

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Stiripentol Billev 250 mg prášek pro perorální suspenzi v sáčku
Stiripentol Billev 500 mg prášek pro perorální suspenzi v sáčku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček obsahuje 250 mg stiripentolu.
Jeden sáček obsahuje 500 mg stiripentolu.

Pomocná látka se známým účinkem

Stiripentol Billev 250 mg
Jeden sáček obsahuje 2,5 mg aspartamu, 500,2 mg sacharózy a 0,04 mg benzylalkoholu.

Stiripentol Billev 500 mg
Jeden sáček obsahuje 5 mg aspartamu, 100,4 mg sacharózy a 0,08 mg benzylalkoholu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální suspenzi
Krystalický prášek světle růžové barvy

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Stiripentol Billev je indikován v kombinaci s klobazamem a valproátem jako přídatná léčba refrakterních generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u pacientů s těžkou myoklonickou epilepsií v časném dětství (SMEI, syndrom Dravetové), u nichž záchvaty nejsou dostatečně kontrolovány při léčbě klobazamem a valproátem.

4.2 Dávkování a způsob podávání

Stiripentol Billev smí být podáván pouze pod dohledem dětského lékaře nebo dětského neurologa se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou epilepsie kojenců a dětí.

Dávkování

Dávka stiripentolu se vypočítá v mg/kg tělesné hmotnosti.

Denní dávka se podává ve 2 nebo 3 dílčích dávkách.

Zahájení přídatné léčby stiripentolem má probíhat postupně, zvyšováním dávek až do dosažení doporučené dávky 50 mg/kg/den podávané v kombinaci s klobazamem a valproátem.

Zvyšování dávky stiripentolu má být postupné, počínaje 20 mg/kg/den po dobu jednoho týdne, potom 30 mg/kg/den po dobu jednoho týdne. Další zvyšování dávky závisí na věku:

- děti do méně než 6 let mají dostat dalších 20 mg/kg/den ve třetím týdnu, čímž se dosáhne doporučené dávky 50 mg/kg/den za tři týdny;
- děti od 6 let do méně než 12 let mají dostat dalších 10 mg/kg/den každý týden, čímž se dosáhne doporučené dávky 50 mg/kg/den za čtyři týdny;
- děti a dospívající od 12 let mají dostat dalších 5 mg/kg/den každý týden, dokud na základě klinického posouzení není dosažena optimální dávka.

Doporučená dávka 50 mg/kg/den je založena na výsledcích dostupných klinických studií a byla jedinou dávkou stiripentolu hodnocenou v pivotních studiích (viz bod 5.1).

Stiripentol musí být vždy podáván s jídlem, protože v kyselém prostředí je velmi rychle odbouráván (např. pokud je vystaven žaludeční kyselině v prázdném žaludku).

Stiripentol nemá být podáván současně s mlékem nebo mléčnými výrobky (jogurt, čerstvé sýry, atd.), perlivými nápoji, ovocnými šťávami nebo s jídlem a nápoji, které obsahují kofein nebo teofylin.

Děti do 3 let:

Pivotní klinické hodnocení stiripentolu bylo prováděno u dětí se SMEI ve věku od 3 let. Klinické rozhodnutí, zda podávat stiripentol dětem se SMEI mladším 3 let je nutno činit individuálně po zvážení možných klinických přínosů a rizik. V této mladší skupině pacientů je vhodné zahájit přídatnou léčbu stiripentolem, jen pokud byla diagnóza SMEI klinicky potvrzena (viz bod 5.1). Existuje jen omezené množství údajů o podávání stiripentolu kojencům ve věku do 12 měsíců. U těchto dětí bude užívání stiripentolu prováděno pod pečlivým dohledem lékaře.

Pacienti ve věku >18 let

K potvrzení účinku v populaci dospělých nebylo shromážděno dostatečné množství dlouhodobých údajů. Léčba má pokračovat tak dlouho, dokud je pozorována účinnost.

Úpravy dávek dalších antiepileptik použitých v kombinaci se stiripentolem

Třebaže nejsou k dispozici ucelené farmakologické údaje o možných interakcích, jsou následující doporučení úpravy dávky a schémat dávkování ostatních antiepileptik podávaných spolu se stiripentolem poskytnuta na základě klinických zkušeností.

- Klobazam

V pivotních studiích byla po zahájení léčby stiripentolem denní dávka klobazamu 0,5 mg/kg/den obvykle podávána ve dvou dílčích dávkách. V případě klinických známek nežádoucích účinků nebo předávkování klobazamem (tj. ospalost, hypotonie a podrážděnost u malých dětí) byla tato dávka snižována o 25 % týdně. U dětí se syndromem Dravetové bylo při podávání společně se stiripentolem hlášeno přibližně dvojnásobné až trojnásobné zvýšení hladin klobazamu a pětinašobné zvýšení hladin norklobazamu v plazmě.

- Valproát

Potenciál pro metabolickou interakci mezi stiripentolem a valproátem je považován za nízký, takže by po přidání stiripentolu neměla být zapotřebí žádná úprava dávky valproátu, s výjimkou toho, je-li činěna z důvodů klinické bezpečnosti. V pivotních studiích byla v případě gastrointestinálních nežádoucích účinků, jako ztráta chuti k jídlu a pokles tělesné hmotnosti, denní dávka valproátu snižována o přibližně 30 % každý týden.

Abnormální laboratorní nálezy

Při abnormálním nálezu v krevním obraze nebo jaterních funkčních testech je klinické rozhodnutí, zda pokračovat v podávání nebo upravit dávku stiripentolu společně s úpravou dávek klobazamu a valproátu, třeba činit individuálně po zvážení možných klinických přínosů a rizik (viz bod 4.4).

Vliv lékové formy

Přípravek v sáčku a tobolky nejsou bioekvivalentní. Pokud je vyžadován přechod mezi těmito lékovými formami, doporučuje se, aby tak bylo učiněno pod klinickým dohledem (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin a jater

Stiripentol se nedoporučuje podávat pacientům s poruchou funkcí jater a/nebo ledvin (viz bod 4.4).

Způsob podání

Perorální podání

Prášek se rozmíchá ve sklenici vody a má se užít ihned po rozmíchání.
Informace o interakci stiripentolu s jídlem naleznete v bodě 4.5.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Anamnéza psychózy v podobě epizod deliria.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Karbamazepin, fenytoin a fenobarbital

Tyto látky nemají být používány v kombinaci se stiripentolem při léčbě syndromu Dravetové. Denní dávky klobazamu a/nebo valproátu je při léčbě stiripentolem nutno snížit podle nástupu nežádoucích účinků (viz bod 4.2).

Rychlost růstu dětí

S ohledem na výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků při léčbě stiripentolem a valproátem (anorexie, ztráta chuti k jídlu, nauzea, zvracení) je u dětí s touto kombinovanou léčbou nutno pečlivě sledovat růst.

Krevní obraz

Podávání stiripentolu, klobazamu a valproátu může být spojeno s neutropenií. Před zahájením léčby stiripentolem je třeba vyšetřit krevní obraz. Není-li z klinického hlediska požadováno jinak, je krevní obraz nutno kontrolovat vždy po 6 měsících.

Funkce jater

Dále je před zahájením léčby stiripentolem potřeba vyšetřit jaterní funkce. Není-li z klinického hlediska požadováno jinak, je funkce jater třeba kontrolovat vždy po 6 měsících.

Porucha funkce jater nebo ledvin

Vzhledem k absenci specifických klinických údajů od pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin se nedoporučuje podávat stiripentol pacientům s poruchou funkce jater a/nebo ledvin (viz bod 4.2).

Látky interferující s enzymy CYP

Stiripentol je inhibítozem enzymů CYP2C19, CYP3A4 a CYP2D6 a může značně zvyšovat plazmatické koncentrace látek metabolizovaných těmito enzymy a zvyšovat riziko nežádoucích účinků (viz bod 4.5). Studie *in vitro* ukazují, že stiripentol ve fázi I metabolismu je katalyzován CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4 a možná i jinými enzymy. Při kombinování stiripentolu s jinými látkami, které inhibují nebo indukují jeden nebo více těchto enzymů, je třeba dbát opatrnosti.

Pediatrická populace

V pivotních klinických studiích nebyly zahrnuty děti mladší 3 let. Proto se doporučuje, aby děti ve věku od 6 měsíců do 3 let byly při léčbě stiripentolem pečlivě sledovány.

Tento léčivý přípravek obsahuje sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje aspartam (E 951). Aspartam je zdroj fenylalaninu. Může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom sáčku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje aroma s benzylalkoholem. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Potenciální interakce léčivých přípravků ovlivňující stiripentol

Vliv jiných antiepileptik na farmakokinetiku stiripentolu není dobře stanoven.

Vliv makrolidů a azolových antimykotik, které jsou známými inhibitory CYP3A4 a substráty téhož enzymu, na metabolismus stiripentolu není znám. Stejně tak účinek stiripentolu na jejich metabolismus není znám.

Studie *in vitro* ukazují, že stiripentol ve fázi I metabolismu je katalyzován CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4 a možná i jinými enzymy. Je třeba postupovat s opatrností při kombinování stiripentolu s jinými látkami, které inhibují nebo indukují jeden nebo více těchto enzymů.

Účinek stiripentolu na enzymy cytochromu P450

Mnohé z těchto interakcí byly částečně potvrzeny ve studiích *in vitro* a v klinických studiích. Zvýšení ustálených hladin při kombinovaném užití stiripentolu, valproátu a klobazamu je u dospělých i dětí podobné, třebaže interindividuální variabilita je značná.

Stiripentol v terapeutických koncentracích významně inhibuje některé izoenzymy CYP450, například CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4. V důsledku toho lze očekávat farmakokinetické interakce metabolického původu s jinými léky. Následkem těchto interakcí může dojít ke zvýšení koncentrací těchto léčivých látek, což může vést k zesíleným farmakologickým účinkům a k zesílení nežádoucích účinků.

Vzhledem ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků je nutná zvýšená opatrnost, pokud je z klinických důvodů nutné podávat stiripentol společně s látkami, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP2C19 (např. citalopram, omeprazol) nebo CYP3A4 (např. inhibitory HIV proteáz, antihistaminika jako astemizol, chlorfeniramin, blokátory kalciových kanálů, statiny, perorální antikoncepce, kodein) (antiepileptika viz níže). Doporučuje se monitorovat plazmatické koncentrace nebo nežádoucí účinky. Může být nutná úprava dávky.

Společnému podávání se substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem je lépe se vyhnout vzhledem ke značně zvýšenému riziku závažných nežádoucích účinků.

Údaje o potenciálu pro inhibici CYP1A2 jsou omezené, takže nelze vyloučit interakce s teofylinem a kofeinem kvůli zvýšeným hladinám teofylinu a kofeinu v plazmě, které mohou být důsledkem inhibice jejich jaterního metabolismu, což může vést k toxicitě. Jejich podávání v kombinaci se stiripentolem se nedoporučuje. Toto varování se nevztahuje jen na léčivé přípravky, ale i na značný počet potravin (například: kola, čokoláda, káva, čaj a energetické nápoje) a výživových doplňků určených pro děti. Pacienti nemají pít kolové nápoje, které obsahují značná množství kofeinu, nebo čokoládu obsahující stopová množství teofylinu (viz bod 4.2).

Vzhledem k tomu, že stiripentol *in vitro* inhibuje CYP2D6 v koncentracích, které jsou klinicky

dosahovány v plazmě, mohou do metabolických interakcí se stiripentolem vstupovat látky metabolizované tímto enzymem, k nimž patří beta-blokátory (propranolol, karvedilol, timolol), antidepresiva (fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, klomipramin), antipsychotika (haloperidol), analgetika (kodein, dextrometorfan, tramadol). U látek metabolizovaných CYP2D6 může být nutná úprava dávky s individuální titrací.

Potenciál stiripentolu k interakcím s jinými léčivými přípravky

Při absenci dostupných klinických údajů je třeba věnovat zvýšenou pozornost následujícím klinicky významným interakcím se stiripentolem:

Nežádoucí kombinace (je třeba se vyhnout, není-li naprosto nutné)

- Námelové alkaloidy (ergotamin, dihydroergotamin)

Ergotizmus s možností nekrózy končetin (inhibice jaterní eliminace námelových alkaloidů).

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, chinidin, bepridil

Zvýšené riziko srdečních arytmií, zejména torsades de pointes/wave burst arytmie

- Imunosupresiva (takrolimus, cyklosporin, sirolimus)

Zvýšené krevní hladiny imunosupresiv (snížený jaterní metabolismus).

- Statiny (atorvastatin, simvastatin, atd.)

Zvýšené riziko nežádoucích účinků závislých na dávce, např. rhabdomyolýzy (snížený jaterní metabolismus léčivého přípravku na snížení cholesterolu)

Kombinace vyžadující opatrnost

- Midazolam, triazolam, alprazolam

V důsledku sníženého jaterního metabolismu se mohou zvýšit plazmatické hladiny benzodiazepinu, které vedou k silné sedaci.

- Chlorpromazin

Stiripentol zesiluje centrální depresivní účinek chlorpromazinu.

- Účinky na jiná antiepileptika (AED)

Inhibice CYP450 izoenzymů CYP2C19 a CYP3A4 může podněcovat farmakokinetické interakce (inhibicí jejich jaterního metabolismu) s fenobarbitalem, primidonem, fenytoinem, karbamazepinem, klobazamem (viz bod 4.2), valproátem (viz bod 4.2), diazepamem (zvýšená myorelaxace), etosuximidem a tiagabinem. Důsledkem jsou zvýšené plazmatické hladiny těchto antikonvulsiv s možným rizikem předávkování. Doporučuje se klinické monitorování plazmatických hladin ostatních antikonvulsiv, jsou-li podávány v kombinaci se stiripentolem a případná úprava dávek.

- Topiramát

Ve francouzském programu podávání stiripentolu v rámci zvláštní léčby z humánních důvodů byl topiramát přidán ke stiripentolu, klobazamu a valproátu u 41% z celkem 230 případů. Na základě klinických pozorování v této skupině pacientů nebyl zjištěn žádný důkaz, z něhož by vyplývala potřeba změny dávky či schématu dávek topiramátu při společném podávání se stiripentolem. U topiramátu se soudí, že kompetitivní inhibice CYP2C19 patrně nenastává, protože nejspíše vyžaduje plazmatické koncentrace 5–15× vyšší, než jsou plazmatické koncentrace při standardně doporučených dávkách a dávkových schématech topiramátu.

- Levetiracetam

Levetiracetam nepodléhá jaternímu metabolismu v podstatné míře. Proto se nepředpokládají žádné farmakokinetické metabolické lékové interakce mezi stiripentolem a levetiracetamem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Riziko spojené s epilepsií a antiepileptiky obecně

Bylo prokázáno, že u potomků žen s epilepsií je prevalence malformací dvakrát až třikrát vyšší, než jsou přibližně 3 % v celkové populaci. Třebaže k nim mohou přispívat i jiné faktory, např. epilepsie, dostupné důkazy naznačují, že toto zvýšení je do značné míry způsobeno léčbou. V léčené populaci byl zvýšený výskyt malformací zaznamenán u polyterapie.

Účinná antiepileptická léčba se však během těhotenství nemá přerušovat, protože zhoršení nemoci může mít vážné následky pro matku i plod.

Riziko spojené se stiripentolem

Nejsou k dispozici žádné údaje o expozici během těhotenství. Studie na zvířatech neukazují na přímé ani nepřímé škodlivé účinky ve vztahu k těhotenství, vývoji plodu, porodu nebo postnatálnímu vývoji při dávkách netoxických pro matku (viz bod 5.3). Vzhledem k indikaci léku se podávání stiripentolu v těhotenství a u žen ve fertilním věku nepředpokládá. Klinické rozhodnutí o použití stiripentolu během těhotenství je třeba činit individuálně po zvážení možných klinických přínosů a rizik. Při předepisování těhotným ženám je třeba velké opatrnosti a vhodné jsou účinné metody kontracepce.

Kojení

Při absenci studií o vylučování do mateřského mléka u člověka a vzhledem k tomu, že stiripentol volně přechází z plazmy do mléka u koz, se kojení během léčby nedoporučuje. V případě, že je v léčbě stiripentolem během kojení pokračováno, je třeba kojené dítě pečlivě sledovat z hlediska možných nežádoucích účinků.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebyl zjištěn žádný vliv na fertilitu (viz bod 5.3). K dispozici nejsou žádné klinické údaje a nejsou známa žádná potenciální rizika pro člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Stiripentol má výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, protože může způsobit závratě a ataxii. Pacienti mají být upozorněni, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, dokud nezískají dostatečné zkušenosti pro posouzení, zda to nepříznivě ovlivňuje jejich schopnosti (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky stiripentolu jsou anorexie, pokles tělesné hmotnosti, insomnie, ospalost, ataxie, hypotonie a dystonie.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

K nejčastěji zaznamenávaným nežádoucím účinkům patří tyto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů (terminologie MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému		Neutropenie		Trombocytopenie*
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie, ztráta chuti k jídlu, pokles tělesné hmotnosti			
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Agresivita, iritabilita, poruchy chování, nepřátelské chování, hyperexcitabilita, poruchy spánku		
Poruchy nervového systému	Ospalost, ataxie, hypotonie, dystonie	Hyperkineze		
Poruchy oka			Diplopie	
Gastrointestinální poruchy		Nauzea, zvracení		
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Fotosenzitivita, vyrážka, kožní alergie, kopřivka	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Únava	
Vyšetření		Zvýšení GGT		Abnormální jaterní testy

* Údaje ohledně trombocytopenie jsou odvozovány z klinických studií a zkušeností získaných po uvedení přípravku na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Mnohé z výše uvedených nežádoucích účinků jsou často důsledkem zvýšení plazmatických hladin jiných antikonvulsiv (viz body 4.4 a 4.5) a mohou vymizet po snížení dávky těchto přípravků.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Nejsou dostupné žádné údaje o klinickém předávkování. Léčba je podpůrná (symptomatická opatření na jednotkách intenzivní péče).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX17

Mechanismus účinku

V modelech na zvířatech stiripentol antagonizoval záchvaty navozené elektrickým výbojem, pentetrazolem a bikukulinem. V modelech na hlodavcích stiripentol podle všeho zvyšoval hladiny kyseliny gama-aminomáselné (GABA) v mozku, která je hlavním inhibičním neurotransmiterem v mozku savců. To se může dít inhibicí synaptosomálního vychytávání GABA a/nebo inhibicí GABA transaminázy. Dále bylo prokázáno, že stiripentol zesiluje GABA_A receptorem zprostředkovaný přenos v hippocampu nezralých potkanů a zvyšuje průměrnou dobu otevření (ale nikoli frekvenci) chloridových kanálů GABA_A receptoru mechanismem podobným barbiturátovému. V důsledku farmakokinetických interakcí zesiluje stiripentol účinnost jiných antikonvulsiv – karbamazepinu, natrium-valproátu, fenytoinu, fenobarbitalu a mnohých benzodiazepinů. Druhý účinek stiripentolu je založen především na metabolické inhibici několika izoenzymů, zejména CYP450 3A4 a 2C19, zapojených do jaterního metabolismu jiných antiepileptik.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pivovní studie klinického hodnocení stiripentolu byla provedena u dětí ve věku od 3 let se SMEI.

Francouzský program podání v rámci zvláštní léčby z humánních důvodů zahrnoval děti ve věku od 6 měsíců, protože diagnóza syndromu Dravetové může být u některých pacientů s jistotou stanovena už v tomto věku. Klinické rozhodnutí o podávání stiripentolu dětem se SMEI mladším než 3 roky je nutno činit individuálně po zvážení možných klinických přínosů a rizik. (viz bod 4.2).

Čtyřicet jedna dětí se SMEI se účastnilo randomizované, placebem kontrolované, *add-on* studie. Po vstupním období jednoho měsíce byla léčba valproátem a klobazamem doplněna o placebo (n = 20) nebo stiripentol (n = 21) po dvojitě zaslepené období dvou měsíců. Pak pacienti dostávali stiripentol bez zaslepení.

Respondéři byli definováni jako pacienti s více než 50% snížením frekvence klonických (nebo tonicko-klonických) záchvatů během druhého měsíce dvojitě zaslepeného období ve srovnání s výchozím stavem. Na stiripentol odpovědělo 15 (71 %) pacientů (včetně devíti, kteří se zcela zbavili klonických nebo tonicko-klonických záchvatů), ale pouze jeden pacient (5 %) s placebem (žádný pacient v této skupině nebyl zcela bez záchvatů; 95% CI [interval spolehlivosti] stiripentol 52,1–90,7 vs. placebo 0–14,6). 95% CI rozdílu byl 42,2–85,7. Procento změny proti výchozí hodnotě bylo vyšší pro stiripentol (–69 %) než pro placebo (+7 %), p < 0,0001. Dvacet jedna pacientů léčených stiripentolem mělo středně závažné nežádoucí účinky (ospalost, ztráta chuti k jídlu) ve srovnání s osmi pacienty léčenými placebem, ale u 12 z 21 případů nežádoucí účinky vymizely po snížení dávky souběžně užívaných léků (*Chiron a spol., Lancet, 2000*).

Neexistují žádné údaje z klinických studií podporující klinickou bezpečnost stiripentolu podávaného v denních dávkách vyšších než 50 mg/kg/den.

Neexistují žádné údaje z klinických studií podporující použití stiripentolu jako monoterapie u syndromu Dravetové.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Níže uvedené farmakokinetické vlastnosti stiripentolu byly zjištěny ve studiích u zdravých dospělých dobrovolníků a dospělých pacientů.

Absorpce

Stiripentol se rychle vstřebává a vrcholné koncentrace v plazmě dosahuje asi za 1,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost stiripentolu není známa, protože není dostupná intravenózní forma léku pro testování. Stiripentol se po perorálním podání dobře vstřebává a většina perorální dávky se vyloučí do moči.

Relativní biologická dostupnost mezi tobolkami a práškem pro perorální suspenzi v sáčku originálního přípravku byla hodnocena na zdravých dobrovolnících mužského pohlaví po perorálním podání 1000 mg. Tyto dvě lékové formy byly bioekvivalentní v rámci AUC, ale ne v rámci C_{max} . C_{max} u sáčků bylo lehce vyšší (o 23%) v porovnání s tobolkami a nevyhovělo kritériím pro bioekvivalenci. t_{max} bylo u obou lékových forem podobné. Doporučuje se klinický dohled, pokud se přechází mezi stiripentolem ve formě tobolek a práškem pro perorální suspenzi.

Distribuce

Stiripentol se rozsáhle váže na cirkulující plazmatické bílkoviny (asi z 99 %).

Eliminace

Systémová expozice stiripentolu se zvyšuje výrazněji, než by odpovídalo dávce. Plazmatická clearance se při vysokých dávkách značně snižuje; klesá z přibližně 40 l/kg/den při dávce 600 mg/den na asi 8 l/kg/den při dávce 2 400 mg. Clearance je snížena po opakovaném podání stiripentolu, pravděpodobně v důsledku inhibice izoenzymů cytochromu P450, odpovědných za metabolismus stiripentolu. Poločas eliminace byl v rozmezí 4,5 hodiny až 13 hodin a prodlužoval se s dávkou.

Biotransformace

Stiripentol je rozsáhle metabolizován, v moči bylo dosud nalezeno 13 různých metabolitů. Hlavními metabolickými procesy jsou demetylace a glukuronidace. Přesná identifikace zapojených enzymů nebyla dosud dokončena. Na základě studií *in vitro* jsou za hlavní jaterní izoenzymy cytochromu P450, zapojené do fáze I metabolismu, považovány CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4.

Exkrece

Stiripentol je převážně vylučován ledvinami. Metabolity stiripentolu v moči odpovídají většině (73 %) akutní perorální dávky, zatímco ze 13-24 % přechází látka v nezměněné podobě do stolice.

Pediatrická populační farmakokinetická studie

Populační farmakokinetická studie byla provedena za účasti 35 dětí se syndromem Dravetové léčených stiripentolem a dvěma látkami, o nichž nebylo známo, že by měly vliv na farmakokinetiku stiripentolu – valproátem a klobazamem. Průměrný věk byl 7,3 roku (věkové rozpětí: 1 až 17,6 roku) a průměrná denní dávka stiripentolu byla 45,4 mg/kg/den (v rozsahu: 27,1 až 89,3 mg/kg/den) a byla přijímána ve dvou nebo třech dílčích dávkách

Data byla pečlivě zanesena do jednosložkového modelu s absorpcí prvního řádu a eliminačními procesy. Populační odhad absorpční rychlosti – konstanty K_a byl $2,08 \text{ h}^{-1}$ (standardní odchylka od náhodného efektu = 122%). Clearance a distribuční objem souvisely s tělesnou hmotností dle alometrického modelu s exponenty 0,433 a 1 v daném pořadí: se zvyšující se tělesnou hmotností od 10 do 60 kg narůstala perorální clearance od 2,60 do 5,65 l/h a distribuční objem se zvyšoval od 32,0 do 191,8 l. Výsledkem bylo zvýšení poločasu eliminace z 8,5 hodiny (na 10 kg) na 23,5 hodin (na 60 kg).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity u zvířat (potkan, opice, myš) neodhalily žádné konzistentní projevy toxicity s výjimkou zvětšení jater spojeného s hepatocelulární hypertrofií, které nastalo při podávání vysokých dávek stiripentolu hlodavcům i jiným zvířatům. Tento náleží je považován za adaptivní odpověď na vysokou metabolickou zátěž jater. Stiripentol nebyl teratogenní v testech u potkanů a králíků; v jedné studii u myši, ale nikoli v několika dalších podobných studiích, byl pozorován nízký výskyt rozštěpu patra při dávkách toxické pro matku (800 mg/kg/den). Tyto studie u myši a králíků byly provedeny před zavedením požadavků Správné laboratorní praxe (*Good Laboratory Practice*). Studie fertility, celkové reprodukce, prenatalního a postnatalního vývoje u potkanů byly bez zvláštností, až na velmi mírně zkrácené přežití mláďat kojených matkami projevujícími toxickou odpověď na stiripentol v dávkách 800 mg/kg/den (viz bod 4.6).

Genotoxické studie neodhalily žádnou mutagenní ani klastogenní aktivitu. Studie kancerogenity dávaly negativní výsledky u potkanů. U myši bylo pozorováno jen malé zvýšení výskytu jaterních adenomů a karcinomů u zvířat léčených dávkou 200 až 600 mg/kg/den po 78 týdnů, ale nikoli ve skupině s dávkou 60 mg/kg/den. S přihlédnutím k chybějící genotoxicitě stiripentolu a dobře známé speciální vnímavosti myších jater ke vzniku nádorů v přítomnosti indukce jaterních enzymů není tento náleží považován za ukazatele rizika tumorigenity u pacientů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Povidon K 30
Natrium-lauryl-sulfát
Magnesium-stearát
Sodná sůl kroskarmelózy
Hyetelóza
Sacharóza
Aspartam (E 951)
Oxid titaničitý (E 171)
Ovocné aroma (obsahuje propylenglykol (E 1520) a benzylalkohol)
Sodná sůl erythrosinu (E 127)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Sáčky jsou složeny z papíru/hliníku/polyetylénu.
Krabíčka obsahuje 30, 60 nebo 90 sáčků.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Billev Pharma ApS,
Slotsmarken 10,
2970 Hoersholm
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Stiripentol Billev 250 mg prášek pro perorální suspenzi v sáčku: 21/531/22-C

Stiripentol Billev 500 mg prášek pro perorální suspenzi v sáčku: 21/532/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

21. 1. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 1. 2025