

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diacomit® 250 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 250 mg (E)-Stiripentol (Stiripentol).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 0,16 mg Natrium pro Kapsel.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Rosa Kapseln Größe 2

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Diacomit ist indiziert als Zusatztherapie für die Anwendung in Verbindung mit Clobazam und Valproat bei refraktären generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten mit schwerer myoklonischer Epilepsie im Kindesalter (SMEI, Dravet-Syndrom), deren Anfälle mit Clobazam und Valproat nicht angemessen kontrolliert werden können.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Diacomit sollte nur unter Überwachung eines mit der Diagnose und Behandlung der Epilepsie bei Kleinkindern und Kindern erfahrenen Pädialters/Neuropädiatrs angewendet werden.

Dosierung

Die Stiripentol-Dosis wird auf der Grundlage von mg/kg Körpergewicht berechnet.

Die tägliche Dosis kann in 2 oder 3 Teildosen eingenommen werden.

Zu Beginn der Zusatzbehandlung mit Stiripentol sollte die Dosis schrittweise bis zur empfohlenen Dosis von 50 mg/kg/Tag erhöht werden, welche in Verbindung mit Clobazam und Valproat verabreicht wird.

Die Stiripentol-Dosis ist schrittweise zu erhöhen von 20 mg/kg/Tag in der 1. Woche auf 30 mg/kg/Tag in der 2. Woche. Die weitere Dosiserhöhung ist altersabhängig:

- Kinder unter 6 Jahren sollten in der dritten Woche weitere 20 mg/kg/Tag erhalten, womit die empfohlene Dosis von 50 mg/kg/Tag in drei Wochen erreicht wird.
- Kinder zwischen 6 und 12 Jahren sollten in der dritten Woche weitere 10 mg/kg/Tag erhalten, womit die empfohlene Dosis von 50 mg/kg/Tag in vier Wochen erreicht wird.
- Kinder und Jugendliche über 12 Jahren sollten wöchentlich weitere 5 mg/kg/Tag erhalten, bis die nach klinischer Einschätzung optimale Dosis erreicht ist.

Die empfohlene Dosis von 50 mg/kg/Tag basiert auf den verfügbaren Ergebnissen klinischer Studien und war die einzige Diacomit-Dosis, die in den Pivotalstudien untersucht wurde (s. Abschnitt 5.1).

Es liegen keine klinischen Studiendaten zur Unterstützung der klinischen Sicherheit von Stiripentol bei Anwendung in täglichen Dosen von mehr als 50 mg/kg/Tag vor.

Es liegen keine klinischen Studiendaten zur Unterstützung der Anwendung von Stiripentol als Monotherapie beim Dravet-Syndrom vor.

Kinder unter 3 Jahren:

Die klinische Pivotalbeurteilung von Stiripentol erfolgte bei Kindern ab 3 Jahren mit SMEI. Die klinische Entscheidung der Anwendung von Stiripentol bei Kindern mit SMEI unter 3 Jahren muss im Einzelfall unter Berücksichtigung des potentiellen klinischen Nutzens und Risikos erfolgen. In dieser jüngeren Patientengruppe sollte eine Zusatztherapie mit Stiripentol nur dann begonnen werden, wenn die Diagnose der SMEI klinisch bestätigt ist (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Stiripentol bei Kindern im Alter unter 12 Monaten vor. Bei diesen Kindern erfolgt die Anwendung von Stiripentol unter engmaschiger Kontrolle durch den Arzt.

Patienten ≥ 18 Jahre

Für Erwachsene liegen keine langfristigen, in der Anzahl ausreichenden Daten vor, welche die Aufrechterhaltung der Wirkung in dieser Bevölkerungsgruppe bestätigen. Die Behandlung sollte so lange weitergeführt werden, wie sie wirksam bleibt.

Dosisanpassungen anderer in Kombination mit Stiripentol angewendeter Antiepileptika

Trotz des Fehlens umfassender pharmakologischer Daten über potentielle Arzneimittelwechselwirkungen beruhen folgende Hinweise zu Änderungen der Dosen und Dosierungspläne der anderen, in Verbindung mit Stiripentol angewendeten Antiepileptika auf klinischen Erfahrungen.

– Clobazam

In den Pivotalstudien betrug die tägliche Dosis Clobazam zu Beginn der Anwendung von Stiripentol 0,5 mg/kg/Tag, die im Allgemeinen in zwei Teildosen pro Tag eingenommen wurde. Bei klinischen Anzeichen von unerwünschten Wirkungen oder einer Überdosierung von Clobazam (d.h. Benommenheit, Hypotonie und Reizbarkeit bei Kleinkindern) wurde diese tägliche Dosis jede Woche um 25 % reduziert. Ein ca. zweibis dreifacher Anstieg der Plasmakonzentration von Clobazam bzw. ein fünfacher Anstieg von Norclobazam wurde bei der gleichzeitigen Anwendung von Stiripentol bei Kindern mit Dravet-Syndrom beobachtet.

– Valproat

Das Potential für metabolische Wechselwirkungen zwischen Stiripentol und Valproat wird als geringfügig betrachtet, daher sollte keine Änderung der Valproat-Dosierung notwendig sein, wenn Stiripentol zusätzlich angewendet wird, es sei denn aus Gründen der klinischen Sicherheit. In den Pivotalstudien wurde bei gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Appetitverlust und Gewichtsverlust die tägliche Dosis Valproat jede Woche um ca. 30 % reduziert.

Anormale Laborbefunde

Bei einem anormalen Blutbild oder einem anormalen Leberfunktionstest muss die kli-

nische Entscheidung, ob die Anwendung fortgesetzt oder die Stiripentol-Dosis bei gleichzeitiger Dosisanpassung von Clobazam und Valproat angepasst wird, im Einzelfall unter Berücksichtigung des potentiellen klinischen Nutzens und Risikos erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkung der Darreichungsform

Das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Beuteln weist eine geringfügig höhere C_{max} als die Kapseln auf. Daher besteht zwischen den Darreichungsformen keine Bioäquivalenz. Bei einem erforderlichen Wechsel der Darreichungsform wird wegen möglicher Verträglichkeitsprobleme eine klinische Überwachung empfohlen (s. Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Die Anwendung von Stiripentol wird bei Patienten mit beeinträchtigter Leber- und/oder Nierenfunktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Die Kapsel ist unzerkaut mit einem Glas Wasser während der Mahlzeit einzunehmen. Stiripentol muss immer mit Nahrung eingenommen werden, da es sich in saurer Umgebung (z.B. in Anwesenheit von Magensäure in einem leeren Magen) schnell zer setzt.

Stiripentol darf nicht mit Milch oder Milchprodukten (Joghurt, Frischkäse, Käse usw.), kohlen säurehaltigen Getränken, Fruchtsäften oder Nahrungsmitteln und Getränken, die Koffein oder Theophyllin enthalten, eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Vorgeschichte mit Psychosen in Form deliranter Anfälle.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital

Diese Substanzen sollten nicht in Verbindung mit Stiripentol bei der Behandlung des Dravet-Syndroms angewendet werden. Die tägliche Dosis von Clobazam und/oder Valproat sollte in Abhängigkeit vom Auftreten von Nebenwirkungen während der Stiripentol-Therapie reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wachstumsrate von Kindern

Ange sichts der Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Stiripentol und Valproat (Anorexie, Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen) sollte die Wachstumsrate von Kindern mit dieser Behandlungskombination sorgfältig überwacht werden.

Blutbild

Eine Neutropenie kann mit der Anwendung von Stiripentol, Clobazam und Valproat assoziiert sein. Das Blutbild sollte vor Beginn der Behandlung mit Stiripentol untersucht werden. Sofern keine anderen klinischen Indikationen vorliegen, sollte das Blutbild alle 6 Monate untersucht werden.

Diacomit® 250 mg Hartkapseln



Leberfunktion

Vor Beginn der Behandlung mit Stiripentol sollte die Leberfunktion untersucht werden. Sofern keine anderen klinischen Indikationen vorliegen, sollte die Leberfunktion alle 6 Monate untersucht werden.

Leber- oder Niereninsuffizienz

In Ermangelung spezifischer klinischer Daten von Patienten mit beeinträchtigter Leber- oder Nierenfunktion wird die Anwendung von Stiripentol bei Patienten mit beeinträchtigter Leber- und/oder Nierenfunktion nicht empfohlen.

Mit CYP Enzymen interagierende Substanzen

Stiripentol hemmt die Enzyme CYP2C19, CYP3A4 und CYP2D6 und kann die Plasmakonzentrationen von Substanzen, die von diesen Enzymen metabolisiert werden, deutlich erhöhen und das Risiko unerwünschter Wirkungen steigern (siehe Abschnitt 4.5.). *In vitro*-Studien weisen darauf hin, dass der Phase 1-Metabolismus des Stiripentol durch die Enzyme CYP1A2, CYP2C19 und CYP3A4 sowie möglicherweise durch weitere Enzyme ausgelöst wird. Vorsicht ist geboten, wenn Stiripentol mit anderen Substanzen gleichzeitig angewendet wird, die eines oder mehrere dieser Enzyme hemmen bzw. induzieren.

In die klinischen Pivotalstudien wurden keine Kinder unter 3 Jahren aufgenommen. Infolgedessen wird empfohlen, Kinder zwischen 6 Monaten und 3 Jahren während einer Stiripentol-Therapie sorgfältig zu überwachen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mögliche Arzneimittelwechselwirkungen mit Stiripentol

Der Einfluss anderer Antiepileptika auf die Pharmakokinetik von Stiripentol ist nicht ausreichend nachgewiesen.

Die Wirkung von Makroliden und Azol-Antimykotika, die bekanntermaßen CYP3A4-Hemmer und Substrate des gleichen Enzyms sind, auf den Stiripentol-Metabolismus, ist nicht bekannt. Ebenso sind auch die Auswirkungen von Stiripentol auf deren Metabolismus nicht bekannt.

In vitro-Studien weisen darauf hin, dass der Phase 1-Metabolismus des Stiripentol durch die Enzyme CYP1A2, CYP2C19 und CYP3A4 sowie möglicherweise durch weitere Enzyme ausgelöst wird. Vorsicht ist geboten, wenn Stiripentol mit anderen Substanzen gleichzeitig angewendet wird, die eines oder mehrere dieser Enzyme hemmen bzw. induzieren.

Auswirkung von Stiripentol auf Cytochrom P450-Enzyme

Viele dieser Wechselwirkungen wurden teilweise durch *in vitro*-Studien und in klinischen Versuchen bestätigt. Der Anstieg der Steady-State-Level bei der kombinierten Anwendung von Stiripentol, Valproat und Clobazam ist bei Erwachsenen und Kindern ähnlich, auch wenn eine deutliche interindividuelle Variabilität vorliegt.

Bei therapeutischen Konzentrationen hemmt Stiripentol signifikant mehrere CYP450 Iso-

enzyme: z.B. CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4. Daher können pharmakokinetische Wechselwirkungen metabolischen Ursprungs mit anderen Arzneimitteln erwartet werden. Diese Wechselwirkungen können erhöhte systemische Konzentrationen dieser Wirkstoffe hervorrufen, die zu verstärkten pharmakologischen Wirkungen und unerwünschten Reaktionen führen können.

Aufgrund des erhöhten Risikos unerwünschter Wirkungen (siehe unten in diesem Abschnitt unter antiepileptische Arzneimittel) ist Vorsicht geboten, wenn die klinischen Umstände eine Kombination von Stiripentol mit Substanzen erfordern, die von CYP2C19 (z.B. Citalopram, Omeprazol) oder CYP3A4 metabolisiert werden (z.B. HIV Proteasehemmer, Antihistamine wie Astemizol, Chlorpheniramin, Kalziumkanalblocker, Statine, orale Kontrazeptiva, Codein). Die Überwachung der Plasmakonzentrationen und unerwünschten Wirkungen wird empfohlen. Eine Dosisanpassung kann notwendig sein.

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Substraten mit geringer therapeutischer Breite sollte aufgrund des deutlich erhöhten Risikos schwerer unerwünschter Wirkungen vermieden werden.

Daten zur hemmenden Wirkung auf CYP1A2 sind begrenzt. So können Wechselwirkungen mit Theophyllin und Koffein nicht ausgeschlossen werden, da die durch Hemmung ihres hepatischen Metabolismus möglicherweise auftretenden erhöhten Theophyllin- und Koffein-Plasmakonzentrationen potentiell zu Toxizität führen können. Die Anwendung in Verbindung mit Stiripentol wird nicht empfohlen. Diese Warnung ist nicht nur auf Arzneimittel begrenzt, sondern gilt auch für eine beträchtliche Zahl von Nahrungsmitteln und Nährstoffen für Kinder wie z.B. Colagetränke, die signifikante Mengen an Koffein oder Schokolade mit Theophyllin-Spuren enthalten.

Da Stiripentol CYP2D6 *in vitro* in Konzentrationen hemmt, die klinisch im Plasma erreicht werden, kann es mit Substanzen, die von diesem Isoenzym metabolisiert werden, zu metabolischen Wechselwirkungen mit Stiripentol kommen, z.B.: Betablocker (Propranolol, Carvedilol, Timolol), Antidepressiva (Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Imipramin, Clomipramin), Antipsychotika (Haloperidol), Analgetika (Codein, Dextromethorphan, Tramadol). Bei Substanzen, die durch CYP2D6 metabolisiert werden und die individuell titriert werden, kann eine Dosisanpassung notwendig sein.

Wechselwirkungspotential von Stiripentol mit anderen Arzneimitteln:

In Ermangelung klinischer Daten ist Vorsicht geboten bei folgenden klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Stiripentol:

Unerwünschte Kombinationen (zu vermeiden, wenn sie nicht absolut notwendig sind)

- Mutterkornalkaloide (Ergotamin, Dihydroergotamin)
Ergotismus mit möglicher Nekrose der Extremitäten (Hemmung der hepatischen Elimination des Mutterkorns).
- Cisaprid, Halofantrin, Pimozid, Chinidin, Bepridil

Erhöhtes Risiko von Herzrhythmusstörungen, insbesondere Torsades de pointes-/Wave-Burst-Arrhythmie.

- Immunsuppressiva (Tacrolimus, Cyclosporin, Sirolimus)
Erhöhte Blutkonzentrationen der Immunsuppressiva (verminderter hepatischer Metabolismus).
- Statine (Atorvastatin, Simvastatin, usw.)
Erhöhtes Risiko dosisabhängiger Nebenwirkungen wie Rhabdomyolyse (verminderter hepatischer Metabolismus cholesterinsenkender Stoffe)

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist

- Midazolam, Triazolam, Alprazolam
Erhöhte Plasmabenzodiazepin-Konzentrationen können durch einen verminderten hepatischen Metabolismus auftreten, was zu übermäßiger Sedierung führt.
- Chlorpromazin
Stiripentol erhöht die zentrale dämpfende Wirkung von Chlorpromazin.
- Auswirkungen auf andere Antiepileptika
Die Hemmung der CYP450 Isoenzyme CYP2C19 und CYP3A4 kann pharmakokinetische Wechselwirkungen (Hemmung ihres hepatischen Metabolismus) mit Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Clobazam (siehe Abschnitt 4.2), Valproat (siehe Abschnitt 4.2), Diazepam (verstärkte Muskelrelaxation), Ethosuximid und Tiagabin auslösen. Die Konsequenzen sind erhöhte Plasmakonzentrationen dieser Antikonvulsiva mit dem potentiellen Risiko einer Überdosierung. Bei Kombination mit Stiripentol wird eine klinische Überwachung der Plasmaspiegel anderer Antikonvulsiva, mit möglicher Dosisanpassung, empfohlen.
- Topiramate
In einem französischen Compassionate-Use-Programm mit Stiripentol wurde in 41 % von 230 Fällen Topiramate zu Stiripentol, Clobazam und Valproat hinzugefügt. Aufgrund der klinischen Beobachtungen in dieser Patientengruppe liegt kein Grund dafür vor, bei gleichzeitiger Anwendung mit Stiripentol eine Änderung der Topiramate-Dosis und des Dosierungsplans vorzuschlagen. Bei Topiramate geht man davon aus, dass die potentielle Konkurrenz der Hemmung von CYP2C19 nicht auftritt, da sie wahrscheinlich 5–15 mal höhere Plasmakonzentrationen erfordert als die mit der empfohlenen Standard-Topiramate-Dosis und den Dosierungsplänen erzielten.
- Levetiracetam
Levetiracetam unterliegt nicht in größerem Umfang einem hepatischen Metabolismus. Infolgedessen ist keine pharmakokinetische metabolische Arzneimittelwechselwirkung zwischen Stiripentol und Levetiracetam zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Risiko in Verbindung mit Epilepsie und Antiepileptika im Allgemeinen

Es wurde nachgewiesen, dass bei den Nachkommen von Frauen mit Epilepsie die Prävalenz von Missbildungen zwei- bis dreimal

größer ist als der Prozentsatz von ca. 3 % in der Allgemeinbevölkerung. Wenn auch andere Faktoren wie z. B. die Epilepsie selbst, dazu beitragen können, weisen die verfügbaren Erkenntnisse darauf hin, dass dieser Anstieg weitgehend auf die Behandlung zurückzuführen ist. In der behandelten Population wurde ein Anstieg der Missbildungen nach Polytherapie festgestellt. Dennoch sollte eine wirksame antiepileptische Therapie während der Schwangerschaft nicht unterbrochen werden, da sich die Verschlimmerung der Krankheit für die Mutter und den Fötus nachteilig auswirken kann.

Risiko in Verbindung mit Stiripentol

Es liegen keine Daten über exponierte Schwangerschaften vor. Tierexperimentelle Studien lassen bei nicht-maternal-toxischen Dosen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Angesichts der Indikation ist eine Anwendung von Stiripentol während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht zu erwarten. Die klinische Entscheidung zur Anwendung von Stiripentol während der Schwangerschaft muss im Einzelfall unter Berücksichtigung des potentiellen klinischen Nutzens und Risikos erfolgen. Bei der Verordnung an schwangere Frauen ist Vorsicht geboten. Die Anwendung wirksamer Verhütungsmethoden wird angeraten.

Während der Schwangerschaft

Eine wirksame antiepileptische Therapie mit Stiripentol darf während der Schwangerschaft nicht unterbrochen werden, da sich die Verschlimmerung der Krankheit für die Mutter und den Fötus nachteilig auswirken kann.

Stillzeit

In Ermangelung von Studien am Menschen bezüglich der Ausscheidung in die Muttermilch und angesichts der Tatsache, dass Stiripentol bei Ziegen ungehindert vom Plasma in die Milch übergeht, wird Stillen während der Behandlung nicht empfohlen. Falls die Stiripentol-Therapie während des Stillens fortgesetzt wird, muss der gestillte Säugling sorgfältig auf potentielle Nebenwirkungen überwacht werden.

Fertilität

In Tierstudien wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine klinischen Daten vor und mögliche Gefahren für die menschliche Gesundheit sind nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten mit SMEI nehmen normalerweise nicht aktiv am Straßenverkehr teil oder bedienen keine Maschinen aufgrund der Art der zugrundeliegenden Krankheit und der Auswirkungen der Langzeitanwendung von Antikonvulsiva.

Stiripentol kann Benommenheit und Ataxie hervorrufen, welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können. Patienten sollten daher während der Stiripentol-Therapie weder ein Fahrzeug führen noch Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Diacomit (bei mehr als 1 von 10 Patienten) sind Anorexie, Gewichtsverlust, Schlafstörungen, Benommenheit, Ataxie, Hypotonie und Dys-tonie.

Tabellarische Zusammenstellung der unerwünschten Reaktionen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind wie folgt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), unbekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Reaktionen

Viele der oben aufgeführten Nebenwirkungen sind häufig auf eine Zunahme der Plasmakonzentrationen anderer Antikonvulsiva zurückzuführen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

Systemorganklasse (MedDRA Terminologie)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Neutropenie Eine persistierende schwere Neutropenie bildet sich im Allgemeinen spontan zurück, wenn Diacomit abgesetzt wird.		Thrombozytopenie*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie, Appetitverlust, Gewichtsverlust (vor allem in Kombination mit Natriumvalproat)			
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Aggressivität, Reizbarkeit, Verhaltensstörungen, ablehnendes Verhalten, Übererregbarkeit, Schlafstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems	Benommenheit, Ataxie, Hypotonie, Dys-tonie	Hyperkinesie		
Augenerkrankungen			Diplopie (bei Anwendung in Verbindung mit Carbamazepin)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Lichtempfindlichkeit, Hautausschlag, Hautallergie, Urtikaria	
Allgemeine Erkrankungen und Erkrankungen am Applikationsort			Müdigkeit	
Untersuchungen		Erhöhte γ GT (vor allem in Verbindung mit Carbamazepin und Valproat)		auffällige Leberfunktionswerte

* Die Thrombozytopenie-Daten stammen aus klinischen Versuchen und der Erfahrung nach dem Inverkehrbringen.

Diacomit® 250 mg Hartkapseln



und können sich zurückbilden, wenn die Dosis dieser Arzneimittel reduziert wird.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Daten über klinische Überdosierungen liegen nicht vor. Die Behandlung ist unterstützend (symptomatische Maßnahmen auf Intensivstationen).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX17

Wirkmechanismus

Im Tiermodell antagonisiert Stiripentol durch Elektroschocks, Pentetrazol und Bicucullin induzierte Anfälle. Im Nagetiermodell scheint Stiripentol die Konzentration von Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) – dem wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter im Säugtierehirn – zu erhöhen. Das könnte durch Hemmung der synaptischen Aufnahme von GABA und/oder Hemmung der GABA-Transaminase erfolgen. Es wurde auch aufgezeigt, dass Stiripentol die GABA-A-Rezeptor-vermittelte Transmission im unreifen Rattenhippocampus verstärkt und die durchschnittliche Öffnungsdauer (aber nicht die Häufigkeit) der GABA-A-Rezeptor-Chloridionenkanäle durch einen Barbiturat-ähnlichen Mechanismus erhöht. Stiripentol potenziert die Wirksamkeit anderer Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Natriumvalproat, Phenytoin, Phenobarbital und vieler Benzodiazepine aufgrund pharmakokinetischer Wechselwirkungen. Die zweite Wirkung des Stiripentols beruht hauptsächlich auf der metabolischen Hemmung mehrerer Isoenzyme, insbesondere CYP450 3A4 und 2C19, die am hepatischen Metabolismus anderer antiepileptisch wirkender Arzneimittel beteiligt sind.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Pivotalbeurteilung von Diacomit erfolgte bei Kindern ab 3 Jahren mit SMEI.

An einem französischen Compassionate-Use-Programm nahmen Kinder ab 6 Monaten teil, denn die Diagnose des Dravet-Syndroms kann bei manchen Patienten in diesem Alter mit Sicherheit gestellt werden. Die klinische Entscheidung für die Anwendung von Diacomit bei Kindern unter 3 Jahren mit SMEI muss im Einzelfall unter Berücksichtigung des potentiellen klinischen Nutzens und Risikos erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

41 Kinder mit SMEI wurden in eine randomisierte, placebo-kontrollierte Zusatzstudie

aufgenommen. Nach einem Baseline-Zeitraum von 1 Monat wurden Placebo (n = 20) oder Stiripentol (n = 21) während eines doppelblinden Zeitraums von 2 Monaten zu Valproat und Clobazam hinzugefügt. Die Patienten erhielten Stiripentol dann offen. Als Responder wurden diejenigen Probanden bezeichnet, bei denen eine mehr als 50%ige Reduktion der Häufigkeit der klonischen (oder tonisch-klonischen) Anfälle während des zweiten Monats des doppelblinden Zeitraums im Vergleich zur Baseline zu verzeichnen war. 15 (71 %) Patienten waren Responder auf Stiripentol (bei neun davon fanden gar keine klonischen oder tonisch-klonischen Anfälle statt), während es nur einen Responder (5 %) auf Placebo gab (keiner war anfallsfrei; Stiripentol 95 % CI 52,1–90,7 vs. Placebo 0–14,6). Das 95 % Konfidenzintervall der Differenz betrug 42,2–85,7. Der Prozentsatz der Veränderungen gegenüber der Baseline war bei Stiripentol höher (–69 %) als bei Placebo (+7 %), $p < 0,0001$. 21 Patienten mit Stiripentol wiesen moderate Nebenwirkungen auf (Bewusstseinsverlust, Appetitverlust) im Vergleich zu acht bei Placebo, aber die Nebenwirkungen verschwanden nach Herabsetzung der Dosis der Begleitmedikation in 12 von 21 Fällen (Chiron et al, Lancet, 2000).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die folgenden pharmakokinetischen Eigenschaften des Stiripentols wurden aus Studien mit gesunden erwachsenen Freiwilligen und erwachsenen Patienten berichtet.

Resorption

Stiripentol wird schnell resorbiert, mit einer Zeitdauer von ca. 1,5 Stunden bis zum Erreichen der höchsten Plasmakonzentration. Die absolute Bioverfügbarkeit von Stiripentol ist nicht bekannt, da keine intravenöse Formulierung für Tests zur Verfügung steht. Es wird bei oraler Gabe gut resorbiert; der größte Teil einer oralen Dosis wird über den Harn ausgeschieden.

Die relative Bioäquivalenz zwischen den Kapseln und dem Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Beuteln wurde bei gesunden männlichen Probanden nach einer einmaligen oralen Verabreichung von 1.000 mg untersucht. Die beiden Darreichungsformen waren hinsichtlich der AUC bioäquivalent, nicht jedoch in Hinblick auf die C_{max} . Die C_{max} des Pulvers zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen lag im Vergleich zur Kapsel geringfügig höher (23 %) und entsprach nicht den Kriterien der Bioäquivalenz. Die T_{max} war bei beiden Darreichungsformen identisch. Bei einem Wechsel zwischen der Stiripentol-Kapsel und dem Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Beuteln wird eine klinische Überwachung empfohlen.

Verteilung

Stiripentol bindet intensiv an zirkulierende Plasmaproteine (ca. 99 %).

Elimination

Die systemische Exposition gegenüber Stiripentol steigt deutlich stärker an im Vergleich zur Dosisproportionalität. Die Plasma-Clearance nimmt bei hohen Dosen deutlich ab; sie fällt von ca. 40 l/kg/Tag bei der Dosis

von 600 mg/Tag auf etwa 8 l/kg/Tag bei einer Dosis von 2400 mg ab. Nach wiederholter Anwendung von Stiripentol ist die Clearance geringer, wahrscheinlich aufgrund der Hemmung der Cytochrom P450 Isoenzyme, die für diesen Metabolismus verantwortlich sind. Die Eliminationshalbwertszeit lag zwischen 4,5 und 13 Stunden und stieg mit zunehmender Dosis an.

Biotransformation

Stiripentol wird weitgehend metabolisiert, 13 verschiedene Metaboliten wurden im Harn gefunden. Die Hauptstoffwechselprozesse sind die Demethylierung und die Glucuronidierung, obwohl bisher noch keine genaue Identifizierung der beteiligten Enzyme erfolgt ist.

In vitro-Studien belegen, dass CYP1A2, CYP2C19 und CYP3A4 als die Haupt-Leber-Cytochrom P450 Isoenzyme gelten, die am Phase 1-Metabolismus beteiligt sind.

Exkretion

Der größte Teil des Stiripentols wird über die Nieren ausgeschieden. Die Harnmetaboliten des Stiripentols betragen insgesamt die Mehrheit (73 %) einer oralen akuten Dosis, während weitere 13 bis 24 % als unveränderte Substanz in den Fäzes wiedergefunden wurden.

Pharmakokinetische Studie an pädiatrischer Population

Es wurde eine pharmakokinetische Populationsstudie an 35 Kindern mit Dravet-Syndrom durchgeführt, die mit Stiripentol und zwei weiteren Substanzen, Valproat und Clobazam, behandelt wurden, welche soweit bekannt die pharmakokinetischen Eigenschaften von Stiripentol nicht beeinflussen. Das Durchschnittsalter betrug 7,3 Jahre (Altersbereich: 1 bis 17,6 Jahre) und die durchschnittliche Tagesdosis Stiripentol betrug 45,4 mg/kg/Tag (Dosisbereich: 27,1 bis 89,3 mg/kg/Tag), verteilt über zwei bis drei Einzeldosen.

Die Daten stimmten am besten mit einem Einkompartimentmodell mit Absorptions- und Eliminationsprozessen erster Ordnung überein. Die für die Population geschätzte Absorptionsratenkonstante K_a betrug $2,08 \text{ Std.}^{-1}$ (Standardabweichung des Zufallseffekts = 122 %). Die Clearance und das Verteilungsvolumen waren abhängig vom Körpergewicht gemäß einem allometrischen Modell mit den Exponenten 0,433 bzw. 1: je mehr das Körpergewicht von 10 kg auf 60 kg ansteigt, desto mehr steigt die sichtbare orale Clearance von 2,60 auf 5,65 l/Std. und das sichtbare Verteilungsvolumen von 32,0 auf 191,8 l. Die Folge davon war das Ansteigen der Halbwertszeit von 8,5 Std. (bei 10 kg) auf 23,5 Std. (bei 60 kg).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien mit Tieren (Ratte, Affe, Maus) ergaben kein einheitliches Toxizitätsmuster außer einer Lebervergrößerung in Verbindung mit Leberzellhypertrophie, die auftrat, wenn hohe Stiripentol-Dosen an Nagetiere und Nicht-Nagetiere verabreicht wurden. Dieser Befund wird als adaptive Antwort auf eine hohe Stoffwechselbelastung der Leber betrachtet.

Stiripentol war in Untersuchungen mit Ratten und Kaninchen nicht teratogen; in einer Studie mit Mäusen, aber nicht in mehreren ähnlichen anderen Studien wurde bei einer maternotoxischen Dosis (800 mg/kg/Tag) eine geringe Inzidenz für Gaumenspaltbildung beobachtet. Diese Studien an Mäusen und Kaninchen wurden vor der Einführung der GLP-Anforderungen durchgeführt. Untersuchungen der Fruchtbarkeit und der allgemeinen Reproduktionsleistung sowie der prä- und postnatalen Entwicklung bei der Ratte verliefen ereignislos außer einer geringen Reduktion der Überlebensrate der Jungtiere, die von Muttertieren mit toxischem Ansprechen auf eine Stiripentol-Dosis von 800 mg/kg/Tag gesäugt wurden (siehe Abschnitt 4.6). Bei Genotoxizitätsuntersuchungen wurde keine mutagene oder clastogene Aktivität nachgewiesen.

Die Ergebnisse der Karzinogenitätsstudien bei der Ratte waren negativ. Bei der Maus war nur eine geringe Zunahme der Inzidenz von Leberadenomen und -karzinomen bei solchen Tieren zu beobachten, die 78 Wochen lang mit 200 oder 600 mg/kg/Tag behandelt wurden, aber nicht bei denjenigen, die 60 mg/kg/Tag erhielten. Angesichts der fehlenden Genotoxizität von Stiripentol und der wohlbekannten, besonderen Empfindlichkeit der Mausleber für Tumorbildungen in Anwesenheit von Leberenzyminduktion wird bei diesem Ergebnis nicht davon ausgegangen, dass es auf ein Risiko für Tumorbildung bei Patienten hinweist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
Povidon K29/32
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
(Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Kapselhülle
Gelatine
Titandioxid (E171)
Erythrosin (E127)
Indigocarmin (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polypropylenflasche mit entnahmesicherer Versiegelung und Polyethylen-Schraubverschluss.
Flaschen mit 30, 60 und 90 Kapseln in Pappkartons.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Biocodex
7 Avenue Gallieni
94250 Gentilly
Frankreich

Örtlicher Vertreter
Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Tel: + 49 (0)40 59101 525
e-mail: epi.info@desitin.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/06/367/001 – 003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
04.01.2007

Datum der letzten Verlängerung:
08.01.2014

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2014

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt