (1,4%)
A la première évaluation concluante	4 (10,5%)	6 (12,8%)	2 (4,9%)	59 (39,3%)	39 (25,8%)	4 (4,1%)
A la dernière évaluation concluante	10 (26,3%)	7 (14,9%)	3 (7,3%)	70 (46,7%)	47 (31,1%)	5 (5,2%)

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

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

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

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La vigabatrine est un produit hydrosoluble, dont l'absorption digestive est rapide et totale.

La prise de nourriture n'influence pas l'absorption de la vigabatrine. Le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale (T_{max}) est approximativement 1 heure.

Distribution

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

Biotransformation

La vigabatrine n’est pas métabolisée de façon significative. Aucun métabolite n’a été identifié dans le plasma.

Élimination

La vigabatrine est éliminée par excrétion rénale avec une demi-vie d'élimination terminale comprise entre 5 et 8 heures. La clairance orale (Cl/F) est approximativement de 7 L/h (i.e. 0,10 L/h/kg). Approximativement 70 % de la dose administrée ont été retrouvés inchangés dans les urines 24 heures après l'administration d'une dose orale unique.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Il n'y a pas de corrélation directe entre la concentration plasmatique et l'efficacité. La durée d'action du produit dépend de la vitesse de re-synthèse de la GABA-transaminase.

Population pédiatrique

Les propriétés pharmacocinétiques de la vigabatrine ont été étudiées dans des groupes de six nouveau-nés (âgés de 15 à 26 jours), six nourrissons (5 à 22 mois) et six enfants (4,6 à 14,2 ans) souffrant d’épilepsie résistante. Après l’administration d’une dose unique de 37-50 mg/kg de

vigabatrine en solution orale, le T_{max} était approximativement de 2,5 heures chez les nouveau-nés, 5,7 heures chez les nourrissons et 5,5 heures chez les enfants. La moyenne Cl/F de l'énantiomère S actif de la vigabatrine chez les nourrissons et les enfants était de 0,591 L/h/kg et de 0,446 L/h/kg respectivement.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de sécurité conduites chez le rat, la souris, le chien et le singe ont montré que la vigabatrine n'a pas d'effets indésirables importants sur le foie, le rein, le poumon, le cœur et le tube digestif.

Dans le cerveau, une microvacuolisation a été observée dans la substance blanche du rat, de la souris et du chien à des doses comprises entre 30 et 50 mg/kg/jour. Chez le singe, ces lésions sont minimes ou discutables. Ce phénomène est provoqué par le décollement de l'enveloppe lamellaire externe des fibres myélinisées, qui est une modification caractéristique de l'œdème intramyélinique. Aussi bien chez le rat que chez le chien, l'œdème intramyélinique s'est révélé réversible à l'arrêt du traitement par la vigabatrine et, même en cas de poursuite du traitement, une régression histologique a été observée. Chez les rongeurs, toutefois, des modifications résiduelles mineures à type de gonflement des axones (sphéroïdes éosinophiles) ou de minéralisation des peroxysomes, ont été observées. Chez le chien, les résultats d'une étude électrophysiologique indiquent que l'œdème intramyélinique est associé à une augmentation de la latence du potentiel évoqué sensitif, réversible à l'arrêt du traitement.

Une rétinotoxicité associée à la vigabatrine a été observée chez le rat albinos, mais pas chez le rat pigmenté, le chien ou le singe. Les modifications rétiniennes chez le rat albinos ont été caractérisées par une désorganisation focale ou multifocale de la couche nucléaire externe avec déplacement des noyaux dans la zone des cellules à cônes et bâtonnets. Les autres couches de la rétine n'ont pas été affectées. Ces lésions ont été observées chez 80 à 100 % des animaux à la dose de 300 mg/kg/jour par voie orale. L'aspect histologique de ces lésions s'est révélé comparable à celui des lésions retrouvées chez le rat albinos après une exposition excessive à la lumière. Les modifications rétiniennes pourraient toutefois résulter également d'un effet direct du produit.

Les études chez l'animal ont montré que la vigabatrine n'a pas d'effet délétère sur la fertilité et le développement des petits. Aucun effet tératogène n'a été observé chez des rats traités par des doses allant jusqu'à 150 mg/kg (3 fois la dose humaine) et chez des lapins traités par des doses allant jusqu'à 100 mg/kg. Chez le lapin toutefois, une légère augmentation de l'incidence des fentes palatines a été observée à des doses comprises entre 150 et 200 mg/kg.

Les études sur la vigabatrine n'ont mis en évidence aucun effet mutagène ni carcinogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Povidone K30 (E1201).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Utiliser immédiatement après dissolution.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Granulés pour solution buvable en sachet-dose (Papier/PE/Aluminium/PE), boîte de 50, 60 ou 100 sachets-dose.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Le contenu du ou des sachets doit être dissout dans au moins 100 ml d'eau, jus de fruit ou lait, juste avant administration. Après dissolution dans l'eau, la solution est limpide et jaune.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

82 AVENUE RASPAIL

94250 GENTILLY

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 337 806 4 7 : 505 mg de granulés pour solution buvable en sachet-dose (Papier/PE/Aluminium/PE). Boîte de 60 sachets-dose.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement, prescription initiale réservée aux neurologues, pédiatres ou neuropsychiatres.