

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENESMIDDEL

Stiripentol Billev 250 mg harde capsules
Stiripentol Billev 500 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 250 mg stiripentol.
Elke harde capsule bevat 500 mg stiripentol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard

250 mg: ondoorzichtige roze capsule, maat 2, bedrukt met SP250 op de romp.
500 mg: ondoorzichtige witte capsule, maat 0el, bedrukt met SP500 op de romp.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Stiripentol Billev is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met clobazam en valproaat als adjuvante therapie van refractaire gegeneraliseerde tonisch-klonische insulten bij patiënten met ernstige myoklonische epilepsie op zeer jonge leeftijd (SMEI, het syndroom van Dravet), bij wie de insulten onvoldoende onder controle worden gebracht met clobazam en valproaat.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Stiripentol Billev mag alleen worden toegediend onder toezicht van een kinderarts/kinderneuroloog die ervaring heeft met het diagnosticeren en behandelen van epilepsie bij zuigelingen en kinderen.

Dosering

De dosis stiripentol wordt berekend op basis van mg/kg lichaamsgewicht.

De dagelijkse dosis kan verdeeld over 2 of 3 doses worden toegediend.

De introductie van bijkomende therapie met stiripentol dient stapsgewijs te gebeuren met behulp van geleidelijke dosisverhoging om tot de aanbevolen dosis van 50 mg/kg/dag te komen, die toegediend wordt in combinatie met clobazam en valproaat.

De dosisverhoging van Stiripentol dient stapsgewijs te gebeuren, startend met 20 mg/kg/dag gedurende 1 week, daarna 30 mg/kg/dag gedurende 1 week. Verdere dosisverhoging is afhankelijk van de leeftijd:

- kinderen jonger dan 6 jaar dienen aanvullend 20 mg/kg/dag te krijgen in de derde week, om aldus in drie weken tot de aanbevolen dosis van 50 mg/kg/dag te komen;
- kinderen tussen 6 en 12 jaar dienen elke week aanvullend 10 mg/kg/dag te krijgen en komen zo in vier weken tot de aanbevolen dosis van 50 mg/kg/dag;

- kinderen en adolescenten van 12 jaar en ouder dienen elke week aanvullend 5 mg/kg/dag te krijgen tot ze de optimale dosis bereiken die gebaseerd is op klinisch inzicht.

De aanbevolen dosis van 50 mg/kg/dag is gebaseerd op de beschikbare bevindingen van klinisch onderzoek en was de enige dosis van stiripentol die geëvalueerd werd in de hoofdstudies (zie rubriek 5.1.).

Stiripentol moet altijd met voedsel worden ingenomen aangezien het in een zure omgeving (bijv. bij blootstelling aan maagzuur in een lege maag) snel wordt afgebroken.

Stiripentol moet niet worden ingenomen met melk of zuivelproducten (yoghurt, kwark, enz.), koolzuurhoudende dranken, vruchtensap of voedingsmiddelen en dranken die cafeïne of theofylline bevatten.

Kinderen jonger dan drie jaar

De belangrijkste klinische beoordeling van het gebruik van stiripentol heeft plaatsgevonden bij kinderen van drie jaar en ouder met SMEI. De klinische beslissing om stiripentol te gebruiken bij kinderen jonger dan drie jaar met SMEI dient tot stand te komen op basis van de individuele patiënt, waarbij rekening gehouden moet worden met de mogelijke klinische voordelen en risico's. Bij deze groep jongere patiënten dient de adjuvante therapie met stiripentol alleen te worden ingesteld wanneer de diagnose SMEI klinisch bevestigd is (zie rubriek 5.1). Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar omtrent het gebruik van stiripentol bij kinderen jonger dan 12 maanden. Bij deze kinderen zal stiripentol worden gebruikt onder nauwlettend toezicht van de arts.

Patiënten > 18 jaar

Het aantal volwassenen van wie data over lange tijd is verzameld, is onvoldoende om het behoud van effect op deze patiëntengroep te bevestigen. De behandeling moet worden voortgezet zolang de werkzaamheid aantoonbaar is.

