

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kigabeq 100 mg, comprimés solubles

Kigabeq 500 mg, comprimés solubles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Kigabeq 100 mg, comprimés solubles

Chaque comprimé soluble contient 100 mg de vigabatrine.

Kigabeq 500 mg, comprimés solubles

Chaque comprimé soluble contient 500 mg de vigabatrine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé soluble

Comprimés blancs de forme ovale. Les comprimés possèdent une barre de sécabilité sur une face et peuvent être ainsi être divisés en deux doses égales.

- Dimensions des comprimés de 500 mg: 16,0 mm x 9,0 mm
- Dimensions des comprimés de 100 mg : 9,4 mm x 5,3 mm

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Kigabeq est indiqué chez les nourrissons et les enfants âgés de 1 mois à 7 ans maximum dans:

- le traitement en monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West);
- le traitement en association avec d'autres médicaments antiépileptiques des patients souffrant d'une épilepsie partielle résistante (crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire), lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées.

4.2 Posologie et mode d'administration

Un traitement par la vigabatrine peut uniquement être instauré par un médecin spécialisé en épileptologie, en neurologie ou en neurologie pédiatrique. Le suivi doit être réalisé sous la surveillance d'un spécialiste en épileptologie, en neurologie ou en neurologie pédiatrique.

Posologie

Monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West)

La dose initiale recommandée est de 50 mg/kg/jour. Les doses suivantes peuvent être augmentées par paliers de 25 mg/kg/jour tous les trois jours jusqu'à la dose maximale recommandée de 150 mg/kg/jour.

Tableau 1: Nombre de comprimés solubles en fonction du poids corporel, dose initiale et palier de dose pour le traitement des spasmes infantiles

Poids corporel (en kg)	Dose initiale de 50 mg/kg/jour	Doses proposées pour la première étape de titration (75 mg/kg/jour) (Jour 3)	Doses proposées pour la seconde étape de titration (100 mg/kg/jour) (Jour 6)
3	0,5 comprimé de 100 mg le matin 1 comprimé de 100 mg le soir	1 comprimé de 100 mg le matin 1,5 comprimé de 100 mg le soir	1,5 comprimé de 100 mg le matin 1,5 comprimé de 100 mg le soir
4	1 comprimé de 100 mg le matin 1 comprimé de 100 mg le soir	1,5 comprimé de 100 mg le matin 1,5 comprimé de 100 mg le soir	2 comprimés de 100 mg le matin 2 comprimés de 100 mg le soir
5	1 comprimé de 100 mg le matin 1,5 comprimé de 100 mg le soir	1,5 comprimé de 100 mg le matin 2 comprimés de 100 mg le soir	2,5 comprimés de 100 mg le matin 2,5 comprimés de 100 mg le soir
6	1,5 comprimé de 100 mg le matin 1,5 comprimé de 100 mg le soir	2 comprimés de 100 mg le matin 2,5 comprimés de 100 mg le soir	3 comprimés de 100 mg le matin 3 comprimés de 100 mg le soir
7	1,5 comprimé de 100 mg le matin 2 comprimés de 100 mg le soir	2,5 comprimés de 100 mg le matin 2,5 comprimés de 100 mg le soir	3,5 comprimés de 100 mg le matin 3,5 comprimés de 100 mg le soir
8	2 comprimés de 100 mg le matin 2 comprimés de 100 mg le soir	3 comprimés de 100 mg le matin 3 comprimés de 100 mg le soir	4 comprimés de 100 mg le matin 4 comprimés de 100 mg le soir
9	2 comprimés de 100 mg le matin 2,5 comprimés de 100 mg le soir	3,5 comprimés de 100 mg le matin 3,5 comprimés de 100 mg le soir	4,5 comprimés de 100 mg le matin 4,5 comprimés de 100 mg le soir
10	0,5 comprimé de 500 mg le matin 0,5 comprimé de 500 mg le soir	0,5 comprimé de 500 mg le matin 1 comprimé de 500 mg le soir	1 comprimé de 500 mg le matin 1 comprimé de 500 mg le soir
11	2,5 comprimés de 100 mg le matin 3 comprimés de 100 mg le soir	4 comprimés de 100 mg le matin 4 comprimés de 100 mg le soir	1 comprimé de 500 mg le matin 1 comprimé de 500 mg et 1 comprimé de 100 mg le soir
12	3 comprimés de 100 mg le matin 3 comprimés de 100 mg le soir	4,5 comprimés de 100 mg le matin 4,5 comprimés de 100 mg le soir	1 comprimé de 500 mg et 1 comprimé de 100 mg le matin 1 comprimé de 500 mg et 1 comprimé de 100 mg le soir
13	3 comprimés de 100 mg le matin 3,5 comprimés de 100 mg le soir	4,5 comprimés de 100 mg le matin 1 comprimé de 500 mg le soir	1 comprimé de 500 mg et 1 comprimé de 100 mg le matin 1 comprimé de 500 mg et 2 comprimés de 100 mg le soir
14	3,5 comprimés de 100 mg le matin 3,5 comprimés de 100 mg le soir	1 comprimé de 500 mg le matin 1 comprimé de 500 mg le soir	1 comprimé de 500 mg et 2 comprimés de 100 mg le matin 1 comprimé de 500 mg et 2 comprimés de 100 mg le soir
15	0,5 comprimé de 500 mg le matin 1 comprimé de 500 mg le soir	1 comprimé de 500 mg le matin 1 comprimé de 500 mg et 1 comprimé de 100 mg le soir	1,5 comprimé de 500 mg le matin 1,5 comprimé de 500 mg le soir
16	4 comprimés de 100 mg le matin 4 comprimés de 100 mg le soir	1 comprimé de 500 mg et 1 comprimé de 100 mg le matin 1 comprimé de 500 mg et 1 comprimé de 100 mg le soir	1 comprimé de 500 mg et 3 comprimés de 100 mg le matin 1 comprimé de 500 mg et 3 comprimés de 100 mg le soir

Épilepsie partielle résistante (crises épileptiques focales)

La dose initiale recommandée est de 40 mg/kg/jour.

Les doses d'entretien recommandées par rapport au poids corporel sont les suivantes:

Poids corporel: 10 à 15 kg: 0,5 à 1 g/jour
 15 à 30 kg: 1 à 1,5 g/jour

Tableau 2: Nombre de comprimés solubles en fonction du poids corporel et dose initiale pour le traitement de l'épilepsie partielle résistante

Poids corporel (en kg)	Dose initiale de 40 mg/kg/jour
3	0,5 comprimé de 100 mg le matin 0,5 comprimé de 100 mg le soir
4	0,5 comprimé de 100 mg le matin 1 comprimé de 100 mg le soir
5	1 comprimé de 100 mg le matin 1 comprimé de 100 mg le soir
6	1 comprimé de 100 mg le matin 1,5 comprimé de 100 mg le soir
7	1,5 comprimé de 100 mg le matin 1,5 comprimé de 100 mg le soir
8	1,5 comprimé de 100 mg le matin 2 comprimés de 100 mg le soir
10	2 comprimés de 100 mg le matin 2 comprimés de 100 mg le soir
13	2,5 comprimés de 100 mg le matin 2,5 comprimés de 100 mg le soir
15	3 comprimés de 100 mg le matin 3 comprimés de 100 mg le soir
17	3,5 comprimés de 100 mg le matin 3,5 comprimés de 100 mg le soir
19	3,5 comprimés de 100 mg le matin 4 comprimés de 100 mg le soir
22	4,5 comprimés de 100 mg le matin 4,5 comprimés de 100 mg le soir
25	1 comprimé de 500 mg le matin 1 comprimé de 500 mg le soir
28	1 comprimé de 500 mg le matin 1 comprimé de 500 mg et 1 comprimé de 100 mg le soir
30	1 comprimé de 500 mg et 1 comprimé de 100 mg le matin 1 comprimé de 500 mg et 1 comprimé de 100 mg le soir

Kigabeq doit être administré par voie orale ou gastrique en deux prises par jour et peut être administré avant ou après les repas.

Il convient de ne pas dépasser la dose maximale recommandée.

Si, après un cycle de traitement adéquat, la vigabatrine ne procure pas une amélioration cliniquement significative des manifestations de l'épilepsie, le traitement doit être interrompu.

La vigabatrine doit être progressivement diminuée sous surveillance médicale étroite.

Insuffisance rénale

La vigabatrine étant éliminée par voie rénale, une attention particulière doit être apportée lors de l'administration de ce médicament aux patients dont la clairance de la créatine est inférieure à 60 ml/min. Un ajustement de dose doit être envisagé. Ces patients peuvent 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 rubriques 4.4 et 4.8).

Insuffisance hépatique

La vigabatrine n'est pas métabolisée par les enzymes hépatiques, ce qui élimine la nécessité de tout ajustement de la dose ou de la fréquence d'administration.

Population pédiatrique

Aucune utilisation pertinente du Kigabeq n'est reconnue chez les nouveau-nés (de moins de 27 jours) dans l'indication «spasmes infantiles», ni chez les enfants et adolescents de plus de 7 ans dans l'indication «épilepsie partielle résistante» (crises épileptiques focales).

Mode d'administration

Kigabeq doit être administré par voie orale ou gastrique et peut être pris avant ou après les repas.

L'administration gastrique doit être réservée aux enfants qui ne peuvent pas avaler le traitement mais peuvent être nourris par voie entérale.

Le mode d'administration sera déterminé par un médecin spécialisé en épileptologie, en neurologie ou en neurologie pédiatrique.

Pour les instructions concernant la dissolution et la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Administration par voie orale

Puisqu'aucune étude de stabilité n'a été réalisée avec d'autres solvants que l'eau, la préparation de la solution orale devra être réalisée uniquement avec de l'eau. Une fois les comprimés entièrement dissous, l'intégralité de la solution doit être administrée immédiatement à l'enfant, qui doit la boire directement au verre. S'il existe un risque de régurgitation ou si l'enfant est trop jeune pour boire au verre, la totalité de la solution doit être aspirée dans une seringue à usage oral. Ensuite, il convient de placer l'extrémité de la seringue dans la bouche de l'enfant et d'actionner lentement le piston.

Une fois que l'enfant a bu l'intégralité de la solution médicamenteuse, le verre doit être rincé avec une ou deux cuillères à café (5 ou 10 ml environ) d'eau et administré à l'enfant selon la même méthode.

Administration gastrique

Pour les patients qui ne peuvent pas avaler le traitement, il est possible d'administrer Kigabeq à l'aide d'une sonde gastrique.

Les comprimés sont dissous dans 5 ou 10 ml d'eau environ et la solution ainsi obtenue est introduite dans la sonde à l'aide d'une seringue adéquate. Utilisez 10 ml d'eau pour rincer la sonde.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des anomalies du champ visuel (ACV) ont été rapportées chez des patients recevant de la vigabatrine, avec une prévalence élevée (environ 1/3 des patients). Les fréquences observées lors d'une étude clinique en ouvert sont présentées à la rubrique 4.8. L'apparition de ces anomalies se produit généralement des mois, voire des années, après le traitement par vigabatrine. Le degré de rétrécissement du champ visuel peut être important et cela peut avoir des conséquences pratiques pour le patient. La vigabatrine peut entraîner une cécité permanente.

La majorité des patients présentant des anomalies confirmées à la périmétrie étaient asymptomatiques. Cet effet indésirable ne peut donc être décelé de manière fiable que par la réalisation systématique d'un examen périmétrique, ce dernier n'étant généralement possible que chez les patients dont l'âge de

développement est supérieur à 9 ans. Chez les patients plus jeunes, il convient de réaliser une électrorétinographie (voir Anomalies du champ visuel). Les données disponibles suggèrent que les anomalies du champ visuel sont irréversibles, y compris après l'arrêt de la vigabatrine. Une aggravation des ACV 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.

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

Les patients doivent se soumettre à un examen de dépistage systématique dès le début du traitement par la vigabatrine, puis à intervalles réguliers afin de détecter d'éventuelles anomalies du champ visuel. Des examens du champ visuel sont ensuite réalisés tous les six mois pendant toute la durée du traitement. Ce suivi doit ensuite être maintenu au cours des 6 à 12 mois après l'arrêt du traitement (voir Anomalies du champ visuel).

Anomalies du champ visuel (ACV)

Selon les données disponibles, les anomalies du champ visuel se présentent généralement sous la forme d'un rétrécissement concentrique bilatéral du champ visuel, qui est généralement plus prononcé du côté nasal que temporal. Une amputation nasale annulaire est fréquemment observée dans le champ visuel central (dans une limite de 30 degrés d'excentricité). Les ACV rapportées chez les patients traités par la vigabatrine sont cependant d'intensité légère à sévère. Les cas sévères sont potentiellement invalidants.

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

Le regroupement des données issues des études de prévalence suggère qu'un tiers des patients traités par la vigabatrine présente des ACV. Les hommes seraient plus à risque que les femmes. Les fréquences observées lors d'une étude clinique en ouvert sont présentées à la rubrique 4.8. Au cours de cette étude, une association éventuelle entre le risque d'anomalies du champ visuel et le degré d'exposition à la vigabatrine, aussi bien en termes de doses journalière (entre 1 g et plus de 3 g) qu'en termes de durée de traitement (maximum pendant les trois premières années).

Tous les patients doivent passer un examen ophtalmologique avant ou peu de temps après l'instauration du traitement par la vigabatrine.

Il est rarement possible de pouvoir réaliser un examen périmétrique sur un enfant dont l'âge mental est inférieur à 9 ans. Les risques du traitement doivent être soigneusement pondérés par rapport au bénéfice éventuel pour l'enfant. À ce jour, il n'existe aucune méthode établie pour diagnostiquer ou exclure des anomalies du champ visuel chez l'enfant ne pouvant se soumettre à un examen périmétrique standard. Chez cette population, la fréquence et la gravité sont uniquement caractérisées de manière indirecte, par la présence d'anomalies sur l'électrorétinogramme ou les potentiels évoqués visuels.

L'électrorétinographie est recommandée chez les nourrissons et les enfants qui ne sont pas en mesure de coopérer lors de la périmétrie. Selon les données disponibles, les premières réponses du potentiel oscillatoire et du clignotement à 30 Hz qui apparaissent sur l'électrorétinogramme semblent être corrélées à une ACV associée à la vigabatrine. Ces réponses sont retardées et plus réduites que la normale. Ces modifications n'ont pas été observées chez les patients traités par la vigabatrine qui ne présentent pas d'ACV.

Une description minutieuse de la fréquence et des conséquences du développement d'ACV au cours du traitement par la vigabatrine doit être présentée aux parents et/ou soignants.

Il est possible que les ACV ne soient pas décelées avant qu'elles ne soient graves et toute anomalie modérée non décelée pourrait affecter l'intégrité de l'enfant. En conséquence, il y a lieu de soumettre l'enfant à un examen visuel lors du bilan initial (au plus tard dans les 4 semaines suivant le début du traitement) puis tous les 6 mois au minimum pendant toute la durée du traitement. Ce suivi doit ensuite être maintenu au cours des 6 à 12 mois après l'arrêt du traitement.

Les données disponibles suggèrent que les anomalies du champ visuel sont irréversibles.

En cas d'apparition d'un rétrécissement du champ visuel au cours du suivi, il convient d'envisager un arrêt progressif du traitement par la vigabatrine. S'il est décidé de poursuivre le traitement, il y a lieu d'envisager un suivi plus fréquent (périmétrie) afin de déceler l'évolution du rétrécissement ou la survenue d'anomalies potentiellement dangereuses pour la vision.

La vigabatrine ne doit pas faire l'objet d'une administration concomitante avec d'autres médicaments rétinotoxiques.

Affections neurologiques et psychiatriques

Compte tenu des résultats des études de sécurité menées chez l'animal (voir rubrique 5.3), les patients traités par la vigabatrine doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler d'éventuels effets indésirables dans la fonction neurologique.

De rares cas de symptômes d'encéphalopathie, tels qu'une sédation prononcée, une stupeur ou une 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 que recommandé, ou encore la présence d'une insuffisance rénale. Ces événements se sont révélés réversibles après une réduction de la posologie ou l'arrêt de la vigabatrine (voir rubrique 4.8).

Signaux anormaux sur l'imagerie par résonance magnétique

Des variations anormales du signal d'imagerie par résonance magnétique (IRM) se caractérisant par une augmentation du signal en T2 et une diffusion restreinte dans un modèle symétrique impliquant le thalamus, les ganglions basaux, le tronc cérébral et le cervelet ont été observées chez certains nourrissons traités par la vigabatrine en raison de spasmes infantiles. Lors d'une étude épidémiologique rétrospective menée sur des nourrissons présentant des spasmes infantiles (N=205), la prévalence de ces variations était de 22 % chez les patients traités par vigabatrine, contre 4 % chez les patients traités par d'autres médicaments.

Selon cette étude, l'expérience après mise sur le marché et les rapports de la littérature publiée, ces variations disparaissent généralement à l'arrêt du traitement. Chez quelques patients, on observe toutefois une disparition de la lésion malgré la poursuite du traitement.

Des mouvements anormaux incluant dystonie, dyskinésie et hypertonie, ont été rapportés chez des patients traités par la vigabatrine pour des spasmes infantiles. Le rapport bénéfice/risque de la vigabatrine doit être évalué au cas par cas. Si de nouveaux troubles des mouvements surviennent pendant le traitement par la vigabatrine, une diminution de la posologie ou un arrêt progressif du traitement doit être envisagé(e).

Certains patients sous vigabatrine peuvent présenter une augmentation de la fréquence des crises ou faire l'objet de nouveaux types de crises (voir rubrique 4.8). Les patients qui présentent des convulsions 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. Ces

phénomènes peuvent également résulter d'un surdosage, d'une diminution des concentrations plasmatiques de l'antiépileptique administré parallèlement ou d'un effet paradoxal.

L'arrêt brutal du traitement peut entraîner l'apparition de crises de rebond. Dans le cas où un patient doit arrêter son 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 (p.ex. agitation, dépression, troubles de l'idéation, réactions paranoïaques) ont été rapportés au cours du traitement par la vigabatrine. Ces effets ont été observés chez des patients avec ou sans antécédents psychiatriques et ont généralement été réversibles après réduction de la posologie de vigabatrine ou arrêt progressif du traitement.

Idées et comportements suicidaires

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des médicaments antiépileptiques pour diverses indications. Une méta-analyse d'études randomisées contrôlées *versus* placebo de médicaments 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'un risque accru avec 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 est recommandé aux patients (et à leurs soignants) de demander immédiatement un avis médical en cas de survenue de signes d'idées ou de comportements suicidaires.

Insuffisance rénale

La vigabatrine étant éliminée par voie rénale, une attention particulière doit être apportée aux patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler d'éventuels effets indésirables comme la sédation ou la confusion (voir rubrique 4.2).

Interférence avec les examens sérologiques

La vigabatrine peut entraîner une diminution des taux plasmatiques d'alanine aminotransférase (ALAT) mesurés et, dans une moindre mesure, d'aspartate aminotransférase (ASAT). L'ampleur de la diminution de l'ALAT était de l'ordre de 30 à 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).

La 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).

Risque d'erreur de médication

Dans la mesure où les deux concentrations du comprimé (100 mg et 500 mg) peuvent être utilisées de manière concomitante, une confusion éventuelle entre les comprimés et les demi-comprimés s'accompagnant d'un risque d'erreur de posologie est à envisager. Une attention toute particulière doit être accordée à la taille des comprimés pour pouvoir identifier leur concentration.

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

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Dans la mesure où la vigabatrine n'est ni métabolisée, ni liée aux protéines, et qu'elle n'est pas non plus un inducteur d'enzymes hépatiques à cytochrome P450 responsables du métabolisme des médicaments, il y a peu de risque d'interaction avec d'autres médicaments. Une réduction progressive de 16 à 33 % des concentrations plasmatiques de phénytoïne a toutefois été observée lors des études cliniques contrôlées. Le mécanisme précis de cette interaction n'est à ce jour pas connu mais, dans la majorité des cas, il est peu probable que cette interaction ait des conséquences cliniques.

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.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Ce médicament n'est pas destiné à être utilisé chez la femme en âge de procréer.

Allaitement

Ce médicament n'est pas destiné à être utilisé chez la femme allaitante.

Fertilité

Les études de fertilité menées sur des rats n'ont mis en évidence aucun effet sur la fertilité masculine ou féminine (voir rubrique 5.3).

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

Kigabeq influe considérablement sur l'aptitude à réaliser des activités dangereuses.

Compte tenu du fait que des cas de somnolence ont été observés au cours des essais cliniques avec la vigabatrine, les patients doivent être informés de ce risque lors de l'instauration du traitement. Des anomalies du champ visuel, susceptibles d'affecter de manière significative l'aptitude à réaliser des activités dangereuses, ont été fréquemment rapportées en association avec la vigabatrine. Les patients doivent être examinés afin de dépister d'éventuelles anomalies du champ visuel (voir aussi rubrique 4.4). Il convient de surveiller très attentivement les jeunes patients qui font du vélo, de l'escalade ou toute autre activité dangereuse.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés en lien avec la vigabatrine sont des anomalies du champ visuel (d'intensité légère à sévère, et survenant généralement après des mois, voire des années, de traitement par la vigabatrine), des troubles psychiatriques tels qu'une agitation, une excitation, une agressivité, une nervosité, une dépression, une réaction paranoïde ou encore des troubles du système nerveux (sédation prononcée, stupeur et confusion). Parmi les événements les plus rarement observés figurent des tentatives de suicide, une encéphalopathie et des anomalies rétinienne.

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 convulsions 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 récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables énumérés ci-dessous ont été rapportés lors de l'utilisation pré-autorisation ou post-autorisation de la vigabatrine dans le monde. Ils ne sont pas spécifiques à la population pédiatrique.

Les effets indésirables ont été classés ci-dessous en fonction de leur fréquence selon la convention ci-après:

Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>		anémie				
<i>Troubles psychiatriques</i>		agitation, agression, nervosité, dépression, réaction paranoïde, insomnie	hypomanie, manie, troubles psychotiques	tentative de suicide	hallucinations	
<i>Affections du système nerveux</i>	somnolence	troubles du langage, maux de tête, vertiges, paresthésies, troubles de l'attention et de la mémoire, déficience mentale (troubles de l'idéation), tremblements	anomalies de la coordination (ataxie)	encéphalopathie	névrite optique	anomalies à l'IRM cérébrale, troubles des mouvements, notamment dystonie, dyskinésie et hypertonie, seuls ou en association avec des anomalies à l'IRM
<i>Affections oculaires</i>	anomalie du champ visuel	vision floue, diplopie, nystagmus		anomalies rétiniennes (telles qu'une atrophie rétinienne périphérique)	atrophie optique	acuité visuelle réduite
<i>Affections gastro-intestinales</i>		nausées, vomissements, douleurs abdominales				
<i>Affections hépatobiliaires</i>					hépatite	
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		alopécie	éruption cutanée	angioœdème, urticaire		
<i>Affections musculo-</i>	arthralgie					

<i>squelettiques et systémiques</i>						
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	fatigue	œdème, irritabilité				
<i>Investigations</i>		prise de poids				

Anomalies du champ visuel

L'épidémiologie des anomalies du champ visuel (ACV) chez les patients atteints d'épilepsie partielle réfractaire a été étudiée lors d'une étude observationnelle, en ouvert, multicentrique, comparative, en groupes parallèles, de phase IV, portant sur 734 patients à partir de 8 ans souffrant d'une épilepsie partielle réfractaire depuis au moins un an.

Les patients ont été répartis en trois groupes de traitement: patients en cours de traitement par la vigabatrine (groupe I), patients précédemment exposés à la vigabatrine (groupe II) et patients n'ayant jamais été exposés à la vigabatrine (groupe III).

Le tableau suivant présente les principaux résultats à l'inclusion et lors de la première et de la dernière évaluation sur la population de patients évaluable (n=524):

	Enfants (de 8 à 12 ans)			Adolescents et adultes (>12 ans)		
	Groupe I ¹	Groupe II ²	Groupe III	Groupe I ³	Groupe II ⁴	Groupe III
	N=38	N=47	N=41	N=150	N=151	N=97
Anomalie du champ visuel d'étiologie non identifiée:						
- Observés à l'inclusion	1 (4,4 %)	3 (8,8 %)	2 (7,1 %)	31 (34,1 %)	20 (19,2 %)	1 (1,4 %)
- Observés lors de la première évaluation concluante	4 (10,5 %)	6 (12,8 %)	2 (4,9 %)	59 (39,3 %)	39 (25,8 %)	4 (4,1 %)
- Observés lors de la dernière évaluation concluante	10 (26,3 %)	7 (14,9 %)	3 (7,3 %)	70 (46,7 %)	47 (31,1 %)	5 (5,2 %)

¹ Durée médiane du traitement: 44,4 mois, dose quotidienne moyenne de 1,48 g

² Durée médiane du traitement: 20,6 mois, dose quotidienne moyenne de 1,39 g

³ Durée médiane du traitement: 48,8 mois, dose quotidienne moyenne de 2,10 g

⁴ Durée médiane du traitement: 23,0 mois, dose quotidienne moyenne de 2,18 g

Description de certains effets indésirables

Des réactions psychiatriques ont été signalées lors du traitement par la vigabatrine. Ces réactions ont été observées chez des patients avec ou sans antécédents psychiatriques et 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 vigabatrine.

De rares cas de symptômes d'encéphalopathie, tels qu'une sédation prononcée, une stupeur ou une 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 événements se sont révélés entièrement réversibles après une réduction de la posologie ou l'arrêt de la vigabatrine (voir rubrique 4.4).

Les résultats de laboratoire montrent que le traitement par la vigabatrine n'entraîne pas de toxicité rénale. Des diminutions des ALT et AST, considérées comme résultant de l'inhibition de ces aminotransférases par la vigabatrine, ont été observées. Un traitement chronique à base de vigabatrine peut être associé à une légère diminution du taux d'hémoglobine qui est rarement significative.

Des anomalies asymptomatiques et transitoires lors de l'imagerie par résonance magnétique du cerveau ont été observées chez certains nourrissons traités par la vigabatrine pour des spasmes infantiles. L'importance clinique de ces anomalies à l'IRM n'est pas établie. Une surveillance par IRM de routine étant déconseillée sur cette population pédiatrique, la fréquence des anomalies à l'IRM ne peut être estimée de manière fiable sur la base des données disponibles. Des troubles des mouvements, isolés ou combinés à des anomalies à l'IRM, ont été rapportés chez des patients traités par la vigabatrine pour des spasmes infantiles. Leur fréquence reste néanmoins inconnue.

Population pédiatrique

Troubles 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 – voir [Annexe V](#).

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, le cas échéant, ont été une somnolence ou un coma. D'autres symptômes ont été rapportés moins fréquemment: vertiges, céphalées, psychose, dépression respiratoire ou apnée, bradycardie, hypotension artérielle, agitation, irritabilité, confusion, troubles du comportement et troubles de l'élocution.

Conduite à tenir en cas de surdosage

Il n'y a pas d'antidote spécifique. Les mesures de prise en charge habituelles doivent être adoptées. Des mesures visant à éliminer le produit n'ayant pas encore été absorbé doivent être envisagées. Dans une étude *in vitro*, il a été observé que le charbon activé n'adsorbait pas la vigabatrine de manière significative. 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antiépileptiques, dérivés d'acides gras, Code ATC: N03AG04

Mécanisme d'action

La vigabatrine est un inhibiteur irréversible sélectif de la GABA-transaminase, l'enzyme responsable du catabolisme du GABA (acide gamma-aminobutyrique). La vigabatrine augmente la concentration du GABA, principal neurotransmetteur inhibiteur dans le cerveau.

Efficacité et sécurité cliniques

Les essais cliniques contrôlés et à long terme ont montré que la vigabatrine est un anticonvulsivant efficace lorsqu'il est administré comme traitement de première intention chez des patients présentant des spasmes infantiles et comme traitement d'appoint chez des 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.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Adultes

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 nécessaire pour obtenir une concentration plasmatique maximale (t_{max}) est d'environ une heure.

Distribution

La vigabatrine est distribuée dans tout le corps. Le volume de distribution apparent est légèrement supérieur à la masse hydrique totale. La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. Les concentrations dans le plasma et le liquide cébrospinal sont proportionnelles à la dose administrée dans l'intervalle des posologies recommandées.

Biotransformation

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

Élimination

La vigabatrine est éliminée par excrétion rénale avec une demi-vie terminale comprise entre 5 et 8 heures. La clairance orale (Cl/F) de la vigabatrine est d'environ 7 l/h (soit 0,10 l/h/kg). Environ 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'existe pas de corrélation directe entre la concentration plasmatique et l'efficacité. La durée d'action du médicament 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 6 nouveau-nés (âgés de 15 à 26 jours), de 6 nourrissons (âgés de 5 à 22 mois) et de 6 enfants (âgés de 4,6 à 14,2 ans) souffrant d'épilepsie résistante.

Après administration d'une dose unique de 37 à 50 mg/kg de solution orale de vigabatrine, la t_{max} était d'environ 2,5 heures pour les nouveau-nés et les nourrissons et d'une heure pour les enfants. La demi-vie terminale moyenne de la vigabatrine était d'environ 7,5 heures chez les nouveau-nés, 5,7 heures chez les nourrissons et 5,5 heures chez les enfants. La Cl/F moyenne 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, les reins, les poumons, 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 en raison d'un œdème intramyélinique. Chez le singe, ces lésions sont minimales ou discutables. Aussi bien chez le rat que chez le chien, ces lésions se sont révélées réversibles à l'arrêt du traitement par la vigabatrine et, y compris malgré la poursuite du traitement, une régression a pu être observée.

Une rétinotoxicité associée à la vigabatrine a été observée chez 80 à 100 % des rats albinos à une dose de 300 mg/kg/jour prise par voie orale, mais pas chez le rat pigmenté, le chien ou le singe. Les modifications rétiniques chez le rat albinos étaient caractérisées par une désorganisation focale ou multifocale de la couche nucléaire externe. Les autres couches externes de la rétine n'ont pas été affectées.

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Crospovidone (type B)
Mannitol
Stéarylfumarate de sodium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans
À utiliser immédiatement après préparation de la solution orale.
Après la première ouverture: 100 jours

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Kigabeq 100 mg, comprimés solubles

Flacon en PEHD fermé par un bouchon à vis inviolable en polypropylène muni d'une sécurité enfant.
Présentation: 100 comprimés solubles.

Kigabeq 500 mg, comprimés solubles

Flacon en PEHD fermé par un bouchon à vis inviolable en polypropylène muni d'une sécurité enfant.
Présentation: 50 comprimés solubles.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Dissolution du comprimé soluble

Remplissez un verre d'une ou deux cuillères à café d'eau (5 ou 10 ml environ), en fonction de l'âge de l'enfant. Ajoutez le nombre de comprimés ou demi-comprimés de Kigabeq prescrits dans l'eau. Patientez jusqu'à ce que le(s) comprimé(s) soi(en)t intégralement dissous; les comprimés se dissolvent généralement en moins d'une minute, mais la dissolution peut être plus rapide si vous remuez délicatement la solution orale.

La solution obtenue est trouble et de couleur blanche. C'est normal et cela s'explique par la présence d'excipients non solubles dans l'eau.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ORPHELIA Pharma SAS
85 boulevard Saint-Michel
75005 PARIS
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1302/001 100 comprimés solubles – 100 mg

EU/1/18/1302/002 50 comprimés solubles – 500 mg

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 septembre 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.