

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Stiripentol Billev 250 mg tvrdé kapsuly

Stiripentol Billev 500 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 250 mg stiripentolu.

Každá kapsula obsahuje 500 mg stiripentolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

250 mg: nepriehľadná ružová kapsula veľkosti 2 s vyrazeným nápisom „SP250“ na tele kapsuly.

500 mg: nepriehľadná biela kapsula veľkosti 0el s vyrazeným nápisom „SP500“ na tele kapsuly.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Stiripentol Billev je indikovaný spoločne s klobazámom a valproátom ako doplnková liečba refraktérnych generalizovaných tonicko–klonických záchvatov u pacientov s ťažkou myoklonickou epilepsiou dojsiat (severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI, Dravetovej syndróm), ak záchvaty nie sú primerane kontrolované klobazámom a valproátom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Stiripentol Billev sa má podávať len pod dohľadom pediatra/pediatrického neurológa so skúsenosťami v diagnostike a liečbe epilepsie u dojsiat a detí.

Dávkovanie

Dávka stiripentolu sa vypočíta na základe mg/kg telesnej hmotnosti.

Denná dávka sa môže podávať v 2 alebo 3 rozdelených dávkach.

Začatie doplnkovej liečby stiripentolom má prebiehať postupne zvyšovaním dávok, až po dosiahnutie odporúčanej dávky 50 mg/kg/deň podávanej v kombinácii s klobazámom a valproátom.

Zvyšovanie dávky stiripentolu má byť postupné, pričom sa začína na 20 mg/kg/deň počas 1 týždňa, potom 30 mg/kg/deň počas 1 týždňa. Ďalšie zvyšovanie dávky závisí od veku:

- deťom mladším ako 6 rokov sa má podávať dodatočná dávka 20 mg/kg/deň v 3. týždni, čím sa za tri týždne dosiahne odporúčaná dávka 50 mg/kg/deň;

- deťom vo veku 6 až 12 rokov sa má každý týždeň podávať dodatočná dávka 10 mg/kg/deň, čím sa dosiahne odporúčaná dávka 50 mg/kg/deň za štyri týždne;

- deťom a dospelým starším ako 12 rokov sa má každý týždeň podávať dodatočná dávka 5 mg/kg/deň, až po dosiahnutie optimálnej dávky na základe klinického posúdenia.

Odporúčaná dávka 50 mg/kg/deň je odvodená z výsledkov dostupných klinických štúdií, a bola to jediná dávka stiripentolu hodnotená v pivotných štúdiách (pozri časť 5.1).

Stiripentol musí byť vždy podávaný s jedlom, pretože v kyslom prostredí je veľmi rýchlo rozkladaný (napr. keď je vystavený žalúdočnej kyseline v prázdnom žalúdku).

Stiripentol sa nemá podávať súčasne s mliekom alebo mliečnymi výrobkami (jogurt, čerstvé syry, atď.), perlivými nápojmi, ovocnými šťavami alebo s jedlom a nápojmi, ktoré obsahujú kofeín alebo teofylín.

Deti vo veku do 3 rokov

Pivotné klinické hodnotenie stiripentolu bolo vykonané u detí so SMEI vo veku 3 rokov a starších. Klinické rozhodnutie použiť stiripentol u detí so SMEI vo veku do 3 rokov sa musí vykonať na základe individuálneho posúdenia pacienta, pričom sa vezmú do úvahy potenciálne klinické prínosy a riziká. V tejto skupine mladších detí sa má doplnková liečba stiripentolom začať len vtedy, ak sa klinicky potvrdí diagnóza SMEI (pozri časť 5.1). Údaje o použití stiripentolu u detí vo veku do 12 mesiacov sú obmedzené. U týchto detí sa má stiripentol užívať pod prísny lekárskym dozorom.

Pacienti vo veku > 18 rokov

Na potvrdenie účinnosti u populácie dospelých nebolo zozbierané dostatočné množstvo dlhodobých údajov. Liečba má pokračovať tak dlho, kým je možné pozorovať účinnosť.

Úpravy dávok iných antiepileptík používaných v kombinácii so stiripentolom

Napriek chýbajúcim rozsiahlym farmakologickým údajom o možných interakciách, sa nasledujúce odporúčanie týkajúce sa úpravy dávky a schém dávkovania iných antiepileptických liekov podávaných spoločne so stiripentolom zakladá na klinickej skúsenosti.

- Klobazám

V pivotných štúdiách, keď sa začalo s použitím stiripentolu, bola denná dávka klobazámu 0,5 mg/kg/deň, obvykle podávaná v rozdelených dávkach, dvakrát denne. V prípade klinických prejavov nežiaducich reakcií alebo predávkovania klobazámom (t. j. ospalivosti, hypotónie a podráždenosti u malých detí) bola denná dávka znížená každý týždeň o 25%. Asi dvoj- až trojnásobné zvýšenie plazmatických koncentrácií klobazámu a päťnásobné zvýšenie pri norklobazáme bolo hlásené pri súbežnom podávaní stiripentolu deťom s Dravetovej syndrómom.

- Valproát

Možnosť interakcie medzi stiripentolom a valproátom na úrovni metabolizmu sa považuje za zanedbateľnú, a preto po pridaní stiripentolu by nemala byť potrebná žiadna úprava dávky valproátu, okrem prípadov kvôli klinickej bezpečnosti. V pivotných štúdiách v prípade gastrointestinálnych nežiaducich reakcií, ako bola strata chuti do jedla, úbytok hmotnosti, bola denná dávka valproátu znížená každý týždeň asi o 30%.

Laboratórne nálezy mimo normy

V prípade zistenia odchýlok v krvnom obraze alebo testoch funkcie pečene, klinické rozhodnutie, či sa bude pokračovať v liečbe, alebo sa upraví dávka stiripentolu spolu s úpravou dávok klobazámu a valproátu, sa musí vykonať na základe posúdenia individuálneho pacienta, pričom sa vezmú do úvahy potenciálne klinické prínosy a riziká (pozri časť 4.4).

Vplyv liekovej formy

Lieková forma vo vrecku a vo forme kapsúl nie sú bioekvivalentné. Ak je potrebná zmena liekovej formy, zmenu sa odporúča uskutočniť pod klinickým dohľadom (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene a obličiek

Stiripentol sa neodporúča užívať u pacientov s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Kapsula sa musí prehltnúť celá a zapiť pohárom vody.

Aby sa zabezpečilo, že pacient užije celé množstvo prášku, kapsula sa nesmie otvárať.

Informácie o interakcii stiripentolu s jedlom nájdete v časti 4.5.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Anamnéza výskytu psychóz ako epizód delíria.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Karbamazepín, fenytoín a fenobarbital

Tieto liečivá sa v liečbe Dravetovej syndrómu nesmú používať spoločne so stiripentolom. Denná dávka klobazámu a/alebo valproátu sa pri liečbe stiripentolom musí znížiť podľa nástupu nežiaducich účinkov (pozri časť 4.2).

Rýchlosť rastu detí

Vzhľadom na frekvenciu výskytu gastrointestinálnych nežiaducich reakcií pri liečbe stiripentolom a valproátom (anorexia, strata chuti do jedla, nauzea, vracanie), sa musí starostlivo sledovať rýchlosť rastu u detí liečených touto kombináciou.

Krvný obraz

S podávaním stiripentolu, klobazámu a valproátu môže byť spojená neutropénia. Pred začatím liečby stiripentolom sa má vyhodnotiť krvný obraz. Ak nie je klinicky určené inak, krvný obraz sa má kontrolovať každých 6 mesiacov.

Funkcia pečene

Pred začatím liečby stiripentolom sa má vyhodnotiť funkcia pečene. Ak nie je klinicky určené inak, funkcia pečene sa má kontrolovať každých 6 mesiacov.

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Vzhľadom na nedostatok osobitných klinických údajov u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek, sa stiripentol neodporúča používať u pacientov s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek (pozri časť 4.2).

Liečivá ovplyvňujúce enzýmy CYP

Stiripentol je inhibítorom enzýmov CYP2C19, CYP3A4 a CYP2D6 a môže výrazne zvyšovať plazmatické koncentrácie liečiv metabolizovaných týmito enzýmami a zvyšovať riziko nežiaducich reakcií (pozri časť 4.5). Štúdie *in vitro* naznačili, že metabolizmus stiripentolu fázy 1 je katalyzovaný CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4 a pravdepodobne ďalšími enzýmami. Opatrnosť sa odporúča pri kombinácii stiripentolu s inými liečivami, ktoré môžu inhibovať alebo indukovať jeden alebo viacero týchto enzýmov.

Pediatrická populácia

Pivotné klinické štúdie nezahŕňali deti vo veku do 3 rokov. Preto sa odporúča, aby deti vo veku 6 mesiacov až 3 rokov boli pri liečbe stiripentolom starostlivo sledované.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Potenciálne interakcie liekov ovplyvňujúcich stiripentol

Vplyv iných antiepileptických liekov na farmakokinetiku stiripentolu nie je úplne stanovený.

Vplyv makrolidov a azolových antimykotík (o ktorých sa vie, že sú inhibítormi CYP3A4 a substrátmi rovnakého enzýmu) na metabolizmus stiripentolu nie je známy. Podobne ani účinok stiripentolu na ich metabolizmus nie je známy.

Štúdie *in vitro* naznačili, že metabolizmus stiripentolu fázy 1 je katalyzovaný CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4 a možno ďalšími enzýmami. Opatrnosť sa odporúča pri kombinácii stiripentolu s inými liečivami, ktoré môžu inhibovať alebo indukovať jeden alebo viacero týchto enzýmov.

Účinok stiripentolu na enzýmy cytochrómu P450

Mnohé z týchto interakcií boli čiastočne potvrdené štúdiami *in vitro* a klinickými skúšaniami. Zvýšenie rovnovážnych koncentrácií pri kombinovanom použití stiripentolu, valproátu a klobazámu je u dospelých a u detí podobné, hoci medzi jednotlivcami existuje významná variabilita.

Stiripentol v terapeutických koncentráciách značne inhibuje niekoľko izoenzýmov CYP450: napr. CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4. Ako dôsledok sa môžu očakávať farmakokinetické interakcie s inými liečivami na úrovni metabolizmu. Tieto interakcie môžu spôsobovať zvýšené systémové koncentrácie týchto liečiv, ktoré môžu viesť k zvýšeným farmakologickým účinkom a ku zvýrazneniu nežiaducich reakcií.

Opatrnosť je nevyhnutná, ak klinické okolnosti vyžadujú kombináciu stiripentolu s liečivami metabolizovanými CYP2C19 (napr. citalopram, omeprazol) alebo CYP3A4 (napr. inhibítory HIV proteázy, antihistaminiká, ako je astemizol a chlórfeniramin, blokátory vápnikového kanála, statíny, perorálna antikoncepcia, kodeín) kvôli zvýšenému riziku nežiaducich reakcií (pozri ďalej časť o antiepileptických liekoch). Odporúča sa sledovanie plazmatických koncentrácií alebo nežiaducich reakcií. Môže byť potrebné zníženie dávky.

Súbežnej liečbe so substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom sa treba vyhnúť, kvôli významne zvýšenému riziku závažných nežiaducich reakcií.

Údaje o potenciálnej inhibícii CYP1A2 sú limitované, a preto sa interakcie s teofylínom a kofeínom nedajú vylúčiť z dôvodu zvýšených plazmatických koncentrácií teofylínu a kofeínu, ktoré sa môžu vyskytnúť prostredníctvom inhibície metabolizmu v pečeni a potenciálne môžu viesť k toxicite. Použitie v kombinácii so stiripentolom sa neodporúča. Toto upozornenie sa neobmedzuje len na lieky, ale aj na veľké množstvo jedál (napríklad: kola, čokoláda, káva, čaj a energetické nápoje) a výživových doplnkov pre deti. Pacienti nemajú piť kolové nápoje, ktoré obsahujú veľké množstvá kofeínu alebo čokoládu, ktorá obsahuje stopové množstvá teofylínu (pozri časť 4.2).

Keďže stiripentol inhiboval CYP 2D6 *in vitro* v plazmatických koncentráciách, ktoré sa dosahujú pri klinickom použití, liečivá, ktoré sú metabolizované týmto izoenzýmom ako napr.: betablokátory (propanolol, karvedilol, timolol), antidepresíva (fluoxetín, paroxetín, sertralín, imipramín, klomipramín), antipsychotiká (haloperidol), analgetiká (kodeín, dextrometorfán, tramadol) môžu na úrovni metabolizmu interagovať so stiripentolom. Úprava dávky môže byť potrebná pri liečivách

metabolizovaných CYP2D6 a takých, ktorých dávka sa individuálne titruje.

Potenciál interakcií stiripentolu s inými liekmi

Vzhľadom na nedostatok klinických údajov, opatnosť je potrebná pri nasledujúcich klinicky významných interakciách so stiripentolom:

Nevhodné kombinácie (je potrebné sa im vyhnúť, ak nie sú nevyhnutne potrebné)

- Námeľové alkaloidy (ergotamín, dihydroergotamín)

Ergotizmus s možnou nekrózou končatín (inhibícia vylučovania námeľových alkaloidov pečeňou).

- Cisaprid, halofantrín, pimoqid, chinidín, bepridil

Zvýšené riziko srdcových arytmií a najmä typov torsades de pointes/wave burst.

- Imunosupresíva (takrolimus, cyklosporín, sirolimus)

Zvýšená koncentrácia imunosupresív v krvi (znížená úroveň metabolizmu v pečeni).

- Statíny (atorvastatín, simvastatín, atď.)

Zvýšené riziko nežiaducich reakcií závislých od dávky, ako je napr. rabdomyolýza (znížený hepatálny metabolizmus liečiv na znižovanie cholesterolu).

Kombinácie vyžadujúce opatrenia

- Midazolam, triazolam, alprazolam

Zvýšené plazmatické koncentrácie benzodiazepínov sa môžu vyskytnúť kvôli zníženému metabolizmu v pečeni, čo vedie k nadmernej sedácii.

- Chlórpromazín

Stiripentol zvyšuje tlmiaci účinok chlórpromazínu na CNS.

- Účinky na iné antiepileptické lieky (antiepileptic drugs, AED)

Inhibícia CYP450, izoenzymov CYP2C19 a CYP 3A4, môže spôsobovať farmakokinetické interakcie (inhibícia ich metabolizmu v pečeni) s fenobarbitalom, primidonóm, fenytoínom, karbamazepínom, klobazámom (pozri časť 4.2), valproátom (pozri časť 4.2), diazepamom (zvýšená myorelaxácia), etosuximidom a tiagabínom. Dôsledkom sú zvýšené plazmatické koncentrácie týchto antikonvulzív s možným rizikom predávkovania. Pri kombinácii iných antikonvulzív so stiripentolom sa odporúča klinické sledovanie plazmatických koncentrácií iných antikonvulzív s možnými úpravami dávok.

- Topiramát

Vo francúzskom programe použitia stiripentolu v nevyhnutných prípadoch „compassionate use“, bol topiramát pridaný k stiripentolu, klobazámu a valproátu v 41% z 230 prípadov. Na základe klinických pozorovaní tejto skupiny pacientov neexistuje dôvod, aby sa navrhla zmena dávky topiramátu a dávkovacích schém, ak sa súbežne podáva so stiripentolom.

Predpokladá sa, že pri topiramáte by nemalo dôjsť ku kompetitívnej inhibícii CYP2C19, pretože to pravdepodobne vyžaduje plazmatické koncentrácie 5-15 – násobne vyššie, ako sú plazmatické koncentrácie dosiahnuté pri štandardne odporúčaných dávkach a dávkovacích schémach topiramátu.

- Levetiracetam

Levetiracetam sa iba v malej miere metabolizuje v pečeni. Ako dôsledok toho sa nepredpokladá žiadna farmakokinetická lieková interakcia medzi stiripentolom a levetiracetamom na úrovni metabolizmu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Všeobecné riziko spojené s epilepsiou a antiepileptickými liekmi

Bolo preukázané, že v potomstve žien s epilepsiou je prevalencia malformácií dva- až trikrát vyššia, ako je úroveň okolo 3% v celkovej populácii. Napriek iným faktorom, napr. možným vplyvom

epilepsie, dostupné dôkazy naznačujú, že toto zvýšenie je vo veľkej miere spôsobené liečbou. Zvýšenie malformácií v liečenej populácii bolo zistené v súvislosti s polyterapiou.

Účinná liečba epilepsie sa však nesmie počas gravidity prerušovať, keďže zhoršenie ochorenia môže byť škodlivé pre matku aj pre plod.

Riziko spojené so stiripentolom

Nie sú dostupné žiadne údaje o tehotenstvách vystavených pôsobeniu liečivu. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska gravidity, vývinu plodu, pôrodu ani postnatálneho vývinu v dávkach, ktoré nie sú toxické pre matku (pozri časť 5.3). Vzhľadom na indikácie lieku sa podávanie stiripentolu počas tehotenstva a u žien vo fertilnom veku nepredpokladá. Klinické rozhodnutie použiť stiripentol počas gravidity sa musí vykonať na základe posúdenia individuálnej pacientky, pričom sa vezmú do úvahy potenciálne klinické prínosy a riziká. Pri predpisovaní lieku tehotným ženám je potrebná opatrnosť a odporúča sa používať účinné metódy antikoncepcie.

Dojčenie

Keďže neboli vykonané štúdie vylučovania liečiva do ľudského materského mlieka, a vzhľadom na to, že u kôz stiripentol voľne prechádza z plazmy do mlieka, dojčenie sa počas liečby neodporúča. V prípade, že liečba stiripentolom pokračuje počas dojčenia, dojčené dieťa sa musí dôkladne sledovať pre potenciálne nežiaduce účinky.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách nebol zistený žiadny vplyv na plodnosť (pozri časť 5.3). Nie sú dostupné žiadne klinické údaje, nie je známe žiadne potenciálne riziko pre ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Stiripentol má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože môže spôsobiť závraty a ataxiu. Pacienti musia byť upozornení, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, kým nezískajú dostatočné skúsenosti na posúdenie, či to nepriaznivo ovplyvňuje ich schopnosti (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi účinkami stiripentolu sú anorexia, úbytok hmotnosti, nespavosť, ospalosť, ataxia, hypotónia a dystónia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Najčastejšie zaznamenané nežiaduce reakcie sú uvedené ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sa nežiaduce účinky uvádzajú v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánového systému (podľa terminológie MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému		Neutropénia		Trombocytopénia*

Trieda orgánového systému (podľa terminológie MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia, strata chuti do jedla, úbytok hmotnosti			
Psychické poruchy	Nespavosť	Agresivita, podráždenosť, poruchy správania, opozičné správanie, hyperexcitabilita, poruchy spánku		
Poruchy nervového systému	Ospanlivosť, ataxia, hypotónia, dystónia	Hyperkinéza		
Poruchy oka			Diplopia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Nauzea, vracanie		
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Fotosenzitivita, vyrážka, kožná alergia, žihľavka	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			Únava	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie γ GT (gamaglutamyl-transferázy)		Test funkcie pečene mimo normy

*Údaje o trombocytopénii vychádzajú z klinických skúšaní a skúsenosti po uvedení lieku na trh.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Mnohé z horeuvedených nežiaducich reakcií sú často spôsobené zvýšením plazmatických koncentrácií iných antikonvulzív (pozri časti 4.4 a 4.5) a môžu ustúpiť, ak sa zníži dávka týchto liekov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Údaje o klinickom predávkovaní nie sú k dispozícii. Liečba je podporná (symptomatické opatrenia na jednotkách intenzívnej starostlivosti).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX17

Mechanizmus účinku

Na zvieracích modeloch stiripentol pôsobí proti záchvatom vyvolaným elektrickým výbojom, pentetrazolom a bikukulínom. Na základe modelov na hlodavcoch sa predpokladá, že stiripentol zvyšuje koncentrácie kyseliny gama-aminomaslovej (GABA) – hlavného inhibičného neurotransmitera v mozgu cicavcov. Pravdepodobne k tomu dochádza pri inhibícii vychytávania GABA zo synaptických štrbín a/alebo inhibíciou GABA-transaminázy. Bolo tiež preukázané, že stiripentol zvyšuje prenos sprostredkovaný receptormi GABA_A v hipokampe mladých potkanov a zvyšuje priemernú dĺžku otvorenia (ale nie frekvenciu otvárania) chloridových kanálov tvorených receptormi GABA_A mechanizmom podobným pôsobeniu barbiturátov. Stiripentol potencuje účinnosť iných antikonvulzív, ako sú karbamazepín, valproát sodný, fenytoín, fenobarbital a mnohé benzodiazepíny, ako dôsledok farmakokinetických interakcií. Sekundárny účinok stiripentolu sa zakladá najmä na inhibícii metabolizmu prostredníctvom niektorých izoenzýmov, obzvlášť CYP450 3A4 a 2C19, zapojených do metabolizmu iných antiepileptických liekov v pečeni.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pivotné klinické hodnotenie stiripentolu bolo vykonané u detí so SMEI vo veku 3 rokov a starších.

Francúzsky program použitia v nevyhnutných prípadoch „compassionate use“ zahŕňal deti od veku 6 mesiacov, pretože diagnóza Dravetovej syndrómu sa u niektorých pacientov dá potvrdiť už v tomto veku. Klinické rozhodnutie použiť stiripentol u detí so SMEI mladších ako 3 roky sa musí vykonať na základe posúdenia individuálneho pacienta, pričom sa majú vziať do úvahy potenciálne klinické prínosy a riziká (pozri časť 4.2).

41 detí so SMEI bolo zahrnutých do randomizovaného, placebom kontrolovaného „add on“ skúšania. Po začiatkovej fáze trvajúcej 1 mesiac boli k valproátu a klobazámu pridané placebo (n = 20) alebo stiripentol (n = 21) počas dvojito zaslepenej fázy trvajúcej 2 mesiace. Pacienti potom dostávali stiripentol bez zaslepenia. Ako pacienti odpovedajúci na liečbu boli označení pacienti, ktorí mali počas druhého mesiaca dvojito zaslepenej fázy viac ako 50 % zníženie frekvencie klonických (alebo tonicko-klonických) záchvatov v porovnaní so začiatkovou fázou skúšania. 15 (71 %) pacienti užívajúci stiripentol vykazovali odpoveď na liečbu (vrátane deviatich bez klonických alebo tonicko-klonických záchvatov), ale iba jeden užívajúci placebo (5 %) (nikto nebol bez záchvatov; stiripentol 95% IS 52,1-90,7 oproti placebo 0-14,6). 95% IS rozdielu bol 42,2-85,7. Percentuálny podiel zmeny v porovnaní s východiskovou hodnotou bol vyšší pre stiripentol (-69 %) ako pre placebo (+7 %), p < 0,0001. 21 pacientov, ktorí dostávali stiripentol, malo mierne nežiaduce účinky (ospalosť, strata chuti do jedla) v porovnaní s ôsmimi, ktorí dostávali placebo, pričom nežiaduce účinky odznali, ak sa dávka súbežne podávaného liečiva znížila v 12 z 21 prípadov (Chiron et al, Lancet, 2000).

Neexistujú žiadne údaje z klinických štúdií podporujúce klinickú bezpečnosť stiripentolu podávaného v denných dávkach vyšších ako 50 mg/kg/deň.

Neexistujú žiadne údaje z klinických štúdií podporujúce použitie stiripentolu v monoterapii pri liečbe Dravetovej syndrómu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nasledujúce farmakokinetické vlastnosti stiripentolu boli získané zo štúdií u dospelých zdravých dobrovoľníkov a dospelých pacientov.

Absorpcia

Stiripentol sa rýchlo absorbuje, čas dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie je asi 1,5 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť stiripentolu nie je známa, keďže intravenózna lieková forma sa neskúšala. Liečivo sa dobre absorbuje po perorálnom podaní, keďže väčšina perorálnej dávky sa vylučuje močom.

Relatívna biologická dostupnosť medzi kapsulami a práškom na perorálnu suspenziu vo vrecku originálneho lieku bola skúmaná u zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia po jednorazovej dávke 1 000 mg podanej perorálne. Obe liekové formy boli bioekvivalentné v rámci hodnôt AUC, ale nie C_{max} . C_{max} pre liekovú formu vo vrecku bola mierne vyššia (23%) v porovnaní s kapsulami a tým sa nespĺnili kritériá pre stanovenie bioekvivalencie. Hodnota t_{max} bola podobná pre obe liekové formy. Pri prechode z kapsúl s obsahom stiripentolu na prášok na perorálnu suspenziu vo vrecku sa odporúča klinický dohľad.

Distribúcia

Stiripentol sa významne viaže na cirkulujúce plazmatické proteíny (asi 99%).

Eliminácia

Systémová expozícia stiripentolu sa zvyšuje oveľa výraznejšie, ako je úmerné dávke. Plazmatický klírens sa významne znižuje pri vysokých dávkach; klesá asi od 40 l/kg/deň pri dávke 600 mg/deň na asi 8 l/kg/deň pri dávke 2 400 mg. Klírens klesá po opakovanom podaní stiripentolu, pravdepodobne kvôli inhibícii izoenzýmov cytochrómu P450 zodpovedných za jeho metabolizmus. Eliminačný polčas bol v rozsahu 4,5 hodiny až 13 hodín, zvyšuje sa s dávkou.

Biotransformácia

Stiripentol sa extenzívne metabolizuje, v moči bolo zistených 13 rôznych metabolitov. Hlavnými metabolickými procesmi sú demetylenácia a glukuronidácia, hoci zapojené enzýmy zatiaľ neboli presne identifikované. Na základe štúdií *in vitro* sa za hlavné pečenné izoenzýmy cytochrómu P450 zapojené do metabolizmu fázy 1 považujú CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4.

Eliminácia

Väčšina stiripentolu sa vylučuje obličkami. Väčšina (73%) metabolitov stiripentolu po akútnom perorálnom podaní sa vylúčila močom, zvyšných 13-24% sa vylúčilo stolicou ako nezmenené liečivo.

Farmakokinetická štúdia u pediatrickej populácie

U 35 detí s Dravetovej syndrómom liečených stiripentolom a dvomi liečivami - valproátom a klobazámom, o ktorých nie je známe, že by ovplyvňovali farmakokinetiku stiripentolu, bola vykonaná populačná farmakokinetická štúdia. Priemerný vek bol 7,3 rokov (rozsah: 1 až 17,6 rokov) a priemerná denná dávka stiripentolu bola 45,4 mg/kg/deň (rozsah: 27,1 až 89,3 mg/kg/deň) podávaná v dvoch alebo troch dávkach. Údaje boli prenesené do jednokompartimentového modelu s absorpciou prvého poriadku a eliminačnými procesmi.

Populačný odhad absorpčnej rýchlosti - konštanty K_a bol $2,08 \text{ h}^{-1}$ (štandardná odchýlka od náhodného efektu = 122 %). Klírens a distribučný objem súvisel s telesnou hmotnosťou podľa alometrického modelu s exponentmi 0,433 a 1 v uvedenom poradí: so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou od 10 do 60 kg sa zdanlivý perorálny klírens zvýšil od 2,60 do 5,65 l/h a zdanlivý distribučný objem od 32,0 do 191,8 l. Dôsledkom bolo predĺženie eliminačného polčasu z 8,5 h (pre 10 kg) na 23,5 h (pre 60 kg).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity na zvieratách (potkany, opice, myši) neodhalili žiadny konkrétny typ toxicity, okrem

zváženia pečene spojeného s hepatocelulárnou hypertrofiou, ktoré sa vyskytovalo, ak sa hlodavcom aj nehlodavcom podávali vysoké dávky stiripentolu. Tento nález sa považuje za spôsob adaptácie na vysokú metabolickú záťaž pečene. Stiripentol nebol v testoch na potkanoch a králikoch teratogénny; ale v jednej štúdii na myšiach, avšak nie v iných podobných štúdiách, bol pozorovaný nízky výskyt rázštepov podnebia pri dávke toxickej pre matku (800 mg/kg/deň). Tieto štúdie na myšiach a králikoch boli vykonané pred zavedením požiadaviek správnej laboratórnej praxe. Štúdie fertility a celkových reprodukčných vlastností a pred- a postnatálneho vývinu na potkanoch boli bez výskytu nepriaznivých udalostí, s výnimkou mierneho zníženia prežívania mláďat kojenými matkami vykazujúcimi toxické účinky stiripentolu v dávke 800 mg/kg/deň (pozri časť 4.6).

Štúdie genotoxicity nezistili žiaden mutagénny ani klastogénny účinok. Štúdie karcinogenity boli u potkanov negatívne. U myší sa zistilo iba malé zvýšenie výskytu hepatálnych adenómov a karcinómov, a to u zvierat liečených 200 alebo 600 mg/kg/deň počas 78 týždňov, ale nie u tých, ktorým podávali dávku 60 mg/kg/deň. Z hľadiska nedostatku údajov o genotoxicite stiripentolu a dobre definovanej, osobitnej vnímavosti myšacej pečene na tvorbu nádorov kvôli indukcií hepatálnych enzýmov, tento nález nepredstavuje riziko tvorby nádorov u človeka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Sodná soľ karboxymetylškrobu A
Povidón K30
Laurylsíran sodný
Stearát horečnatý

Obal kapsuly

Želatína
Oxid titaničitý (E171)
Erytrozín (E127) (iba Stiripentol Billev 250 mg)
Indigokarmín (E132) (iba Stiripentol Billev 250 mg)

Potlačový atrament

Šelak
Propylénglykol (E1520)
Čierny oxid železitý (E172)
Hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE fľaša s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom.
Fľaše obsahujúce 30, 60 a 90 kapsúl v kartónových škatuľkách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Billev Pharma ApS
Slotsmarken 10
2970 Hørsholm
Dánsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Stiripentol Billev 250 mg tvrdé kapsuly: 21/0019/25-S
Stiripentol Billev 500 mg tvrdé kapsuly: 21/0020/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2025