

29. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Stiripentol "Billev", pulver til oral suspension i brev**

**0. D.SP.NR.**

33282

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Stiripentol "Billev"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert brev indeholder 250 mg stiripentol.

Hvert brev indeholder 500 mg stiripentol.

Hjælpestoffer som behandleren skal være opmærksom på

Stiripentol "Billev" 250 mg

Hvert brev indeholder 2,5 mg aspartam, 500,2 mg saccharose og 0,04 mg benzylalkohol.

Stiripentol "Billev" 500 mg

Hvert brev indeholder 5 mg aspartam, 1000,4 mg saccharose og 0,08 mg benzylalkohol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til oral suspension

Svagt lyserødt, krystallinsk pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Stiripentol "Billev" er indiceret til anvendelse sammen med clobazam og valproat som adjuverende behandling af refraktære, generaliserede tonisk-kloniske kramper hos patienter med Dravet syndrom (*Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy; SMEI*), hvis kramperne ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med clobazam og valproat.

**4.2 Dosering og administration**

Stiripentol "Billev" må kun administreres under opsyn af en pædiater/pædiatrisk neurolog med erfaring i diagnosticering og behandling af epilepsi hos spædbørn og børn.

Dosering

Dosis af stiripentol beregnes på basis af mg/kg legemsvægt.

Den daglige dosis kan administreres i 2 eller 3 doser.

Påbegyndelse af adjuverende behandling med stiripentol bør ske gradvist ved optitrering af dosis for at nå den anbefalede dosis på 50 mg/kg/dag, som indgives sammen med clobazam og valproat.

Titrering af stiripentoldosis bør være gradvis, idet der startes med 20 mg/kg/dag i 1 uge efterfulgt af 30 mg/kg/dag i 1 uge. En yderligere dosisstigning er aldersbetinget:

* børn under 6 år bør have yderligere 20 mg/kg/dag i den tredje uge og således nå op på den anbefalede dosis på 50 mg/kg/dag i løbet af tre uger;
* børn fra 6 år til under 12 år bør have yderligere 10 mg/kg/dag hver uge og således nå op på den anbefalede dosis på 50 mg/kg/dag i løbet af fire uger;
* børn og unge på 12 år og derover bør have yderligere 5 mg/kg/dag hver uge, indtil den optimale dosis ud fra en klinisk bedømmelse er nået.

Den anbefalede dosis på 50 mg/kg/dag er baseret på tilgængelige resultater fra kliniske studier og var den eneste stiripentoldosis, der blev evalueret i de pivotale forsøg (se pkt. 5.1).

Stiripentol skal altid tages sammen med mad, da det hurtigt nedbrydes i et syreholdigt miljø (f.eks. eksponering for mavesyre i en tom mave).

Stiripentol bør ikke tages sammen med mælk eller mælkeprodukter (yoghurt, smøreost, osv.), kulsyreholdige drikkevarer, frugtjuice eller mad eller drikke indeholdende koffein eller theophyllin.

*Børn under 3 år*

Den pivotale kliniske evaluering af stiripentol blev foretaget med børn på 3 år og derover, som havde SMEI. Den kliniske beslutning om anvendelse af stiripentol til børn under 3 år med SMEI skal træffes på individuel patientbasis under hensyntagen til de potentielle kliniske fordele og risici. Hos denne gruppe af yngre patienter bør der kun iværksættes adjuverende behandling med stiripentol, når diagnosen på SMEI er blevet klinisk bekræftet (se pkt. 5.1). Data vedrørende anvendelse af stiripentol til børn under 12 måneder er begrænsede. Anvendelsen af stiripentol til disse børn skal ske under nøje opsyn af lægen.

*Patienter i alderen > 18 år*

Der er ikke blevet indsamlet et tilstrækkeligt antal data fra voksne for at bekræfte opretholdelsen af effekten i denne gruppe. Behandlingen bør fortsættes, så længe der observeres en virkning.

*Dosisjusteringer af andre antiepileptika, der anvendes i kombination med stiripentol*

På trods af manglen på omfattende farmakologiske data for potentielle lægemiddel­interaktioner er det muligt på baggrund af den kliniske erfaring at give følgende vejledning vedrørende ændring af dosis og doseringsskemaer for andre antiepileptiske præparater, der indgives samtidig med stiripentol.

* Clobazam

I de pivotale studier var den daglige dosis clobazam, da behandlingen med stiripentol blev iværksat, 0,5 mg/kg/dag, hvilket normalt blev indgivet i inddelte doser to gange dagligt. I tilfælde af kliniske tegn på bivirkninger eller overdosis af clobazam (dvs. døsighed, hypotoni og irritabilitet hos små børn) blev denne daglige dosis reduceret med 25 % hver uge. I forbindelse med samtidig administration af stiripentol til børn med Dravet syndrom er der blevet indberettet cirka to- til tredobbelte stigninger i plasmaniveauerne af clobazam og femdobbelte stigninger i plasmaniveauerne af norclobazam.

* Valproat

Muligheden for metabolisk interaktion mellem stiripentol og valproat anses for at være moderat, og der bør derfor ikke være behov for ændring af doseringen af valproat, når stiripentol tilføjes, medmindre det sker af hensyn til den kliniske sikkerhed. I de tilfælde, hvor der optræder gastrointestinale bivirkninger, såsom appetitløshed og vægttab, er den daglige dosis valproat blevet reduceret med cirka 30% hver uge i de pivotale studier.

*Unormale laboratoriefund*

I tilfælde af unormale resultater af blodtællinger eller leverfunktionstest skal den kliniske beslutning om fortsat anvendelse eller justering af dosis af stiripentol sammen med justering af dosis af clobazam og valproat træffes på individuel patientbasis under hensyntagen til de potentielle kliniske fordele og risici (se pkt. 4.4).

*Virkninger af formuleringen*

Formuleringen i breve og kapslerne er ikke bioækvivalente. Hvis det er nødvendigt at skifte mellem de to formuleringer, anbefales det at gøre det under klinisk overvågning (se pkt. 5.2).

*Nedsat nyre- og leverfunktion*

Stiripentol anbefales ikke til patienter med nedsat lever- og/eller nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Administration

Til oral anvendelse.

Pulveret skal blandes i et glas vand og indtages umiddelbart efter opblanding.

For interaktion mellem stiripentol og fødevarer, se pkt. 4.5.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Tidligere tilfælde af psykoser i form af episoder med delirium.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Carbazamazepin, phenytoin og phenobarbital

Disse stoffer bør ikke anvendes sammen med stiripentol i behandlingen af Dravet syndrom. Reduktion af den daglige dosis clobazam og/eller valproat bør ske på baggrund af bivirkningers indtræden under behandlingen med stiripentol (se pkt. 4.2).

Børns vækstrate

I betragtning af hyppigheden af gastrointestinale bivirkninger ved behandlingen med stiripentol og valproat (anoreksi, appetitløshed, kvalme, opkastning), bør vækstraten hos børn i denne behandlingskombination overvåges nøje.

Blodtælling

Der kan opstå neutropeni i forbindelse med adminstration af stiripentol, clobazam og valproat. Der bør derfor foretages vurderinger af blodtællinger, inden behandlingen med stiripentol påbegyndes. Blodtællingerne bør kontrolleres hver 6. måned, medmindre andet er klinisk indiceret.

Leverfunktion

Den bør undersøges, inden behandlingen med stiripentol påbegyndes. Medmindre andet er klinisk relevant, skal leverfunktionen kontrolleres hver 6. måned.

Nedsat lever- eller nyrefunktion

Hvis specifikke kliniske data for patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion ikke forefindes, frarådes det at anvende stiripentol til patienter med nedsat lever- og/eller nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Stoffer som interfererer med CYP enzymer

Stiripentol hæmmer CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6 enzymerne og kan medføre en markant stigning i plasmakoncentrationerne af stoffer, der metaboliseres af disse enzymer, hvilket øger risikoen for bivirkninger (se pkt. 4.5). *In vitro* studier tydede på, at stiripentols fase I metabolisme katalyseres af CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og muligvis andre enzymer. Det tilrådes at udvise forsigtighed, når stiripentol kombineres med andre stoffer, som hæmmer eller inducerer en eller flere af disse enzymer.

Pædiatrisk population

De pivotale kliniske studier omfattede ikke børn under 3 år. Det anbefales derfor, at børn mellem 6 måneder og 3 år overvåges nøje under behandling med stiripentol.

Dette lægemiddel indeholder saccharose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucraseisomaltasemangel.

Dette lægemiddel indeholder aspartam (E951). Aspartam er en phenylalaninkilde. Det kan være skadeligt for personer med phenylketonuri.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. brev, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dette lægemiddel indeholder en aroma med benzylakohol. Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Potentielle lægemiddelinteraktioner, der påvirker stiripentol

Andre antiepileptiske præparaters påvirkning af farmakokinetikken for stiripentol er ikke tilstrækkeligt dokumenteret.

Det er ukendt, hvordan makrolider og azolantimykotiske lægemidler, som er kendte hæmmere af CYP3A4 og substrater af samme enzym, indvirker på stiripentols metabolisme. Virkningen af stiripentol på deres metabolisme kendes ligeledes ikke.

*In vitro* studier tydede på, at stiripentols fase I metabolisme katalyseres af CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og muligvis andre enzymer. Det tilrådes at udvise forsigtighed, når stiripentol kombineres med andre stoffer, som hæmmer eller inducerer en eller flere af disse enzymer.

Stiripentols virkning på cytochrom P450-enzymer

Mange af disse interaktioner er delvist bekræftet af *in vitro* studier og i kliniske forsøg. Stigningen i steady state-niveauerne ved den kombinerede anvendelse af stiripentol, valproat og clobazam er ens hos voksne og børn, om end variationen fra person til person er udtalt.

Ved terapeutiske koncentrationer hæmmer stiripentol markant flere CYP450-isoenzymer: For eksempel CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4. Farmakokinetiske interaktioner af metabolisk oprindelse med andre præparater må derfor forventes. Disse interaktioner kan medføre forhøjede systemiske niveauer af disse aktive stoffer, som kan føre til forøgede farmakologiske effekter og en øget forekomst af bivirkninger.

På grund af den øgede risiko for bivirkninger skal der udvises forsigtighed, hvis de kliniske omstændigheder kræver, at stiripentol kombineres med stoffer, der metaboliseres af CYP2C19 (f.eks. citalopram, omeprazol) eller CYP3A4 (f.eks. hiv-proteasehæmmere, antihistaminer såsom astemizol og chlorpheniramin, calcium-kanalblokkere, statiner, p-piller, codein) som følge af den øgede risiko for bivirkninger (se yderligere i dette afsnit om antiepileptiske lægemidler). Det anbefales at overvåge plasmakoncentrationer eller bivirkninger. En dosisjustering kan være påkrævet.

Samtidig behandling med CYP3A4-substrater med et smalt terapeutisk indeks bør undgås på grund af den markant øgede risiko for alvorlige bivirkninger.

Data vedrørende muligheden for hæmning af CYP1A2 er begrænsede, og interaktioner med theophyllin og koffein kan derfor ikke udelukkes på grund af øgede plasmaniveauer af theophyllin og koffein, som kan opstå via hæmning af deres levermetabolisme, hvilket potentielt kan føre til toksicitet. Anvendelse i kombination med stiripentol anbefales ikke. Denne advarsel er ikke kun begrænset til lægemidler, men gælder også et betydeligt antal fødevarer (f.eks. cola, chokolade, kaffe, te og energidrikke) og fødevarer, som er rettet mod børn: Patienten bør ikke drikke coladrikke, der indeholder betydelige mængder koffein, og chokolade, som indeholder spormængder af theophyllin (se pkt. 4.2).

Da stiripentol er hæmmende CYP2D6 *in vitro* ved koncentrationer, der er opnået klinisk i plasma, kan stoffer, der metaboliseres af dette isoenzym, f.eks.: beta-blokkere (propranolol, carvedilol, timolol), antidepressiva (fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, clomipramin), antipsykotika (haloperidol), smertestillende midler (codein, dextromethorphan, tramadol) være genstand for metaboliske interaktioner med stiripentol. En dosisjustering kan være nødvendig for stoffer, der metaboliseres af CYP2D6, og som dosistitreres individuelt.

Risiko for interaktion mellem stiripentol og andre lægemidler

På grund af manglende tilgængelige kliniske data skal der udvises forsigtighed i forbindelse med nedenstående klinisk relevante interaktioner med stiripentol:

Uønskede kombinationer (skal undgås, medmindre det er strengt nødvendigt)

* Sekalealkaloider (ergotamin, dihydroergotamin)

Ergotisme med mulighed for nekrose i ekstremiteterne (hæmning af leverens eliminering af meldrøje fra rug).

* Cisaprid, halofantrin, pimozid, quinidin, bepridil

Øget risiko for hjertearytmier og især Torsades de Pointes/wave burst-arytmier.

* Immunsupprimerende midler (tacrolimus, ciclosporin, sirolimus)

Forhøjede blodniveauer af immunsupprimerende midler (nedsat levermetabolisme).

* Statiner (atorvastatin, simvastatin osv.)

Øget risiko for dosisafhængige bivirkninger, såsom rhabdomyolyse (nedsat levermetabolisme af kolesterolsænkende lægemiddel).

Kombinationer, hvor forsigtighed er påkrævet

* Midazolam, triazolam, alprazolam

Øgede plasmaniveauer af benzodiazepin kan opstå på grund af nedsat levermetabolisme, hvilket fører til kraftig sedation.

* Chlorpromazin

Stiripentol forstærker chlorpromazins sederende effekt.

* Virkninger på andre antiepileptiske lægemidler (AED'er)

Hæmning af CYP450-isoenzym CYP2C19 og CYP3A4 kan fremprovokere farmakokinetiske interaktioner (hæmning af deres levermetabolisme) sammen med phenobarbital, primidon, phenytoin, carbamazepin, clobazam (se pkt. 4.2), valproat (se pkt. 4.2), diazepam (forstærket myorelaxation), ethosuximid og tiagabin. Følgerne er øgede plasmaniveauer af disse antikonvulsiva med potentiel risiko for overdosis. Det anbefales at foretage en klinisk overvågning af plasmaniveauerne af andre antikonvulsiva og eventuelt at justere dosis, når disse kombineres med stiripentol.

* Topiramat

I et fransk ”*compassionate use program*” for stiripentol blev topiramat tilføjet stiripentol, clobazam og valproat i 41% af 230 tilfælde. På baggrund af de kliniske observationer i denne gruppe patienter er der intet, der tyder på, at en ændring i dosis af topiramat eller i doseringsskemaerne er nødvendig i forbindelse med samtidig administration af stiripentol.

For så vidt angår topiramat mener man ikke, at det er sandsynligt, at potentiel kompetition af hæmningen af CYP2C19 vil opstå, da det sandsynligvis kræver plasmakoncentrationer, som er 5-15 gange højere end de plasmakoncentrationer, der opnås ved den almindelige anbefalede dosis af topiramat og doseringsskemaerne for topiramat.

* Levetiracetam

Levetiracetam gennemgår ikke levermetabolisme i større udstrækning. Der forventes derfor ingen farmakokinetisk metabolisk lægemiddelinteraktion mellem stiripentol og levetiracetam.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

*Generelle risici forbundet med epilepsi og antiepileptiske præparater*

Det er blevet påvist, at hos børn af kvinder som lider af epilepsi, er prævalensen af misdannelser to til tre gange højere end de cirka 3 % for den almindelige befolkning. Selv om andre faktorer, f.eks. epilepsi, kan bidrage, tyder de foreliggende beviser på, at denne stigning i vid udstrækning skyldes behandlingen. I den behandlede befolkningsdel er der observeret en stigning i misdannelser ved polyterapi.

En effektiv antiepileptisk behandling bør dog ikke afbrydes under graviditet, da en forværring af sygdommen kan være skadelig for både moderen og fosteret.

*Risici forbundet med stiripentol*

Der foreligger ingen data om eksponerede graviditeter. Dyreforsøg viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger for graviditet, fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling i ikke-maternotoksiske doser (se pkt. 5.3). På grund af indikationen kan det ikke forventes, at stiripentol vil blive anvendt under graviditet eller til fertile kvinder. Den kliniske beslutning om anvendelse af stiripentol under graviditet skal træffes på individuel patientbasis under hensyntagen til de potentielle kliniske fordele og risici. Der bør udvises forsigtighed ved ordinering til gravide kvinder, og det tilrådes at anvende effektive antikonceptionsmetoder.

Amning

Da der ikke foreligger studier vedrørende udskillelse i brystmælk hos mennesker, og da stiripentol passerer frit fra plasma og ind i mælken hos geder, frarådes amning under behandling. Hvis behandlingen med stiripentol fortsættes under amning, bør det ammede spædbarn observeres nøje for eventuelle bivirkninger.

Fertilitet

Dyreforsøg viser ingen indvirkning på fertilitet (se pkt. 5.3). Der foreligger ingen kliniske data, og den mulige risiko for mennesker er ukendt.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Stiripentol "Billev" påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, da det kan forårsage svimmelhed og ataksi. Patienter bør rådes til ikke at køre eller betjene maskiner, før de har fået tilstrækkelig erfaring til at vurdere om det påvirker deres evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofil

De mest almindelige bivirkninger ved stiripentol er anoreksi, vægttab, insomni, døsighed, ataksi, hypotoni og dystoni.

Liste over bivirkninger anført i tabel

De hyppigst forekommende bivirkninger er som følger: meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000); hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Organklasse-system**  (MedDRA- terminologi) | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** |
| **Blod og lymfesystem** |  | Neutropeni |  | Trombocytopeni\* |
| **Metabolisme og ernæring** | Anoreksi, appetittab, vægttab, |  |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** | Insomni | Aggressivitet, irritabilitet, adfærdsforstyrrelser, stædighed, hyperirritabilitet, søvnforstyrrelser |  |  |
| **Nervesystemet** | Døsighed, ataksi, hypotoni, dystoni | Hyperkinesi |  |  |
| **Øjne** |  |  | Diplopi |  |
| **Mave-tarm-kanalen** |  | Kvalme, opkastning |  |  |
| **Hud og subkutane væv** |  |  | Lysfølsomhed, udslæt, hudallergi, urticaria |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  |  | Udmattelse |  |
| **Undersøgelser** |  | Forhøjet γGT |  | Abnorme leverfunktionsprøver |

\* Data vedrørende trombocytopeni stammer fra både kliniske forsøg og erfaring efter markedsføring.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Mange af ovenstående bivirkninger skyldes ofte en stigning i plasmaniveauerne af andre antikonvulsiva (se pkt. 4.4 og 4.5), og de kan forsvinde, når dosis af disse præparater reduceres.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Data om klinisk overdosis er ikke tilgængelige. Behandlingen er understøttende (symptomatiske foranstaltninger på intensivafdelinger).

**4.10 Udlevering**

NBS – kun til sygehuse og efter ordination af speciallæger i neurologi og pædiatri.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, øvrige antiepileptika, ATC-kode: N03AX17

Virkningsmekanisme

I dyremodeller antagoniserer stiripentol krampeanfald, der er induceret af elektrisk stød, pentetrazol og bicucullin. Hos gnavere er der formodning om, at stiripentol øger niveauerne i hjernen af gamma aminobutansyre (GABA) – den største hæmmende neurotransmitter i pattedyrshjerner. Dette kan ske ved hæmning af den synaptosomale optagelse af GABA og/eller hæmning af GABA-transaminase. Stiripentol har desuden vist sig at forstærke GABAA receptor-medieret transmission i den uudviklede hippocampus hos rotter og øge den gennemsnitlige åben-varighed (men ikke hyppigheden) af GABAA-receptorens chloridkanaler ved en barbiturat-lignende mekanisme. Som følge af farmakokinetiske interaktioner forstærker stiripentol effekten af andre antikonvulsiva såsom carbamazepin, natriumvalproat, phenytoin, phenobarbital og mange benzodiazepiner. Den anden virkning af stiripentol er hovedsageligt baseret på metabolisk hæmning af adskillige isoenzymer, især CYP450 3A4 og 2C19, der er involveret i levermetabolismen af andre antiepileptiske lægemidler.

Klinisk virkning og sikkerhed

Den pivotale kliniske evaluering af stiripentol blev foretaget med børn på 3 år og derover, som havde SMEI.

I et fransk “*compassionate use program*” deltog børn fra 6 måneders alderen, idet diagnosen på Dravet syndrom kan stilles med sikkerhed i den alder hos nogle patienter. Den kliniske beslutning om anvendelse af stiripentol til børn under 3 år med SMEI skal træffes på individuel patientbasis under hensyntagen til de potentielle kliniske fordele og risici (se pkt. 4.2).

41 børn med SMEI deltog i et randomiseret, placebokontrolleret tillægsstudie. Efter en *baseline*-periode på 1 måned blev placebo (n=20) eller stiripentol (n=21) tilføjet til valproat og clobazam i en dobbeltblind periode på 2 måneder. Patienterne fik derefter stiripentol i et åbent design. Responderende patienterne blev defineret som dem, der oplevede mere end 50 % reduktion i hyppigheden af kloniske (eller tonisk-kloniske) krampeanfald i den anden måned af den dobbeltblinde periode sammenlignet med *baseline*. 15 (71 %) af patienterne responderede på stiripentol (herunder 9, der var fri for kliniske eller tonisk-kloniske krampeanfald), mens der kun var 1 (5 %), der reagerede på placebo (ingen var krampefri; stiripentol 95 % CI 52,1- 90,7 vs. placebo 0-14.6). De 95 % CI-forskel var 42,2-85,7. Den procentvise ændring fra *baseline* var højere for stiripentol (69 %) end for placebo (+7 %), p<0,0001. 21 patienter, der fik stiripentol, havde moderate bivirkninger (døsighed, appetitløshed) sammenlignet med 8, der fik placebo. I 12 ud af de 21 tilfælde (Chiron et al, Lancet, 2000) forsvandt bivirkningerne dog, da dosis af det ledsagende præparat blev reduceret.

Der foreligger ingen kliniske studiedata, der understøtter stiripentols kliniske sikkerhed administreret med daglige doser på over 50 mg/kg/dag.

Der foreligger ingen kliniske studiedata, der understøtter brugen af stiripentol som monoterapi ved Dravet syndrom.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Følgende farmakokinetiske egenskaber ved stiripentol er blevet rapporteret fra studier med raske, voksne frivillige samt voksne patienter.

Absorption

Stiripentol absorberes hurtigt. Tiden indtil maksimal plasmakoncentration er cirka 1,5 timer. Den absolutte biotilgængelighed for stiripentol kendes ikke, da der ikke findes en intravenøs formulering til klinisk afprøvning. Stiripentol absorberes godt ved oral administration, da størstedelen af en oral dosis udskilles i urin.

Den relative biotilgængelighed mellem originalpræparatet i kapsler og pulver til oral suspension er blevet undersøgt hos raske, frivillige mænd efter administration af en enkelt oral dosis på 1.000 mg. De to formuleringer var bioækvivalente med hensyn til AUC, men ikke med hensyn til Cmax. Cmax i brevene var let forhøjet (23 %) sammenlignet med kapslerne og opfyldte dermed ikke kriteriet for bioækvivalens. Tmax var identisk for begge formuleringer. Klinisk overvågning anbefales, hvis der skiftes mellem stiripentol kapsler og pulver til oral suspension.

Fordeling

Stiripentol binder sig i omfattende grad til cirkulerende plasmaproteiner (cirka 99 %).

Elimination

Den systemiske eksponering for stiripentol stiger markant sammenlignet med dosisproportionaliteten. Plasmaclearance falder markant ved høje doser; fra cirka 40 l/kg/dag ved en dosis på 600 mg/dag til cirka 8 l/kg/dag ved en dosis på 2.400 mg. Clearance falder efter gentagen administration af stiripentol – sandsynligvis på grund af hæmning af cytokrom P450's isoenzymer, der er ansvarlige for dets metabolisme. Halveringstiden var mellem 4,5 timer og 13 timer og steg i takt med dosis.

Biotransformation

Stiripentol metaboliseres i omfattende grad. Der er konstateret 13 forskellige metabolitter i urin. De vigtigste metaboliske processer er demethylering og glucuronidering, selvom de involverede enzymer endnu ikke er nøjagtigt identificeret. På grundlag af *in vitro* studier anses CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 for at være de mest betydningsfulde cytokrom P450 isoenzymer i leveren, som er involveret i fase I metabolisme.

Udskillelse

Størstedelen af stiripentol udskilles via nyrerne. Metabolitter af stiripentol i urinen udgjorde størstedelen (73 %) af en oral akut dosis, mens yderligere 13- 24 % blev konstateret i fæces som uændret aktiv substans.

Pædiatrisk farmakokinetisk populationsstudie

Der er blevet gennemført en farmakokinetisk populationsundersøgelse med 35 børn med Dravet syndrom, som blev behandlet med stiripentol og to stoffer, der så vidt vides, ikke påvirker stiripentols farmakokinetik - valproat og clobazam. Gennemsnitsalderen var 7,3 år (mellem: 1 og 17,6 år), og den gennemsnitlige daglige dosis stiripentol var 45,4 mg/kg/dag (mellem: 27,1 til 89,3 mg/kg/dag) indtaget i to eller tre opdelte doser. Data var bedst egnet til en 1-kompartment model med 1. ordens absorption og eliminationsproces.

Populationsestimatet for absorptionshastighedskonstanten Ka var 2,08 time-1 (standardafvigelse ved tilfældig effekt = 122 %). Clearance og fordelingsvolumen var relateret til kropsvægten med en allometrisk model med eksponenter på henholdsvis 0,433 og 1: efterhånden som kropsvægten blev øget fra 10 til 60 kg, øgedes tilsyneladende tydelig oral clearance fra 2,60 til 5,65 l/time og tilsyneladende fordelingsvolumen øgedes fra 32,0 til 191,8 l. Som resultat heraf øgedes eliminationshalveringstiden fra 8,5 timer (for 10 kg) til 23,5 timer (for 60 kg).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Toksicitetsstudier med dyr (rotte, abe, mus) har ikke vist noget vedvarende toksicitetsmønster bortset fra forstørret lever, der var forbundet med hepatocellulær hypertrofi, som opstod, da høje doser stiripentol blev indgivet til både gnavere og ikke-gnavere. Disse fund anses for at være en adaptiv reaktion på en høj metabolisk belastning af leveren.

Stiripentol var ikke teratogen, da det blev undersøgt hos rotter og kaniner. I et enkelt studie med mus (men ikke i adskillige andre lignende studier) blev der observeret en lav forekomst af ganespaltedannelse ved en maternotoksisk dosis (800 mg/kg/dag). Disse studier med mus og kaniner blev gennemført, inden kravene til ”*Good Laboratory Practice*”blev introduceret. Resultaterne af studier med rotter af fertiliteten og den generelle reproduktionsevne og den præ- og postnatale udvikling var ganske normale, bortset fra et mindre fald i overlevelsen af unger, der diede hos mødre, som udviste toksiske reaktioner på stiripentol ved en dosis på 800 mg/kg/dag (se pkt. 4.6).

Studier af genotoksicitet har ikke påvist nogen mutagen eller clastogen aktivitet.

Studier af karcinogenicitet gav negative resultater hos rotter. Hos mus sås kun en lille stigning i forekomsten af leveradenomer og -karcinomer hos dyr, der blev behandlet med 200 eller 600 mg/kg/dag i 78 uger, men ikke hos dem, der fik 60 mg/kg/dag. I lyset af manglende genotoksicitet ved stiripentol og museleverens velkendte særlige disponering for tumordannelse i forbindelse med induktion af leverenzymer anses dette fund ikke for at være en indikation på risiko for tumorgenicitet hos patienterne.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumstivelsesglycolat type A

Providon K30

Natriumlaurilsulfat

Magnesiumstearat

Croscarmellosenatrium

Hydroxyethylcellulose

Saccharose

Aspartam (E 951)

Titandioxid (E 171)

Aroma (tutti frutti) (indeholder propylenglycol (E 1520) og benzylalkohol)

Erythrosin (E 127)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser vedrørende temperaturen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Brev fremstillet af papir/aluminium/polyethylen.

Æske med 30, 60 eller 90 breve.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Billev Pharma ApS

Slotsmarken 10

2970 Hørsholm

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

250 mg: 68883

500 mg: 68884

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

29. oktober 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-