Dosisaanpassingen van andere anti-epileptica die in combinatie met stiripentol worden gebruikt.

Ondanks het ontbreken van uitgebreide farmacologische gegevens omtrent mogelijke interacties is het volgende advies met betrekking tot de aanpassing van de dosis en het dosisschema van andere anti-epileptische geneesmiddelen die in combinatie met stiripentol worden toegediend gebaseerd op klinische ervaring.

- Clobazam

In de kernonderzoeken waarin gestart werd met het gebruik van stiripentol was de dagelijkse dosis clobazam 0,5 mg/kg/dag, meestal toegediend in verdeelde doses, tweemaal daags. Wanneer zich klinische verschijnselen voordeden van bijwerkingen of van een overdosis clobazam (bijv. slaperigheid, hypotonie en prikkelbaarheid bij jonge kinderen), werd deze dagelijkse dosis elke week met 25% verminderd. Er zijn respectievelijk ongeveer twee- tot drievoudige toenames gemeld van de clobazapamspiegels en vijfvoudige toenames van de norclobazamspiegels met de gelijktijdige toediening van stiripentol aan kinderen met het syndroom van Dravet.

- Valproaat

De kans op metabole interactie tussen stiripentol en valproaat wordt als gering beschouwd en daarom zou de dosis valproaat niet te hoeven worden aangepast wanneer stiripentol wordt toegevoegd, behalve om klinische veiligheidsredenen. In de kernonderzoeken waarin zich gastro-intestinale bijwerkingen voordeden, zoals verlies van eetlust en gewichtsverlies, werd de dagelijkse dosis valproaat elke week met circa 30% verminderd.

Afwijkende laboratoriumbevindingen

Bij een afwijkend bloedbeeld of abnormale leverfunctie moet de klinische beslissing om de dosis stiripentol voort te zetten of aan te passen, in combinatie met de aanpassing van de doses clobazam en valproaat, op basis van de individuele patiënt worden genomen, waarbij rekening gehouden wordt met de mogelijke klinische voordelen en risico's (zie rubriek 4.4).

Effect van de formulering

De sachetformulering en de capsules zijn niet bio-equivalent aan elkaar. Indien u wisselt tussen beide formuleringen, wordt aanbevolen dat dit onder klinisch toezicht gebeurt (zie rubriek 5.2).

Verminderde nier- en leverfunctie

Stiripentol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten bij wie de lever- en/of nierfunctie is verminderd (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Oraal gebruik

De capsule moet in zijn geheel worden doorgeslikt met een glas water.

De capsule dient niet geopend te worden, om ervoor te zorgen dat de patiënt de totale hoeveelheid poeder inslikt. Voor interacties van stiripentol met voedsel, zie rubriek 4.5.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Een voorgeschiedenis van psychosen in de vorm van episodes van delirium.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital

Bij de behandeling van het syndroom van Dravet mogen deze stoffen niet in combinatie met stiripentol worden gebruikt. De dagelijkse dosis clobazam en/of valproaat moet worden verminderd wanneer bijwerkingen optreden terwijl de patiënt behandeld wordt met stiripentol (zie rubriek 4.2).

Groeitempo van kinderen

Gezien de frequentie van gastro-intestinale bijwerkingen van de behandeling met stiripentol en valproaat (anorexie, verlies van eetlust, misselijkheid, braken), dient de groei van kinderen die met deze combinatie van geneesmiddelen worden behandeld nauwlettend gevolgd te worden.

Bloedbeeld

De toediening van stiripentol, clobazam en valproaat kan neutropenie veroorzaken. Het aantal bloedcellen dient voorafgaand aan het instellen van de behandeling met stiripentol gecontroleerd te worden. Tenzij klinisch anders geïndiceerd, dient het bloedbeeld elke zes maanden gecontroleerd te worden.

Leverfunctie

Alvorens een behandeling met stiripentol in te stellen, dient de leverfunctie beoordeeld te worden. Tenzij klinisch anders geïndiceerd, dient de leverfunctie elke zes maanden gecontroleerd te worden.

Verminderde lever- of nierfunctie

In verband met het ontbreken van specifieke klinische gegevens bij patiënten met een verminderde lever- en/of nierfunctie wordt stiripentol niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een verminderde lever- en/of nierfunctie. (zie rubriek 4.2)

Stoffen die interfereren met CYP-enzymen

Stiripentol remt de CYP2C19-, CYP3A4- en CYP2D6-enzymen en kan de plasmaconcentraties van stoffen die door deze enzymen gemetaboliseerd worden sterk verhogen en het risico op bijwerkingen vergroten (zie rubriek 4.5). Uit onderzoeken *in vitro* blijkt dat de eerste fase van de omzetting van

stiripentol tijdens de stofwisseling wordt versneld door CYP1A2, CYP2C19 en CYP3A4 en mogelijk ook door andere enzymen. Voorzichtigheid is geboden wanneer stiripentol wordt gecombineerd met andere stoffen die een of meer van deze enzymen remmen of stimuleren.

Pediatrische patiënten

In de klinische kernonderzoeken zijn geen kinderen van jonger dan 3 jaar geïnccludeerd. Dientengevolge wordt aanbevolen om kinderen tussen de 6 maanden en 3 jaar oud nauwlettend te volgen wanneer ze behandeld worden met stiripentol.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Mogelijke geneesmiddelinteracties die van invloed zijn op stiripentol

De invloed van andere anti-epileptische geneesmiddelen op de farmacokinetiek van stiripentol is niet goed vastgesteld.

De invloed van macroliden en azol-antimycotica waarvan bekend is dat ze het CYP3A4-enzym en de substraten van hetzelfde enzym remmen op het metabolisme van stiripentol, is onbekend. Het effect van stiripentol op hun metabolisme is ook niet bekend.

Uit onderzoeken *in vitro* blijkt dat de eerste fase van de omzetting van stiripentol tijdens de stofwisseling wordt versneld door CYP1A2, CYP2C19 en CYP3A4 en mogelijk ook door andere enzymen. Voorzichtigheid is geboden wanneer stiripentol wordt gecombineerd met andere stoffen die een of meer van deze enzymen remmen of stimuleren.

Effect van stiripentol op cytochroom P450-enzymen

Veel van deze interacties zijn deels bevestigd door onderzoeken *in vitro* en in klinische onderzoeken. De toename van steady-state-spiegels bij het gecombineerde gebruik van stiripentol, valproaat en clobazam is hetzelfde bij volwassenen en kinderen, hoewel de interindividuele variabiliteit groot is.

Bij therapeutische concentraties remt stiripentol verscheidene CYP450-iso-enzymen sterk: bijvoorbeeld CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4. Als gevolg hiervan kunnen farmacokinetische interacties van metabole herkomst met andere geneesmiddelen worden verwacht. Deze interacties kunnen verhoogde systemische spiegels van deze werkzame bestanddelen tot gevolg hebben die kunnen leiden tot versterkte farmacologische effecten en tot een toename van de bijwerkingen.

Voorzorg is geboden als klinische omstandigheden vereisen dat stiripentol gecombineerd moet worden met stoffen die gemetaboliseerd worden door CYP2C19 (bijv. citalopram, omeprazol) of CYP3A4 (bijv. HIV-proteaseremmers, antihistaminica zoals astemizol en chloorfeniramine, calciumantagonisten, statines, orale anticonceptiva, codeïne), hetgeen toegeschreven kan worden aan het toegenomen risico op bijwerkingen (zie verder in deze rubriek bij anti-epileptische medicijnen). Aanbevolen wordt om de plasmaconcentraties of bijwerkingen nauwlettend te controleren. Het kan noodzakelijk zijn om de dosis aan te passen.

Gezamenlijke toediening met CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index moet worden vermeden vanwege het sterk verhoogde risico op ernstige bijwerkingen.

Gegevens omtrent de mogelijkheid van CYP1A2-remming zijn beperkt en daarom kunnen interacties met theofylline en cafeïne niet worden uitgesloten wegens de verhoogde plasmaniveaus van theofylline en cafeïne die kunnen optreden via remming van hun levermetabolisme en die mogelijk kunnen leiden tot toxiciteit. Gebruik in combinatie met stiripentol wordt niet aanbevolen. Deze waarschuwing beperkt zich niet alleen tot geneesmiddelen, maar ook tot een groot aantal voedingsmiddelen (bijvoorbeeld: cola, chocolade, koffie, thee en energiedrankjes) en

voedingsproducten voor kinderen. Patiënten mogen geen dranken drinken, zoals cola, die aanzienlijke hoeveelheden cafeïne bevatten, of chocolade eten /drinken, dat sporen van theofylline bevat (zie rubriek 4.2).

Aangezien stiripentol CYP2D6 *in vitro* remde bij concentraties die klinisch in plasma worden bereikt, kunnen stoffen die door dit iso-enzym gemetaboliseerd worden, zoals bètablokkers (propranolol, carvedilol, timolol), antidepressiva (fluoxetine, paroxetine, sertraline, imipramine, clomipramine), antipsychotica (haloperidol) en analgetica (codeïne, dextromethorfan, tramadol) onderhevig zijn aan metabole reacties met stiripentol. Het kan noodzakelijk zijn om de dosis aan te passen van stoffen die door CYP2D6 worden gemetaboliseerd en waarvan de dosis individueel getitreerd is.

Mogelijkheid van interactie van stiripentol met andere geneesmiddelen

Bij ontbreken van beschikbare klinische gegevens is voorzorg geboden bij de volgende klinisch relevante interacties met stiripentol:

Ongewenste combinaties (dienen vermeden te worden, tenzij strikt noodzakelijk)

- Rogge-ergot-alkaloïden (ergotamine, dihydro-ergotamine)

Ergotisme met de mogelijkheid van necrose van de extremiteiten (remming van de uitscheiding via de lever van rogge-ergotalkaloïden).

- Cisapride, halofantrine, pimozide, kinidine, bepridil

Verhoogd risico op hartritmestoornissen, in het bijzonder torsade de pointes/'wave burst'-ritmestoornissen.

- Immunosuppressiva (tacrolimus, ciclosporine, sirolimus)

Verhoogde bloedspiegels van immunosuppressiva (verminderde omzetting in de lever).

- Statines (atorvastatine, simvastatine, enz.)

Verhoogd risico op dosisafhankelijke bijwerkingen zoals rhabdomyolyse (verminderde omzetting in de lever van cholesterolverlagend middel).

Combinaties waarbij voorzorgen vereist zijn:

- Midazolam, triazolam, alprazolam

Door een verlaagde omzetting in de lever kunnen de plasmaspiegels van benzodiazepinen stijgen, met overmatige sedatie als gevolg.

- Chloorpromazine

Stiripentol versterkt het centraal dempende effect van chloorpromazine.

- Effecten op andere anti-epileptica

Remming van de CYP450-iso-enzymen CYP2C19 en CYP3A4 kan farmacokinetische interacties veroorzaken (remming van hun omzetting in de lever) met fenobarbital, primidon, fenytoïne, carbamazepine, clobazam (zie rubriek 4.2), valproaat (zie rubriek 4.2), diazepam (versterkte spierverslapping), ethosuximide en tiagabine. Verhoogde plasmaspiegels van deze anticonvulsiva zijn hiervan het gevolg, met het mogelijke risico op overdosering. Aanbevolen wordt om de plasmaspiegels van andere anticonvulsiva klinisch nauwlettend te controleren wanneer deze middelen worden gecombineerd met stiripentol, waarbij de dosis mogelijkerwijs moet worden aangepast.

- Topiramaat

In een Frans Compassionate Use Program voor stiripentol werd in 41% van de 230 gevallen topiramaat toegevoegd aan stiripentol, clobazam en valproaat. Gebaseerd op de klinische waarnemingen bij deze patiëntengroep zijn er geen aanwijzingen die erop duiden dat een wijziging in de dosis en de dosisschema's van topiramaat nodig is wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met stiripentol.

Wat topiramaat betreft wordt er vanuit gegaan dat er geen sprake is van mogelijke competitie

betreffende de remming van CYP2C19, omdat daar waarschijnlijk plasmaconcentraties voor nodig zijn die 5-15 maal hoger zijn dan de plasmaconcentraties die worden bereikt met de standaard aanbevolen dosis en dosisschema's van topiramaat.

- Levetiracetam

Levetiracetam wordt niet in sterke mate door de lever gemetaboliseerd. Dientengevolge wordt geen farmacokinetische metabole geneesmiddeleninteractie verwacht tussen stiripentol en levetiracetam.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het risico waarmee epilepsie en anti-epileptische geneesmiddelen in het algemeen gepaard gaan
Aangetoond is dat bij kinderen van vrouwen met epilepsie de prevalentie van geboortefwijkingen twee tot drie maal zo groot is als het percentage van circa 3% in de algemene populatie. Hoewel andere factoren zoals de epilepsie ertoe kunnen bijdragen, wijzen de beschikbare aanwijzingen erop dat deze toename grotendeels wordt veroorzaakt door de behandeling. Bij de behandelde populatie is een toename van de geboortefwijkingen opgemerkt bij polytherapie.

Een behandeling met werkzame anti-epileptica moet tijdens de zwangerschap echter niet worden onderbroken omdat verergering van de ziekte schadelijk kan zijn voor zowel de moeder als de foetus.

Risico gerelateerd aan stiripentol

Er zijn geen gegevens beschikbaar over blootstelling in de zwangerschap. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, de ontwikkeling van de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling bij niet-maternotoxische doses (zie rubriek 5.3). Met het oog op de indicatie wordt toediening van stiripentol aan zwangere en vruchtbare vrouwen niet verwacht. De klinische beslissing voor het gebruik van stiripentol tijdens de zwangerschap dient te worden genomen op basis van de individuele patiënte, waarbij rekening gehouden wordt met de mogelijke klinische voordelen en risico's. Voorzorg is geboden bij het voorschrijven van stiripentol aan zwangere vrouwen. Het toepassen van doeltreffende anticonceptie wordt aangeraden.

Borstvoeding

Omdat bij de mens geen onderzoek is verricht naar de uitscheiding van stiripentol in de moedermelk en gezien het feit dat stiripentol bij geiten vrijelijk overgaat van het plasma in de melk, wordt het geven van borstvoeding tijdens de behandeling niet aangeraden. In het geval dat de behandeling met stiripentol tijdens het geven van borstvoeding wordt voortgezet, dient de baby die borstvoeding krijgt zorgvuldig gecontroleerd te worden op mogelijke bijwerkingen.

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek werd geen invloed op de vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3). Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar, mogelijk risico voor de mens is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Stiripentol heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen doordat het duizeligheid en ataxie kan veroorzaken. Patiënten dienen het advies te krijgen om geen auto te rijden of machines te bedienen voordat zij voldoende ervaring op hebben gedaan met een behandeling met stiripentol en kunnen inschatten of het deze vaardigheden negatief beïnvloedt (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen van stiripentol zijn anorexia, gewichtsverlies, slaperigheid, slaperigheid, ataxie, hypotonie en dystonie.

Tabel van bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn de volgende: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/ orgaanklasse (MedDRA- terminologie)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen		Neutropenie		Trombocytopenie*
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	Anorexie, vermindering van eetlust, gewichtsverlies			
Psychische stoornissen	Slaperigheid	Agressie, prikkelbaarheid, gedragsstoornissen, tegenstrijdig gedrag, hyperexcitatie, slaapstoornissen		
Zenuwstelsel- aandoeningen	Slaperigheid, ataxie, hypotonie, dystonie	Hyperkinese		
Oogaandoeningen			Dubbelzien	
Gastro-intestinale stoornissen		Misselijkheid, braken		
Stoornissen van huid en onderhuids weefsel			Lichtgevoeligheid, uitslag, huidallergie, netelroos	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen			Vermoeidheid	
Onderzoekingen		Verhoogd γ GT		afwijkend resultaat leverfunctietest

*De trombocytopenie-gegevens zijn afkomstig van zowel klinische studies als van post-marketing ervaringen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Veel van bovengenoemde bijwerkingen zijn dikwijls toe te schrijven aan een stijging van de plasmaspiegels van andere anti-epileptische geneesmiddelen (zie rubrieken 4.4 en 4.5) en kunnen afnemen wanneer de dosis van deze geneesmiddelen wordt verminderd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen klinische gegevens voorhanden over gevallen van klinische overdosis. De behandeling is ondersteunend (symptoombestrijdende maatregelen op afdelingen Intensive Care).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, overige anti-epileptica, ATC-code: N03AX17

Werkingsmechanisme

In diermodellen gaat stiripentol insulsten tegen die worden opgewekt door elektrische schok, pentetazol en bicuculline. In knaagdiermodellen lijkt stiripentol de hersenspiegels van gamma-aminoboterzuur (GABA) te verhogen, de belangrijkste remmende neurotransmitter in de hersenen van zoogdieren. Dit kan zich voordoen door remming van de synaptosomale opname van GABA en/of het remmen van GABA-transaminase. Ook is aangetoond dat stiripentol de via de GABA-A-receptor gemedieerde overdracht in de onrijpe hippocampus van ratten versterkt en de gemiddelde periode (maar niet de frequentie) verlengt dat de via de GABA-A-receptor gereguleerde chloridekanalen openstaan door een barbituraatachtig mechanisme. Als gevolg van farmacokinetische interacties versterkt stiripentol de werkzaamheid van andere anticonvulsiva, zoals carbamazepine, natriumvalproaat, fenytoïne, fenobarbital en veel benzodiazepinen. Het tweede effect van stiripentol is hoofdzakelijk gebaseerd op de metabole remming van verscheidene iso-enzymen, vooral CYP450 3A4 en 2C19, die betrokken zijn bij de omzetting in de lever van andere anti-epileptische medicijnen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De belangrijkste klinische beoordeling van stiripentol heeft plaatsgevonden bij kinderen van 3 jaar en ouder met SMEI.

In een Frans Compassionate Use Program waren kinderen vanaf zes maanden oud opgenomen omdat de diagnose 'syndroom van Dravet' bij sommige patiënten op die leeftijd al met zekerheid gesteld kan worden. De klinische beslissing om stiripentol te gebruiken bij kinderen met SMEI die jonger zijn dan 3 jaar dient te worden genomen op basis van de individuele patiënt, waarbij rekening gehouden moet worden met de mogelijke klinische voordelen en risico's (zie rubriek 4.2).

41 kinderen met SMEI werden geïncludeerd in een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, add-on onderzoek. Na een baselineperiode van 1 maand werd de placebo (n = 20) of stiripentol (n = 21) toegevoegd aan valproaat en clobazam tijdens een dubbelblinde periode van 2 maanden. Daarna kregen de patiënten ongeblindeerd stiripentol. Een respons werd gedefinieerd als een afname met meer dan 50% van de frequentie van klonische (of tonisch-klonische) insulsten tijdens de tweede maand van de dubbelblinde periode, in vergelijking met de baseline. 15 (71%) patiënten toonden respons op stiripentol (onder wie negen patiënten die vrij waren van klonische of tonisch-klonische insulsten), terwijl ditzelfde gold voor slechts één (5%) patiënt die de placebo kreeg (geen enkele patiënt was vrij van insulsten); stiripentol (95% betrouwbaarheidsinterval 52,1-90,7 vs placebo 0-14,6). Het 95% betrouwbaarheidsinterval van het verschil was 42,2-85,7. Het percentage verandering vanaf de baseline was hoger met stiripentol (-69%) dan met de placebo (+7%), $p < 0,0001$. 21 patiënten die

stiripentol gebruikten hadden last van matige bijwerkingen (slaperigheid, verlies van eetlust) vergeleken met de acht patiënten die de placebo kregen, maar de bijwerkingen verdwenen toen in 12 van de 21 gevallen de dosis van de co-medicatie verminderd werd (Chiron et al, Lancet, 2000).

Er zijn geen gegevens uit klinisch onderzoek bekend die de klinische veiligheid van stiripentol ondersteunen wanneer dit geneesmiddel wordt toegediend in dagelijkse doses van meer dan 50 mg/kg/dag.

Er zijn geen gegevens uit klinisch onderzoek bekend die het gebruik van stiripentol als monotherapie bij het syndroom van Dravet ondersteunen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De volgende farmacokinetische eigenschappen van stiripentol zijn gemeld in onderzoeken bij gezonde volwassen vrijwilligers en volwassen patiënten.

Absorptie

Stiripentol wordt snel geabsorbeerd. De piekplasmaconcentratie wordt na ongeveer 1,5 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van stiripentol is onbekend aangezien er geen IV-toedieningsvorm beschikbaar is om het te testen. Het middel wordt goed geabsorbeerd wanneer het oraal wordt ingenomen, aangezien het grootste deel van een orale dosis in de urine wordt uitgescheiden.

De relatieve biobeschikbaarheid tussen de capsules en de sachets met poeder voor orale suspensie van het oorspronkelijke geneesmiddel werd bestudeerd bij gezonde mannelijke vrijwilligers na een enkele orale toediening van 1.000 mg. Beide formuleringen zijn bioequivalent wat betreft AUC, maar niet wat betreft C_{max} . De sachets geven een iets hogere C_{max} (23%) in vergelijking met de capsule en voldoen niet aan de criteria voor bio-equivalentie. t_{max} was voor beide formuleringen vergelijkbaar. Klinisch toezicht wordt aanbevolen indien u wisselt tussen de stiripentol capsules en sachets met poeder voor orale suspensie.

Distributie

Stiripentol bindt uitgebreid aan circulerende plasma-eiwitten (circa 99%).

Eliminatie

De systemische blootstelling aan stiripentol neemt sterk toe vergeleken met de proportionaliteit van de dosis. De plasmaklaring neemt bij hoge doses sterk af; deze daalt van circa 40 l/kg/dag bij een dosis van 600 mg/dag tot circa 8 l/kg/dag bij een dosis van 2.400 mg. De klaring neemt af na herhaalde toediening van stiripentol, hetgeen waarschijnlijk kan worden toegeschreven aan de remming van de cytochroom-P450-iso-enzymen die verantwoordelijk zijn voor de omzetting van stiripentol. De halfwaardetijd van de eliminatie viel binnen het bereik van 4,5 uur tot 13 uur en nam toe naarmate de dosis groter was.

Biotransformatie

Stiripentol wordt uitgebreid gemetaboliseerd; in urine zijn 13 verschillende metabolieten aangetroffen. De belangrijkste metabole processen zijn demethylering en glucuronidering, hoewel de enzymen die hierbij zijn betrokken nog niet exact zijn geïdentificeerd. Op basis van onderzoeken *in vitro* concludeert men dat de belangrijkste levercytochroom P450 iso-enzymen die betrokken zijn bij de eerste fase van de stofwisseling CYP1A2, CYP2C19 en CYP3A4 zijn.

Uitscheiding

De meeste stiripentol wordt via de nieren uitgescheiden. Urinaire metabolieten van stiripentol

vormden gezamenlijk het overgrote deel (73%) van een acute orale dosis, terwijl nog eens 13-24% als onveranderde stof in de feces werd aangetroffen.

Pediatrische populatie-Farmacokinetische studie

Een populatie-farmacokinetische studie werd uitgevoerd bij 35 kinderen met het syndroom van Dravet die werden behandeld met stiripentol en twee stoffen waarvan niet bekend is dat ze de farmacokinetiek van stiripentol beïnvloeden, valproaat en clobazam. De gemiddelde leeftijd was 7,3 jaar (range: 1 tot 17,6 jaar) en de gemiddelde dagelijkse dosis stiripentol was 45,4 mg/kg/dag (range: 27,1 tot 89,3 mg/kg/dag) toegediend in twee of drie afzonderlijke doses. De gegevens konden het beste worden voorzien van een één-compartimentmodel met “first order” absorptie- en eliminatieprocessen. De populatieschatting voor de absorptieconstante K_a was $2,08 \text{ hr}^{-1}$ (standaard afwijking van aselect effect = 122%). Klaring en distributievolume werden gerelateerd aan lichaamsgewicht door middel van een allometrisch model met exponenten van respectievelijk 0,433 en 1: terwijl het lichaamsgewicht steeg van 10 tot 60 kg, steeg de schijnbare orale klaring van 2,60 tot 5,56 l/uur en steeg het schijnbare distributievolume van 32,0 tot 191,8 l. Daardoor steeg de eliminatiehalfwaardetijd van 8,5 uur (voor 10 kg) naar 23,4 uur (voor 60 kg).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsonderzoeken bij dieren (rat, aap, muis) hebben geen consistent toxiciteitspatroon laten zien, met uitzondering van leververgroting geassocieerd met hepatocellulaire hypertrofie die optrad toen hoge doses stiripentol werden toegediend aan knaagdieren en niet-knaagdieren. Deze bevinding wordt beschouwd als een adaptieve respons op een hoge metabole belasting van de lever. Stiripentol was niet teratogeen toen het getest werd bij rat en konijn; in één onderzoek bij de muis, maar niet in verscheidene andere gelijksoortige onderzoeken, is een lage incidentie waargenomen van een gespleten verhemelte bij een maternotoxische dosis (800 mg/kg/dag). Deze onderzoeken bij muizen en konijnen zijn gedaan voordat de eisen van de Good Laboratory Practice van kracht werden. Onderzoeken bij de rat naar de vruchtbaarheid en het algemeen voortplantingsvermogen en naar de pre- en postnatale ontwikkeling leverden geen bijzonderheden op, met uitzondering van een lichte afname van de overleving van jongen die gezoogd werden door moeders die een toxische respons op stiripentol vertoonden bij een dosis van 800 mg/kg/dag (zie rubriek 4.6).

Onderzoeken naar de genotoxiciteit hebben geen mutagene of clastogene activiteit opgespoord. Onderzoeken naar de carcinogeniteit leverden bij de rat negatieve resultaten op. Bij de muis was er slechts sprake van een lichte toename van de incidentie van leveradenomen en -carcinomen bij dieren die 78 weken lang werden behandeld met 200 of 600 mg/kg/dag, maar niet bij de dieren die 60 mg/kg/dag kregen. Aangezien stiripentol niet genotoxisch is en algemeen bekend is dat de muizenlever bijzonder gevoelig is voor tumorvorming indien er sprake is van leverenzyminductie, wordt deze bevinding niet als aanwijzing gezien voor een risico op tumorigeniciteit bij patiënten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Natriumzetmeelglycolaat type A
Povidon K30
Natriumlaurylsulfaat
Magnesiumstearaat

Omhulsel van de capsule

Gelatine
Titaniumdioxide (E171)

Erytrosine (E127) (alleen Stiripentol Billev 250 mg)
Indigokarmijn (E132) (alleen Stiripentol Billev 250 mg)

Drukinkt

Schellak
Propyleenglycol (E 1520)
Zwart ijzeroxide (E172)
Kaliumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de originele verpakking, ter bescherming tegen licht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-fles met een verpakking die moeilijk is te openen door kinderen van polypropyleen.
Flessen met 30, 60 en 90 capsules in kartonnen dozen.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Billev Pharma ApS
Slotsmarken 10
2970 Hørsholm
Denemarken

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Stiripentol Billev 250 mg harde capsules RVG 130941
Stiripentol Billev 500 mg harde capsules RVG 130942

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

11 oktober 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST