

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Diacomit 100 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene 100 mg di stiripentolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide

Misura 4, capsula rosa e bianca con impresso "Diacomit 100 mg", lunghezza 14 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Diacomit è indicato per l'uso in associazione con clobazam e valproato nella terapia aggiuntiva delle crisi tonico-cloniche refrattarie al trattamento con clobazam e valproato in pazienti con epilessia mioclonica severa dell'infanzia (severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI, sindrome di Dravet).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Diacomit deve essere somministrato sotto stretto controllo del pediatra o del neurologo pediatrico esperto nella diagnosi e nella gestione dell'epilessia del lattante e del bambino.

Posologia

Popolazione pediatrica

La dose di stiripentolo è calcolata in mg/kg di peso corporeo.

Il dosaggio giornaliero può essere somministrato suddividendolo in 2 o 3 dosi.

L'avvio della terapia aggiuntiva con stiripentolo deve essere intrapreso gradualmente aumentando progressivamente il dosaggio fino a raggiungere la dose raccomandata di 50 mg/kg/die somministrata insieme a clobazam e valproato.

L'aumento del dosaggio di stiripentolo deve essere graduale, iniziando con 20 mg/kg/die per 1 settimana, quindi proseguendo con 30 mg/kg/die per 1 settimana. L'ulteriore aumento del dosaggio dipende dall'età.

- ai bambini di età inferiore a 6 anni deve essere somministrata una dose aggiuntiva di 20 mg/kg/die nella terza settimana, raggiungendo così la dose consigliata di 50 mg/kg/die dopo tre settimane;
- ai bambini di età compresa tra 6 e 12 anni deve essere somministrata una dose aggiuntiva di 10 mg/kg/die ogni settimana, raggiungendo così la dose consigliata di 50 mg/kg/die dopo quattro settimane;
- ai bambini e adolescenti di età superiore a 12 anni deve essere somministrata una dose aggiuntiva di 5 mg/kg/die ogni settimana fino a raggiungere la dose ottimale in base al giudizio clinico.

La dose consigliata di 50 mg/kg/die è basata sui risultati degli studi clinici disponibili ed è l'unica dose di Diacomit valutata negli studi pivotal (vedere paragrafo 5.1).

Lo stiripentolo va sempre assunto insieme al cibo per evitare che si degradi rapidamente in ambiente acido (per esempio l'esposizione agli acidi gastrici a stomaco vuoto).

Lo stiripentolo non dovrebbe essere assunto con latte o latticini (yogurt, formaggi a pasta molle ecc.), bibite gassate, succo di frutta o cibi e bevande contenenti caffeina o teofillina.

Bambini di età inferiore a 3 anni

La valutazione clinica pivotal di stiripentolo è stata condotta in bambini di 3 anni e di età superiore a 3 anni affetti da SMEI. La decisione clinica inerente l'uso di stiripentolo in bambini di età inferiore ai 3 anni affetti da SMEI deve essere presa in base alle caratteristiche individuali del paziente, tenendo in considerazione i potenziali rischi e benefici. In questo gruppo di pazienti con età inferiore a 3 anni, la terapia aggiuntiva con stiripentolo deve essere iniziata solo quando la diagnosi di SMEI è stata confermata clinicamente (vedere paragrafo 5.1). I dati relativi all'uso di stiripentolo in bambini di età inferiore a 12 mesi sono limitati. Per questi pazienti l'utilizzo dello stiripentolo deve avvenire sotto stretto controllo medico.

Pazienti di età ≥ 18 anni

Non sono stati raccolti dati a lungo termine in un numero sufficiente di adulti per confermare il mantenimento dell'effetto in questa popolazione. Il trattamento deve essere continuato finché se ne osserva l'efficacia.

Aggiustamento della dose di altri antiepilettici usati in associazione con lo stiripentolo

Malgrado l'assenza di dati farmacologici completi sulle potenziali interazioni del medicinale, le seguenti avvertenze relative alla modifica della dose e dello schema posologico di altri medicinali antiepilettici somministrati in associazione con stiripentolo, vengono fornite in base all'esperienza clinica.

- Clobazam

Negli studi pivotal, quando è stata iniziata la terapia con stiripentolo, la dose giornaliera di clobazam era di 0,5 mg/kg/die solitamente somministrata due volte al giorno in dosi separate. In presenza di segni clinici dovuti a reazioni avverse o sovradosaggio di clobazam (per esempio sonnolenza, ipotonia e irritabilità in bambini piccoli), questa dose giornaliera è stata ridotta del 25% ogni settimana. Sono stati riportati aumenti delle concentrazioni plasmatiche rispettivamente di circa due-tre volte per il clobazam e di cinque volte per il norclobazam in seguito a co-somministrazione di stiripentolo nei bambini con sindrome di Dravet.

- Valproato

La potenziale interazione metabolica tra stiripentolo e valproato è considerata trascurabile, pertanto quando viene aggiunto stiripentolo, non sono necessarie modifiche nel dosaggio del valproato salvo che per ragioni di sicurezza clinica. Negli studi pivotal, in presenza di reazioni avverse gastrointestinali come perdita di appetito o perdita di peso, la dose giornaliera di valproato è stata ridotta del 30% circa ogni settimana.

Risultati di laboratorio anormali

Nel caso di risultati anormali della conta delle cellule ematiche o dei test della funzione epatica, la decisione clinica di continuare l'uso o aggiustare la dose di stiripentolo, congiuntamente all'aggiustamento della dose di clobazam e valproato, deve essere valutata su base individuale, prendendo in considerazione i potenziali benefici clinici e rischi per il paziente (vedere paragrafo 4.4).

Effetto della formulazione

La formulazione della bustina prevede una C_{max} leggermente superiore rispetto a quella delle capsule quindi le formulazioni non sono bioequivalenti. Si raccomanda, qualora sia necessario passare ad un'altra formulazione, che tale passaggio avvenga sotto supervisione clinica, per evitare problemi di tollerabilità (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale ed epatica

L'uso di stiripentolo non è raccomandato nei pazienti con compromissione della funzione renale e/o epatica (vedere paragrafo 4.4)

Modo di somministrazione

Uso orale

La capsula deve essere assunta intera con un bicchiere d'acqua.

Per garantire che l'intera quantità di polvere sia assunta dal paziente, la capsula non deve essere aperta. Per informazioni sull'interazione dello stiripentolo con il cibo vedere il paragrafo 4.5.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Anamnesi di psicosi sotto forma di episodi deliranti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Carbamazepina, fenitoina e fenobarbital

Questi medicinali non devono essere co-somministrati con lo stiripentolo nel trattamento della sindrome di Dravet. Il dosaggio giornaliero di clobazam e/o valproato deve essere ridotto in caso di insorgenza di effetti indesiderati durante la terapia con stiripentolo (vedere paragrafo 4.2).

Tasso di crescita dei bambini

Data la frequenza delle reazioni avverse gastrointestinali durante il trattamento con stiripentolo e valproato (anoressia, perdita di appetito, nausea, vomito), il tasso di crescita dei bambini sottoposti a tale associazione terapeutica deve essere attentamente monitorato.

Conta delle cellule ematiche

La neutropenia può essere associata alla somministrazione di stiripentolo, clobazam e valproato. La conta delle cellule ematiche deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con stiripentolo. La conta delle cellule ematiche deve essere controllata ogni sei mesi, salvo diversa indicazione clinica.

Funzione epatica

Prima di iniziare il trattamento con stiripentolo la funzione epatica deve essere valutata. La funzione epatica deve essere controllata ogni sei mesi, salvo diversa indicazione clinica.

Compromissione della funzione epatica o renale

In assenza di dati clinici specifici nei pazienti con compromissione della funzione renale o epatica, l'uso di stiripentolo non è raccomandato nei pazienti con compromissione della funzione renale e/o epatica (vedere paragrafo 4.2).

Sostanze che interferiscono con gli enzimi CYP

Lo stiripentolo è un inibitore degli enzimi CYP2C19, CYP3A4 e CYP2D6 e può incrementare in modo notevole le concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate da tali enzimi e aumentare il rischio di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.5). Gli studi *in vitro* hanno suggerito che il metabolismo di fase 1 dello stiripentolo è catalizzato da CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4 e probabilmente da altri enzimi. Si consiglia di prestare particolare attenzione nei casi in cui lo stiripentolo è combinato con altre sostanze che inibiscono o inducono uno o più di questi enzimi.

Popolazione pediatrica

Gli studi clinici pivotal non hanno incluso i bambini di età inferiore ai 3 anni. Di conseguenza, si raccomanda che i bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 3 anni siano monitorati con attenzione durante la terapia con stiripentolo.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè è essenzialmente ‘senza sodio’

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Potenziale interazione tra prodotti medicinali e stiripentolo

Non è stata ben stabilita l'influenza di altri medicinali antiepilettici sulla farmacocinetica dello stiripentolo. Non si conosce l'impatto sul metabolismo dello stiripentolo dei macrolidi e degli agenti medicinali antifungini azolici noti inibitori del CYP3A4 e substrati dello stesso enzima. Analogamente, non è noto l'effetto dello stiripentolo sul loro metabolismo.

Gli studi *in vitro* hanno suggerito che il metabolismo di fase 1 dello stiripentolo è catalizzato da CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4 e probabilmente da altri enzimi. Si consiglia di prestare particolare attenzione nei casi in cui lo stiripentolo è combinato con altre sostanze che inibiscono o inducono uno o più di questi enzimi.

Effetti dello stiripentolo sugli enzimi del citocromo P450

Molte di queste interazioni sono state confermate parzialmente mediante studi *in vitro* e in sperimentazioni cliniche. L'aumento dei livelli allo stato stazionario con l'uso combinato di stiripentolo, valproato e clobazam nei bambini è simile a quello degli adulti, nonostante la notevole variabilità interindividuale.

In concentrazioni terapeutiche, lo stiripentolo inibisce in maniera significativa parecchi isoenzimi CYP450: per esempio, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4. Di conseguenza, si possono attendere interazioni farmacocinetiche di origine metabolica con altri medicinali. Tali interazioni possono produrre un aumento dei livelli sistemici di tali principi attivi che possono comportare un incremento degli effetti farmacologici e a un aumento di reazioni avverse.

Deve essere prestata molta attenzione nel caso in cui le condizioni cliniche necessitino di associare lo stiripentolo con medicinali metabolizzati dal CYP2C19 (per esempio citalopram o omeprazolo) o dal CYP3A4 (per esempio inibitori della proteasi dell'HIV, antistaminici come astemizolo e clorfeniramina, calcio-antagonisti, statine, contraccettivi orali o codeina) a causa dell'aumentato rischio di reazioni avverse (vedere più avanti in questo paragrafo i medicinali antiepilettici). Si raccomanda di monitorare le concentrazioni plasmatiche o le reazioni avverse. Potrebbe essere necessario modificare la dose.

La co-somministrazione di substrati di CYP3A4 con un indice terapeutico stretto deve essere evitata, a causa del notevole aumento del rischio di gravi reazioni avverse.

I dati relativi al potenziale di inibizione del CYP1A2 sono limitati, pertanto non si possono escludere interazioni con la teofillina o la caffeina causate dall'aumento dei livelli plasmatici di caffeina e teofillina che può verificarsi in seguito all'inibizione del loro metabolismo epatico con conseguente potenziale tossicità. L'uso in associazione con stiripentolo non è raccomandato. Questa avvertenza non si limita esclusivamente

ai medicinali, ma riguarda un numero considerevole di alimenti (per esempio: cola, cioccolato, caffè, tè e bevande energetiche) e prodotti per la nutrizione destinati ai bambini: i pazienti non devono assumere bevande a base di cola, che contengono quantità significative di caffeina o cioccolato, che contiene tracce di teofillina (vedere paragrafo 4.2).

Poiché lo stiripentolo inibiva il CYP2D6 *in vitro* in concentrazioni che vengono raggiunte clinicamente nel plasma, le sostanze metabolizzate da questo enzima, come: beta-bloccanti (propranololo, carvedilolo, timololo), antidepressivi (fluoxetina, paroxetina, sertralina, imipramina, clomipramina), antipsicotici (aloperidolo), analgesici (codeina, destrometorfano, tramadolo) possono essere soggette a interazioni metaboliche con lo stiripentolo. Per le sostanze metabolizzate dal CYP2D6, con titolazione individuale della dose, potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose stessa.

Potenziali interazioni dello stiripentolo con altri medicinali

In assenza di dati clinici disponibili, è necessario usare molta cautela nelle seguenti interazioni clinicamente rilevanti con lo stiripentolo:

Combinazioni indesiderate (da evitare se non strettamente necessarie)

- Alcaloidi della segale cornuta (ergotamina, diidroergotamina)

Ergotismo con possibilità di necrosi delle estremità (inibizione dell'eliminazione epatica della segale cornuta).

- Cisapride, alofantrina, pimozide, chinidina, bepridil

Maggiore rischio di aritmie cardiache e, in particolare, di aritmia tipo torsione di punta/ wave burst.

- Immunosoppressori (tacrolimus, ciclosporina, sirolimus)

Maggiori concentrazioni di immunosoppressori nel sangue (riduzione del metabolismo epatico).

- Statine (atorvastatina, simvastatina, ecc.)

Maggiore rischio di reazioni avverse dose dipendenti come rhabdomiolisi (riduzione del metabolismo epatico dei medicinali che abbassano il livello di colesterolo)

Combinazioni che richiedono precauzioni

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Possibile aumento dei livelli plasmatici di benzodiazepina a causa del ridotto metabolismo epatico con conseguente eccessiva sedazione.

- *Clorpromazina*

Stiripentolo aumenta l'effetto depressivo a livello centrale della clorpromazina.

- *Effetti su altri farmaci antiepilettici (AEDs)*

L'inibizione degli isoenzimi CYP2C19 e CYP3A4 del CYP450, può provocare interazioni farmacocinetiche (inibizione del loro metabolismo a livello epatico) con fenobarbital, primidone, fenitoina, carbamazepina, clobazam (vedere paragrafo 4.2), valproato (vedere paragrafo 4.2), diazepam (aumento del rilassamento muscolare), etosuccimide e tiagabina. Ne consegue un aumento dei livelli plasmatici di questi anticonvulsanti con potenziali rischi di sovradosaggio. Si raccomanda il monitoraggio clinico delle concentrazioni plasmatiche di anticonvulsanti qualora questi siano utilizzati in combinazione con stiripentolo nonché l'eventuale aggiustamento della dose.

- *Topiramato*

In un programma di uso compassionevole effettuato in Francia, allo stiripentolo è stato aggiunto topiramato, clobazam e valproato nel 41% dei 230 casi. L'osservazione clinica di questo gruppo di pazienti non ha evidenziato prove che indichino la necessità di modificare la dose e lo schema posologico del topiramato qualora questo venga somministrato con stiripentolo.

Per quanto riguarda il topiramato, si ritiene che non si debba verificare la potenziale competizione dell'inibizione sul CYP2C19, in quanto è probabile che per questa siano necessarie concentrazioni plasmatiche di 5-15 volte maggiori delle concentrazioni plasmatiche ottenute con la dose e i programmi di dosaggio standard raccomandati.

- Levetiracetam

Il levetiracetam non è coinvolto in modo significativo nel metabolismo epatico. Di conseguenza, a livello farmacocinetico non si prevedono interazioni di tipo metabolico tra stiripentolo e levetiracetam.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Rischio collegato all'epilessia e a medicinali antiepilettici in generale

È stato dimostrato che nella prole di donne affette da epilessia, la prevalenza di malformazioni è di 2-3 volte maggiore rispetto al 3% circa rilevato nella popolazione generale. Sebbene altri fattori, per esempio l'epilessia, possa essere una concausa, le prove disponibili indicano che tale aumento è, per larga misura, dovuto alla terapia. Nella popolazione sottoposta a terapia, è stato osservato un incremento delle malformazioni in caso di politerapia.

Tuttavia, una terapia antiepilettica rivelatasi efficace non deve essere interrotta durante la gravidanza, in quanto il peggioramento della malattia può risultare deleterio sia per la madre che per il feto.

Rischio collegato all'uso di stiripentolo

Non sono disponibili dati relativi alle gravidanze esposte. Gli studi su animali, alle dosi non maternotossiche, non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Considerate le indicazioni, non è prevista la somministrazione di stiripentolo durante la gravidanza e nelle donne in età fertile. La decisione clinica riguardo all'uso di stiripentolo durante la gravidanza dovrà essere presa in base alle caratteristiche individuali del paziente, prendendo in considerazione i potenziali rischi e benefici. È necessaria cautela nel prescriberlo alle donne in gravidanza. Si consiglia l'uso di un metodo contraccettivo efficace.

Allattamento

In assenza di studi sull'uomo relativi all'escrezione di latte materno e dato che lo stiripentolo passa liberamente dal plasma al latte nella capra, l'allattamento al seno non è raccomandato durante il trattamento. Nel caso in cui si decida di continuare la terapia di stiripentolo durante l'allattamento al seno, il neonato allattato deve essere tenuto sotto attenta osservazione per eventuali eventi avversi.

Fertilità

Negli studi su animali, non sono stati rilevati effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). In assenza di dati clinici disponibili, i rischi potenziali sull'uomo non sono noti.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Stiripentolo influenza notevolmente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari perché può causare capogiri e atassia. Pertanto ai pazienti deve essere consigliato di non guidare veicoli o usare macchinari finché non abbiano acquisito sufficiente esperienza per valutare se ciò influisce negativamente sulle loro capacità (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

I più comuni effetti indesiderati dello stiripentolo sono anoressia, perdita di peso, insonnia, sonnolenza, atassia, ipotonia e distonia.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riscontrate con maggiore frequenza sono le seguenti: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), frequenza non nota (non può essere valutata in base ai dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi ed organi (Terminologia MedDRA)	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Patologie del Sistema emolinfopoietico		Neutropenia		Trombocitopenia *
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia, perdita di appetito, perdita di peso			
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Aggressività, irritabilità, disturbi del comportamento, comportamento oppositivo, ipereccitabilità, disturbi del sonno		
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, atassia, ipotonia, distonia	Ipercinesia		
Patologie dell'occhio			Diplopia	
Patologie gastrointestinali		Nausea, vomito		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Fotosensibilità, eruzione cutanea e allergie cutanee, orticaria	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			Stanchezza	
Esami diagnostici		Aumento delle γ GT		Prova di funzionalità epatica anormale

*I dati sulla trombocitopenia derivano sia da test clinici che dall'esperienza post-marketing.

Descrizione di alcune reazioni avverse

Molte delle reazioni avverse sopra descritte sono spesso dovute a un aumento delle concentrazioni plasmatiche di altri medicinali anticonvulsivanti (vedere paragrafi 4.4 e 4.5) e possono regredire con la riduzione della dose di detti medicinali.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati relativi a sovradosaggio clinico. Il trattamento è di sostegno (interventi sintomatici in unità di cura intensiva).

5. P PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiepilettici, altri antiepilettici, codice ATC: N03AX17

Meccanismo di azione

Nei modelli animali, lo stiripentolo antagonizza le crisi indotte da elettroshock, pentetrazolo e bicucullina. Nei roditori, pare che lo stiripentolo aumenti le concentrazioni cerebrali dell'acido gamma-amminobutirrico (GABA), il principale neurotrasmettitore inibitore presente nel sistema nervoso centrale dei mammiferi. Questo può verificarsi mediante l'inibizione dell'uptake sinaptosomale di GABA e/o l'inibizione delle GABA transaminasi. È stato altresì dimostrato che lo stiripentolo migliora la trasmissione mediata da recettori GABA A nell'ippocampo immaturo dei ratti e aumenta la durata di apertura media (ma non della frequenza) dei canali del cloro dei recettori GABA A attraverso un meccanismo simile al barbiturato. Lo stiripentolo potenzia l'efficacia di altri anticonvulsanti, come carbamazepina, sodio valproato, fenitoina, fenobarbital e molte benzodiazepine, in seguito a interazioni farmacocinetiche. Il secondo effetto dello stiripentolo si basa essenzialmente sull'inibizione metabolica di parecchi isoenzimi, in particolare il CYP450 3A4 e 2C19, interessati nel metabolismo epatico di altri medicinali antiepilettici.

Efficacia e sicurezza clinica

La valutazione clinica pivotal di stiripentolo è stata condotta in bambini di 3 anni e di età superiore a 3 anni affetti da SMEI.

In Francia, è stato eseguito un programma di uso compassionevole su bambini dai 6 mesi di età, poiché in alcuni pazienti la sindrome di Dravet può essere diagnosticata con una certa sicurezza in pazienti di quell'età. La decisione clinica riguardo all'uso di Diacomit in bambini di età inferiore ai 3 anni affetti da SMEI dovrà essere presa in base alle caratteristiche individuali del paziente, prendendo in considerazione i potenziali rischi e benefici (vedere paragrafo 4.2).

Uno studio clinico aggiuntivo, randomizzato, controllato da placebo, è stato eseguito su 41 bambini affetti da SMEI. Dopo un periodo base di 1 mese, a valproato e clobazam è stato aggiunto placebo (n=20) o stiripentolo (n=21) per un periodo di 2 mesi in doppio cieco. Successivamente, ai pazienti è stato somministrato stiripentolo in aperto. Sono stati definiti responsivi coloro che hanno evidenziato una riduzione del 50% della frequenza di crisi cloniche (o tonico-cloniche) nel corso del secondo mese del periodo di doppio cieco rispetto al periodo base. Quindici pazienti (71%) sono risultati responsivi allo stiripentolo (di cui nove non hanno avuto crisi cloniche o tonico-cloniche) contro uno soltanto (5%) che ha ricevuto il placebo (nessun paziente era senza crisi; CI del 95%: stiripentolo 52,1-90,7 contro placebo 0-14,6). Il CI del 95% della differenza è risultato di 42,2-85,7. La percentuale di variazione rispetto al basale è risultata superiore per lo stiripentolo (-69%) rispetto al placebo (+7%), $p < 0,0001$. Ventuno (21) pazienti che hanno ricevuto stiripentolo hanno mostrato effetti indesiderati moderati (sonnolenza, perdita di appetito) rispetto a 8 che hanno ricevuto il placebo, ma gli effetti indesiderati sono scomparsi quando la dose di terapia concomitante è stata ridotta in 12 dei 21 casi (Chiron et al, Lancet, 2000).

Non ci sono dati di studi clinici a sostegno della sicurezza clinica di stiripentolo somministrato in dosi giornaliere superiori a 50 mg/kg/die. Non ci sono dati di studi clinici a sostegno dell'uso di stiripentolo come monoterapia nella sindrome di Dravet.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le seguenti proprietà farmacocinetiche dello stiripentolo risultano da studi effettuati su volontari adulti sani e pazienti adulti.

Assorbimento

Lo stiripentolo viene assorbito rapidamente, con un tempo al picco delle concentrazioni plasmatiche di circa 1,5 ore. La biodisponibilità assoluta dello stiripentolo non è nota poiché non è disponibile una formulazione endovenosa per il test. È ben assorbito per via orale in quanto la maggior parte della dose orale viene eliminata attraverso le urine.

La biodisponibilità relativa di capsule e polvere per sospensione orale in bustine sono state studiate in un campione di volontari maschi sani dopo singola somministrazione orale di 1000 mg. Le due formulazioni erano bioequivalenti in termini di AUC ma non in termini di C_{max} . La C_{max} della bustina era leggermente superiore (23%) rispetto a quella della capsula e non era conforme ai criteri di bioequivalenza. Il T_{max} delle due formulazioni era simile. Si raccomanda la supervisione clinica in caso di cambio tra capsula e polvere per sospensione orale in bustine di stiripentolo.

Distribuzione

Lo stiripentolo si lega ampiamente alle proteine plasmatiche in circolo (il 99% circa).

Eliminazione

L'esposizione sistemica allo stiripentolo aumenta in modo molto più che direttamente proporzionale alla dose. La clearance plasmatica diminuisce notevolmente a dosi elevate, passando da circa 40 l/kg/die per la dose di 600 mg/die a circa 8 l/kg/die per la dose di 2400 mg/die. La clearance diminuisce in seguito a somministrazione ripetuta di stiripentolo, probabilmente a causa dell'inibizione degli isoenzimi del citocromo P450 responsabili del suo metabolismo. L'emivita per l'eliminazione è risultata compresa fra 4,5 ore e 13 ore, man mano che la dose veniva aumentata.

Biotrasformazione

Lo stiripentolo viene ampiamente metabolizzato, sono stati trovati 13 diversi metaboliti nelle urine. I principali processi metabolici sono la demetilazione e la glucuronidazione, sebbene gli enzimi interessati non siano ancora stati identificati in modo preciso.

Sulla base degli studi *in vitro*, i principali isoenzimi P450 del citocromo epatico coinvolti nella fase 1 del metabolismo sono ritenuti CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4.

Escrezione

La maggior parte dello stiripentolo viene eliminato attraverso i reni.

I metaboliti urinari dello stiripentolo rappresentano complessivamente la maggioranza (73%) di una dose orale acuta, mentre un ulteriore 13-24% è stato riscontrato nelle feci come sostanza non modificata.

Studio farmacocinetico sulla popolazione pediatrica

È stato effettuato uno studio farmacocinetico su una popolazione pediatrica di 35 bambini affetti da sindrome di Dravet, trattati con stiripentolo e altre due sostanze per le quali non sono noti effetti sulla farmacocinetica

di stiripentolo, valproato e clobazam. L'età media era di 7,3 anni (intervallo da 1 a 17,6 anni) e la dose media giornaliera di stiripentolo di 45,4 mg/kg/die (intervallo da 27,1 a 89,3 mg/kg/die), suddivisa in due o tre somministrazioni.

I dati sono stati adattati in modo ottimale con un modello a compartimento unico, con processi di assorbimento e di eliminazione del primo ordine. La stima sulla popolazione per la costante K_a del tasso di assorbimento era di 2,08 ore⁻¹ (deviazione standard dell'effetto casuale = 122%). La clearance e il volume di distribuzione sono stati correlati al peso corporeo mediante un modello allometrico con esponenti di 0,433 e 1 rispettivamente: con l'aumentare del peso corporeo da 10 a 60 kg, l'eliminazione orale apparente è aumentata da 2,60 a 5,65 l/ora e il volume di distribuzione apparente è aumentato da 32,0 a 191,8 l. Ne consegue che l'emivita di eliminazione è aumentata da 8,5 ore (per 10 kg) a 23,5 ore (per 60 kg).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità effettuati sugli animali (ratti, scimmie, topi), non hanno evidenziato alcun modello coerente di tossicità, fatta eccezione per un ingrossamento del fegato associato a ipertrofia epatocellulare, sopraggiunta in seguito a somministrazioni in dosi elevate di stiripentolo, sia nei roditori che nei non roditori. Questo risultato è interpretato come una risposta adattiva a un elevato carico metabolico del fegato.

Lo stiripentolo non è risultato teratogeno nei test effettuati sul ratto e sul coniglio. In uno studio sul topo, diversamente da parecchi altri studi simili, una bassa incidenza dell'insorgenza di palatoschisi è stata osservata a dosi maternotossiche (800 mg/kg/die). Tali studi su topi e conigli sono stati eseguiti prima dell'introduzione dei requisiti di Buona pratica di laboratorio. Studi condotti sul ratto in relazione alla fertilità e alle prestazioni riproduttive in genere, nonché sullo sviluppo pre- e post-natale, non sono risultati degni di nota a eccezione di una riduzione minore nella sopravvivenza dei cuccioli alimentati da madri che evidenziavano reazioni tossiche allo stiripentolo in dosi di 800 mg/kg/die (vedere paragrafo 4.6).

Gli studi di genotossicità non hanno evidenziato mutazioni genetiche o attività clastogenica.

Gli studi di cancerogenicità hanno dato risultati negativi nel ratto. Nel topo è stato riscontrato solo un piccolo incremento dell'incidenza di adenomi e carcinomi epatici in animali trattati con dosi da 200 o 600 mg/kg/die per 78 settimane, ma non in quelli con dosi da 60 mg/kg/die. Data la non genotossicità dello stiripentolo e della ben nota, particolare suscettibilità del fegato del topo alla formazione di masse tumorali in presenza di induzione di enzimi epatici, non si ritiene che questo risultato indichi un rischio di tumorigenicità nei pazienti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della capsula

Povidone
Sodio amido glicolato
Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento della capsula

Gelatina
Diossido di titanio (E171)
Eritrosina (E127)
Indigotina (E132)

Inchiostro di stampa

Gommalacca (E904)
Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene con sigillo di garanzia e tappo a vite in polipropilene a prova di bambino.
Flacone da 100 capsule in scatole di cartone

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Francia.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/367/013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04/01/2007

Data del rinnovo più recente: 20/09/2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Diacomit 250 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene 250 mg di stiripentolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide

Misura 2, capsula rosa con impresso "Diacomit 250 mg".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Diacomit è indicato per l'uso in associazione con clobazam e valproato nella terapia aggiuntiva delle crisi tonico-cloniche refrattarie al trattamento con clobazam e valproato in pazienti con epilessia mioclonica severa dell'infanzia (severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI, sindrome di Dravet).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Diacomit deve essere somministrato sotto stretto controllo del pediatra o del neurologo pediatrico esperto nella diagnosi e nella gestione dell'epilessia del lattante e del bambino.

Posologia

Popolazione pediatrica

La dose di stiripentolo è calcolata in mg/kg di peso corporeo.

Il dosaggio giornaliero può essere somministrato suddividendolo in 2 o 3 dosi.

L'avvio della terapia aggiuntiva con stiripentolo deve essere intrapreso gradualmente aumentando progressivamente il dosaggio fino a raggiungere la dose raccomandata di 50 mg/kg/die somministrata insieme a clobazam e valproato.

L'aumento del dosaggio di stiripentolo deve essere graduale, iniziando con 20 mg/kg/die per 1 settimana, quindi proseguendo con 30 mg/kg/die per 1 settimana. L'ulteriore aumento del dosaggio dipende dall'età:

- ai bambini di età inferiore a 6 anni deve essere somministrata una dose aggiuntiva di 20 mg/kg/die nella terza settimana, raggiungendo così la dose consigliata di 50 mg/kg/die dopo tre settimane;
- ai bambini di età compresa tra 6 e 12 anni deve essere somministrata una dose aggiuntiva di 10 mg/kg/die ogni settimana, raggiungendo così la dose consigliata di 50 mg/kg/die dopo quattro settimane;
- ai bambini e adolescenti di età superiore a 12 anni deve essere somministrata una dose aggiuntiva di 5 mg/kg/die ogni settimana fino a raggiungere la dose ottimale in base al giudizio clinico.

La dose consigliata di 50 mg/kg/die è basata sui risultati degli studi clinici disponibili ed è l'unica dose di Diacomit valutata negli studi pivotal (vedere sezione 5.1).

Lo stiripentolo va sempre assunto insieme al cibo per evitare che si degradi rapidamente in ambiente acido (per esempio l'esposizione agli acidi gastrici a stomaco vuoto).

Lo stiripentolo non dovrebbe essere assunto con latte o latticini (yogurt, formaggi a pasta molle ecc.), bibite gassate, succo di frutta o cibi e bevande contenenti caffeina o teofillina.

Bambini di età inferiore a 3 anni:

La valutazione clinica pivotal di stiripentolo è stata condotta in bambini di 3 anni e di età superiore a 3 anni affetti da SMEI. La decisione clinica inerente l'uso di stiripentolo in bambini di età inferiore ai 3 anni affetti da SMEI deve essere presa in base alle caratteristiche individuali del paziente, tenendo in considerazione i potenziali rischi e benefici. In questo gruppo di pazienti con età inferiore a 3 anni, la terapia aggiuntiva con stiripentolo deve essere iniziata solo quando la diagnosi di SMEI è stata confermata clinicamente (vedere paragrafo 5.1). I dati relativi all'uso di stiripentolo in bambini di età inferiore a 12 mesi sono limitati. Per questi pazienti l'utilizzo dello stiripentolo deve avvenire sotto stretto controllo medico.

Pazienti di età ≥ 18 anni

Non sono stati raccolti dati a lungo termine in un numero sufficiente di adulti per confermare il mantenimento dell'effetto in questa popolazione. Il trattamento deve essere continuato finché se ne osserva l'efficacia.

Aggiustamento della dose di altri antiepilettici usati in associazione con lo stiripentolo

Malgrado l'assenza di dati farmacologici completi sulle potenziali interazioni del medicinale, le seguenti avvertenze relative alla modifica della dose e dello schema posologico dosaggio di altri medicinali antiepilettici somministrati in associazione con stiripentolo, vengono fornite in base all'esperienza clinica.

- Clobazam

Negli studi pivotal, quando è stata iniziata la terapia con stiripentolo, la dose giornaliera di clobazam era di 0,5 mg/kg/die solitamente somministrata due volte al giorno in dosi separate. In presenza di segni clinici dovuti a reazioni avverse o sovradosaggio di clobazam (per esempio sonnolenza, ipotonia e irritabilità in bambini piccoli), questa dose giornaliera è stata ridotta del 25% ogni settimana. Sono stati riportati aumenti delle concentrazioni plasmatiche rispettivamente di circa due-tre volte per il clobazam e di cinque volte per il norclobazam in seguito a co-somministrazione di stiripentolo nei bambini con sindrome di Dravet.

- Valproato

La potenziale interazione metabolica tra stiripentolo e valproato è considerata trascurabile, pertanto quando viene aggiunto stiripentolo, non sono necessarie modifiche nel dosaggio del valproato salvo che per ragioni di sicurezza clinica. Negli studi pivotal, in presenza di reazioni avverse gastrointestinali come perdita di appetito o perdita di peso, la dose giornaliera di valproato è stata ridotta del 30% circa ogni settimana.

Risultati di laboratorio anormali

Nel caso di risultati anormali della conta delle cellule ematiche o dei test della funzione epatica, la decisione clinica di continuare l'uso o aggiustare la dose di stiripentolo, congiuntamente all'aggiustamento della dose di clobazam e valproato, deve essere valutata su base individuale, prendendo in considerazione i potenziali benefici clinici e rischi per il paziente (vedere paragrafo 4.4).

Effetto della formulazione

La formulazione della bustina prevede una C_{max} leggermente superiore rispetto a quella delle capsule quindi le formulazioni non sono bioequivalenti. Si raccomanda, qualora sia necessario passare ad un'altra formulazione, che tale passaggio avvenga sotto supervisione clinica, per evitare problemi di tollerabilità (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale ed epatica

L'uso di stiripentolo non è raccomandato nei pazienti con compromissione della funzione renale e/o epatica (vedere paragrafo 4.4)

Modo di somministrazione

Uso orale

La capsula deve essere assunta intera con un bicchiere d'acqua.

Per garantire che l'intera quantità di polvere sia assunta dal paziente, la capsula non deve essere aperta. Per informazioni sull'interazione dello stiripentolo con il cibo vedere il paragrafo 4.5.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nella sezione 6.1.

Anamnesi di psicosi sottoforma di episodi deliranti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Carbamazepina, fenitoina e fenobarbital

Questi medicinali non devono essere co-somministrati con lo stiripentolo nel trattamento della sindrome di Dravet. Il dosaggio giornaliero di clobazam e/o valproato deve essere ridotto in caso di insorgenza di effetti indesiderati durante la terapia con stiripentolo (vedere paragrafo 4.2).

Tasso di crescita dei bambini

Data la frequenza delle reazioni avverse gastrointestinali durante il trattamento con stiripentolo e valproato (anoressia, perdita di appetito, nausea, vomito), il tasso di crescita dei bambini sottoposti a tale associazione terapeutica deve essere attentamente monitorato.

Conta delle cellule ematiche

La neutropenia può essere associata alla somministrazione di stiripentolo, clobazam e valproato. La conta delle cellule ematiche deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con stiripentolo. La conta delle cellule ematiche deve essere controllata ogni sei mesi, salvo diversa indicazione clinica.

Funzione epatica

Prima di iniziare il trattamento con stiripentolo la funzione epatica deve essere valutata. La funzione epatica deve essere controllata ogni sei mesi, salvo diversa indicazione clinica.

Compromissione della funzione epatica o renale

In assenza di dati clinici specifici nei pazienti con compromissione della funzione renale o epatica, l'uso di stiripentolo non è raccomandato nei pazienti con compromissione della funzione renale e/o epatica (vedere paragrafo 4.2).

Sostanze che interferiscono con gli enzimi CYP

Lo stiripentolo è un inibitore degli enzimi CYP2C19 e CYP3A4, CYP2D6 e può incrementare in modo notevole le concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate da tali enzimi e aumentare il rischio di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.5). Gli studi in vitro hanno suggerito che la fase 1 del metabolismo dello stiripentolo è catalizzato da CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4 e probabilmente da altri enzimi. Si consiglia di prestare particolare attenzione nei casi in cui lo stiripentolo è combinato con altre sostanze che inibiscono o inducono uno o più di questi enzimi.

Popolazione pediatrica

Gli studi clinici pivotal non hanno incluso i bambini di età inferiore ai 3 anni. Di conseguenza, si raccomanda che i bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 3 anni siano monitorati con attenzione durante la terapia con stiripentolo.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè è essenzialmente ‘senza sodio’

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Potenziale interazione tra prodotti medicinali e stiripentolo

Non è stata ben stabilita l'influenza di altri medicinali antiepilettici sulla farmacocinetica dello stiripentolo. Non si conosce l'impatto sul metabolismo dello stiripentolo dei macrolidi e degli agenti medicinali antifungini azolici noti inibitori del CYP3A4 e dei substrati dello stesso enzima. Analogamente, non è noto l'effetto dello stiripentolo sul loro metabolismo.

Gli studi *in vitro* hanno suggerito che la fase 1 del metabolismo dello stiripentolo è catalizzata da CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4 e probabilmente da altri enzimi. Si consiglia di prestare particolare attenzione nei casi in cui lo stiripentolo è combinato con altre sostanze che inibiscono o inducono uno o più di questi enzimi.

Effetti dello stiripentolo sugli enzimi del citocromo P450

Molte di queste interazioni sono state confermate parzialmente mediante studi *in vitro* e in sperimentazioni cliniche. L'aumento dei livelli allo stato stazionario con l'uso combinato di stiripentolo, valproato e clobazam nei bambini è simile a quello degli adulti, nonostante la notevole variabilità interindividuale.

In concentrazioni terapeutiche, lo stiripentolo inibisce in maniera significativa parecchi isoenzimi CYP450: per esempio, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4. Di conseguenza, si possono attendere interazioni farmacocinetiche di origine metabolica con altri medicinali. Tali interazioni possono produrre un aumento dei livelli sistemici di tali principi attivi che possono comportare un incremento degli effetti farmacologici e a un aumento di reazioni avverse.

Deve essere prestata molta attenzione nel caso in cui le condizioni cliniche necessitino di associare lo stiripentolo con medicinali metabolizzati dal CYP2C19 (per esempio il citalopram o l'omeprazolo) o dal CYP3A4 (per esempio inibitori della proteasi dell'HIV, antistaminici come astemizolo e clorfeniramina, calcio-antagonisti, statine, contraccettivi orali o codeina) a causa dell'aumentato rischio di reazioni avverse (vedere più avanti in questo paragrafo i medicinali antiepilettici). Si raccomanda di monitorare le concentrazioni plasmatiche o le reazioni avverse. Potrebbe essere necessario modificare la dose.

La co-somministrazione di substrati di CYP3A4 con un indice terapeutico stretto deve essere evitata, a causa del notevole aumento del rischio di gravi reazioni avverse.

I dati relativi al potenziale di inibizione del CYP1A2 sono limitati, pertanto non si possono escludere interazioni con la teofillina o la caffeina causate dall'aumento dei livelli plasmatici di caffeina e teofillina che può verificarsi in seguito all'inibizione del loro metabolismo epatico con conseguente potenziale tossicità. L'uso in associazione con stiripentolo non è raccomandato. Questa avvertenza non si limita esclusivamente ai medicinali, ma riguarda un numero considerevole di alimenti (per esempio: cola, cioccolato, caffè, tè e bevande energetiche) e prodotti per la nutrizione destinati ai bambini: i pazienti non devono assumere bevande a base di cola, che contengono quantità significative di caffeina o cioccolato, il quale contiene tracce di teofillina (vedere paragrafo 4.2).

Poiché lo stiripentolo inibiva il CYP2D6 *in vitro* in concentrazioni che vengono raggiunte clinicamente nel plasma, le sostanze metabolizzate da questo enzima, come: beta-bloccanti (propranololo, carvedilolo, timololo), antidepressivi (fluoxetina, paroxetina, sertralina, imipramina, clomipramina), antipsicotici (aloperidolo), analgesici (codeina, destrometorfano, tramadolo) possono essere soggette a interazioni

metaboliche con lo stiripentolo. Per le sostanze metabolizzate dal CYP2D6, con titolazione individuale della dose, potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose stessa.

Potenziali interazioni dello stiripentolo con altri medicinali

In assenza di dati clinici disponibili, è necessario usare molta cautela nelle seguenti interazioni clinicamente rilevanti con lo stiripentolo

Combinazioni indesiderate (da evitare *se non strettamente necessarie*)

- Alcaloidi della segale cornuta (ergotamina, diidroergotamina)

Ergotismo con possibilità di necrosi delle estremità (inibizione dell'eliminazione epatica della segale cornuta).

- Cisapride, alofantrina, pimozide, chinidina, bepridil

Maggiore rischio di aritmie cardiache e, in particolare, di aritmia tipo torsione di punta/ wave burst.

- Immunosoppressori (tacrolimus, ciclosporina, sirolimus)

Maggiori concentrazioni di immunosoppressori nel sangue (riduzione del metabolismo epatico).

- Statine (atorvastatina, simvastatina, ecc.)

Maggiore rischio di reazioni avverse dose dipendenti come rhabdmiolisi (riduzione del metabolismo epatico dei medicinali che abbassano il livello di colesterolo)

Combinazioni che richiedono precauzioni

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Possibile aumento dei livelli plasmatici di benzodiazepina a causa del ridotto metabolismo epatico con conseguente eccessiva sedazione.

- *Clorpromazina*

Stiripentolo aumenta l'effetto depressivo a livello centrale della clorpromazina.

- *Effetti su altri farmaci antiepilettici (AEDs)*

L'inibizione degli isoenzimi CYP2C19 e CYP3A4 del CYP450, può provocare interazioni farmacocinetiche (inibizione del loro metabolismo a livello epatico) con fenobarbital, primidone, fenitoina, carbamazepina, clobazam (vedere paragrafo 4.2), valproato (vedere paragrafo 4.2), diazepam (aumento del rilassamento muscolare), etosuccimide e tiagabina. Ne consegue un aumento dei livelli plasmatici di questi anticonvulsanti con potenziali rischi di sovradosaggio. Si raccomanda il monitoraggio clinico delle concentrazioni plasmatiche di anticonvulsanti qualora questi siano utilizzati in combinazione con stiripentolo nonché l'eventuale aggiustamento della dose.

- *Topiramato*

In un programma di uso compassionevole effettuato in Francia, allo stiripentolo è stato aggiunto topiramato, clobazam e valproato nel 41% dei 230 casi. L'osservazione clinica di questo gruppo di pazienti non ha evidenziato prove che indichino la necessità di modificare la dose e lo schema posologico dosaggio del topiramato qualora questo venga somministrato con stiripentolo.

Per quanto riguarda il topiramato, si ritiene che non si debba verificare la potenziale competizione dell'inibizione sul CYP2C19, in quanto è probabile che per questa siano necessarie concentrazioni plasmatiche di 5-15 volte maggiori delle concentrazioni plasmatiche ottenute con la dose e i programmi di dosaggio standard raccomandati.

- *Levetiracetam*

Il levetiracetam non è coinvolto in modo significativo nel metabolismo epatico. Di conseguenza, a livello farmacocinetico non si prevedono interazioni di tipo metabolico tra stiripentolo e levetiracetam.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Rischio collegato all'epilessia e a medicinali antiepilettici in generale

È stato dimostrato che nella prole di donne affette da epilessia, la prevalenza di malformazioni è di 2-3 volte maggiore rispetto al 3% circa rilevato nella popolazione generale. Sebbene altri fattori, per esempio l'epilessia, possa essere una concausa, le prove disponibili indicano che tale aumento è, per larga misura, dovuto alla terapia. Nella popolazione sottoposta a terapia, è stato osservato un incremento delle malformazioni in caso di politerapia.

Tuttavia, una terapia antiepilettica rivelatasi efficace non deve essere interrotta durante la gravidanza, in quanto il peggioramento della malattia può risultare deleteria sia per la madre che per il feto.

Rischio collegato all'uso di stiripentolo

Non sono disponibili dati relativi alle gravidanze esposte. Gli studi su animali, alle dosi non maternotossiche, non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Considerate le indicazioni, non è prevista la somministrazione di stiripentolo durante la gravidanza e nelle donne in età fertile. La decisione clinica riguardo all'uso di stiripentolo durante la gravidanza dovrà essere presa in base alle caratteristiche individuali del paziente, prendendo in considerazione i potenziali rischi e benefici. È necessaria cautela nel prescriberlo alle donne in gravidanza. Si consiglia l'uso di un metodo contraccettivo efficace.

Allattamento

In assenza di studi sull'uomo relativi all'escrezione di latte materno e dato che lo stiripentolo passa liberamente dal plasma al latte nella capra, l'allattamento al seno non è raccomandato durante il trattamento. Nel caso in cui si decida di continuare la terapia di stiripentolo durante l'allattamento al seno, il neonato allattato deve essere tenuto sotto attenta osservazione per eventuali eventi avversi.

Fertilità

Negli studi su animali, non sono stati rilevati effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). In assenza di dati clinici disponibili, i rischi potenziali sull'uomo non sono noti.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Stiripentol influenza notevolmente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari perché può causare capogiri e atassia. Pertanto ai pazienti deve essere consigliato di non guidare veicoli o usare macchinari finché non abbiano acquisito sufficiente esperienza per valutare se ciò influisce negativamente sulle loro capacità (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

I più comuni effetti indesiderati dello stiripentolo sono anoressia, perdita di peso, insonnia, sonnolenza, atassia, ipotonia e distonia.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riscontrate con maggiore frequenza sono le seguenti: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), frequenza non nota (non può essere valutata in base ai dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi ed organi (Terminologia MedDRA)	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Patologie del sistema emolinfopoietico		Neutropenia		Trombocitopenia*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia, perdita di appetito, perdita di			
Disturbi psichiatrici	Insomnia	Aggressività, irritabilità, disturbi del comportamento, comportamento oppositivo, ipereccitabilità, disturbi del sonno		
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, atassia, ipotonia, distonia	Ipercinesia		
Patologie dell'occhio			Diplopia	
Patologie gastrointestinali		Nausea, vomito		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Fotosensibilità, eruzione cutanea e allergie cutanee, orticaria	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			Stanchezza	
Esami diagnostici		Aumento delle γ GT		Prova di funzionalità epatica anormale

*I dati sulla trombocitopenia derivano sia da test clinici e che dall'esperienza post-marketing.

Descrizione di alcune reazioni avverse

Molte delle reazioni avverse sopra descritte sono spesso dovute a un aumento delle concentrazioni plasmatiche di altri medicinali anticonvulsanti (vedere paragrafi 4.4 e 4.5) e possono regredire con la riduzione della dose di detti medicinali.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati relativi a sovradosaggio clinico. Il trattamento è di sostegno (interventi sintomatici in unità di cura intensiva).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiepilettici, altri antiepilettici, codice ATC: N03AX17

Meccanismo di azione

Nei modelli animali, lo stiripentolo antagonizza le crisi indotte da elettroshock, pentetrazolo e bicucullina. Nei roditori, pare che lo stiripentolo aumenti le concentrazioni cerebrali dell'acido gamma-amminobutirrico (GABA), il principale neurotrasmettitore inibitore presente nel sistema nervoso centrale dei mammiferi. Questo può verificarsi mediante l'inibizione dell'uptake sinaptosomale di GABA e/o l'inibizione delle GABA transaminasi. È stato altresì dimostrato che lo stiripentolo migliora la trasmissione mediata da recettori GABA A nell'ippocampo immaturo dei ratti e aumenta la durata di apertura media (ma non della frequenza) dei canali recettori del cloro attraverso un meccanismo simile al barbiturato. Lo stiripentolo potenzia l'efficacia di altri anticonvulsanti, come carbamazepina, sodio valproato, fenitoina, fenobarbital e molte benzodiazepine, in seguito a interazioni farmacocinetiche. Il secondo effetto dello stiripentolo si basa essenzialmente sull'inibizione metabolica di parecchi isoenzimi, in particolare il CYP450 3A4 e 2C19, interessati nel metabolismo epatico di altri medicinali antiepilettici.

Efficacia e sicurezza clinica

La valutazione clinica registrativa dello stiripentolo è stata eseguita in bambini dai 3 anni in su affetti da SMEI.

In Francia, è stato eseguito un programma di uso compassionevole su bambini di 6 mesi di età, poiché in alcuni pazienti la sindrome di Dravet può essere diagnosticata con una certa sicurezza in pazienti di quell'età. La decisione clinica riguardo all'uso di Diacomit in bambini di età inferiore ai 3 anni affetti da SMEI dovrà essere presa in base alle caratteristiche individuali del paziente, prendendo in considerazione i potenziali rischi e benefici (vedere paragrafo 4.2).

Uno studio clinico aggiuntivo, randomizzato, controllato da placebo, è stato eseguito su 41 bambini affetti da SMEI. Dopo un periodo base di 1 mese, al valproato e al clobazam è stato aggiunto placebo (n=20) o stiripentolo (n=21) per un periodo di 2 mesi in doppio cieco. Successivamente, ai pazienti è stato somministrato stiripentolo in aperto. Sono stati definiti responsivi coloro che hanno evidenziato una riduzione del 50% della frequenza di crisi cloniche (o tonico-cloniche) nel corso del secondo mese del periodo di doppio cieco rispetto al periodo base. Quindici pazienti (71%) sono risultati responsivi allo stiripentolo (di cui nove non hanno avuto crisi cloniche o tonico-cloniche) contro uno soltanto (5%) che ha ricevuto il placebo (nessun paziente era senza crisi; CI del 95%: stiripentolo 52,1-90,7 contro placebo 0-14,6). Il CI del 95% della differenza è risultato di 42,2-85,7. La percentuale di variazione rispetto al basale è risultato superiore per lo stiripentolo (-69%) rispetto al placebo (+7%), $p < 0,0001$. Ventuno (21) pazienti che hanno ricevuto stiripentolo hanno mostrato effetti indesiderati moderati (sonnolenza, perdita di appetito) rispetto a 8 che hanno ricevuto il placebo, ma gli effetti indesiderati sono scomparsi quando la dose di terapia concomitante è stata ridotta in 12 dei 21 casi (Chiron et al, Lancet, 2000).

Non ci sono dati di studi clinici a sostegno della sicurezza clinica di stiripentolo somministrato in dosi giornaliere superiori a 50 mg/kg/die.

Non ci sono dati di studi clinici a sostegno dell'uso di stiripentolo come monoterapia nella sindrome di Dravet.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le seguenti proprietà farmacocinetiche dello stiripentolo risultano da studi effettuati su volontari adulti sani e pazienti adulti.

Assorbimento

Lo stiripentolo viene assorbito rapidamente, con un tempo al picco delle concentrazioni plasmatiche di circa 1,5 ore. La biodisponibilità assoluta dello stiripentolo non è nota poiché non è disponibile una formulazione endovenosa per il test. È ben assorbito per via orale in quanto la maggior parte della dose orale viene eliminata attraverso le urine.

Le biodisponibilità relative di capsule e polvere per sospensione orale in bustine sono state studiate in un campione di volontari maschi sani dopo singola somministrazione orale di 1000 mg. Le due formulazioni erano bioequivalenti in termini di AUC ma non in termini di C_{max} . La C_{max} della bustina era leggermente superiore (23%) rispetto a quello della capsula e non era conforme ai criteri di bioequivalenza. Il T_{max} delle due formulazioni era simile. Si raccomanda la supervisione clinica in caso di cambio tra capsula e polvere per sospensione orale in bustine stiripentolo.

Distribuzione

Lo stiripentolo si lega ampiamente alle proteine plasmatiche in circolo (il 99% circa).

Eliminazione

L'esposizione sistemica allo stiripentolo aumenta in modo molto più che direttamente proporzionale alla dose. La clearance plasmatica diminuisce notevolmente a dosi elevate, passando da circa 40 l/kg/die per la dose di 600 mg/die a circa 8 l/kg/die per la dose di 2400 mg/die. La clearance diminuisce in seguito a somministrazione ripetuta di stiripentolo, probabilmente a causa dell'inibizione degli isoenzimi del citocromo P450 responsabili del suo metabolismo. L'emivita per l'eliminazione è risultata compresa fra 4,5 ore e 13 ore, man mano che la dose veniva aumentata.

Biotrasformazione

Lo stiripentolo viene ampiamente metabolizzato, sono stati trovati 13 diversi metaboliti nelle urine. I principali processi metabolici sono la demetilazione e la glucuronidazione, sebbene gli enzimi interessati non siano ancora stati identificati in modo preciso.

Sulla base degli studi *in vitro*, i principali isoenzimi P450 del citocromo epatico coinvolti nella fase 1 del metabolismo sono ritenuti CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4.

Escrezione

La maggior parte dello stiripentolo viene eliminato attraverso i reni.

I metaboliti urinari dello stiripentolo rappresentano complessivamente la maggioranza (73%) di una dose orale acuta, mentre un ulteriore 13-24% è stato riscontrato nelle feci come sostanza non modificata.

Studio farmacocinetico sulla popolazione pediatrica

È stato effettuato uno studio farmacocinetico su una popolazione pediatrica di 35 bambini affetti da sindrome di Dravet, trattati con stiripentolo e altre due sostanze per le quali non sono noti effetti sulla farmacocinetica dello stiripentolo, il valproato e il clobazam. L'età media era di 7,3 anni (intervallo da 1 a 17,6 anni) e la dose media giornaliera di stiripentolo di 45,4 mg/kg/die (intervallo da 27,1 a 89,3 mg/kg/die), suddivisa in due o tre somministrazioni.

I dati sono stati adattati in modo ottimale con un modello a compartimento unico, con processi di assorbimento e di eliminazione del primo ordine. La stima sulla popolazione per la costante K_a del tasso di

assorbimento era di 2,08 ore⁻¹ (deviazione standard dell'effetto casuale = 122%). La clearance e il volume di distribuzione sono stati correlati al peso corporeo mediante un modello allometrico con esponenti di 0,433 e 1 rispettivamente: con l'aumentare del peso corporeo da 10 a 60 kg, l'eliminazione orale apparente è aumentata da 2,60 a 5,65 l/ora e il volume di distribuzione apparente è aumentato da 32,0 a 191,8 l. Ne consegue che l'emivita di eliminazione è aumentata da 8,5 ore (per 10 kg) a 23,5 ore (per 60 kg).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità effettuati sugli animali (ratti, scimmie, topi), non hanno evidenziato alcun modello coerente di tossicità, fatta eccezione per un ingrossamento del fegato associato a ipertrofia epatocellulare, sopraggiunta in seguito a somministrazioni in dosi elevate di stiripentolo, sia nei roditori che nei non roditori. Questo risultato è interpretato come una risposta adattiva a un elevato carico metabolico del fegato.

Lo stiripentolo non è risultato teratogeno nei test effettuati sul ratto e sul coniglio. In uno studio sul topo, diversamente da parecchi altri studi simili, una bassa incidenza dell'insorgenza di palatoschisi è stata osservata a dosi maternotossiche (800 mg/kg/die). Tali studi su topi e conigli sono stati eseguiti prima dell'introduzione dei requisiti di Buona pratica di laboratorio. Studi condotti sul ratto in relazione alla fertilità e alle prestazioni riproduttive in genere, nonché sullo sviluppo pre e post natale, non sono risultati degni di nota a eccezione di una riduzione minore nella sopravvivenza dei cuccioli alimentati da madri che evidenziavano reazioni tossiche allo stiripentolo in dosi di 800 mg/kg/die (vedere paragrafo 4.6).

Gli studi di genotossicità non hanno evidenziato mutazioni genetiche o attività clastogenica.

Gli studi di cangerogenicità hanno dato risultati negativi nel ratto. Nel topo è stato riscontrato solo un piccolo incremento dell'incidenza di adenomi e carcinomi epatici in animali trattati con dosi da 200 o 600 mg/kg/die per 78 settimane, ma non in quelli con dosi da 60 mg/kg/die. Data la non genotossicità dello stiripentolo e della ben nota, particolare suscettibilità del fegato del topo alla formazione di masse tumorali in presenza di induzione di enzimi epatici, non si ritiene che questo risultato indichi un rischio di tumorigenicità nei pazienti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della capsula

Povidone

Sodio amido glicolato

Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento della capsula

Gelatina

Diossido di titanio (E171)

Eritrosina (E127)

Indigotina (E132)

Inchiostro di stampa

Gommalacca (E904)

Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale, per tenere il medicinale al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polipropilene con sigillo di garanzia e tappo a vite in polietilene, da 30 e 90 capsule.
Un flacone opaco in polietilene chiuso con tappo a vite in polipropilene a prova di bambino con sigillo di garanzia, da 60 capsule.

I flaconi sono imballati in scatole di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, France.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/367/001-3

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04/01/2007

Data del rinnovo più recente: 20/09/2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali : <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Diacomit 500 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene 500 mg di stiripentolo

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide

Misura 0, capsula bianca con impresso "Diacomit 500 mg".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Diacomit è indicato per l'uso in associazione con clobazam e valproato nella terapia aggiuntiva delle crisi tonico-cloniche refrattarie al trattamento con clobazam e valproato in pazienti con epilessia mioclonica severa dell'infanzia (severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI, sindrome di Dravet).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Diacomit deve essere somministrato sotto stretto controllo del pediatra o del neurologo pediatrico esperto nella diagnosi e nella gestione dell'epilessia del lattante e del bambino.

Posologia

Popolazione pediatrica

La dose di stiripentolo è calcolata in mg/kg di peso corporeo.

Il dosaggio giornaliero può essere somministrato suddividendolo in 2 o 3 dosi.

L'avvio della terapia aggiuntiva con stiripentolo deve essere intrapreso gradualmente aumentando progressivamente il dosaggio fino a raggiungere la dose raccomandata di 50 mg/kg/die somministrata insieme a clobazam e valproato.

L'aumento del dosaggio di stiripentolo deve essere graduale, iniziando con 20 mg/kg/die per 1 settimana, quindi proseguendo con 30 mg/kg/die per 1 settimana. L'ulteriore aumento del dosaggio dipende dall'età:

- ai bambini di età inferiore a 6 anni deve essere somministrata una dose aggiuntiva di 20 mg/kg/die nella terza settimana, raggiungendo così la dose consigliata di 50 mg/kg/die dopo tre settimane;
- ai bambini di età compresa tra 6 e 12 anni deve essere somministrata una dose aggiuntiva di 10 mg/kg/die ogni settimana, raggiungendo così la dose consigliata di 50 mg/kg/die dopo quattro settimane;
- ai bambini e adolescenti di età superiore a 12 anni deve essere somministrata una dose aggiuntiva di 5 mg/kg/die ogni settimana fino a raggiungere la dose ottimale in base al giudizio clinico.

La dose consigliata di 50 mg/kg/die è basata sui risultati degli studi clinici disponibili ed è l'unica dose di Diacomit valutata negli studi pivotal (vedere sezione 5.1).

Lo stiripentolo va sempre assunto insieme al cibo per evitare che si degradi rapidamente in ambiente acido (per esempio l'esposizione agli acidi gastrici a stomaco vuoto).

Lo stiripentolo non dovrebbe essere assunto con latte o latticini (yogurt, formaggi a pasta molle ecc.), bibite gassate, succo di frutta o cibi e bevande contenenti caffeina o teofillina.

Bambini di età inferiore a 3 anni:

La valutazione clinica pivotal di stiripentolo è stata condotta in bambini di 3 anni e di età superiore a 3 anni affetti da SMEI. La decisione clinica inerente l'uso di stiripentolo in bambini di età inferiore ai 3 anni affetti da SMEI deve essere presa in base alle caratteristiche individuali del paziente, tenendo in considerazione i potenziali rischi e benefici. In questo gruppo di pazienti con età inferiore a 3 anni, la terapia aggiuntiva con stiripentolo deve essere iniziata solo quando la diagnosi di SMEI è stata confermata clinicamente (vedere paragrafo 5.1). I dati relativi all'uso di stiripentolo in bambini di età inferiore a 12 mesi sono limitati. Per questi pazienti l'utilizzo dello stiripentolo deve avvenire sotto stretto controllo medico.

Pazienti di età ≥ 18 anni

Non sono stati raccolti dati a lungo termine in un numero sufficiente di adulti per confermare il mantenimento dell'effetto in questa popolazione. Il trattamento deve essere continuato finché se ne osserva l'efficacia.

Aggiustamento della dose di altri antiepilettici usati in associazione con stiripentolo

Malgrado l'assenza di dati farmacologici completi sulle potenziali interazioni del medicinale, le seguenti avvertenze relative alla modifica della dose e dello schema posologico di altri medicinali antiepilettici somministrati in associazione con stiripentolo, vengono fornite in base all'esperienza clinica.

- Clobazam

Negli studi pivotal, quando è stata iniziata la terapia con stiripentolo, la dose giornaliera di clobazam era di 0,5 mg/kg/die solitamente somministrata due volte al giorno in dosi separate. In presenza di segni clinici dovuti a reazioni avverse o sovradosaggio di clobazam (per esempio sonnolenza, ipotonia e irritabilità in bambini piccoli), questa dose giornaliera è stata ridotta del 25% ogni settimana. Sono stati riportati aumenti delle concentrazioni plasmatiche rispettivamente di circa due-tre volte per il clobazam e di cinque volte per il norclobazam in seguito a co-somministrazione di stiripentolo nei bambini con sindrome di Dravet.

- Valproato

La potenziale interazione metabolica tra stiripentolo e valproato è considerata trascurabile, pertanto quando viene aggiunto stiripentolo, non sono necessarie modifiche nel dosaggio del valproato salvo che per ragioni di sicurezza clinica. Negli studi pivotal, in presenza di reazioni avverse gastrointestinali come perdita di appetito o perdita di peso, la dose giornaliera di valproato è stata ridotta del 30% circa ogni settimana.

Risultati di laboratorio anormali

Nel caso di risultati anormali della conta delle cellule ematiche o dei test della funzione epatica, la decisione clinica di continuare l'uso o aggiustare la dose di stiripentolo, congiuntamente all'aggiustamento della dose di clobazam e valproato, deve essere valutata su base individuale, prendendo in considerazione i potenziali benefici clinici e rischi per il paziente (vedere paragrafo 4.4).

Effetto della formulazione

La formulazione della bustina prevede una C_{max} leggermente superiore rispetto a quella delle capsule quindi le formulazioni non sono bioequivalenti. Si raccomanda, qualora sia necessario passare ad un'altra formulazione, che tale passaggio avvenga sotto supervisione clinica, per evitare problemi di tollerabilità (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale ed epatico

L'uso di stiripentolo non è raccomandato nei pazienti con compromissione della funzione renale e/o epatica (vedere paragrafo 4.4)

Modo di somministrazione

Uso orale

La capsula deve essere deglutita intera con un bicchiere d'acqua.

Per garantire che l'intera quantità di polvere sia assunta dal paziente, la capsula non deve essere aperta. Per informazioni sull'interazione dello stiripentolo con il cibo, vedere il paragrafo 4.5.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nella sezione 6.1.
Anamnesi di psicosi sottoforma di episodi deliranti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Carbamazepina, fenitoina e fenobarbital

Questi medicinali non devono essere co-somministrati con lo stiripentolo nel trattamento della sindrome di Dravet. Il dosaggio giornaliero di clobazam e/o valproato deve essere ridotto in caso di insorgenza di effetti indesiderati durante la terapia con stiripentolo (vedere paragrafo 4.2).

Tasso di crescita dei bambini

Data la frequenza delle reazioni avverse gastrointestinali al trattamento con stiripentolo e valproato (anoressia, perdita di appetito, nausea, vomito), il tasso di crescita dei bambini sottoposti a tale associazione terapeutica deve essere attentamente monitorato.

Conta delle cellule ematiche

La neutropenia può essere associata alla somministrazione di stiripentolo, clobazam e valproato. La conta delle cellule ematiche deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con stiripentolo. La conta delle cellule ematiche deve essere controllata ogni sei mesi, salvo diversa indicazione clinica.

Funzione epatica

Prima di iniziare il trattamento con stiripentolo la funzione epatica deve essere valutata. La funzione epatica deve essere controllata ogni sei mesi, salvo diversa indicazione clinica.

Compromissione della funzione renale o epatica

In assenza di dati clinici specifici nei pazienti con compromissione della funzione renale o epatica, l'uso di stiripentolo non è raccomandato nei pazienti con compromissione della funzione renale e/o epatica

Sostanze che interferiscono con gli enzimi CYP

Lo stiripentolo è un inibitore degli enzimi CYP2C19 e CYP3A4, CYP2D6 e può incrementare in modo notevole le concentrazioni plasmatiche dei farmaci metabolizzati da tali enzimi e aumentare il rischio di effetti avversi (vedere paragrafo 4.5). Gli studi in vitro hanno suggerito che la fase I del metabolismo dello stiripentolo è catalizzata da CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4 e probabilmente da altri enzimi. Si consiglia di prestare particolare attenzione nei casi in cui lo stiripentolo è combinato con altri farmaci che inibiscono o inducono uno o più di questi enzimi.

Popolazione pediatrica

Gli studi clinici pivotal non hanno incluso i bambini di età inferiore ai 3 anni. Di conseguenza, si raccomanda che i bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 3 anni siano monitorati con attenzione durante la terapia con stiripentolo.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè è essenzialmente 'senza sodio'

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Potenziale interazione tra prodotti medicinali e stiripentolo

Non è stata ben stabilita l'influenza di altri medicinali antiepilettici sulla farmacocinetica dello stiripentolo. Non si conosce l'impatto sul metabolismo dello stiripentolo dei macrolidi e dei medicinali antifungini azolici noti inibitori del CYP3A4 e dei substrati dello stesso enzima. Analogamente, non è noto l'effetto dello stiripentolo sul loro metabolismo.

Gli studi *in vitro* hanno suggerito che la fase 1 del metabolismo dello stiripentolo è catalizzata da CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4 e probabilmente da altri enzimi. Si consiglia di prestare particolare attenzione nei casi in cui lo stiripentolo è combinato con altre sostanze che inibiscono o inducono uno o più di questi enzimi.

Effetti dello stiripentolo sugli enzimi del citocromo P450

Molte di queste interazioni sono state confermate parzialmente mediante studi *in vitro* e in sperimentazioni cliniche. L'aumento dei livelli allo stato stazionario con l'uso combinato di stiripentolo, valproato e clobazam nei bambini è simile a quello degli adulti, nonostante la notevole variabilità interindividuale.

In concentrazioni terapeutiche, lo stiripentolo inibisce in maniera significativa parecchi isoenzimi CYP450: per esempio, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4. Di conseguenza, si possono attendere interazioni farmacocinetiche di origine metabolica con altri medicinali. Tali interazioni possono produrre un aumento dei livelli sistemici di tali principi attivi che possono comportare un incremento degli effetti farmacologici e a un aumento di reazioni avverse.

Deve essere prestata molta attenzione nel caso in cui le condizioni cliniche necessitino di associare lo stiripentolo con medicinali metabolizzati dal CYP2C19 (per esempio il citalopram o l'omeprazolo) o dal CYP3A4 (per esempio inibitori della proteasi dell'HIV, antistaminici come astemizolo e clorfeniramina, calcio-antagonisti, statine, contraccettivi orali o codeina) a causa dell'aumentato rischio di eventi avversi (vedere più avanti in questo paragrafo i medicinali antiepilettici). Si raccomanda di monitorare le concentrazioni plasmatiche o le reazioni avverse. Potrebbe essere necessario modificare la dose.

Si consiglia di evitare l'uso concomitante di substrati di CYP3A4 con un indice terapeutico stretto, a causa del notevole aumento del rischio di gravi reazioni avverse.

I dati relativi al potenziale di inibizione del CYP1A2 sono limitati, pertanto non si possono escludere interazioni con la teofillina o la causate dall'aumento dei livelli plasmatici di caffeina e teofillina che può verificarsi in seguito all'inibizione del loro metabolismo epatico con conseguente potenziale tossicità. L'uso in associazione con stiripentolo non è raccomandato. Questa avvertenza non si limita esclusivamente ai medicinali, ma riguarda un numero considerevole di alimenti (per esempio: cola, cioccolato, caffè, tè e bevande energetiche) e prodotti per la nutrizione destinati ai bambini: i pazienti non devono assumere bevande a base di cola, che contengono quantità significative di caffeina o cioccolato, il quale contiene tracce di teofillina (vedere paragrafo 4.2).

Poiché lo stiripentolo inibiva il CYP2D6 *in vitro* in concentrazioni che vengono raggiunte clinicamente nel plasma, le sostanze metabolizzate da questo enzima, come: beta-bloccanti (propranololo, carvedilolo, timololo), antidepressivi (fluoxetina, paroxetina, sertralina, imipramina, clomipramina), antipsicotici (aloperidolo), analgesici (codeina, destrometorfano, tramadolo) possono essere soggette a interazioni

metaboliche con lo stiripentolo. Per i farmaci metabolizzati dal CYP2D6, con titolazione individuale della dose, potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose stessa.

Potenziali interazioni dello stiripentolo con altri medicinali

In assenza di dati clinici disponibili, è necessario usare molta cautela nelle seguenti interazioni clinicamente rilevanti con lo stiripentolo

Combinazioni indesiderate (da evitare se non strettamente necessarie)

- Alcaloidi della segale cornuta (ergotamina, diidroergotamina)

Ergotismo con possibilità di necrosi delle estremità (inibizione dell'eliminazione epatica della segale cornuta).

- Cisapride, alofantrina, pimozide, chinidina, bepridil

Maggiore rischio di aritmie cardiache e, in particolare, di aritmia tipo torsione di punta/ wave burst.

- Immunosoppressori (tacrolimus, ciclosporina, sirolimus)

Maggiori concentrazioni di immunosoppressori nel sangue (riduzione del metabolismo epatico).

- Statine (atorvastatina, simvastatina, ecc.)

Maggiore rischio di reazioni avverse dose dipendenti come rhabdmiolisi (riduzione del metabolismo epatico dei farmaci che abbassano il livello di colesterolo)

Combinazioni che richiedono precauzioni

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Possibile aumento dei livelli plasmatici di benzodiazepina a causa del ridotto metabolismo epatico con conseguente eccessiva sedazione.

- *Clorpromazina*

Stiripentolo aumenta l'effetto depressivo a livello centrale della clorpromazina.

- *Effetti su altri farmaci antiepilettici (AEDs)*

L'inibizione degli isoenzimi CYP2C19 e CYP3A4 del CYP450 può provocare interazioni farmacocinetiche (inibizione del loro metabolismo a livello epatico) con fenobarbital, primidone, fenitoina, carbamazepina, clobazam (vedere paragrafo 4.2), valproato (vedere paragrafo 4.2), diazepam (aumento del rilassamento muscolare), etosuccimide e tiagabina. Ne consegue un aumento dei livelli plasmatici di questi anticonvulsanti con potenziali rischi di sovradosaggio. Si raccomanda il monitoraggio clinico delle concentrazioni plasmatiche di anticonvulsanti qualora questi siano utilizzati in combinazione con stiripentolo nonché l'eventuale aggiustamento della dose.

- *Topiramato*

In un programma di uso compassionevole effettuato in Francia, allo stiripentolo è stato aggiunto topiramato, clobazam e valproato nel 41% dei 230 casi. L'osservazione clinica di questo gruppo di pazienti non ha evidenziato prove che indichino la necessità di modificare la dose e lo schema posologico del topiramato qualora questo venga somministrato con stiripentolo.

Per quanto riguarda il topiramato, si ritiene che non si debba verificare la potenziale competizione dell'inibizione sul CYP2C19, in quanto è probabile che per questa siano necessarie concentrazioni plasmatiche di 5-15 volte maggiori delle concentrazioni plasmatiche ottenute con la dose e i programmi di dosaggio standard raccomandati.

- *Levetiracetam*

Il levetiracetam non è coinvolto in modo significativo nel metabolismo epatico. Di conseguenza, a livello farmacocinetico non si prevedono interazioni di tipo metabolico tra stiripentolo e levetiracetam.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Rischio collegato all'epilessia e a farmaci antiepilettici in generale

È stato dimostrato che nella prole di donne affette da epilessia, la prevalenza di malformazioni è di 2-3 volte maggiore rispetto al 3% circa rilevato nella popolazione generale. Sebbene altri fattori, per esempio l'epilessia, possa essere una concausa, le prove disponibili indicano che tale aumento è, per larga misura, dovuto alla terapia. Nella popolazione sottoposta a terapia, è stato osservato un incremento delle malformazioni in caso di politerapia.

Tuttavia, una terapia antiepilettica rivelatasi efficace non deve essere interrotta durante la gravidanza, in quanto il peggioramento della malattia può risultare deleteria sia per la madre che per il feto.

Rischio collegato all'uso di stiripentolo

Non sono disponibili dati relativi alle gravidanze esposte. Gli studi su animali, alle dosi non maternotossiche, non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Considerate le indicazioni, non è prevista la somministrazione di stiripentolo durante la gravidanza e nelle donne in età fertile. La decisione clinica riguardo all'uso di stiripentolo durante la gravidanza dovrà essere presa in base alle caratteristiche individuali del paziente, prendendo in considerazione i potenziali rischi e benefici. È necessaria cautela nel prescriberlo alle donne in gravidanza. Si consiglia l'uso di un metodo contraccettivo efficace.

Allattamento

In assenza di studi sull'uomo relativi all'escrezione di latte materno e dato che lo stiripentolo passa liberamente dal plasma al latte nella capra, l'allattamento al seno non è raccomandato durante il trattamento. Nel caso in cui si decida di continuare la terapia di stiripentolo durante l'allattamento al seno, il neonato allattato deve essere tenuto sotto attenta osservazione per eventuali eventi avversi.

Fertilità

Negli studi su animali, non sono stati rilevati effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). In assenza di dati clinici disponibili, i rischi potenziali sull'uomo non sono noti.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Stiripentol influenza notevolmente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari perché può causare capogiri e atassia. Pertanto ai pazienti deve essere consigliato di non guidare veicoli o usare macchinari finché non abbiano acquisito sufficiente esperienza per valutare se ciò influisce negativamente sulle loro capacità (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

I più comuni effetti indesiderati dello stiripentolo sono anoressia, perdita di peso, insonnia, sonnolenza, atassia, ipotonia e distonia.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riscontrate con maggiore frequenza sono le seguenti: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (non può essere valutata in base ai dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione sistemi ed organi (Terminologia MedDRA)	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Patologie del sistema emolinfopoietico		Neutropenia		Trombocitopenia*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia, perdita di appetito, perdita di peso			
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Aggressività, irritabilità, disturbi del comportamento, comportamento oppositivo, ipereccitabilità, disturbi del sonno		
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, atassia, ipotonia, distonia	Ipercinesia		
Patologie dell'occhio			Diplopia	
Patologie gastrointestinali		Nausea, vomito		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Fotosensibilità, eruzione cutanea e allergie cutanee, orticaria	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			Stanchezza	
Esami diagnostici		Aumento delle γ GT		Prova di funzionalità epatica anormale

*I dati sulla trombocitopenia derivano sia da test clinici e che dall'esperienza post-marketing.

Descrizione di alcune reazioni avverse

Molte delle reazioni avverse sopra descritte sono spesso dovute a un aumento delle concentrazioni plasmatiche di altri medicinali anticonvulsanti (vedere paragrafi 4.4 e 4.5) e possono regredire con la riduzione della dose di detti medicinali.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati relativi a sovradosaggio clinico. Il trattamento è di sostegno (interventi sintomatici in unità di cura intensiva).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiepilettici, altri antiepilettici, codice ATC: N03AX17

Meccanismo di azione

Nei modelli animali, lo stiripentolo antagonizza le crisi indotte da elettroshock, pentetrazolo e bicucullina. Nei roditori, pare che lo stiripentolo aumenti le concentrazioni cerebrali dell'acido gamma-amminobutirrico (GABA), il principale neurotrasmettitore inibitore presente nel sistema nervoso centrale dei mammiferi. Questo può verificarsi mediante l'inibizione dell'uptake sinaptosomale di GABA e/o l'inibizione delle GABA transaminasi. È stato altresì dimostrato che lo stiripentolo migliora la trasmissione mediata da recettori GABA A nell'ippocampo immaturo dei ratti e aumenta la durata di apertura media (ma non della frequenza) dei canali recettori del cloro attraverso un meccanismo simile al barbiturato. Lo stiripentolo potenzia l'efficacia di altri anticonvulsanti, come carbamazepina, sodio valproato, fenitoina, fenobarbital e molte benzodiazepine, in seguito a interazioni farmacocinetiche. Il secondo effetto dello stiripentolo si basa essenzialmente sull'inibizione metabolica di parecchi isoenzimi, in particolare il CYP450 3A4 e 2C19, interessati nel metabolismo epatico di altri medicinali antiepilettici.

Efficacia e sicurezza clinica

La valutazione clinica registrativa dello stiripentolo è stata eseguita in bambini dai 3 anni in su affetti da SMEI.

In Francia, è stato eseguito un programma di uso compassionevole su bambini di 6 mesi di età, poiché in alcuni pazienti la sindrome di Dravet può essere diagnosticata con una certa sicurezza in pazienti di quell'età. La decisione clinica riguardo all'uso di Diacomit in bambini di età inferiore ai 3 anni affetti da SMEI dovrà essere presa in base alle caratteristiche individuali del paziente, prendendo in considerazione i potenziali rischi e benefici (vedere paragrafo 4.2).

Uno studio clinico aggiuntivo, randomizzato, controllato da placebo, è stato eseguito su 41 bambini affetti da SMEI. Dopo un periodo base di 1 mese, al valproato e al clobazam è stato aggiunto placebo (n=20) o stiripentolo (n=21) per un periodo di 2 mesi in doppio cieco. Successivamente, ai pazienti è stato somministrato stiripentolo in aperto. Sono stati definiti responsivi coloro che hanno evidenziato una riduzione del 50% della frequenza di crisi cloniche (o tonico-cloniche) nel corso del secondo mese del periodo di doppio cieco rispetto al periodo base. Quindici pazienti (71%) sono risultati responsivi allo stiripentolo (di cui nove non hanno avuto crisi cloniche o tonico-cloniche) contro uno soltanto (5%) che ha ricevuto il placebo (nessun paziente era senza crisi; CI del 95%: stiripentolo 52,1-90,7 contro placebo 0-14,6). Il CI del 95% della differenza è risultato di 42,2-85,7. La percentuale di variazione rispetto al basale è risultato superiore per lo stiripentolo (-69%) rispetto al placebo (+7%), $p < 0,0001$. Ventuno (21) pazienti che hanno ricevuto stiripentolo hanno mostrato effetti indesiderati moderati (sonnolenza, perdita di appetito) rispetto a 8 che hanno ricevuto il placebo, ma gli effetti indesiderati sono scomparsi quando la dose di terapia concomitante è stata ridotta in 12 dei 21 casi (Chiron et al, Lancet, 2000).

Non ci sono dati di studi clinici a sostegno della sicurezza clinica di stiripentolo somministrato in dosi giornaliere superiori a 50 mg/kg/die.

Non ci sono dati di studi clinici a sostegno dell'uso di stiripentolo come monoterapia nella sindrome di Dravet.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le seguenti proprietà farmacocinetiche dello stiripentolo risultano da studi effettuati su volontari adulti sani e pazienti adulti.

Assorbimento

Lo stiripentolo viene assorbito rapidamente, con un tempo al picco delle concentrazioni plasmatiche di circa 1,5 ore. La biodisponibilità assoluta dello stiripentolo non è nota poiché non è disponibile una formulazione endovenosa per il test. È ben assorbito per via orale in quanto la maggior parte della dose orale viene eliminata attraverso le urine.

Le biodisponibilità relative di capsule e polvere per sospensione orale in bustine sono state studiate in un campione di volontari maschi sani dopo singola somministrazione orale di 1000 mg. Le due formulazioni erano bioequivalenti in termini di AUC ma non in termini di C_{max} . La C_{max} della bustina era leggermente superiore (23%) rispetto a quello della capsula e non era conforme ai criteri di bioequivalenza. Il T_{max} delle due formulazioni era simile. Si raccomanda la supervisione clinica in caso di cambio tra capsula e polvere per sospensione orale in bustine di stiripentolo.

Distribuzione

Lo stiripentolo si lega ampiamente alle proteine plasmatiche in circolo (il 99% circa).

Eliminazione

L'esposizione sistemica allo stiripentolo aumenta in modo molto più che direttamente proporzionale alla dose. La clearance plasmatica diminuisce notevolmente a dosi elevate, passando da circa 40 l/kg/die per la dose di 600 mg/die a circa 8 l/kg/die per la dose di 2400 mg/die. La clearance diminuisce in seguito a somministrazione ripetuta di stiripentolo, probabilmente a causa dell'inibizione degli isoenzimi del citocromo P450 responsabili del suo metabolismo. L'emivita per l'eliminazione è risultata compresa fra 4,5 ore e 13 ore, man mano che la dose veniva aumentata.

Biotrasformazione

Lo stiripentolo viene ampiamente metabolizzato, sono stati trovati 13 diversi metaboliti nelle urine. I principali processi metabolici sono la demetilazione e la glucuronidazione, sebbene gli enzimi interessati non siano ancora stati identificati in modo preciso.

Sulla base degli studi in vitro, i principali isoenzimi P450 del citocromo epatico coinvolti nella fase 1 del metabolismo sono ritenuti CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4.

Escrezione

La maggior parte dello stiripentolo viene eliminato attraverso i reni.

I metaboliti urinari dello stiripentolo rappresentano complessivamente la maggioranza (73%) di una dose orale acuta, mentre un ulteriore 13-24% è stato riscontrato nelle feci come sostanza non modificata.

Studio farmacocinetico sulla popolazione pediatrica

È stato effettuato uno studio farmacocinetico su una popolazione pediatrica di 35 bambini affetti da sindrome di Dravet, trattati con stiripentolo e altre due sostanze per le quali non sono noti effetti sulla farmacocinetica dello stiripentolo, il valproato e il clobazam. L'età media era di 7,3 anni (intervallo da 1 a 17,6 anni) e la dose media giornaliera di stiripentolo di 45,4 mg/kg/die (intervallo da 27,1 a 89,3 mg/kg/die), suddivisa in due o tre somministrazioni.

I dati sono stati adattati in modo ottimale con un modello a compartimento unico, con processi di assorbimento e di eliminazione del primo ordine. La stima sulla popolazione per la costante K_a del tasso di

assorbimento era di 2,08 ore⁻¹ (deviazione standard dell'effetto casuale = 122%). La clearance e il volume di distribuzione sono stati correlati al peso corporeo mediante un modello allometrico con esponenti di 0,433 e 1 rispettivamente: con l'aumentare del peso corporeo da 10 a 60 kg, l'eliminazione orale apparente è aumentata da 2,60 a 5,65 l/ora e il volume di distribuzione apparente è aumentato da 32,0 a 191,8 l. Ne consegue che l'emivita di eliminazione è aumentata da 8,5 ore (per 10 kg) a 23,5 ore (per 60 kg).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità effettuati sugli animali (ratti, scimmie, topi), non hanno evidenziato alcun modello coerente di tossicità, fatta eccezione per un ingrossamento del fegato associato a ipertrofia epatocellulare, sopraggiunta in seguito a somministrazioni in dosi elevate di stiripentolo, sia nei roditori che nei non roditori. Questo risultato è interpretato come una risposta adattiva a un elevato carico metabolico del fegato.

Lo stiripentolo non è risultato teratogeno nei test effettuati sul ratto e sul coniglio. In uno studio sul topo, diversamente da parecchi altri studi simili, una leggera incidenza dell'insorgenza di palatoschisi è stata osservata a dosi maternotossiche (800 mg/kg/die). Tali studi su topi e conigli sono stati eseguiti prima dell'introduzione dei requisiti di Buona pratica di laboratorio. Studi condotti sul ratto in relazione alla fertilità e alle prestazioni riproduttive in genere, nonché sullo sviluppo pre e post natale, non sono risultati degni di nota a eccezione di una riduzione minore nella sopravvivenza dei cuccioli alimentati da madri che evidenziavano reazioni tossiche allo stiripentolo in dosi di 800 mg/kg/die (vedere paragrafo 4.6).

Gli studi di genotossicità non hanno evidenziato mutazioni genetiche o attività clastogenica.

Gli studi di cangerogenicità hanno dato risultati negativi nel ratto. Nel topo è stato riscontrato solo un piccolo incremento dell'incidenza di adenomi e carcinomi epatici in animali trattati con dosi da 200 o 600 mg/kg/die per 78 settimane, ma non in quelli con dosi da 60 mg/kg/die. Data la non genotossicità dello stiripentolo e della ben nota, particolare suscettibilità del fegato del topo alla formazione di masse tumorali in presenza di induzione di enzimi epatici, non si ritiene che questo risultato indichi un rischio di tumorigenicità nei pazienti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della capsula

Povidone
Sodio amido glicolato
Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento della capsula

Gelatina
Diossido di titanio (E171)

Inchiostro di stampa

Gommalacca (E904)
Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale, per tenerlo al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polipropilene con sigillo di garanzia e tappo a vite in polietilene, da 30 e 90 capsule.
Un flacone opaco in polietilene chiuso con tappo a vite in polipropilene a prova di bambino con sigillo di garanzia, da 60 capsule.

I flaconi sono imballati in scatole di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, France.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/367/004-6

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04/01/2007

Data del rinnovo più recente: 20/09/2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali : <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Diacomit 250 mg polvere per soluzione orale in bustine

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna bustina contiene 250 mg di stiripentolo

Eccipienti con effetti noti

Ogni bustina contiene 2,5 mg di aspartame 500 mg di glucosio liquido spray e 2,4 g di sorbitolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale
Polvere cristallina rosa chiaro

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Diacomit è indicato per l'uso in associazione con clobazam e valproato nella terapia aggiuntiva delle crisi tonico-cloniche refrattarie al trattamento con clobazam e valproato in pazienti con epilessia mioclonica severa dell'infanzia (severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI, sindrome di Dravet).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Diacomit deve essere somministrato sotto stretto controllo del pediatra o del neurologo pediatrico esperto nella diagnosi e nella gestione dell'epilessia del lattante e del bambino.

Posologia

Popolazione pediatrica

La dose di stiripentolo è calcolata in mg/kg di peso corporeo.

Il dosaggio giornaliero può essere somministrato suddividendolo in 2 o 3 dosi.

L'avvio della terapia aggiuntiva con stiripentolo deve essere intrapreso gradualmente aumentando progressivamente il dosaggio fino a raggiungere la dose raccomandata di 50 mg/kg/die somministrata insieme a clobazam e valproato.

L'aumento del dosaggio di stiripentolo deve essere graduale, iniziando con 20 mg/kg/die per 1 settimana, quindi proseguendo con 30 mg/kg/die per 1 settimana. L'ulteriore aumento del dosaggio dipende dall'età:

- ai bambini di età inferiore a 6 anni deve essere somministrata una dose aggiuntiva di 20 mg/kg/die nella terza settimana, raggiungendo così la dose consigliata di 50 mg/kg/die dopo tre settimane;
- ai bambini di età compresa tra 6 e 12 anni deve essere somministrata una dose aggiuntiva di 10 mg/kg/die ogni settimana, raggiungendo così la dose consigliata di 50 mg/kg/die dopo quattro settimane;
- ai bambini e adolescenti di età superiore a 12 anni deve essere somministrata una dose aggiuntiva di 5 mg/kg/die ogni settimana fino a raggiungere la dose ottimale in base al giudizio clinico.

La dose consigliata di 50 mg/kg/die è basata sui risultati degli studi clinici disponibili ed è l'unica dose di Diacomit valutata negli studi pivotal (vedere sezione 5.1).

Lo stiripentolo va sempre assunto insieme al cibo per evitare che si degradi rapidamente in ambiente acido (per esempio l'esposizione agli acidi gastrici a stomaco vuoto).

Lo stiripentolo non dovrebbe essere assunto con latte o latticini (yogurt, formaggi a pasta molle ecc.), bibite gassate, succo di frutta o cibi e bevande contenenti caffeina o teofillina.

Bambini di età inferiore a 3 anni:

La valutazione clinica pivotal di stiripentolo è stata condotta in bambini di 3 anni e di età superiore a 3 anni affetti da SMEI. La decisione clinica inerente l'uso di stiripentolo in bambini di età inferiore ai 3 anni affetti da SMEI deve essere presa in base alle caratteristiche individuali del paziente, tenendo in considerazione i potenziali rischi e benefici. In questo gruppo di pazienti con età inferiore a 3 anni, la terapia aggiuntiva con stiripentolo deve essere iniziata solo quando la diagnosi di SMEI è stata confermata clinicamente (vedere paragrafo 5.1). I dati relativi all'uso di stiripentolo in bambini di età inferiore a 12 mesi sono limitati. Per questi pazienti l'utilizzo dello stiripentolo deve avvenire sotto stretto controllo medico.

Pazienti di età ≥ 18 anni

Non sono stati raccolti dati a lungo termine in un numero sufficiente di adulti per confermare il mantenimento dell'effetto in questa popolazione. Il trattamento deve essere continuato finché se ne osserva l'efficacia.

Aggiustamento della dose di altri antiepilettici usati in associazione con stiripentolo

Malgrado l'assenza di dati farmacologici completi sulle potenziali interazioni del medicinale, le seguenti avvertenze relative alla modifica della dose e dello schema posologico di dosaggio di altri medicinali antiepilettici somministrati in associazione con stiripentolo, vengono fornite in base all'esperienza clinica.

- Clobazam

Negli studi pivotal, quando è stata iniziata la terapia con stiripentolo, la dose giornaliera di clobazam era di 0,5 mg/kg/die solitamente somministrata due volte al giorno in dosi separate. In presenza di segni clinici dovuti a reazioni avverse o sovradosaggio di clobazam (per esempio sonnolenza, ipotonia e irritabilità in bambini piccoli), questa dose giornaliera è stata ridotta del 25% ogni settimana. Sono stati riportati aumenti delle concentrazioni plasmatiche rispettivamente di circa due-tre volte per il clobazam e di cinque volte per il norclobazam in seguito a co-somministrazione di stiripentolo nei bambini con sindrome di Dravet.

- Valproato

La potenziale interazione metabolica tra stiripentolo e valproato è considerata trascurabile, pertanto quando viene aggiunto stiripentolo, non sono necessarie modifiche nel dosaggio del valproato salvo che per ragioni di sicurezza clinica. Negli studi pivotal, in presenza di reazioni avverse gastrointestinali come perdita di appetito o perdita di peso, la dose giornaliera di valproato è stata ridotta del 30% circa ogni settimana.

Risultati di laboratorio anormali

Nel caso di risultati anormali della conta delle cellule ematiche o dei test della funzione epatica, la decisione clinica di continuare l'uso o aggiustare la dose di stiripentolo, congiuntamente all'aggiustamento della dose di clobazam e valproato, deve essere valutata su base individuale, prendendo in considerazione i potenziali benefici clinici e rischi per il paziente (vedere paragrafo 4.4).

Effetto della formulazione

La formulazione della bustina prevede una C_{max} leggermente superiore rispetto a quella delle capsule quindi le formulazioni non sono bioequivalenti. Si raccomanda, qualora sia necessario passare ad un'altra formulazione, che tale passaggio avvenga sotto supervisione clinica, per evitare problemi di tollerabilità (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale ed epatica

L'uso di stiripentolo non è raccomandato nei pazienti con compromissione della funzione renale e/o epatica (vedere paragrafo 4.4)

Modo di somministrazione

Uso orale

La polvere deve essere sciolta in un bicchiere d'acqua e assunta immediatamente.
Per informazioni sull'interazione dello stiripentolo con il cibo, vedere il paragrafo 4.5.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nella sezione 6.1.
Anamnesi di psicosi sottoforma di episodi deliranti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Carbamazepina, fenitoina e fenobarbital

Questi medicinali non devono essere co-somministrati con lo stiripentolo nel trattamento della sindrome di Dravet. Il dosaggio giornaliero di clobazam e/o valproato deve essere ridotto in caso di insorgenza di effetti indesiderati durante la terapia con stiripentolo (vedere paragrafo 4.2).

Tasso di crescita dei bambini

Data la frequenza delle reazioni avverse gastrointestinali al trattamento con Diacomit e valproato (anoressia, perdita di appetito, nausea, vomito), il tasso di crescita dei bambini sottoposti a tale associazione terapeutica deve essere attentamente monitorato.

Conta delle cellule ematiche

La neutropenia può essere associata alla somministrazione di Diacomit, clobazam e valproato. La conta delle cellule ematiche deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con stiripentolo .. La conta delle cellule ematiche deve essere controllata ogni sei mesi, salvo diversa indicazione clinica.

Funzione epatica

Prima di iniziare il trattamento con Diacomit la funzione epatica deve essere valutata. La funzione epatica deve essere controllata ogni sei mesi, salvo diversa indicazione clinica.

Compromissione della funzione renale o epatica

In assenza di dati clinici specifici nei pazienti con compromissione della funzione renale o epatica, l'uso di stiripentolo non è raccomandato nei pazienti con compromissione della funzione renale e/o epatica (vedere paragrafo 4.2).

Sostanze che interferiscono con gli enzimi CYP

Lo stiripentolo è un inibitore degli enzimi CYP2C19 e CYP3A4, CYP2D6 e può incrementare in modo notevole le concentrazioni plasmatiche dei farmaci metabolizzati da tali enzimi e aumentare il rischio di effetti avversi (vedere paragrafo 4.5). Gli studi in vitro hanno suggerito che la fase 1 del metabolismo dello stiripentolo è catalizzato da CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4 e probabilmente da altri enzimi. Si consiglia di prestare particolare attenzione nei casi in cui lo stiripentolo è combinato con altri farmaci che inibiscono o inducono uno o più di questi enzimi.

Popolazione pediatrica

Gli studi clinici pivotal non hanno incluso i bambini di età inferiore ai 3 anni. Di conseguenza, si raccomanda che i bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 3 anni siano monitorati con attenzione durante la terapia con stiripentolo.

Lo stiripentolo in polvere per sospensione orale in bustine contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. Non sono disponibili dati clinici o non clinici relativi all'utilizzo di aspartame in neonati di età inferiore alle 12 settimane. Pertanto potrebbe risultare dannoso in pazienti affetti da fenilchetonuria. Poiché la formulazione contiene glucosio, il farmaco non è raccomandato in pazienti con raro malassorbimento di lattosio-galattosio. Poiché il componente aromatizzante contiene piccole quantità di sorbitolo, il farmaco non è indicato per i pazienti con problemi ereditari di intolleranza al fruttosio. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per capsula, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Potenziale interazione tra prodotti medicinali e stiripentolo

Non è stata ben stabilita l'influenza di altri medicinali antiepilettici sulla farmacocinetica dello stiripentolo. Non si conosce l'impatto sul metabolismo dello stiripentolo dei macrolidi e dei medicinali antifungini azolici noti inibitori del CYP3A4 e dei substrati dello stesso enzima. Analogamente, non è noto l'effetto dello stiripentolo sul loro metabolismo.

Gli studi *in vitro* hanno suggerito che la fase 1 del metabolismo dello stiripentolo è catalizzata da CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4 e probabilmente da altri enzimi. Si consiglia di prestare particolare attenzione nei casi in cui lo stiripentolo è combinato con altre sostanze che inibiscono o inducono uno o più di questi enzimi.

Effetti dello stiripentolo sugli enzimi del citocromo P450

Molte di queste interazioni sono state confermate parzialmente mediante studi *in vitro* e in sperimentazioni cliniche. L'aumento dei livelli allo stato stazionario con l'uso combinato di stiripentolo, valproato e clobazam nei bambini è simile a quello degli adulti, nonostante la notevole variabilità interindividuale.

In concentrazioni terapeutiche, lo stiripentolo inibisce in maniera significativa parecchi isoenzimi CYP450: per esempio, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4. Di conseguenza, si possono attendere interazioni farmacocinetiche di origine metabolica con altri medicinali. Tali interazioni possono produrre un aumento dei livelli sistemici di tali principi attivi che possono comportare un incremento degli effetti farmacologici e a un aumento di reazioni avverse.

Deve essere prestata molta attenzione nel caso in cui le condizioni cliniche necessitino di associare lo stiripentolo con medicinali metabolizzati dal CYP2C19 (per esempio il citalopram o l'omeprazolo) o dal CYP3A4 (per esempio diversi inibitori della proteasi dell'HIV, antistaminici, astemizolo e clorfeniramina, calcio-antagonisti, statine, contraccettivi orali o codeina) a causa dell'aumentato rischio di reazioni avverse (vedere più avanti in questo paragrafo i medicinali antiepilettici). Si raccomanda di monitorare le concentrazioni plasmatiche o le reazioni avverse. Potrebbe essere necessario modificare la dose.

La co-somministrazione di substrati di CYP3A4 con un indice terapeutico stretto, a causa del notevole aumento del rischio di gravi reazioni avverse.

I dati relativi al potenziale di inibizione del CYP1A2 sono limitati, pertanto non si possono escludere interazioni con la teofillina o la caffeina causate dall'aumento dei livelli plasmatici di caffeina e teofillina che può verificarsi in seguito all'inibizione del loro metabolismo epatico con conseguente potenziale tossicità. L'uso in associazione con stiripentolo non è raccomandato. Questa avvertenza non si limita esclusivamente

ai medicinali, ma riguarda un numero considerevole di alimenti (per esempio: cola, cioccolato, caffè, tè e bevande energetiche) e prodotti per la nutrizione destinati ai bambini: i pazienti non devono assumere bevande a base di cola, che contengono quantità significative di caffeina o cioccolato, il quale contiene tracce di teofillina (vedere paragrafo 4.2).

Poiché lo stiripentolo inibiva il CYP2D6 *in vitro* in concentrazioni che vengono raggiunte clinicamente nel plasma, le sostanze metabolizzate da questo enzima, come: beta-bloccanti (propranololo, carvedilolo, timololo), antidepressivi (fluoxetina, paroxetina, sertralina, imipramina, clomipramina), antipsicotici (aloperidolo), analgesici (codeina, destrometorfano, tramadolo) possono essere soggette a interazioni metaboliche con lo stiripentolo. Per le sostanze metabolizzate dal CYP2D6, con titolazione individuale della dose, potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose stessa.

Potenziali interazioni dello stiripentolo con altri medicinali

In assenza di dati clinici disponibili, è necessario usare molta cautela nelle seguenti interazioni clinicamente rilevanti con lo stiripentolo

Combinazioni indesiderate (da evitare se non strettamente necessarie)

- Alcaloidi della segale cornuta (ergotamina, diidroergotamina)

Ergotismo con possibilità di necrosi delle estremità (inibizione dell'eliminazione epatica della segale cornuta).

- Cisapride, alofantrina, pimozide, chinidina, bepridil

Maggiore rischio di aritmie cardiache e, in particolare, di aritmia tipo torsione di punta/ wave burst.

- Immunosoppressori (tacrolimus, ciclosporina, sirolimus)

Maggiori concentrazioni di immunosoppressori nel sangue (riduzione del metabolismo epatico).

- Statine (atorvastatina, simvastatina, ecc.)

Maggiore rischio di reazioni avverse dose dipendenti come rabdomiolisi (riduzione del metabolismo epatico dei medicinali che abbassano il livello di colesterolo)

Combinazioni che richiedono precauzioni

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Possibile aumento dei livelli plasmatici di benzodiazepina a causa del ridotto metabolismo epatico con conseguente eccessiva sedazione.

- *Clorpromazina*

Stiripentolo aumenta l'effetto depressivo a livello centrale della clorpromazina.

- *Effetti su altri farmaci antiepilettici (AEDs)*

L'inibizione degli isoenzimi CYP2C19 e CYP3A4 del CYP450, può provocare interazioni farmacocinetiche (inibizione del loro metabolismo a livello epatico) con fenobarbital, primidone, fenitoina, carbamazepina, clobazam (vedere paragrafo 4.2), valproato (vedere paragrafo 4.2), diazepam (aumento del rilassamento muscolare), etosuccimide e tiagabina. Ne consegue un aumento dei livelli plasmatici di questi anticonvulsanti con potenziali rischi di sovradosaggio. Si raccomanda il monitoraggio clinico delle concentrazioni plasmatiche di anticonvulsanti qualora questi siano utilizzati in combinazione con stiripentolo nonché l'eventuale aggiustamento della dose.

- Topiramato

In un programma di uso compassionevole effettuato in Francia, allo stiripentolo è stato aggiunto topiramato, clobazam e valproato nel 41% dei 230 casi. L'osservazione clinica di questo gruppo di pazienti non ha evidenziato prove che indichino la necessità di modificare la dose e lo schema posologico del topiramato qualora questo venga somministrato con stiripentolo.

Per quanto riguarda il topiramato, si ritiene che non si debba verificare la potenziale competizione dell'inibizione sul CYP2C19, in quanto è probabile che per questa siano necessarie concentrazioni plasmatiche di 5-15 volte maggiori delle concentrazioni plasmatiche ottenute con la dose e i programmi di dosaggio standard raccomandati.

- Levetiracetam

Il levetiracetam non è coinvolto in modo significativo nel metabolismo epatico. Di conseguenza, a livello farmacocinetico non si prevedono interazioni di tipo metabolico tra stiripentolo e levetiracetam.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Rischio collegato all'epilessia e a medicinali antiepilettici in generale

È stato dimostrato che nella prole di donne affette da epilessia, la prevalenza di malformazioni è di 2-3 volte maggiore rispetto al 3% circa rilevato nella popolazione generale. Sebbene altri fattori, per esempio l'epilessia, possa essere una concausa, le prove disponibili indicano che tale aumento è, per larga misura, dovuto alla terapia. Nella popolazione sottoposta a terapia, è stato osservato un incremento delle malformazioni in caso di politerapia.

Tuttavia, una terapia antiepilettica rivelatasi efficace non deve essere interrotta durante la gravidanza, in quanto il peggioramento della malattia può risultare deleteria sia per la madre che per il feto.

Rischio collegato all'uso dello stiripentolo

Non sono disponibili dati relativi alle gravidanze esposte. Gli studi su animali, alle dosi non maternotossiche, non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Considerate le indicazioni, non è prevista la somministrazione di stiripentolo durante la gravidanza e nelle donne in età fertile. La decisione clinica riguardo all'uso di stiripentolo durante la gravidanza dovrà essere presa in base alle caratteristiche individuali del paziente, prendendo in considerazione i potenziali rischi e benefici. È necessaria cautela nel prescriberlo alle donne in gravidanza. Si consiglia l'uso di un metodo contraccettivo efficace.

Allattamento

In assenza di studi sull'uomo relativi all'escrezione di latte materno e dato che lo stiripentolo passa liberamente dal plasma al latte nella capra, l'allattamento al seno non è raccomandato durante il trattamento. Nel caso in cui si decida di continuare la terapia di stiripentolo durante l'allattamento al seno, il neonato allattato deve essere tenuto sotto attenta osservazione per eventuali eventi avversi.

Fertilità

Negli studi su animali, non sono stati rilevati effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). In assenza di dati clinici disponibili, i rischi potenziali sull'uomo non sono noti.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Stiripentol influenza notevolmente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari perché può causare capogiri e atassia. Pertanto ai pazienti deve essere consigliato di non guidare veicoli o usare macchinari finché non abbiano acquisito sufficiente esperienza per valutare se ciò influisce negativamente sulle loro capacità (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

I più comuni effetti indesiderati dello stiripentolo sono anoressia, perdita di peso, insonnia, sonnolenza, atassia, ipotonia e distonia.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riscontrate con maggiore frequenza sono le seguenti: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), frequenza non nota (non può essere valutata in base ai dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi ed organi (Terminologia MedDRA)	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Patologie del sistema emolinfopoietico		Neutropenia		Trombocitopenia*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia, perdita di appetito, perdita di peso			
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Aggressività, irritabilità, disturbi del comportamento, comportamento oppositivo, ipereccitabilità, disturbi del sonno		
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, atassia, ipotonia, distonia	Ipercinesia		
Patologie dell'occhio			Diplopia	
Patologie gastrointestinali		Nausea, vomito		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Fotosensibilità, eruzione cutanea e allergie cutanee, orticaria	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			Stanchezza	
Esami diagnostici		Aumento delle γ GT		Prova di funzionalità epatica anormale

*I dati sulla trombocitopenia derivano sia da test clinici e che dall'esperienza post-marketing.

Descrizione di alcune reazioni avverse

Molte delle reazioni avverse sopra descritte sono spesso dovute a un aumento delle concentrazioni plasmatiche di altri medicinali anticonvulsanti (vedere paragrafi 4.4 e 4.5) e possono regredire con la riduzione della dose di detti medicinali.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati relativi a sovradosaggio clinico. Il trattamento è di sostegno (interventi sintomatici in unità di cura intensiva).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiepilettici, altri antiepilettici, codice ATC: N03AX17

Meccanismo di azione

Nei modelli animali, lo stiripentolo antagonizza le crisi indotte da elettroshock, pentetrazolo e bicucullina. Nei roditori, pare che lo stiripentolo aumenti le concentrazioni cerebrali dell'acido gamma-amminobutirrico (GABA), il principale neurotrasmettitore inibitore presente nel sistema nervoso centrale dei mammiferi. Questo può verificarsi mediante l'inibizione dell'uptake sinaptosomale di GABA e/o l'inibizione delle GABA transaminasi. È stato altresì dimostrato che lo stiripentolo migliora la trasmissione mediata da recettori GABAA nell'ippocampo immaturo dei ratti e aumenta la durata di apertura media (ma non della frequenza) dei canali recettori del cloro attraverso un meccanismo simile al barbiturato. Lo stiripentolo potenzia l'efficacia di altri anticonvulsanti, come carbamazepina, sodio valproato, fenitoina, fenobarbital e molte benzodiazepine, in seguito a interazioni farmacocinetiche. Il secondo effetto dello stiripentolo si basa essenzialmente sull'inibizione metabolica di parecchi isoenzimi, in particolare il CYP450 3A4 e 2C19, interessati nel metabolismo epatico di altri medicinali antiepilettici.

Efficacia e sicurezza clinica

La valutazione clinica registrativa dello stiripentolo è stata eseguita in bambini dai 3 anni in su affetti da SMEI.

In Francia, è stato eseguito un programma di uso compassionevole su bambini di 6 mesi di età, poiché in alcuni pazienti la sindrome di Dravet può essere diagnosticata con una certa sicurezza in pazienti di quell'età. La decisione clinica riguardo all'uso di Diacomit in bambini di età inferiore ai 3 anni affetti da SMEI dovrà essere presa in base alle caratteristiche individuali del paziente, prendendo in considerazione i potenziali rischi e benefici (vedere paragrafo 4.2).

Uno studio clinico aggiuntivo, randomizzato, controllato da placebo, è stato eseguito su 41 bambini affetti da SMEI. Dopo un periodo base di 1 mese, al valproato e al clobazam è stato aggiunto placebo (n=20) o stiripentolo (n=21) per un periodo di 2 mesi in doppio cieco. Successivamente, ai pazienti è stato somministrato stiripentolo in aperto. Sono stati definiti responsivi coloro che hanno evidenziato una riduzione del 50% della frequenza di crisi cloniche (o tonico-cloniche) nel corso del secondo mese del

periodo di doppio cieco rispetto al periodo base. Quindici pazienti (71%) sono risultati responsivi allo stiripentolo (di cui nove non hanno avuto crisi cloniche o tonico-cloniche) contro uno soltanto (5%) che ha ricevuto il placebo (nessun paziente era senza crisi; CI del 95%: stiripentolo 52,1-90,7 contro placebo 0-14,6). Il CI del 95% della differenza è risultato di 42,2-85,7. La percentuale di variazione rispetto al basale è risultato superiore per lo stiripentolo (-69%) rispetto al placebo (+7%), $p < 0,0001$. Ventuno (21) pazienti che hanno ricevuto stiripentolo hanno mostrato effetti indesiderati moderati (sonnolenza, perdita di appetito) rispetto a 8 che hanno ricevuto il placebo, ma gli effetti indesiderati sono scomparsi quando la dose di terapia concomitante è stata ridotta in 12 dei 21 casi (Chiron et al, Lancet, 2000).

Non ci sono dati di studi clinici a sostegno della sicurezza clinica di stiripentolo somministrato in dosi giornaliere superiori a 50 mg/kg/die.

Non ci sono dati di studi clinici a sostegno dell'uso di stiripentolo come monoterapia nella sindrome di Dravet.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le seguenti proprietà farmacocinetiche dello stiripentolo risultano da studi effettuati su volontari adulti sani e pazienti adulti.

Assorbimento

Lo stiripentolo viene assorbito rapidamente, con un tempo al picco delle concentrazioni plasmatiche di circa 1,5 ore. La biodisponibilità assoluta dello stiripentolo non è nota poiché non è disponibile una formulazione endovenosa per il test. È ben assorbito per via orale in quanto la maggior parte della dose orale viene eliminata attraverso le urine.

Le biodisponibilità relative di capsule e polvere per sospensione orale in bustine sono state studiate in un campione di volontari maschi sani dopo singola somministrazione orale di 1000 mg. Le due formulazioni erano bioequivalenti in termini di AUC ma non in termini di C_{max} . La C_{max} della bustina era leggermente superiore (23%) rispetto a quello della capsula e non era conforme ai criteri di bioequivalenza. Il T_{max} delle due formulazioni era simile. Si raccomanda la supervisione clinica in caso di cambio tra capsula e polvere per sospensione orale in bustine di stiripentolo.

Distribuzione

Lo stiripentolo si lega ampiamente alle proteine plasmatiche in circolo (il 99% circa).

Eliminazione

L'esposizione sistemica allo stiripentolo aumenta in modo molto più che direttamente proporzionale alla dose. La clearance plasmatica diminuisce notevolmente a dosi elevate, passando da circa 40 l/kg/die per la dose di 600 mg/die a circa 8 l/kg/die per la dose di 2400 mg/die. La clearance diminuisce in seguito a somministrazione ripetuta di stiripentolo, probabilmente a causa dell'inibizione degli isoenzimi del citocromo P450 responsabili del suo metabolismo. L'emivita per l'eliminazione è risultata compresa fra 4,5 ore e 13 ore, man mano che la dose veniva aumentata.

Biotrasformazione

Lo stiripentolo viene ampiamente metabolizzato, sono stati trovati 13 diversi metaboliti nelle urine. I principali processi metabolici sono la demetilazione e la glucuronidazione, sebbene gli enzimi interessati non siano ancora stati identificati in modo preciso.

Sulla base degli studi in vitro, i principali isoenzimi P450 del citocromo epatico coinvolti nella fase 1 del metabolismo sono ritenuti CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4.

Escrezione

La maggior parte dello stiripentolo viene eliminato attraverso i reni.

I metaboliti urinari dello stiripentolo rappresentano complessivamente la maggioranza (73%) di una dose orale acuta, mentre un ulteriore 13-24% è stato riscontrato nelle feci come sostanza non modificata.

Studio farmacocinetico sulla popolazione pediatrica

È stato effettuato uno studio farmacocinetico su una popolazione pediatrica di 35 bambini affetti da sindrome di Dravet, trattati con stiripentolo e altre due sostanze per le quali non sono noti effetti sulla farmacocinetica dello stiripentolo, il valproato e il clobazam. L'età media era di 7,3 anni (intervallo da 1 a 17,6 anni) e la dose media giornaliera di stiripentolo di 45,4 mg/kg/die (intervallo da 27,1 a 89,3 mg/kg/die), suddivisa in due o tre somministrazioni.

I dati sono stati adattati in modo ottimale con un modello a compartimento unico, con processi di assorbimento e di eliminazione del primo ordine. La stima sulla popolazione per la costante K_a del tasso di assorbimento era di 2,08 ore⁻¹ (deviazione standard dell'effetto casuale = 122%). La clearance e il volume di distribuzione sono stati correlati al peso corporeo mediante un modello allometrico con esponenti di 0,433 e 1 rispettivamente: con l'aumentare del peso corporeo da 10 a 60 kg, l'eliminazione orale apparente è aumentata da 2,60 a 5,65 l/ora e il volume di distribuzione apparente è aumentato da 32,0 a 191,8 l. Ne consegue che l'emivita di eliminazione è aumentata da 8,5 ore (per 10 kg) a 23,5 ore (per 60 kg).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità effettuati sugli animali (ratti, scimmie, topi), non hanno evidenziato alcun modello coerente di tossicità, fatta eccezione per un ingrossamento del fegato associato a ipertrofia epatocellulare, sopraggiunta in seguito a somministrazioni in dosi elevate di stiripentolo, sia nei roditori che nei non roditori. Questo risultato è interpretato come una risposta adattiva a un elevato carico metabolico del fegato.

Lo stiripentolo non è risultato teratogeno nei test effettuati sul ratto e sul coniglio. In uno studio sul topo, diversamente da parecchi altri studi simili, una bassa incidenza dell'insorgenza di palatoschisi è stata osservata a dosi maternotossiche (800 mg/kg/die). Tali studi su topi e conigli sono stati eseguiti prima dell'introduzione dei requisiti di Buona pratica di laboratorio. Studi condotti sul ratto in relazione alla fertilità e alle prestazioni riproduttive in genere, nonché sullo sviluppo pre e post natale, non sono risultati degni di nota a eccezione di una riduzione minore nella sopravvivenza dei cuccioli alimentati da madri che evidenziavano reazioni tossiche allo stiripentolo in dosi di 800 mg/kg/die (vedere paragrafo 4.6).

Gli studi di genotossicità non hanno evidenziato mutazioni genetiche o attività clastogenica.

Gli studi di cancerogenicità hanno dato risultati negativi nel ratto. Nel topo è stato riscontrato solo un piccolo incremento dell'incidenza di adenomi e carcinomi epatici in animali trattati con dosi da 200 o 600 mg/kg/die per 78 settimane, ma non in quelli con dosi da 60 mg/kg/die. Data la non genotossicità dello stiripentolo e della ben nota, particolare suscettibilità del fegato del topo alla formazione di masse tumorali in presenza di induzione di enzimi epatici, non si ritiene che questo risultato indichi un rischio di tumorigenicità nei pazienti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Povidone
Sodio amido glicolato
Glucosio liquido essiccato a spruzzo
Eritrosina (E127)
Diossido di titanio (E171)
Aspartame (E951)
Aromatizzante al gusto di frutta mista (contiene sorbitolo)
Sodio caramellosio
Idrossietilcellulosa

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale, per tenere il medicinale al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le bustine sono realizzate con una pellicola di un composto di carta, alluminio e polietilene.
Scatole da 30, 60 e 90 bustine.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, France.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/367/007-9

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04/01/2007

Data del rinnovo più recente: 20/09/2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali : <http://www.ema.europa.eu/>

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Diacomit 500 mg polvere per soluzione orale in bustine

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna bustina contiene 500 mg di stiripentolo

Eccipienti con effetti noti

Ogni bustina contiene 5 mg di aspartame 1000 mg di glucosio liquido spray e 4,8 g di sorbitolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale
Polvere cristallina rosa chiaro

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Diacomit è indicato per l'uso in associazione con clobazam e valproato nella terapia aggiuntiva delle crisi tonico-cloniche refrattarie al trattamento con clobazam e valproato in pazienti con epilessia mioclonica severa dell'infanzia (severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI, sindrome di _eneti).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Diacomit deve essere somministrato sotto stretto controllo del pediatra o del neurologo pediatrico esperto nella diagnosi e nella gestione dell'epilessia del lattante e del bambino.

Dosaggio

Popolazione pediatrica

La dose di stiripentolo è calcolata in mg/kg di peso corporeo.

Il dosaggio giornaliero può essere somministrato suddividendolo in 2 o 3 dosi.

L'avvio della terapia aggiuntiva con stiripentolo deve essere intrapreso gradualmente aumentando progressivamente il dosaggio fino a raggiungere la dose raccomandata di 50 mg/kg/die somministrata insieme a clobazam e valproato.

L'aumento del dosaggio di stiripentolo deve essere graduale, iniziando con 20 mg/kg/die per 1 settimana, quindi proseguendo con 30 mg/kg/die per 1 settimana. L'ulteriore aumento del dosaggio dipende dall'età:

- ai bambini di età inferiore a 6 anni deve essere somministrata una dose aggiuntiva di 20 mg/kg/die nella terza settimana, raggiungendo così la dose consigliata di 50 mg/kg/die dopo tre settimane;
- ai bambini di età compresa tra 6 e 12 anni deve essere somministrata una dose aggiuntiva di 10 mg/kg/die ogni settimana, raggiungendo così la dose consigliata di 50 mg/kg/die dopo quattro settimane;
- ai bambini e adolescenti di età superiore a 12 anni deve essere somministrata una dose aggiuntiva di 5 mg/kg/die ogni settimana fino a raggiungere la dose ottimale in base al giudizio clinico.

La dose consigliata di 50 mg/kg/die è basata sui risultati degli studi clinici disponibili ed è l'unica dose di Diacomit valutata negli studi pivotal (vedere sezione 5.1).

Lo stiripentolo va sempre assunto insieme al cibo per evitare che si degradi rapidamente in ambiente acido (per esempio l'esposizione agli acidi gastrici a stomaco vuoto).

Lo stiripentolo non dovrebbe essere assunto con latte o latticini (yogurt, formaggi a pasta molle ecc.), bibite gassate, succo di frutta o cibi e bevande contenenti caffeina o teofillina.

Bambini di età inferiore a 3 anni:

La valutazione clinica pivotal di stiripentolo è stata condotta in bambini di 3 anni e di età superiore a 3 anni affetti da SMEI. La decisione clinica inerente l'uso di stiripentolo in bambini di età inferiore ai 3 anni affetti da SMEI deve essere presa in base alle caratteristiche individuali del paziente, tenendo in considerazione i potenziali rischi e benefici. In questo gruppo di pazienti con età inferiore a 3 anni, la terapia aggiuntiva con stiripentolo deve essere iniziata solo quando la diagnosi di SMEI è stata confermata clinicamente (vedere paragrafo 5.1). I dati relativi all'uso di stiripentolo in bambini di età inferiore a 12 mesi sono limitati. Per questi pazienti l'utilizzo dello stiripentolo deve avvenire sotto stretto controllo medico.

Pazienti di età ≥ 18 anni

Non sono stati raccolti dati a lungo termine in un numero sufficiente di adulti per confermare il mantenimento dell'effetto in questa popolazione. Il trattamento deve essere continuato finché se ne osserva l'efficacia.

Aggiustamento della dose di altri antiepilettici usati in associazione con stiripentolo

Malgrado l'assenza di dati farmacologici completi sulle potenziali interazioni del medicinale, le seguenti avvertenze relative alla modifica della dose e dello schema posologico di altri medicinali antiepilettici somministrati in associazione con stiripentolo, vengono fornite in base all'esperienza clinica.

- Clobazam

Negli studi pivotal, quando è stata iniziata la terapia con stiripentolo, la dose giornaliera di clobazam era di 0,5 mg/kg/die solitamente somministrata due volte al giorno in dosi separate. In presenza di segni clinici dovuti a reazioni avverse o sovradosaggio di clobazam (per esempio sonnolenza, ipotonia e irritabilità in bambini piccoli), questa dose giornaliera è stata ridotta del 25% ogni settimana. Sono stati riportati aumenti delle concentrazioni plasmatiche rispettivamente di circa due-tre volte per il clobazam e di cinque volte per il norclobazam in seguito a co-somministrazione di stiripentolo nei bambini con sindrome di Dravet.

- Valproato

La potenziale interazione metabolica tra stiripentolo e valproato è considerata trascurabile, pertanto quando viene aggiunto stiripentolo, non sono necessarie modifiche nel dosaggio del valproato salvo che per ragioni di sicurezza clinica. Negli studi pivotal, in presenza di reazioni avverse gastrointestinali come perdita di appetito o perdita di peso, la dose giornaliera di valproato è stata ridotta del 30% circa ogni settimana.

Risultati di laboratorio anormali

Nel caso di risultati anormali della conta delle cellule ematiche o dei test della funzione epatica, la decisione clinica di continuare l'uso o aggiustare la dose di stiripentolo, congiuntamente all'aggiustamento della dose di clobazam e valproato, deve essere valutata su base individuale, prendendo in considerazione i potenziali benefici clinici e rischi per il paziente (vedere paragrafo 4.4).

Effetto della formulazione

La formulazione della bustina prevede una C_{max} leggermente superiore rispetto a quella delle capsule quindi le formulazioni non sono bioequivalenti. Si raccomanda, qualora sia necessario passare ad un'altra formulazione, che tale passaggio avvenga sotto supervisione clinica, per evitare problemi di tollerabilità (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale ed epatica

L'uso di stiripentolo non è raccomandato nei pazienti con compromissione della funzione renale e/o epatica (vedere paragrafo 4.4)

Modo di somministrazione

Uso orale

La polvere deve essere sciolta in un bicchiere d'acqua e assunta immediatamente.
sPer informazioni sull'interazione dello stiripentolo con il cibo, vedere paragrafo 4.5.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nella sezione 6.1.
Anamnesi di psicosi sottoforma di episodi deliranti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Carbamazepina, fenitoina e fenobarbital

Questi medicinali non devono essere co-somministrati con lo stiripentolo nel trattamento della sindrome di Dravet. Il dosaggio giornaliero di clobazam e/o valproato deve essere ridotto in caso di insorgenza di effetti indesiderati durante la terapia con stiripentolo (vedere paragrafo 4.2).

Tasso di crescita dei bambini

Data la frequenza delle reazioni avverse gastrointestinali al trattamento con stiripentolo e valproato (anoressia, perdita di appetito, nausea, vomito), il tasso di crescita dei bambini sottoposti a tale associazione terapeutica deve essere attentamente monitorato.

Conta delle cellule ematiche

La neutropenia può essere associata alla somministrazione di stiripentolo, clobazam e valproato. La conta delle cellule ematiche deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con stiripentolo. La conta delle cellule ematiche deve essere controllata ogni sei mesi, salvo diversa indicazione clinica.

Funzione epatica

Prima di iniziare il trattamento con stiripentolo la funzione epatica deve essere valutata. La funzione epatica deve essere controllata ogni sei mesi, salvo diversa indicazione clinica.

Compromissione della funzione renale o epatica

In assenza di dati clinici specifici nei pazienti con compromissione della funzione renale o epatica, l'uso di stiripentolo non è raccomandato nei pazienti con compromissione della funzione renale e/o epatica (vedere paragrafo 4.2).

Sostanze che interferiscono con gli enzimi CYP

Lo stiripentolo è un inibitore degli enzimi CYP2C19 e CYP3A4, CYP2D6 e può incrementare in modo notevole le concentrazioni plasmatiche dei farmaci metabolizzati da tali enzimi e aumentare il rischio di effetti avversi (vedere paragrafo 4.5). Gli studi in vitro hanno suggerito che la fase 1 del metabolismo dello stiripentolo è catalizzato da CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4 e probabilmente da altri enzimi. Si consiglia di prestare particolare attenzione nei casi in cui lo stiripentolo è combinato con altri farmaci che inibiscono o inducono uno o più di questi enzimi.

Popolazione pediatrica

Gli studi clinici pivotal non hanno incluso i bambini di età inferiore ai 3 anni. Di conseguenza, si raccomanda che i bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 3 anni siano monitorati con attenzione durante la terapia con Diacomit.

Diacomit polvere per sospensione orale in bustine contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. Non sono disponibili studi clinici né non clinici relativi all'utilizzo di aspartame in neonati di età inferiore alle 12 settimane. Pertanto potrebbe risultare dannoso in pazienti affetti da fenilchetonuria. Poiché la formulazione contiene glucosio, il farmaco non è raccomandato in pazienti con raro malassorbimento di lattosio-galattosio. Poiché il componente aromatizzante contiene piccole quantità di sorbitolo, il farmaco non è indicato per i pazienti con problemi ereditari di intolleranza al fruttosio. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per capsula, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Potenziale interazione tra prodotti medicinali e stiripentolo

Non è stata ben stabilita l'influenza di altri medicinali antiepilettici sulla farmacocinetica dello stiripentolo. Non si conosce l'impatto sul metabolismo dello stiripentolo dei macrolidi e dei medicinali antifungini azolici noti inibitori del CYP3A4 e dei substrati dello stesso enzima. Analogamente, non è noto l'effetto dello stiripentolo sul loro metabolismo.

Gli studi *in vitro* hanno suggerito che la fase 1 del metabolismo dello stiripentolo è catalizzata da CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4 e probabilmente da altri enzimi. Si consiglia di prestare particolare attenzione nei casi in cui lo stiripentolo è combinato con altre sostanze che inibiscono o inducono uno o più di questi enzimi.

Effetti dello stiripentolo sugli enzimi del citocromo P450

Molte di queste interazioni sono state confermate parzialmente mediante studi *in vitro* e in sperimentazioni cliniche. L'aumento dei livelli allo stato stazionario con l'uso combinato di stiripentolo, valproato e clobazam nei bambini è simile a quello degli adulti, nonostante la notevole variabilità interindividuale.

In concentrazioni terapeutiche, lo stiripentolo inibisce in maniera significativa parecchi isoenzimi CYP450: per esempio, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4. Di conseguenza, si possono attendere interazioni farmacocinetiche di origine metabolica con altri medicinali. Tali interazioni possono produrre un aumento dei livelli sistemici di tali principi attivi che possono comportare un incremento degli effetti farmacologici e a un aumento di reazioni avverse.

Deve essere prestata molta attenzione nel caso in cui le condizioni cliniche necessitino di associare lo stiripentolo con medicinali metabolizzati dal CYP2C19 (per esempio il citalopram o l'omeprazolo) o dal CYP3A4 (per esempio inibitori della proteasi dell'HIV, antistaminici come astemizolo e clorfeniramina, calcio-antagonisti, statine, contraccettivi orali o codeina) a causa dell'aumentato rischio di reazioni avverse (vedere più avanti in questo paragrafo i medicinali antiepilettici). Si raccomanda di monitorare le concentrazioni plasmatiche o le reazioni avverse. Potrebbe essere necessario ridurre la dose.

La co-somministrazione di substrati di CYP3A4 con un indice terapeutico stretto deve essere evitata, a causa del notevole aumento del rischio di gravi reazioni avverse.

I dati relativi al potenziale di inibizione del CYP1A2 sono limitati, pertanto non si possono escludere interazioni con la teofillina o la caffeina causate dall'aumento dei livelli plasmatici di caffeina e teofillina che può verificarsi in seguito all'inibizione del loro metabolismo epatico con conseguente potenziale tossicità. L'uso in associazione con stiripentolo non è raccomandato. Questa avvertenza non si limita esclusivamente ai medicinali, ma riguarda un numero considerevole di alimenti (per esempio: cola, cioccolato, caffè, tè e

bevande energetiche) e prodotti per la nutrizione destinati ai bambini: i pazienti non devono assumere bevande a base di cola, che contengono quantità significative di caffeina o cioccolato, il quale contiene tracce di teofillina.

Poiché lo stiripentolo inibiva il CYP2D6 *in vitro* in concentrazioni che vengono raggiunte clinicamente nel plasma, le sostanze metabolizzate da questo enzima, come: beta-bloccanti (propranololo, carvedilolo, timololo), antidepressivi (fluoxetina, paroxetina, sertralina, imipramina, clomipramina), antipsicotici (aloperidolo), analgesici (codeina, destrometorfano, tramadolo) possono essere soggetti a interazioni metaboliche con lo stiripentolo. Per le sostanze metabolizzate dal CYP2D6, con titolazione individuale della dose, potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose stessa.

Potenziali interazioni dello stiripentolo con altri medicinali

In assenza di dati clinici disponibili, è necessario usare molta cautela nelle seguenti interazioni clinicamente rilevanti con lo stiripentolo

Combinazioni indesiderate (da evitare se non strettamente necessarie)

- Alcaloidi della segale cornuta (ergotamina, diidroergotamina)

Ergotismo con possibilità di necrosi delle estremità (inibizione dell'eliminazione epatica della segale cornuta).

- Cisapride, alofantrina, pimozide, chinidina, bepridil

Maggiore rischio di aritmie cardiache e, in particolare, di aritmia tipo torsione di punta/ wave burst.

- Immunosoppressori (tacrolimus, ciclosporina, sirolimus)

Maggiori concentrazioni di immunosoppressori nel sangue (riduzione del metabolismo epatico).

- Statine (atorvastatina, simvastatina, ecc.)

Maggiore rischio di reazioni avverse dose dipendenti come rhabdmiolisi (riduzione del metabolismo epatico dei medicinali che abbassano il livello di colesterolo)

Combinazioni che richiedono precauzioni

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Possibile aumento dei livelli plasmatici di benzodiazepina a causa del ridotto metabolismo epatico con conseguente eccessiva sedazione.

- *Clorpromazina*

Stiripentolo aumenta l'effetto depressivo a livello centrale della clorpromazina.

- *Effetti su altri farmaci antiepilettici (AEDs)*

L'inibizione degli isoenzimi CYP2C19 e CYP3A4 del CYP450 può provocare interazioni farmacocinetiche (inibizione del loro metabolismo a livello epatico) con fenobarbital, primidone, fenitoina, carbamazepina, clobazam (vedere paragrafo 4.2), valproato (vedere paragrafo 4.2), diazepam (aumento del rilassamento muscolare), etosuccimide e tiagabina. Ne consegue un aumento dei livelli plasmatici di questi anticonvulsanti con potenziali rischi di sovradosaggio. Si raccomanda il monitoraggio clinico delle concentrazioni plasmatiche di anticonvulsanti qualora questi siano utilizzati in combinazione con stiripentolo nonché l'eventuale aggiustamento della dose.

- *Topiramato*

In un programma di uso compassionevole effettuato in Francia, allo stiripentolo è stato aggiunto topiramato, clobazam e valproato nel 41% dei 230 casi. L'osservazione clinica di questo gruppo di pazienti non ha evidenziato prove che indichino la necessità di modificare la dose e lo schema posologico del topiramato qualora questo venga somministrato con stiripentolo.

Per quanto riguarda il topiramato, si ritiene che non si debba verificare la potenziale competizione dell'inibizione sul CYP2C19, in quanto è probabile che per questa siano necessarie concentrazioni

plasmatiche di 5-15 volte maggiori delle concentrazioni plasmatiche ottenute con la dose e i programmi di dosaggio standard raccomandati.

- Levetiracetam

Il levetiracetam non è coinvolto in modo significativo nel metabolismo epatico. Di conseguenza, a livello farmacocinetico non si prevedono interazioni di tipo metabolico tra stiripentolo e levetiracetam.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Rischio collegato all'epilessia e a medicinali antiepilettici in generale

È stato dimostrato che nella prole di donne affette da epilessia, la prevalenza di malformazioni è di 2-3 volte maggiore rispetto al 3% circa rilevato nella popolazione generale. Sebbene altri fattori, per esempio l'epilessia, possa essere una concausa, le prove disponibili indicano che tale aumento è, per larga misura, dovuto alla terapia. Nella popolazione sottoposta a terapia, è stato osservato un incremento delle malformazioni in caso di politerapia.

Tuttavia, una terapia antiepilettica rivelatasi efficace non deve essere interrotta durante la gravidanza, in quanto il peggioramento della malattia può risultare deleteria sia per la madre che per il feto.

Rischio collegato all'uso di stiripentolo

Non sono disponibili dati relativi alle gravidanze esposte. Gli studi su animali, alle dosi non maternotossiche, non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Considerate le indicazioni, non è prevista la somministrazione di stiripentolo durante la gravidanza e nelle donne in età fertile. La decisione clinica riguardo all'uso di stiripentolo durante la gravidanza dovrà essere presa in base alle caratteristiche individuali del paziente, prendendo in considerazione i potenziali rischi e benefici. È necessaria cautela nel prescriberlo alle donne in gravidanza. Si consiglia l'uso di un metodo contraccettivo efficace.

Allattamento

In assenza di studi sull'uomo relativi all'escrezione di latte materno e dato che lo stiripentolo passa liberamente dal plasma al latte nella capra, l'allattamento al seno non è raccomandato durante il trattamento. Nel caso in cui si decida di continuare la terapia di stiripentolo durante l'allattamento al seno, il neonato allattato deve essere tenuto sotto attenta osservazione per eventuali eventi avversi.

Fertilità

Negli studi su animali, non sono stati rilevati effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). In assenza di dati clinici disponibili, i rischi potenziali sull'uomo non sono noti.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Stiripentol influenza notevolmente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari perché può causare capogiri e atassia. Pertanto ai pazienti deve essere consigliato di non guidare veicoli o usare macchinari finché non abbiano acquisito sufficiente esperienza per valutare se ciò influisce negativamente sulle loro capacità (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo delle reazioni avverse

I più comuni effetti indesiderati dello stiripentolo sono anoressia, perdita di peso, insonnia, sonnolenza, atassia, ipotonia e distonia.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riscontrate con maggiore frequenza sono le seguenti: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), frequenza non nota (non può essere valutata in base ai dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi ed organi (Terminologia MedDRA)	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Patologie del sistema emolinfopoietico		Neutropenia		Trombocitopenia*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia, perdita di appetito, perdita di peso			
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Aggressività, irritabilità, disturbi del comportamento, comportamento oppositivo, ipereccitabilità, disturbi del sonno		
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, atassia, ipotonia, distonia	Ipercinesia		
Patologie dell'occhio			Diplopia	
Patologie gastrointestinali		Nausea, vomito		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Fotosensibilità, eruzione cutanea e allergie cutanee, orticaria	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			Stanchezza	
Esami diagnostici		Aumento delle γ GT		Prova di funzionalità epatica anormale

*I dati sulla trombocitopenia derivano sia da test clinici e che dall'esperienza post-marketing.

Descrizione di alcune reazioni avverse

Molte delle reazioni avverse sopra descritte sono spesso dovute a un aumento delle concentrazioni plasmatiche di altri medicinale anticonvulsanti (vedere paragrafi 4.4 e 4.5) e possono regredire con la riduzione della dose di detti medicinali.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati relativi a sovradosaggio clinico. Il trattamento è di sostegno (interventi sintomatici in unità di cura intensiva).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiepilettici, altri antiepilettici, codice ATC: N03AX17

Meccanismo di azione

Nei modelli animali, lo stiripentolo antagonizza le crisi indotte da elettroshock, pentetrazolo e bicucullina. Nei roditori, pare che lo stiripentolo aumenti le concentrazioni cerebrali dell'acido gamma-amminobutirrico (GABA), il principale neurotrasmettitore inibitore presente nel sistema nervoso centrale dei mammiferi. Questo può verificarsi mediante l'inibizione dell'uptake sinaptosomale di GABA e/o l'inibizione delle GABA transaminasi. È stato altresì dimostrato che lo stiripentolo migliora la trasmissione mediata da recettori GABA A nell'ippocampo immaturo dei ratti e aumenta la durata di apertura media (ma non della frequenza) dei canali recettori del cloro attraverso un meccanismo simile al barbiturato. Lo stiripentolo potenzia l'efficacia di altri anticonvulsanti, come carbamazepina, sodio valproato, fenitoina, fenobarbital e molte benzodiazepine, in seguito a interazioni farmacocinetiche. Il secondo effetto dello stiripentolo si basa essenzialmente sull'inibizione metabolica di parecchi isoenzimi, in particolare il CYP450 3^o4 e 2C19, interessati nel metabolismo epatico di altri medicinali antiepilettici.

Efficacia e sicurezza clinica

La valutazione clinica registrativa dello stiripentolo è stata eseguita in bambini dai 3 anni in su affetti da SMEI.

In Francia, è stato eseguito un programma di uso compassionevole su bambini di 6 mesi di età, poiché in alcuni pazienti la sindrome di Dravet può essere diagnosticata con una certa sicurezza in pazienti di quell'età. La decisione clinica riguardo all'uso di Diacomit in bambini di età inferiore ai 3 anni affetti da SMEI dovrà essere presa in base alle caratteristiche individuali del paziente, prendendo in considerazione i potenziali rischi e benefici (vedere paragrafo 4.2).

Uno studio clinico aggiuntivo, randomizzato, controllato da placebo, è stato eseguito su 41 bambini affetti da SMEI. Dopo un periodo base di 1 mese, al valproato e al clobazam è stato aggiunto placebo (n=20) o stiripentolo (n=21) per un periodo di 2 mesi in doppio cieco. Successivamente, ai pazienti è stato somministrato stiripentolo in aperto. Sono stati definiti responsivi coloro che hanno evidenziato una riduzione del 50% della frequenza di crisi cloniche (o tonico-cloniche) nel corso del secondo mese del periodo di doppio cieco rispetto al periodo base. Quindici pazienti (71%) sono risultati responsivi allo stiripentolo (di cui nove non hanno avuto crisi cloniche o tonico-cloniche) contro uno soltanto (5%) che ha ricevuto il placebo (nessun paziente era senza crisi; CI del 95%: stiripentolo 52,1-90,7 contro placebo 0-14,6). Il CI del 95% della differenza è risultato di 42,2-85,7. La percentuale di variazione rispetto al basale è risultato superiore per lo stiripentolo (-69%) rispetto al placebo (+7%), p<0,0001. Ventuno (21) pazienti che hanno ricevuto stiripentolo hanno mostrato effetti indesiderati moderati (sonnolenza, perdita di appetito) rispetto a 8 che hanno ricevuto il placebo, ma gli effetti indesiderati sono scomparsi quando la dose di terapia concomitante è stata ridotta in 12 dei 21 casi (Chiron et al, Lancet, 2000).

Non ci sono dati di studi clinici a sostegno della sicurezza clinica di stiripentolo somministrato in dosi giornaliere superiori a 50 mg/kg/die.

Non ci sono dati di studi clinici a sostegno dell'uso di stiripentolo come monoterapia nella sindrome di Dravet.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le seguenti proprietà farmacocinetiche dello stiripentolo risultano da studi effettuati su volontari adulti sani e pazienti adulti.

Assorbimento

Lo stiripentolo viene assorbito rapidamente, con un tempo al picco delle concentrazioni plasmatiche di circa 1,5 ore. La biodisponibilità assoluta dello stiripentolo non è nota poiché non è disponibile una formulazione endovenosa per il test. È ben assorbito per via orale in quanto la maggior parte della dose orale viene eliminata attraverso le urine.

Le biodisponibilità relative di capsule e polvere per sospensione orale in bustine sono state studiate in un campione di volontari maschi sani dopo singola somministrazione orale di 1000 mg. Le due formulazioni erano bioequivalenti in termini di AUC ma non in termini di C_{max} . La C_{max} della bustina era leggermente superiore (23%) rispetto a quello della capsula e non era conforme ai criteri di bioequivalenza. Il T_{max} delle due formulazioni era simile. Si raccomanda la supervisione clinica in caso di cambio tra capsula e polvere per sospensione orale in bustine di stiripentolo.

Distribuzione

Lo stiripentolo si lega ampiamente alle proteine plasmatiche in circolo (il 99% circa).

Eliminazione

L'esposizione sistemica allo stiripentolo aumenta in modo molto più che direttamente proporzionale alla dose. La clearance plasmatica diminuisce notevolmente a dosi elevate, passando da circa 40 l/kg/die per la dose di 600 mg/die a circa 8 l/kg/die per la dose di 2400 mg/die. La clearance diminuisce in seguito a somministrazione ripetuta di stiripentolo, probabilmente a causa dell'inibizione degli isoenzimi del citocromo P450 responsabili del suo metabolismo. L'emivita per l'eliminazione è risultata compresa fra 4,5 ore e 13 ore, man mano che la dose veniva aumentata.

Biotrasformazione

Lo stiripentolo viene ampiamente metabolizzato, sono stati trovati 13 diversi metaboliti nelle urine. I principali processi metabolici sono la demetilazione e la glucuronidazione, sebbene gli enzimi interessati non siano ancora stati identificati in modo preciso.

Sulla base degli studi *in vitro*, i principali isoenzimi P450 del citocromo epatico coinvolti nella fase 1 del metabolismo sono ritenuti CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4.

Escrezione

La maggior parte dello stiripentolo viene eliminato attraverso i reni.

I metaboliti urinari dello stiripentolo rappresentano complessivamente la maggioranza (73%) di una dose orale acuta, mentre un ulteriore 13-24% è stato riscontrato nelle feci come sostanza non modificata.

Studio farmacocinetico sulla popolazione pediatrica

È stato effettuato uno studio farmacocinetico su una popolazione pediatrica di 35 bambini affetti da sindrome di Dravet, trattati con stiripentolo e altre due sostanze per le quali non sono noti effetti sulla farmacocinetica dello stiripentolo, il valproato e il clobazam. L'età media era di 7,3 anni (intervallo da 1 a 17,6 anni) e la dose

media giornaliera di stiripentolo di 45,4 mg/kg/die (intervallo da 27,1 a 89,3 mg/kg/die), suddivisa in due o tre somministrazioni.

I dati sono stati adattati in modo ottimale con un modello a compartimento unico, con processi di assorbimento e di eliminazione del primo ordine. La stima sulla popolazione per la costante K_a del tasso di assorbimento era di 2,08 ore⁻¹ (deviazione standard dell'effetto casuale = 122%). La clearance e il volume di distribuzione sono stati correlati al peso corporeo mediante un modello allometrico con esponenti di 0,433 e 1 rispettivamente: con l'aumentare del peso corporeo da 10 a 60 kg, l'eliminazione orale apparente è aumentata da 2,60 a 5,65 l/ora e il volume di distribuzione apparente è aumentato da 32,0 a 191,8 l. Ne consegue che l'emivita di eliminazione è aumentata da 8,5 ore (per 10 kg) a 23,5 ore (per 60 kg).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità effettuati sugli animali (ratti, scimmie, topi), non hanno evidenziato alcun modello coerente di tossicità, fatta eccezione per un ingrossamento del fegato associato a ipertrofia epatocellulare, sopraggiunta in seguito a somministrazioni in dosi elevate di stiripentolo, sia nei roditori che nei non roditori. Questo risultato è interpretato come una risposta adattiva a un elevato carico metabolico del fegato.

Lo stiripentolo non è risultato teratogeno nei test effettuati sul ratto e sul coniglio. In uno studio sul topo, diversamente da parecchi altri studi simili, una bassa incidenza dell'insorgenza di palatoschisi è stata osservata a dosi maternotossiche (800 mg/kg/die). Tali studi su topi e conigli sono stati eseguiti prima dell'introduzione dei requisiti di Buona pratica di laboratorio. Studi condotti sul ratto in relazione alla fertilità e alle prestazioni riproduttive in genere, nonché sullo sviluppo pre e post natale, non sono risultati degni di nota a eccezione di una riduzione minore nella sopravvivenza dei cuccioli alimentati da madri che evidenziavano reazioni tossiche allo stiripentolo in dosi di 800 mg/kg/die (vedere paragrafo 4.6).

Gli studi di genotossicità non hanno evidenziato mutazioni genetiche o attività clastogenica.

Gli studi di cangerogenicità hanno dato risultati negativi nel ratto. Nel topo è stato riscontrato solo un piccolo incremento dell'incidenza di adenomi e carcinomi epatici in animali trattati con dosi da 200 o 600 mg/kg/die per 78 settimane, ma non in quelli con dosi da 60 mg/kg/die. Data la non genotossicità dello stiripentolo e della ben nota, particolare suscettibilità del fegato del topo alla formazione di masse tumorali in presenza di induzione di enzimi epatici, non si ritiene che questo risultato indichi un rischio di tumorigenicità nei pazienti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Povidone
Sodio amido glicolato
Glucosio liquido essiccato a spruzzo
Eritrosina (E127)
Diossido di titanio (E171)
Aspartame (E951)
Aromatizzante al gusto di frutta mista (contiene sorbitolo)
Sodio caramelloso
Idrossietilcellulosa

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale, per tenerlo al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le bustine sono realizzate con una pellicola di un composto di carta, alluminio e polietilene.

Scatole da 30, 60 e 90 bustine.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, France.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/367/010-12

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04/01/2007

Data del rinnovo più recente: 20/09/2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali : <http://www.ema.europa.eu/>

ALLEGATO II

- A. RESPONSABILE) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE ALLA FORNITURA E ALL'UTILIZZO**
- C. CONDIZIONI E REQUISITI AGGIUNTIVI PER 'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

BIOCODEX
1 avenue Blaise Pascal,
60000 Beauvais
FRANCE

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE ALLA FORNITURA E ALL'UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. CONDIZIONI E REQUISITI AGGIUNTIVI PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).