

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Stiripentol Billev 250 mg capsule
Stiripentol Billev 500 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține stiripentol 250 mg.
Fiecare capsulă conține stiripentol 500 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă
250 mg: capsulă roz, opacă, mărimea 2, imprimată cu SP250 pe corp.
500 mg: capsulă albă, mărimea 0, imprimată cu SP500 pe corp.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Stiripentol Billev este indicat pentru utilizare concomitentă cu clobazam și valproat, ca terapie adjuvantă pentru convulsii tonico-clonice generalizate refractare, la pacienții cu epilepsie mioclonică infantilă severă (EMIS, sindromul Dravet), ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam și valproat.

4.2 Doze și mod de administrare

Stiripentol Billev trebuie administrat numai sub supravegherea unui pediatru/neurolog pediatru cu experiență în diagnosticul și controlul terapeutic al epilepsiei la sugari și copii.

Doze

Doza de stiripentol este calculată în mg/kg.

Doza zilnică se poate administra divizată în 2 sau 3 prize.

Inițierea tratamentului adjuvant cu stiripentol trebuie să fie efectuată în mod progresiv, crescându-se treptat doza, până când se ajunge la doza recomandată de 50 mg/kg/zi, administrată în asociere cu clobazam și valproat.

Creșterea dozei de stiripentol trebuie să se realizeze în mod progresiv, începându-se cu doze de 20 mg/kg/zi timp de 1 săptămână, apoi continuând cu 30 mg/kg/zi timp de 1 săptămână. Creșterea dozelor următoare depinde de vârsta pacientului:

- copiilor cu vârsta sub 6 ani trebuie să li se administreze o doză suplimentară de 20 mg/kg/zi în săptămână a treia, ajungându-se astfel la doza recomandată de 50 mg/kg/zi în trei săptămâni;
- copiilor și adolescenților cu vârsta între 6 și 12 ani trebuie să li se administreze o doză suplimentară de 10 mg/kg/zi în fiecare săptămână, ajungându-se astfel la doza recomandată de 50 mg/kg/zi în patru săptămâni;
- adolescenților cu vârsta de minim 12 ani trebuie să li se administreze o doză suplimentară de 5 mg/kg/zi în fiecare săptămână, până când se ajunge la doza optimă, potrivit deciziei medicale.

Doza recomandată de 50 mg/kg/zi se bazează pe descoperirile studiilor clinice disponibile și a fost singura doză de stiripentol evaluată în timpul studiilor pivotale (vezi pct. 5.1).

Stiripentolul va fi administrat întotdeauna cu alimente, deoarece se degradează rapid într-un mediu acid (de exemplu, la expunerea la acidul gastric din stomacul gol).

Stiripentolul nu va fi administrat în combinație cu lapte sau alte produse lactate (iaurt, cremă de brânză etc.), cu băuturi carbogazoase, sucuri de fructe proaspete sau alimente și băuturi care conțin cafeină sau teofilină.

Copii cu vârsta sub 3 ani

Evaluarea clinică pivot a stiripentol s-a efectuat la copii cu vârsta de 3 ani și peste, diagnosticați cu EMIS. Decizia clinică de administrare a stiripentol la copii cu EMIS cu vârsta sub de 3 ani trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale. La această grupă de pacienți cu vârstă mai mică, tratamentul adjuvant cu stiripentol trebuie inițiat numai dacă diagnosticul de EMIS a fost confirmat clinic (vezi pct. 5.1). Nu există suficiente date privind utilizarea stiripentol sub vârsta de 12 luni. La acești copii, administrarea de stiripentol se va face sub atenta supraveghere a medicului.

Pacienți cu vârsta > 18 ani

Nu au fost strânse date pe termen lung de la un număr suficient de adulți pentru a confirma menținerea efectului la această populație. Tratamentul trebuie continuat pe durata în care se observă eficacitatea acestuia.

Ajustarea dozelor altor antiepileptice utilizate în asociere cu stiripentol

Cu toate că nu există date farmacologice ample despre potențialele interacțiuni, următoarele recomandări referitoare la modificarea dozelor și schemelor de tratament pentru alte medicamente anti-epileptice administrate în asociere cu stiripentol sunt furnizate pe baza experienței clinice.

- Clobazam

În studiile pivot, când s-a inițiat administrarea de stiripentol, doza zilnică de clobazam a fost de 0,5 mg/kg și zi, administrată de obicei divizat în prize, de două ori pe zi. În eventualitatea apariției semnelor clinice de reacții adverse la clobazam sau supradozaj (de exemplu, somnolență, hipotonie și iritabilitate la copiii mici), această doză zilnică a fost redusă cu 25% săptămânal. La copiii cu sindrom Dravet s-au raportat creșteri ale valorilor concentrațiilor plasmatice de aproximativ două până la trei ori pentru clobazam și, respectiv, de cinci ori pentru norclobazam, asociate cu administrarea concomitentă de stiripentol.

- Valproat

Posibilitatea interacțiunii metabolice dintre stiripentol și valproat este considerată modestă, astfel încât nu este necesară modificarea dozei de valproat când se adaugă stiripentol, exceptând rațiunile de siguranță clinică. În studiile pivot, în cazul apariției de reacții adverse gastro-intestinale, precum scăderea apetitului alimentar, scădere ponderală, doza zilnică de valproat a fost redusă cu aproximativ 30% săptămânal.

Rezultate anormale ale testelor de laborator

În eventualitatea unor rezultate anormale ale hemoleucogramei sau ale probelor funcționale hepatice, decizia clinică de a se continua administrarea sau de a se ajusta doza de stiripentol, concomitent cu ajustarea dozelor de clobazam și valproat, trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale (vezi pct. 4.4).

Efectul formei farmaceutice

Forma farmaceutică plic și cea de capsule nu sunt bioechivalente. Se recomandă ca, dacă este necesară schimbarea formelor farmaceutice, aceasta să se facă sub supraveghere clinică, în caz de probleme legate de tolerabilitate (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală și hepatică

Nu se recomandă utilizarea stiripentolului la pacienții cu insuficiență hepatică și/sau renală (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Administrare orală

Capsula trebuie înghițită întreagă, cu un pahar cu apă.

Pentru a vă asigura că pacientul înghite întreaga cantitate de pulbere, capsula nu trebuie să fie deschisă

Pentru interacțiunea stiripentolului cu alimentele, vă rugăm să consultați pct. 4.5.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Antecedente de psihoză, sub formă de episoade de delir.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Carbamazepina, fenitoina și fenobarbitalul

Aceste substanțe nu trebuie administrate în asociere cu stiripentol pentru controlul terapeutic al sindromului Dravet. În timpul tratamentului concomitent cu stiripentol, doza zilnică de clobazam și/sau valproat trebuie redusă corespunzător, în funcție de apariția reacțiilor adverse (vezi pct. 4.2).

Rata de creștere a copiilor

Având în vedere frecvența reacțiilor adverse gastro-intestinale în timpul tratamentului cu stiripentol și valproat (anorexie, scădere a apetitului alimentar, greață, vărsături), rata de creștere a copiilor aflați sub tratament cu această asociere terapeutică trebuie atent monitorizată.

Hemoleucograma

Neutropenia poate fi asociată cu administrarea de stiripentol, clobazam și valproat. Trebuie efectuat un control al hemoleucogramei înainte de inițierea tratamentului cu stiripentol. Dacă nu există altă indicație clinică, hemoleucograma trebuie ulterior evaluată la interval de 6 luni.

Funcția hepatică

Trebuie efectuat un control al acesteia înainte de inițierea tratamentului cu stiripentol. Dacă nu există altă indicație clinică, funcția hepatică trebuie ulterior evaluată la interval de 6 luni.

Insuficiența hepatică sau renală

În lipsa datelor clinice specifice la pacienții cu insuficiență a funcției hepatice sau renale, administrarea de stiripentol nu este indicată la pacienții cu insuficiență hepatică și/sau renală (vezi pct. 4.2).

Substanțe care interferează cu enzimele CYP

Stiripentol este un inhibitor al enzimelor CYP2C19, CYP3A4 și CYP2D6 și poate crește semnificativ concentrațiile plasmatice ale substanțelor metabolizate de aceste enzime, mărin­d riscul de apariție a reacțiilor

adverse (vezi pct. 4.5). Studiile *in vitro* au arătat că în faza I de tratament cu stiripentol metabolizarea este catalizată de CYP1A2, CYP2C19 și CYP3A4 și, posibil, de către alte enzime. Se recomandă precauție când se administrează stiripentolul concomitent cu alte substanțe care au un caracter inhibitor sau care induc una sau mai multe dintre aceste enzime.

Copii și adolescenți

Studiile clinice pivot nu au inclus copii cu vârsta sub 3 ani. În consecință, se recomandă monitorizarea atentă a copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 3 ani, aflați în tratament cu stiripentol.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Posibile interacțiuni medicamentoase care influențează stiripentolul

Influența altor medicamente antiepileptice asupra proprietăților farmacocinetice ale stiripentolului nu este bine stabilită.

Nu se cunoaște impactul macrolidelor și medicamentelor azolice antifungice asupra metabolizării stiripentolului, acestea fiind cunoscute ca inhibitori ai CYP 3A4 și substraturi pentru aceleași enzime. De asemenea, nu se cunoaște efectul stiripentolului asupra metabolizării acestora.

Studiile *in vitro* au arătat că în faza 1 de tratament cu stiripentol metabolizarea este catalizată de CYP1A2, CYP2C19 și CYP3A4 și, posibil, de către alte enzime. Se recomandă precauție când se administrează stiripentol concomitent cu alte substanțe care au un caracter inhibitor sau care induc una sau mai multe dintre aceste enzime.

Efectul stiripentol asupra enzimelor citocromului P450

Multe din aceste interacțiuni au fost confirmate parțial de studiile *in vitro* și în studiile clinice. Creșterea valorilor concentrațiilor plasmatice la starea de echilibru când stiripentol, valproat, și clobazam se administrează în asociere este similară la adulți și la copii, deși există o variabilitate semnificativă de la individ la individ.

La concentrații terapeutice, stiripentol inhibă semnificativ câteva izoenzime CYP450: de exemplu, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4. În consecință, se pot anticipa interacțiuni farmacocinetice de origine metabolică cu alte medicamente. Aceste interacțiuni pot determina concentrații sistemice ridicate ale acestor substanțe active, care pot duce la intensificarea efectelor farmacologice și la amplificarea reacțiilor adverse.

Se va acționa cu precauție atunci când circumstanțele clinice impun administrarea concomitentă de stiripentol cu substanțe metabolizate de CYP2C19 (de exemplu citalopram, omeprazol) sau CYP3A4 (de exemplu, inhibitori ai proteazei HIV, antihistaminice cum sunt astemizol și clorfeniramină, blocante ale canalelor de calciu, statine, contraceptive orale, codeină), din cauza riscului crescut de apariție a reacțiilor adverse (a se vedea mai departe la acest punct, pentru medicamentele antiepileptice). Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice sau a reacțiilor adverse. Poate fi necesară ajustarea dozei.

Administrarea concomitentă cu substraturi ale CYP3A4 care au un indice terapeutic îngust trebuie evitată, din cauza riscului semnificativ crescut de apariție a reacțiilor adverse severe.

Datele despre potențialul inhibitor asupra CYP1A2 sunt limitate, și de aceea nu pot fi excluse interacțiuni cu teofilina și cafeina, din cauza concentrațiilor plasmatice crescute de teofilină și cafeină ce pot apărea prin inhibarea metabolizării hepatice a acestora, care pot cauza toxicitate.

Administrarea acestora concomitent cu stiripentol nu este recomandată. Această atenționare nu este valabilă doar pentru medicamente, ci și pentru un număr considerabil de alimente (de exemplu, cola, ciocolată, cafea, ceai și băuturi energizante) și produse nutritive îndrăgite de copii. Pacientul nu trebuie să consume băuturi de

tip cola, care conțin cantități semnificative de cafeină, sau ciocolată, care conține urme semnificative de teofilină (vezi pct. 4.2).

Deoarece stiripentol inhibă CYP2D6 *in vitro*, la concentrațiile plasmatice care se obțin clinic, substanțele care sunt metabolizate de această izoenzimă, cum sunt beta-blocante (propranolol, carvedilol, timolol), antidepresive (fluoxetină, paroxetină, sertralină, imipramină, clomipramină), antipsihotice (haloperidol), analgezice (codeină, dextrometorfan, tramadol) pot constitui subiectul interacțiunilor metabolice cu stiripentol. În cazul substanțelor metabolizate de CYP2D6 poate fi necesară ajustarea dozelor, care se va realiza individual.

Potențialul stiripentolului de a interacționa cu alte medicamente

În absența datelor clinice disponibile, se va acționa cu prudență în cazul următoarelor interacțiuni relevante clinic cu stiripentol:

Administrări concomitente nerecomandate (de evitat, dacă nu sunt strict necesare)

- Alcaloizi din secara cornută (ergotamină, dihidroergotamină)
Ergotism, cu posibilitate de necroză la nivelul extremităților (inhibiția eliminării hepatice a alcaloizilor din secara cornută).
- Cisapridă, halofantrină, pimozidă, chinidină, bepridil
Risc crescut de aritmii cardiace, în special torsada vârfurilor/pusee subite de aritmie.
- Imunosupresoare (tacrolim, ciclosporină, sirolim)
Concentrații sanguine crescute ale imunosupresoarelor (prin diminuarea metabolizării hepatice).
- Statine (atorvastatină, simvastatină, etc)
Risc crescut de reacții adverse, dependente de doză, ca rabdomioliza (metabolizare hepatică diminuată a medicamentului pentru scăderea colesterolului).

Administrări concomitente care impun prudență

- Midazolam, triazolam, alprazolam
Concentrațiile plasmatice crescute ale benzodiazepinelor pot să apară prin diminuarea metabolizării hepatice, conducând la sedare excesivă.
- Clorpromazină
Stiripentol intensifică efectul depresor central al clorpromazinei.
- Efecte asupra altor medicamente antiepileptice (MAE)
Inhibarea izoenzimelor CYP450, CYP2C19 și CYP3A4 poate provoca interacțiuni farmacocinetice (inhibarea metabolizării lor hepatice) cu fenobarbital, primidonă, fenitoină, carbamazepină, clobazam (vezi pct. 4.2), valproat (vezi pct. 4.2), diazepam (accentuarea miorelaxării), etosuximidă, și tiagabină. În consecință, apar concentrații plasmatice crescute ale acestor anticonvulsivante, cu risc potențial de supradozaj. Se recomandă monitorizarea clinică a concentrațiilor plasmatice ale altor anticonvulsivante, atunci când sunt administrate în asociere cu stiripentol, cu posibilitatea de ajustare a dozelor.
- Topiramat
Într-un program francez de utilizare a stiripentolului ca tratament de ultimă instanță, topiramat s-a adăugat la stiripentol, clobazam și valproat în 41% din 230 cazuri. În baza observațiilor clinice efectuate la acest grup de pacienți, nu au apărut argumente care să sugereze necesitatea modificării dozei de topiramat și a schemei de tratament, dacă acesta este administrat concomitent cu stiripentol.
Referitor la topiramat, se consideră că potențiala competiție asupra inhibării CYP 2C19 nu ar trebui să se manifeste, deoarece aceasta ar necesita probabil concentrații plasmatice de 5–15 ori mai mari decât

concentrațiile plasmatice obținute cu doza standard de topiramat și schemele de tratament recomandate.

- Levetiracetam

Levetiracetam nu afectează metabolizarea hepatică într-o mare măsură. Ca rezultat, nu se anticipează interacțiuni farmacocinetice metabolice medicamentoase între stiripentol și levetiracetam.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Riscul legat de epilepsie și medicamentele antiepileptice în general

S-a demonstrat că, la descendenții femeilor cu epilepsie, prevalența malformațiilor este de două până la trei ori mai mare decât rata de aproximativ 3% în populația generală. Deși pot contribui și alți factori, de exemplu epilepsia, dovezile disponibile sugerează că această creștere este provocată, în mare măsură, de tratament. La populația aflată în tratament s-a observat o creștere a incidenței malformațiilor asociată cu politerapia.

Totuși, tratamentul antiepileptic efectiv nu trebuie întrerupt în timpul sarcinii, deoarece agravarea bolii poate fi dăunătoare atât pentru mamă, cât și pentru făt.

Riscul asociat cu utilizarea de stiripentol

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale, la doze care nu au fost toxice pentru mamă (vezi pct. 5.3). Având în vedere indicațiile, nu este de așteptat administrarea de stiripentol în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă. Decizia clinică pentru administrarea de stiripentol în timpul sarcinii trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărei paciente, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale. Medicamentul nu se va prescrie decât cu prudență la femeia gravidă, iar la femeile aflate la vârsta fertilă se recomandă utilizarea unor metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului.

Alăptarea

În absența studiilor la om asupra excreției în laptele matern și deoarece studiile la animale au arătat că, la capră, stiripentol trece liber din plasmă în lapte, nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului. În cazul în care tratamentul cu Stiripentol Billev se continuă în perioada alăptării, sugarul alăptat la sân trebuie supravegheat cu atenție pentru potențialele reacții adverse.

Fertilitatea

Nu s-a detectat niciun impact asupra fertilității în cadrul studiilor la animale (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date clinice, riscul potențial pentru om este necunoscut.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Stiripentol are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje deoarece poate provoca amețeală și ataxie. Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje până când nu au acumulat suficientă experiență pentru a decide dacă le afectează negativ abilitățile (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse la stiripentol sunt anorexia, scăderea în greutate, insomnia, somnolența, ataxia, hipotonia și distonia.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse cel mai frecvent întâlnite se clasifică în: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări hematologice și limfatice		Neutropenie		Trombocitopenie*
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie, pierdere a apetitului alimentar, scădere ponderală			
Tulburări psihice	Insomnie	Agresivitate, iritabilitate, tulburări de comportament, comportament de opoziție, hiperexcitabilitate, tulburări de somn		
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență, ataxie, hipotonie, distonie	Hiperkinezii		
Tulburări oculare			Diplopie	
Tulburări gastro-intestinale		Greață, vărsături		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Fotosensibilitate, erupție cutanată, alergie cutanată, urticarie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Oboseală	
Investigații diagnostice		Creștere a valorilor serice ale γ GT		Valori anormale ale testelor funcționale hepatice

* Datele referitoare la trombocitopenie sunt derivate atât din studiile clinice, cât și din experiența de după punerea pe piață.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Multe dintre reacțiile adverse enumerate mai sus sunt cauzate frecvent de creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale altor medicamente anticonvulsivante (vezi pct. 4.4 și 4.5) și pot fi diminuate când se reduce doza acestor medicamente.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO, e-mail: adr@anm.ro, Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date clinice despre supradozaj. Se efectuează tratament de susținere (măsurile simptomatice în unități de terapie intensivă).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiepileptice, alte antiepileptice, codul ATC: N03AX17

Mecanism de acțiune

În studiile la animale, stiripentol antagonizează convulsiile induse prin electroșoc, pentetrazol și bicuculină. În studiile la rozătoare, stiripentol pare să crească concentrațiile cerebrale de acid gamma- aminobutiric (GABA) – principalul neurotransmițător inhibitor din creierul mamiferelor. Aceasta poate surveni ca urmare a inhibiției reabsorbției sinaptice a GABA și/sau a inhibiției GABA- transaminazei. S-a dovedit, de asemenea, că stiripentol crește transmisia GABAA receptor-mediată în hipocampusul șobolanilor imaturi și mărește durata medie de deschidere (dar nu și frecvența) a canalelor de clor ale GABAA receptorilor, printr-un mecanism similar barbituricelor. Stiripentol potențează eficacitatea altor anticonvulsivante, cum sunt: carbamazepină, valproat de sodiu, fenitoină, fenobarbital și multe benzodiazepine, ca rezultat al interacțiunilor farmacocinetice. Al doilea efect al stiripentolului se bazează, în principal, pe inhibiția metabolică a câtorva izoenzime, în particular CYP450 3A4 și 2C19, implicate în metabolizarea hepatică a altor medicamente antiepileptice.

Eficacitate și siguranță clinică

Evaluarea clinică pivot a stiripentolului s-a făcut la copii cu vârsta de 3 ani și peste diagnosticați cu EMIS.

Un program francez de utilizare ca tratament de ultimă instanță a inclus copii începând de la vârsta de 6 luni, deoarece diagnosticul sindromului Dravet se poate stabili cu certitudine de la această vârstă la unii pacienți. Decizia clinică de administrare a stiripentolului la copiii cu EMIS cu vârsta sub 3 ani trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale (vezi pct. 4.2).

41 copii cu EMIS au fost incluși într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, cu terapie adăugată. După o perioadă de referință de 1 lună, s-a adăugat placebo (n = 20) sau stiripentol (n = 21) la tratamentul cu

valproat și clobazam, pentru un interval dublu-orb de 2 luni. Pacienții au utilizat apoi stiripentol în mod deschis.

Răspunsul la tratament a fost definit ca o reducere cu peste 50% a frecvenței convulsiilor clonice (sau tonico-clonice) în timpul lunii a doua a intervalului dublu-orb, comparativ cu perioada de referință.

15 pacienți (71%) au răspuns la stiripentol (inclusiv nouă care nu au mai prezentat convulsii clonice sau tonico-clonice), în timp ce la placebo a răspuns numai unul (5%) (niciunul cu perioadă liberă, fără convulsii; stiripentol Î 95% 52,1-90,7 comparativ placebo 0-14,6). Î 95% pentru diferență a fost de 42,2-85,7. Procentul de modificare față de perioada de referință a fost mai mare pentru stiripentol (-69%), comparativ cu placebo (+7%), $p < 0,0001$. 21 pacienți tratați cu stiripentol au prezentat reacții adverse moderate (somnolență, scădere a apetitului alimentar), comparativ cu opt la care s-a administrat placebo, dar reacțiile adverse au dispărut când a fost scăzută doza medicamentelor administrate concomitent în 12 din cele 21 cazuri (Chiron și colab., Lancet, 2000).

Nu există date rezultate din studiile clinice care să susțină siguranța clinică a stiripentolului administrat în doze zilnice de peste 50 mg/kg/zi.

Nu există date rezultate din studiile clinice care să susțină utilizarea stiripentolului ca monoterapie în sindromul Dravet.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Următoarele proprietăți farmacocinetice ale stiripentol au fost raportate din studiile efectuate la voluntari adulți sănătoși și pacienți adulți.

Absorbție

Stiripentol este rapid absorbit, concentrația plasmatică maximă fiind atinsă în aproximativ 1,5 ore. Biodisponibilitatea absolută a stiripentol nu este cunoscută, deoarece forma farmaceutică cu administrare intravenoasă nu este disponibilă pentru testare. Este bine absorbit pe cale orală, deoarece majoritatea dozei orale este excretată în urină.

Biodisponibilitatea relativă între formele farmaceutice de capsule și pulbere pentru suspensie orală în plic ale medicamentului de referință a fost studiată la voluntari sănătoși de sex masculin, după administrarea unei doze orale unice de 1 000 mg. Cele două forme farmaceutice au fost bioechivalente în ceea ce privește ASC, dar nu sub aspectul C_{max} . C_{max} pentru plic a fost ușor mai mare (23%), comparativ cu cea pentru capsule și nu a întrunit criteriile pentru bioechivalență. t_{max} a fost același la ambele forme farmaceutice. Se recomandă supraveghere clinică în cazul schimbării între stiripentol sub formă de capsule și stiripentol sub formă pulbere pentru suspensie orală în plic.

Distribuție

Stiripentol se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică circulante (aproximativ 99%).

Eliminare

Expunerea sistemică la stiripentol are o creștere marcată, comparativ cu proporționalitatea dozei. Clearance-ul plasmatic are o scădere marcată la doze mari; scade de la aproximativ 40 l/kg și zi, la doza de 600 mg/zi, până la aproximativ 8 l/kg și zi, la doza de 2400 mg. Clearance-ul scade după administrarea repetată de stiripentol, probabil din cauza inhibării izoenzimelor citocromului P450 responsabile de metabolizarea acestuia. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost cuprins într-un interval de 4,5 până la 13 ore, crescând proporțional cu doza.

Metabolizare

Stiripentol este metabolizat în proporție mare, 13 metaboliți fiind depistați în urină. Procesele metabolice principale sunt demetilenarea și glucuronoconjugarea, cu toate că nu s-a obținut încă identificarea exactă a enzimelor implicate. Pe baza studiilor *in vitro* s-a observat că principalele izoenzyme ale citocromului ficatului, P450, implicate în faza 1 de metabolizare sunt CYP1A2, CYP2C19 și CYP3A4.

Excreție

Cea mai mare parte a stiripentol se excretă prin rinichi. Metaboliții urinari ai stiripentol au însumat împreună majoritatea (73%) dintr-o doză unică administrată oral, în timp ce restul de 13-24% s-a regăsit în materiile fecale, ca substanță activă nemodificată.

Studiu farmacocinetic efectuat la copii și adolescenți

S-a efectuat un studiu farmacocinetic populațional la 35 copii cu sindromul Dravet, tratați cu stiripentol și două substanțe despre care se știe că nu afectează farmacocinetica stiripentolului, valproat și clobazam. Vârsta mediană a fost de 7,3 ani (interval: 1 până la 17,6 ani), iar doza zilnică mediană de stiripentol a fost de 45,4 mg/kg/zi (interval: 27,1 până la 89,3 mg/kg/zi), administrată divizat în două sau trei prize.

Datele s-au potrivit cel mai bine cu un model unicompartmental, cu procese de absorbție și eliminare de prim ordin. Estimația populațională pentru constanta K_a a ratei de absorbție a fost de $2,08 \text{ ore}^{-1}$ (abaterea standard a efectului aleatoriu = 122%). Clearance-ul și volumul distribuției au fost asociate cu greutatea corporală, conform unui model alometric cu exponenții 0,433 și 1, respectiv: odată cu creșterea greutății corporale de la 10 la 60 kg, clearance-ul oral aparent a crescut de la 2,60 la 5,65 l/oră, iar volumul aparent al distribuției a crescut de la 32,0 la 191,8 l. În consecință, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a crescut de la 8,5 ore (pentru 10 kg) la 23,5 ore (pentru 60 kg).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate efectuate la animale (șobolan, maimuță, șoarece) nu au evidențiat nicio formă tipică de toxicitate, cu excepția hepatomegaliei, asociată cu hipertrofie hepatocelulară, care a apărut când s-au administrat doze mari de stiripentol, atât la rozătoare, cât și la nerozătoare. Această descoperire este considerată a fi un răspuns adaptativ la încărcarea metabolică mare a ficatului. Stiripentol nu a fost teratogen în testările la șobolan și iepure; într-un singur studiu la șoarece, dar nu și în alte câteva studii similare, s-a observat o incidență mică de apariție a palatoschizisului, la o doză maternotoxică (800 mg/kg și zi). Aceste studii la șoareci și iepuri au fost efectuate înainte de introducerea regulilor de bună practică de laborator. Studiile la șobolan asupra fertilității și performanței reproductive globale și asupra dezvoltării pre- și postnatale nu au evidențiat modificări, cu excepția unei reduceri minore a supraviețuirii la puii alăptați de mame care au manifestat răspunsuri toxice la stiripentol, la o doză de 800 mg/kg și zi (vezi punctul 4.6).

Studiile de genotoxicitate nu au detectat nici o activitate mutagenă sau clastogenă. Studiile de carcinogenitate au dat rezultate negative la șobolan. La șoarece, s-a semnalat doar o ușoară creștere a incidenței adenoamelor și carcinoamelor hepatice la animalele tratate cu doze de 200 sau 600 mg/kg și zi, timp de 78 săptămâni, dar nu și la cele la care s-au administrat doze de 60 mg/kg și zi. Având în vedere lipsa de genotoxicitate a stiripentolului și susceptibilitatea deosebită, binecunoscută, a ficatului de șoarece pentru formarea de tumori în prezența inducției enzimatice hepatice, se consideră că această descoperire nu indică risc tumorigen pentru pacienți.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Amidonglicolat de sodiu tip A

Povidonă K30
Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu

Învelișul capsulei

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Eritrozină (E127) (numai Stiripentol Billev 250 mg)
Indigo carmin (E132) (numai Stiripentol Billev 500 mg)

Cerneala de imprimare

Șelac
Propilenglicol (E1520)
Oxid negru de fer (E172)
Hidroxid de potasiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din PEÎD, prevăzut cu sistem de închidere din polipropilenă, securizat pentru copii.
Flacoane cu 30, 60 și 90 capsule în cutii de carton.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Billev Pharma ApS,
Slotsmarken 10, Hoersholm, Hovedstaden 2970,
Danemarca

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15687/2024/01-03
15688/2024/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Noiembrie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2024