

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Stiripentol Billev 250 mg hårda kapslar
Stiripentol Billev 500 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 250 mg stiripentol.
Varje kapsel innehåller 500 mg stiripentol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård
250 mg: Storlek 2, ogenomskinlig rosa kapsel, märkt med SP250 på underdelen
500 mg: Storlek 0el, ogenomskinlig vit kapsel, märkt med SP500 på underdelen.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Stiripentol Billev är indicerat för användning tillsammans med klobazam och valproat som tilläggsbehandling vid refraktära generaliserade tonisk-kloniska anfall hos patienter med allvarlig myoklon epilepsi i barndomen (SMEI, Dravets syndrom), och vars anfall inte kan kontrolleras adekvat med klobazam och valproat.

4.2 Dosering och administreringssätt

Stiripentol Billev skall endast administreras under överinseende av pediatriker/pediatrisk neurolog med erfarenhet av diagnos och behandling av epilepsi hos spädbarn och barn.

Dosering

Dosen stiripentol baseras på patientens kroppsvikt och anges i mg/kg kroppsvikt.

Den dagliga dosen kan administreras uppdelad i 2 eller 3 doser.

Initiering av tilläggsbehandling med stiripentol ska ske genom att dosen trappas upp tills man uppnår den rekommenderade dosen 50 mg/kg/dag och administreras med klobazam och valproat.

Upptrappningen av dosen av stiripentol ska ske gradvis, inledningsvis 20 mg/kg/dag i en vecka, sedan 30 mg/kg/dag i en vecka. Ytterligare upptrappning av dosen beror på ålder:

- barn yngre än 6 år ska ges ytterligare 20 mg/kg/dag under den tredje veckan, och således uppnå den rekommenderade dosen 50 mg/kg/dag på tre veckor;
- barn mellan 6 och högst 12 år ska ges ytterligare 10 mg/kg/dag varje vecka, och således uppnå den rekommenderade dosen 50 mg/kg/dag på fyra veckor;
- barn och unga från 12 år ska ges ytterligare 5 mg/kg/dag varje vecka tills den optimala dosen uppnåtts baserat på klinisk bedömning.

Den rekommenderade dosen 50 mg/kg/dag är baserad på de tillgängliga kliniska studieresultaten och var den enda dosen av stiripentol som utvärderades i de pivotala studierna (se avsnitt 5.1).

Stiripentol måste alltid tas i samband med måltid eftersom det snabbt bryts ner i en sur miljö (t ex. vid exponering för magsyran i en tom mage).

Stiripentol får inte tas med mjölk eller mjölkprodukter (yogurt, mjukost etc.) kolsyrade drycker, fruktjuice eller livsmedel och drycker som innehåller koffein eller teofyllin.

Barn under 3 år

De pivotala kliniska studierna av stiripentol utfördes på barn med SMEI som var 3 år och äldre. Det kliniska beslutet att använda stiripentol till barn med SMEI under 3 års ålder måste utifrån en individuell patientbedömning med hänsyn till potentiella kliniska fördelar kontra risker. Hos barn under 3 år ska tilläggsbehandling med stiripentol endast påbörjas efter att SMEI-diagnosen har bekräftats kliniskt (se avsnitt 5.1). Det finns endast begränsade data beträffande användningen av stiripentol till barn under 1 år. Till så små barn ska stiripentol endast användas under noggrann övervakning av läkare.

Patienter > 18 år

Långtidsdata har inte samlats in i tillräcklig mängd bland vuxna för att bekräfta upprätthållandet av effekten hos denna population. Behandlingen ska fortsätta så länge effektiviteten konstateras.

Dosjusteringar av andra antiepileptika som används i kombination med stiripentol

Trots frånvaron av tillräckliga farmakologiska data kring potentiella läkemedelsinteraktioner, lämnas följande råd, baserade på klinisk erfarenhet, angående justering av dos och doseringsscheman för andra antiepileptiska läkemedel som administreras tillsammans med stiripentol.

- Klobazam

I de pivotala studierna, var den dagliga dosen klobazam 0,5 mg/kg/dag vanligen administrerad i uppdelade doser två gånger dagligen, då användningen av stiripentol initierades. Vid kliniska tecken på biverkningar eller överdos av klobazam (dvs. dåsighet, hypotoni och irritabilitet hos yngre barn), minskades denna dagliga dos med 25 % varje vecka. Ungefär två till tre gångers ökning av klobazams respektive fem gångers ökning av norklobazams plasmanivåer har rapporterats vid samtidig administrering av stiripentol hos barn med Dravets syndrom.

- Valproat

Risken för metabolisk interaktion mellan stiripentol och valproat anses vara ringa och följaktligen ska ingen justering av valproatdosen behövas vid tillägg av stiripentol, förutom av kliniska säkerhetsskäl. Vid gastrointestinala biverkningar såsom aptitförlust eller viktförlust, minskades den dagliga dosen av valproat med ca 30 % varje vecka i de pivotala studierna.

Onormala laboratorieresultat

Vid onormal blodbild eller onormala leverfunktionsprover, måste det kliniska beslutet att fortsätta behandlingen eller justera dosen av stiripentol i kombination med justering av doserna av klobazam och valproat fattas på individuell patientbasis med hänsyn till kliniska fördelar och risker (se avsnitt 4.4).

Effekter av beredningsform

Dospåsen och kapslarna är inte bioekvivalenta. Om ett byte av beredningsform blir nödvändigt, rekommenderas att detta görs under klinisk övervakning (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njur- och leverfunktion

Stiripentol bör inte användas till patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Oral användning

Kapseln ska sväljas hel med ett glas vatten.
För att säkerställa att patienten intar allt pulver ska kapseln inte öppnas.

För stiripentols interaktion med livsmedel, se avsnitt 4.5.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Tidigare psykoser i form av deliriumepisoder.

4.4 Varningar och försiktighet

Karbamazepin, fenytoin och fenobarbital

Dessa substanser skall inte användas tillsammans med stiripentol vid behandling av Dravets syndrom. Den dagliga dosen av klobazam och/eller valproat skall minskas då biverkningar uppstår under stiripentolbehandling (se avsnitt 4.2).

Tillväxthastighet hos barn

Med hänsyn till frekvensen av gastrointestinala biverkningar vid behandling med stiripentol och valproat (anorexi, aptitförlust, illamående, kräkningar), skall tillväxthastigheten hos barn som får denna kombinationsbehandling noggrant övervakas.

Blodbild

Neutropeni kan vara associerad med administrering av stiripentol, klobazam och valproat. Blodbild bör kontrolleras innan behandling med Stiripentol Billev påbörjas. Om inte annat är kliniskt indicerat, bör blodbild kontrolleras var 6:e månad.

Leverfunktion

Denna funktion bör utvärderas innan behandling med stiripentol påbörjas. Om inte annat är kliniskt indicerat, bör leverfunktionen kontrolleras var 6:e månad.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

På grund av avsaknad av specifika kliniska data på patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion, bör stiripentol inte användas till patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Substanser som påverkar CYP-enzymerna

Stiripentol hämmar enzymerna CYP2C19, CYP3A4 och CYP2D6 och kan påtagligt öka plasmakoncentrationerna av läkemedel som metaboliseras via dessa enzym och därmed öka risken för biverkningar (se avsnitt 4.5). In vitro-undersökningar antyder att stiripentols fas-1 metabolism katalyseras av CYP1A2, CYP2C19 och CYP3A4 samt andra möjliga enzymer. Försiktighet krävs när man kombinerar stiripentol med andra substanser som inhiberar eller inducerar en eller flera av dessa enzymer.

Pediatrisk population

De pivotala kliniska studierna inkluderade inte barn under 3 års ålder. Följaktligen rekommenderas att barn mellan 6 månader och 3 år övervakas noggrant medan de får behandling med stiripentol.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Möjliga läkemedelsinteraktioner som påverkar stiripentol

Inverkan av andra antiepileptiska läkemedel på stiripentols farmakokinetik är inte tillräckligt fastställt.

Inverkan av makrolider och azol-antimykotika, som är kända hämmare av CYP3A4 och substrat för samma enzym, på stiripentolmetabolism är inte känd. På samma sätt är inte effekten av stiripentol på deras metabolism känd.

In vitro-undersökningar antyder att stiripentols fas-1 metabolism katalyseras av CYP1A2, CYP2C19 och CYP3A4 samt andra möjliga enzymer. Försiktighet krävs när man kombinerar stiripentol med andra substanser som inhiberar eller inducerar en eller flera av dessa enzymer.

Effekt av stiripentol på cytokrom P450-enzym

Många av dessa interaktioner har delvis bekräftats med *in vitro*-studier och i kliniska prövningar. Höjningen av steady state-nivåer vid kombination av stiripentol, valproat och klobazam är likartad hos vuxna och barn, även om den interindividuella variabiliteten är påtaglig.

Vid terapeutiska koncentrationer ger stiripentol en signifikant hämning av flera CYP450-isoenzymer: Exempelvis CYP2C19, CYP2D6 och CYP3A4. Som en följd av detta kan farmakokinetiska interaktioner av metaboliskt ursprung förväntas med andra läkemedel. Dessa interaktioner kan orsaka förhöjda systemiska nivåer av dessa aktiva substanser, vilket kan leda till ökade farmakologiska effekter och fler biverkningar.

Försiktighet måste iakttas om de kliniska omständigheterna kräver kombination av stiripentol med substanser som metaboliseras via CYP2C19 (t.ex. citalopram, omeprazol) eller CYP3A4 (t.ex. HIV-proteashämmare, antihistaminer såsom astemizol och klorfeniramin, kalciumkanalblockare, statiner, orala preventivmedel, kodein) på grund av ökad risk för biverkningar (se längre fram i detta avsnitt för information om antiepileptiska läkemedel). Övervakning av plasmakoncentrationer eller biverkningar rekommenderas. En dosjustering kan vara nödvändig.

Samtidig administrering av CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt index skall undvikas på grund av den påtagligt ökade risken för allvarliga biverkningar.

Data beträffande potentiell hämning av CYP1A2 är begränsade, och därför kan interaktioner med teofyllin och koffein inte uteslutas. Det finns en risk för ökade plasmanivåer av teofyllin och koffein, och därmed potentiell toxicitet, i samband med hämning av substansernas hepatiska metabolism.. Användning i kombination med stiripentol rekommenderas inte. Denna varning är inte endast begränsad till läkemedel, utan även ett betydande antal livsmedel (exempelvis: cola, choklad, kaffe, te och energidryck) och näringsprodukter som är ämnade för barn: Patienten ska inte dricka coladrycker, som innehåller betydande mängder koffein eller choklad, som innehåller spårmängder av teofyllin (se avsnitt 4.2).

Eftersom stiripentol hämmade CYP2D6 *in vitro* vid koncentrationer som uppnås kliniskt i plasma, kan substanser som metaboliseras av detta isoenzym vara föremål för metaboliska interaktioner med stiripentol, såsom: beta-blockare (propranolol, karvedilol, timolol), antidepressiva läkemedel (fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, klomipramin), antipsykotika (haloperidol), analgetika (kodein, dextrometorfan, tramadol).

Dosjustering kan var nödvändig för substanser som metaboliseras av CYP2D6 och är individuellt dositerade.

Möjligheten att stiripentol interagerar med andra läkemedel

I frånvaro av tillgängliga kliniska data, bör försiktighet iakttas med avseende på följande kliniskt relevanta interaktioner med stiripentol:

Icke önskvärda kombinationer (ska undvikas om de inte är absolut nödvändiga)

- Ergotalkaloider från råg (ergotamin, dihydroergotamin)
Ergotism med möjlig nekros i extremiteterna (hämning av leverutsöndringen av ergot).

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, kinidin, bepridil

Ökad risk för hjärtarytmier och torsades de pointes/"wave burst arrhythmia" i synnerhet.

- Immunsuppressiva medel (takrolimus, cyklosporin, sirolimus)

Förhöjda nivåer i blodet av immunsuppressiva medel (minskad levermetabolism).

- Statiner (atorvastatin, simvastatin etc.)

Ökad risk för dosberoende biverkningar såsom rabdomyolys (minskad levermetabolism av kolesterolsänkande läkemedel).

Kombinationer som kräver försiktighetsåtgärder

- Midazolam, triazolam, alprazolam

Förhöjda bensodiazepinnivåer i plasma kan uppkomma genom minskad levermetabolism, vilket leder till kraftig sedering.

- Klorpromazin

Stiripentol ökar den centraldepressiva effekten av klorpromazin.

- Effekter på andra antiepileptiska läkemedel

Hämning av CYP450-isoenzymerna CYP2C19 och CYP3A4 kan framkalla farmakokinetiska interaktioner (hämning av levermetabolism) med fenobarbital, primidon, fenytoin, karbamazepin, klobazam (se avsnitt 4.2), valproat (se avsnitt 4.2), diazepam (ökad muskelavslappning), etosuximid och tiagabin. Följden blir ökade plasmanivåer av dessa antikonvulsiva medel med potentiell risk för överdosering. Klinisk övervakning av plasmanivåer av andra antikonvulsiva medel bör ske vid kombination med stiripentol, med eventuella dosjusteringar.

- Topiramat

I ett franskt program för licensförskrivning (s.k. compassionate use-program) av stiripentol, adderades topiramat till stiripentol, klobazam och valproat i 41 % av 230 fall. Baserat på kliniska observationer i denna patientgrupp, finns inga bevis som tyder på att dos eller doseringsschema av topiramat behöver ändras om det administreras tillsammans med stiripentol.

I fråga om topiramat anses att eventuell kompetitiv hämning av CYP2C19 inte bör ske, eftersom det troligen kräver plasmakoncentrationer som är 5–15 gånger högre än de plasmakoncentrationer som uppnås med normal rekommenderad topiramatdos och doseringsschema.

- Levetiracetam

Levetiracetam genomgår inte levermetabolism i någon större omfattning. Följaktligen räknar man inte med någon farmakokinetisk metabolisk läkemedelsinteraktion mellan stiripentol och levetiracetam.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Risk i samband med epilepsi och antiepileptiska läkemedel i allmänhet

Man har visat att prevalensen för missbildningar hos barn till kvinnor med epilepsi, är två till tre gånger högre än frekvensen på ca 3 % hos normalpopulationen. Även om andra faktorer, t.ex. epilepsin, kan bidra, tyder tillgängliga uppgifter på att denna ökning i stor utsträckning orsakas av behandlingen. I den behandlade populationen har ökat antal missbildningar observerats vid polyterapi. Effektiv antiepileptisk behandling skall emellertid inte avbrytas under graviditet, eftersom en förvärrad sjukdom kan vara skadlig för både moder och foster.

Risk i samband med stiripentol

Det finns inga data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel vid doser som inte är toxiska för modern (se avsnitt 5.3). Med tanke på indikationen förväntas inte att stiripentol administreras under graviditet och till kvinnor i fertil ålder. Det kliniska beslutet att

använda stiripentol under graviditet måste fattas på individuell patientbasis, där hänsyn tas till de potentiella kliniska fördelarna och riskerna. Förskrivning till gravida kvinnor skall ske med försiktighet och effektiva preventivmetoder bör användas.

Amning

På grund av avsaknaden av studier på utsöndring i bröstmjolk hos människa och med hänsyn till att stiripentol passerar fritt från plasma till mjölk hos get, rekommenderas inte amning under behandling. Om stiripentolbehandling fortsätter under amningen, skall det ammade barnet noggrant observeras med avseende på eventuella biverkningar.

Fertilitet

Ingen effekt på fertiliteten har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). Inga kliniska data finns tillgängliga, potentiella risker för människor är okända.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Stiripentol har kraftig påverkan på förmågan att framföra fordon och att använda maskiner, eftersom det kan orsaka yrsel och ataxi. Patienter ska informeras om att de inte ska framföra fordon eller använda maskiner till dess att de har uppnått tillräcklig erfarenhet av att bedöma om det påverkar deras förmåga (se avsnitt 4,8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna stiripentol är anorexi, vikt förlust, sömnlöshet, dåsig het, ataxi, hypotoni och dystoni.

Tabell över biverkningar

De biverkningar som oftast inträffar är följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), inte känd (kan ej beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem-klass (MedDRA-terminologi)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Blodet och lymfsystemet		Neutropeni		Trombocytopeni*
Metabolism och nutrition	Anorexi, aptitförlust, vikt förlust			

Organsystem-klass (MedDRA-terminologi)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Psykiska störningar	Insomni	Aggressivitet, irritabilitet, beteendestörning, oppositionellt beteende, hyperexcitabilitet, sömnstörningar		
Centrala och perifera nervsystemet	Dåsighet, ataxi, hypotoni, dystoni	Hyperkinesi		
Ögon			Diplopi	
Magtarmkanalen		Illamående, kräkningar		
Hud och subkutan vävnad			Ljuskänslighet, hudutslag, hudallergi, urticaria	
Allmänna symtom och /eller symtom vid administreringsstället			Trötthet	
Undersökningar		Förhöjt γ -GT		Onormala värden vid leverfunktionstest

* Uppgifterna om trombocytopeni härrör från både kliniska studier och från erfarenhet efter marknadsintroduktionen.

Beskrivning av valda biverkningar

Många av ovanstående biverkningar beror ofta på ökade plasmanivåer av andra antikonvulsiva läkemedel (se avsnitt 4.4 och 4.5) och kan avta när dosen av dessa läkemedel minskas.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Inga data på klinisk överdosering finns tillgängliga. Behandlingen ska vara stödjande (symtomatiska åtgärder på intensivvårdsavdelningar).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX17

Verkningsmekanism

I djurmodeller motverkar stiripentol anfall som induceras av elektriska stötar, pentetrazol och bikukullin. I gnagarmodeller tycks stiripentol öka nivåerna av gamma-aminosmörsyra (GABA) i hjärnan, vilken är den viktigaste hämmande neurotransmittorn i mammaliejärna. Detta kan ske genom hämning av synaptosomalt upptag av GABA och/eller hämning av GABA-transaminas. Stiripentol har även visats öka GABAA- receptormedierad transmission i outvecklad råttihippocampus och öka den genomsnittliga tiden (men inte frekvensen) som GABAA-receptorns kloridkanaler är öppna genom en barbituratliknande mekanism. Stiripentol potentierar effekten av andra antikonvulsiva medel, såsom karbamazepin, natriumvalproat, fenytoin, fenobarbital och många bensodiazepiner, som följd av farmakokinetiska interaktioner. Den andra effekten av stiripentol baseras huvudsakligen på metabolisk hämning av flera isoenzymer, särskilt CYP450 3A4 och 2C19, vilka är involverade i levermetabolismen av andra antiepileptiska mediciner.

Klinisk effekt och säkerhet

Den pivotala kliniska utvärderingen av stiripentol skedde på barn som var 3 år eller äldre och hade SMEI.

Ett franskt program för licensförskrivning (s.k. compassionate use program) inkluderade barn från 6 månaders ålder, eftersom diagnosen Dravets syndrom kan ställas med säkerhet vid den åldern hos vissa patienter. Det kliniska beslutet att använda stiripentol till barn yngre än 3 år med SMEI, måste fattas på individuell patientbasis där hänsyn tas till de potentiella kliniska fördelarna och riskerna (se avsnitt 4.2).

41 barn med SMEI inkluderades i en randomiserad, placebokontrollerad prövning där stiripentol gavs som tilläggsbehandling. Efter en baslinjeperiod på 1 månad, adderades placebo (n=20) eller stiripentol (n=21) till valproat och klobazam under en dubbelblind period på 2 månader. Patienterna fick därefter stiripentol på öppet sätt. Patienter som svarade på behandlingen definierades som de som fick mer än 50 % reduktion av frekvensen kloniska (eller tonisk-kloniska) anfall under den andra månaden av den dubbelblinda perioden jämfört med utgångsvärdet. 15 (71 %) patienter svarade på behandlingen med stiripentol (däribland nio utan kloniska eller tonisk-kloniska anfall), medan endast en (5 %) placebobehandlad patient svarade på behandlingen (ingen var anfallsfri; stiripentol 95 % KI 52,1–90,7 mot placebo 0–14,6). 95 % KI för skillnaden var 42,2–85,7. Den procentuella skillnaden från utgångsvärdet var högre med stiripentol (-69 %) än med placebo (+7 %), $p < 0,0001$. 21 patienter som stod på stiripentol fick måttliga biverkningar (dåsighet, aptitförlust) jämfört med åtta som stod på placebo, men biverkningarna försvann när dosen av det samtidiga läkemedlet minskades i 12 av de 21 fallen (Chiron et al, Lancet, 2000).

Det finns inte några kliniska studiedata som bekräftar stiripentols kliniska säkerhet vid administrering i dagliga doser över 50 mg/kg/dag. Det finns inga kliniska studiedata som stöder användningen av stiripentol som monoterapi vid Dravets syndrom.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Följande farmakokinetiska egenskaper hos stiripentol har rapporterats från studier på vuxna friska frivilliga försökspersoner och vuxna patienter.

Absorption

Stiripentol absorberas snabbt, med en tid till maximal plasmakoncentration på ca 1,5 timmar. Stiripentols absoluta biotillgänglighet är inte känd, eftersom det inte finns någon intravenös formulering tillgänglig för test. Det absorberas bra vid oral administrering, eftersom större delen av en oral dos utsöndras i urinen.

Relativ biotillgänglighet mellan kapslar och pulver till oral suspension i dospåsar av originalprodukten har undersökts hos friska frivilliga män efter peroral administrering av en engångsdos om 1 000 mg. De två beredningsformerna var bioekvivalenta när det gäller AUC men inte i fråga om C_{max}. Dospåsens C_{max} var något högre (23 %) jämfört med kapseln och uppfyllde inte kriterierna för bioekvivalens. T_{max} var likartat hos båda beredningsformerna. Klinisk övervakning rekommenderas vid byte från stiripentolkapseln till pulver till oral suspension i dospåsar.

Distribution

Stiripentol binder i stor utsträckning till cirkulerande plasmaproteiner (ca 99 %).

Eliminering

Systemisk exponering för stiripentol ökar markant, mer än dosproportionellt, vid en ökning av dosen. Plasmaclearance minskar markant vid högre doser. Den sjunker från ca 40 l/kg/dag vid doser på 600 mg/dag till ca 8 l/kg/dag vid dosen 2 400 mg. Clearance sjunker efter upprepade administrering av stiripentol, troligen på grund av hämning av de cytokrom P450-isoenzymer som svarar för dess metabolism.

Elimineringshalveringstiden var 4,5 till 13 timmar och ökade med dosen.

Metabolism

Stiripentol metaboliseras i stor utsträckning. 13 olika metaboliter har återfunnits i urin. De huvudsakliga metaboliska processerna är demetylering och glukuronidering, även om exakt identifiering av inblandade enzymer ännu inte har gjorts.

På basis av in vitro-undersökningar kan man anse att cytokrom P450 isoenzymer inblandade i fas-1 metabolism som förekommer mest i levern är CYP1A2, CYP2C19 och CYP3A4.

Utsöndring

Stiripentol utsöndras till största delen via njurarna.

Urinmetaboliter av stiripentol utgör tillsammans den största delen (73 %) av en oral akut dos, medan ytterligare 13–24 % återfanns i feces som oförändrad substans.

Farmakokinetisk undersökning av barnpopulationen

En farmakokinetisk undersökning av populationen har genomförts på 35 barn med Dravets syndrom där man behandlade barnen med stiripentol och två substanser som inte är kända för att påverka stiripentolens farmakokinetik, nämligen valproat och klobazam. Medianåldern var 7,3 år (omfång: från 1 till 17,6 år) och den dagliga mediansdosen av stiripentol var 45,4 mg/kg/dag (omfång: 27,1 till 89,3 mg/kg/dag) som administrerades i två eller tre deldoser. Datan har tillämpas på lämpligaste vis genom att använda ett klassificeringsområde med första ordningens absorption och elimineringsprocesser.

Populationsberäkningen för absorberingshastighetskonstanten K_a var 2,08 timmar⁻¹ (standardavvikelse av slumpmässig effekt = 122 %). Distributionens clearance och volym stod i relation till kroppsvikt enligt en allometrisk modell med exponenter på 0,433 respektive 1: då kroppsvikten ökade från 10 till 60 kg, den apparenta orala clearancen ökade från 2,60 till 5,65 l/tim. medan den apparenta distributionsvolymen ökade från 32,0 till 191,8 l. Som ett resultat av detta, ökade elimineringshalveringstiden från 8,5 timmar (för 10 kg) till 23,5 timmar (för 60 kg).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier på djur (råtta, apa, mus) har inte uppvisat något konsekvent toxicitetsmönster, förutom leverförstoring i samband med hepatocellulär hypertrofi, vilket förekom då höga doser stiripentol administrerades till såväl gnagare som icke-gnagare. Dessa fynd anses vara ett adaptivt svar på kraftig metabolisk belastning av levern.

Stiripentol var inte teratogent då det testades på råtta och kanin. I en studie på mus, men inte i flera andra liknande studier, observerades låg incidens av gombklyvning vid en dos som var toxisk för modern (800 mg/kg/dag). Dessa studier på mus och kanin skedde före införandet av kraven på god laboratoriesed (GLP, Good Laboratory Practice). Studier på råtta av fertilitet och allmän reproduktionsförmåga samt på pre- och postnatal utveckling var händelselösa förutom en något minskad överlevnad hos ungar som diade mödrar som uppvisade toxisk respons på stiripentol vid en dos på 800 mg/kg/dag (se avsnitt 4.6).

Genotoxicitetsstudier har inte påvisat någon mutagen eller klastogen aktivitet.

Karcinogenicitetsstudier gav negativa resultat hos råtta. Hos mus förekom endast en något ökad incidens för leveradenom och leverkarcinom hos djur som behandlades med 200 eller 600 mg/kg/dag i 78 veckor, men inte hos dem som fick 60 mg/kg/dag. Med tanke på avsaknaden av genotoxicitet hos stiripentol och den välkända, speciella känsligheten hos muslever för tumörbildning vid leverenzyminduktion, anses detta fynd inte indikera ökad risk för tumorgenese hos patienter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Natriumstärkelseglykolat typ A
Povidon K30
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Kapselhölje

Gelatin
Titandioxid (E171)
Erytrosin (E127) (endast Stiripentol Billev 250 mg)
Indigokarmin (E132) (endast Stiripentol Billev 250 mg)

Tryckfärg

Shellack
Propylenglykol (E1520)
Svart järnoxid (E172)
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE burk med barnskyddande skruvlock av polypropylen.

Burkar med 30, 60 och 90 kapslar i pappkartonger.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Billev Pharma ApS
Slotsmarken 10
2970 Hørsholm
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

250 mg: 64216

500 mg: 64217

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-07-23

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-07-23

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
www.lakemedelsverket.se