

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Diacomit (Lyfjaver) 250 mg hörð hylki.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 250 mg af stiripentoli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Hart hylki

Stærð 2, bleikt hylki, áprentað með „Diacomit 250 mg“.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Diacomit er ætlað til notkunar ásamt clobazami og valproati sem viðbótarmeðferð gegn erfiðum og víðtækum þankippaflogum (tonic-clonic seizures) hjá sjúklingum með alvarleg vöðvakippaflog í bernsku (SMEI, heilkenni Dravets) þegar meðferð með clobazami og valproati nægir ekki til að halda flogunum niðri.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Diacomit skal eingöngu gefið undir eftirliti barnalæknis eða taugasérfræðings barna sem hefur reynslu af greiningu og meðferð flogaveiki hjá ungbörnum og börnum.

##### Skammtar

##### *Börn*

Skammtur af stiripentoli er reiknaður út frá mg/kg líkamsþyngdar.

Dagskammtinn má gefa í 2 eða 3 aðskildum skömmtum.

Hefja skal viðbótarmeðferð með stiripentóli með stighækkun skammts upp í ráðlagðan skammt 50 mg/kg/dag gefinn samhliða klóbazami og valpróati.

Stiripentól skammta skal stighækka og byrjað með 20 mg/kg/dag í 1 viku, síðan 30 mg/kg/dag í 1 viku. Frekari hækkun skammta er háð aldri:

- börn yngri en 6 ára ættu að fá 20 mg/kg/dag til viðbótar í þriðju viku og ná þannig ráðlögðum dagskammti með 50 mg/kg/dag á þremur vikum,
- börn á aldrinum 6 til 12 ára ættu að fá vikulega 10 mg/kg/dag til viðbótar og ná þannig ráðlögðum dagskammti með 50 mg/kg/dag á fjórum vikum,
- börn og unglingar 12 ára og eldri ættu að fá vikulega 5 mg/kg/dag til viðbótar þar til ákjósanlegum skammti er náð samkvæmt klínísku mati.

Ráðlagður skammtur 50 mg/kg/dag byggir á tiltækum niðurstöðum úr klínískum rannsóknum og er eina Diacomit skammtastærðin sem metin var í lykilrannsóknunum (sjá kafla 5.1).

Ávallt skal taka stiripentol með mat þar sem það brotnar hratt niður í súru umhverfi (t.d. við útsetningu fyrir magasýrum á fastandi maga).

Stiripentol skal ekki taka með mjólk eða mjólkurvörum (jógúrt, rjómaosti o.s.frv.), gosdrykkjum ávaxtasafa eða mat og drykk sem inniheldur koffín eða teófillín.

#### *Börn yngri en 3ja ára:*

Klínískt lykilmát á áhrifum stiripentols var gert hjá börnum með SMEI sem voru 3ja ára eða eldri. Klínísk ákvörðun um notkun stiripentols hjá börnum með SMEI sem eru yngri en 3ja ára verður að taka fyrir hvern sjúkling fyrir sig og hafa til hliðsjónar hugsanlegan ávinning og áhættu. Í þessum yngri sjúklingahópi er aðeins unnt að hefja viðbótarmeðferð með stiripentoli þegar SMEI greining hefur verið klínískt staðfest (sjá kafla 5.1). Takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun stiripentols hjá börnum sem eru yngri en 12 mánaða. Hjá þessum sjúklingum er stiripentol notað undir nánu eftirliti læknis.

#### *Sjúklingar á aldrinum $\geq 18$ ára*

Gögnum yfir lengri tíma hefur ekki verið safnað hjá nægilega mörgum fullorðnum til að staðfesta að verkun viðhaldist hjá þessum hópi. Halda skal meðferð áfram svo lengi sem verkun kemur fram.

#### *Skömmtun annarra flogaveikilyfja sem eru notuð ásamt stiripentoli*

Þrátt fyrir að ekki liggi fyrir nein líflyfjafræðileg heildargögn um hugsanlegar milliverkanir lyfja byggjast eftirfarandi ráðleggingar um stillingu skammtastærðar og skömmtnaráætlanir annarra flogaveikilyfja, sem eru gefin með stiripentoli, á klínískri reynslu.

#### *- Clobazam*

Í lykilrannsóknunum, þar sem stiripentol var fyrst notað, var dagskammtur clobazams 0,5 mg/kg/dag og gefinn í tveimur skömmtum. Ef klínísk teikn komu fram um aukaverkanir eða ofskömmtun clobazams (þ.e. syfja, slekja (hypotonia) og viðkvæmni hjá ungum börnum) var dagskammturinn minnkaður um 25% vikulega.

Greint hefur verið frá um það bil tvö- til þrefaldri aukningu á styrk clobazams og fimmfaldri aukningu á styrk norclobazams í blóðvökva barna með heilkenni Dravets þegar lyfið er gefið með stiripentoli.

#### *-Valproat*

Líkurnar á milliverkunum, milli stiripentols og valproats eru taldar litlar og því ætti ekki að þurfa að breyta skömmtun valproats þótt stiripentol sé gefið líka nema ástæður er varða klínískt öryggi kalli á breytingu. Ef fram komu í lykilrannsóknunum aukaverkanir, sem tengdust meltingarfærum, svo sem lysterleysi eða þyngdartap, var dagskammtur valproats minnkaður um u.þ.b. 30% vikulega.

#### *Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður*

Ef niðurstöður úr blóðkornatalningu eða prófanir á lifrarstarfsemi eru óeðlilegar skal klínísk ákvörðun um áframhaldandi notkun eða breytingu á skömmtun stiripentols tekin í tengslum við breytingu á skömmtun clobazams og valproats og fyrir hvern sjúkling um sig þar sem tillit er tekið til hugsanlegs, klínískis ávinnings og hugsanlegrar áhættu (sjá kafla 4.4).

#### *Áhrif lyfjasamsetningar*

Lyfjaformið í skammtapokunum leiðir til örlítið hærri hámarksstyrks (Cmax) en hylkin og því eru lyfjaformin ekki jafngild. Ef þörf er á að skipta um lyfjaform er mælt með því að það sé gert undir klínísku eftirliti, ef upp kæmu vandamál varðandi þol (sjá kafla 5.2).

#### *Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi*

EKKI er mælt með notkun stiripentols fyrir sjúklinga með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

#### Lyfjagjöf

Til inntöku

Gleypa skal hylkið í heilu lagi með glasi af vatni.

Til að tryggja að sjúklingur taki allt duftið skal ekki opna hylkið. Sjá kafla 4.5 um milliverkanir milli stiripentols og matar.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi gegn virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Saga um geðrof sem lýsir sér með sturlun í köstum.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Carbamazepin, fenytoin og fenobarbital

Þessi lyf má ekki nota með stiripentoli í meðferð gegn heilkenni Dravets. Dagskammt clobazams og/eða valproats ætti að minnka eftir því sem aukaverkanir koma fram í meðferð með stiripentoli (sjá kafla 4.2).

#### Vöxtur barna

Í ljósi þess hve tíðar aukaverkanir frá meltingarfærum eru í meðferð með stiripentoli og valproati (lystarleysi, skert matarlyst, ógleði, uppköst) skal fylgjast stöðugt og vandlega með vaxtarhraða barna sem eru í meðferð og fá þessa samsetningu lyfja.

#### Blóðkornatalning

Daufkyrningafæð getur tengst meðferð með stiripentoli, clobazami og valproati. Meta skal þörf á blóðkornatalningu áður en meðferð með stiripentoli hefst. Blóðkornatalning skal gerð á 6 mánaða fresti nema aðrar klínískar ástæður kalli á annað.

#### Lifrarstarfsemi

Hún skal metin áður en meðferð með stiripentoli hefst. Lifrarstarfsemi skal könnuð á 6 mánaða fresti nema aðrar klínískar ástæður kalli á annað.

#### Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi

Ef ekki liggja fyrir sértæk, klínísk gögn um sjúklinga með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi er ekki mælt með því að stiripentol sé notað fyrir sjúklinga með skerta líkamsstarfsemi af þessu tagi (sjá kafla 4.2).

#### Efni sem hafa áhrif á CYP ensím

Stiripentol er hemill ensímanna CYP2C19, CYP3A4 og CYP2D6 og getur leitt til verulegrar aukningar í sermisstyrk lyfja sem þessi ensím umbrjóta og aukið hættuna á aukaverkunum (sjá kafla 4.5). Rannsóknir in vitro hafa bent til þess að CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og hugsanlega önnur ensím hvati 1. fasa umbrot stiripentols. Mælt er með því að varúðar sé gætt þegar stiripentol er gefið samtímis öðrum lyfjum sem hamla eða örva eitt eða fleiri þessara ensíma.

#### Börn

Klínísku lykilrannsóknirnar tóku ekki til barna sem voru yngri en 3ja ára. Af því leiðir að mælt er með því að fylgst sé stöðugt með börnum sem eru á aldrinum frá 6 mánaða og til 3ja ára meðan þau eru á stiripentol-meðferð.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

### Hugsanlegar milliverkanir sem hafa áhrif á stiripentol

Áhrif annarra flogaveikilyfja á lyfjahvarfafraeði stiripentols eru ekki vel þekkt. Áhrif makrólíða og azól-sveppalyfja, sem vitað er að eru hemlar CYP3A4 og hvarfefna sama ensíms, á efnaskipti stiripentols eru ekki þekkt. Áhrif stiripentols á efnaskipti þeirra eru heldur ekki þekkt.

Rannsóknir *in vitro* hafa bent til þess að CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og hugsanlega önnur ensím hvati 1. fasa umbrot stiripentols. Mælt er með því að varúðar sé gætt þegar stiripentol er gefið samtímis öðrum lyfjum sem hamla eða örva eitt eða fleiri þessara ensíma.

### Áhrif stiripentols á cytókróm P450-ensím

Margar þessara milliverkana hafa að hluta verið staðfestar með rannsóknum *in vitro* og í klínískum rannsóknum. Aukning á blóðþéttni við jafnvægi þegar stiripentol, valproat og clobazam eru notuð samhliða er áþekk bæði hjá fullorðnum og börnum, en verulegur breytileiki er eftir einstaklingum.

Við lækningalega blóðþéttni hamlar stiripentol að verulegu leyti verkun nokkurra CYP450 samsætuensíma: t.d. CYP2C19 og CYP3A4. Af þeim sökum má búast við lyfjahvarfafraeðilegum milliverkunum sem tengjast umbrotum annarra lyfja. Þessar milliverkanir geta leitt til aukins styrks þessara virku efna um allan líkamann sem geta valdið auknum líflyfjafræðilegum áhrifum og auknum aukaverkunum.

Varúðar skal gætt ef klínískar aðstæður krefjast þess að stiripentol sé gefið með lyfjum sem umbrotna með CYP2C19 (t.d. citalopram, omeprazol) eða CYP3A4 (t.d. HIV-próteasahömlum, andhistamínum, s.s. astemizoli og chlorpheniramin, kalsíumgangalokum, statínum, getnaðarvarnatöflum, kodeini) vegna aukinnar hættu á aukaverkunum (sjá enn fremur í þessum kafla um flogaveikilyf). Mælt er með því að fylgst sé með plasmáþéttni og aukaverkunum. Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtun.

Forðast skal samhliða lyfjameðferð með hvarfefnum CYP3A4 sem hafa þröngan lækningalegan stuðul sökum verulegrar aukinnar hættu á alvarlegum aukaverkunum.

Gögn um hugsanlega hömlun CYP1A2 eru takmarkaðar og því er ekki unnt að útiloka milliverkanir við teófillín og koffín vegna aukins styrks teófillíns og koffíns í blóði sem getur komið fram við hemlun umbrots þeirra í lifur, sem getur hugsanlega leitt til eituráhrifa. Notkun samhliða stiripentoli er ekki talin ráðleg. Þessi viðvörðun takmarkast ekki við lyf heldur tengist hún líka allmiklum fjölda matvæla (til dæmis: kóki, súkkulaði, kaffi, te og orkudrykkjum) og næringarríkra vara, sem ætluð eru börnum: sjúklingar ættu ekki að drekka kóladyrki, sem innihalda umtalsvert magn koffíns og súkkulaði sem inniheldur örlítið magn af teófillíni (sjá kafla 4.2).

Þar eð stiripentol reyndist hamla virkni CYP2D6 við rannsóknir *in vitro* í styrk sem næst klínískt í blóðvökva er hugsanlegt að lyf, sem þetta samsætuensím brýtur niður, t.d. beta-blokkar (propranolol, carvedilol, timolol), geðdeyfðarlyf (fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, clomipramin), geðrofslyf (haloperidol), verkjastillandi lyf (kodein, dextromethorphan, tramadol), verði fyrir milliverkunum í efnaskiptum sem tengjast stiripentoli. Nauðsynlegt getur reynst að breyta skömmtun lyfja sem CYP2D6 umbrýtur og sem eru skammtatítruð hvert fyrir sig.

### Hugsanlegar milliverkanir stiripentols við önnur lyf

Þar eð klínísk gögn liggja ekki fyrir skal varúðar gætt að því er varðar eftirfarandi milliverkanir við stiripentol sem hafa klíníska þýðingu:

#### Óæskilegar samsetningar (sem skal forðast nema þær séu algerlega nauðsynlegar)

Korndrjólalóíðar (ergotamin, dihydroergotamin)

Korndrjólalæitrun sem getur leitt til dreps í útlimum (hömlun á eyðingu korndrjólalæiturs (rye ergot) í lifur.

- Cisaprið, halofantrín, pimozið, quinidín, bepridil  
Aukin hættá á hjartsláttartruflunum og einkum af þeirri gerð sem kallast „torsades de pointes“.

Ónæmisbælandi efni (tacrolimus, ciclosporín, sirolimus)  
Aukinn styrkur ónæmisbælandi efna í blóði (skert efnaskipti lifrar).

- Statín (atorvastatín, simvastatín o.fl.)  
Aukin hættá á skammtaháðum aukaverkunum, s.s. rákvöðvalýsa (skert efnaskipti í lifur í tengslum við lyf sem lækka kólesteról)

#### Samsetningar sem krefjast varúðar

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*  
Aukinn styrkur benzodiazepína í blóðvökva getur hlotist af skertum efnaskiptum lifrar sem leiðir til aukinna róandi áhrifa.

- *Chlorpromazin*  
Stiripentol eykur virknibælandi áhrif chlorpromazíns.

- *Áhrif á önnur flogaveikilyf*  
Hömlun samsætuensíma CYP450, CYP2C19 og CYP3A4, getur vakið lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir (hömlun á efnaskiptum þeirra í lifur) við fenobarbítal, primidón, fenytoín, carbamazepín, clobazam (sjá kafla 4.2), valproat (sjá kafla 4.2), diazepam (aukin vöðvaslökun), ethosuxímíð og tiagabín.

Afleiðingarnar eru aukinn styrkur þessara flogaveikilyfja í blóðvökva með hugsanlegri hættu á ofskömmtun. Mælt er með klínískri vöktun á styrk annarra flogaveikilyfja sem eru notuð ásamt stiripentoli og ef til vill breytingu á skömmtun.

- Topíramat  
Í franskri rannsókn þar sem sjúklingar fengu aðgang að stiripentol meðferð (compassionate use program) var topíramati bætt við stiripentol, clobazam og valproat í 41% af 230 tilvikum. Klínískar athuganir á þessum hópi sjúklinga leiddu ekki í ljós neinar vísbendingar þess eðlis að þörf væri á að breyta skömmtun topíramats eða skömmtunaráætlun þegar það er gefið með stiripentoli. Að því er varðar topíramat er talið að hugsanleg samkeppnishömlun á CYP2C19 ætti ekki að koma fram þar eð hún krefst að líkindum 5–15-faldrar aukningar sermisþéttni umfram þann styrk sem stöðluð, ráðlögð skömmtun og skömmtunaráætlun fyrir topíramat kallar fram.

- Levetiracetam  
Levetiracetam gengur aðeins að litlu leyti inn í efnaskipti lifrar. Af þeim sökum er þess ekki að vænta að lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir komi fram milli stiripentols og levetiracetams.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

### Meðganga

#### *Hætta sem tengist flogaveiki og flogaveikilyfjum almennt*

Sýnt hefur verið fram á að algengi vanskapana er tvisvar til þrisvar sinnum meira hjá konum með flogaveiki en konum almennt þar sem algengið er um 3%. Þótt aðrir þættir, t.d. flogaveiki, geti átt hlut að máli, benda fyrirbyggjandi vísbendingar til þess að þessi aukning stafi að miklu leyti af meðferðinni. Í hópnum, sem fær meðferð, hefur aukin tíðni vanskapana verið tengd fjöllyfjameðferð. Ekki skal þó gera hlé á árangursríkri flogaveikimeðferð á meðgöngu þar eð íþynging sjúkdómsins getur orðið til skaða bæði fyrir móður og fóstur.

#### *Áhætta sem tengist stiripentoli*

Ekki liggja fyrir nein gögn um áhrif á meðgöngu. Tilraunir á dýrum benda hvorki til beinna né óbeinna, skaðlegra áhrifa að því er varðar meðgöngu, fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu við þéttni sem veldur ekki eiturrhifum hjá móður (sjá kafla 5.3). Með hliðsjón af ábendingunni er þess

ekki að vænta að stiripentol sé gefið á meðgöngu eða konum á barneignaraldri. Ákvörðun um klínískan notkun stiripentols hjá konum á meðgöngu verður að taka fyrir hvern sjúkling um sig og hafa hliðsjón af hugsanlegum, klínískum ávinningi og áhættu. Varúð skal viðhöfð þegar ávísað er á þungaðar konur og mælt er með notkun öruggra getnaðarvarna.

### Brjóstagjöf

Ekki liggja fyrir rannsóknir á mönnum um útskilnað í brjóstamjólk og í ljósi þess að stiripentol berst auðveldlega úr blóðvökva í mjólk hjá geitum er ráðið frá brjóstagjöf meðan á meðferð stendur. Í tilvikum, þar sem meðferð með stiripentoli er haldið áfram meðan barn er á brjósti, skal fylgjast gaumgæfilega með því með tilliti til hugsanlegra aukaverkana.

### Frjósemi

Engin áhrif á frjósemi komu fram í dýrarannsóknum (sjá kafla 5.3). Ekki liggja fyrir neinar klínískar upplýsingar um áhættu fyrir menn.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Stiripentol hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla vegna þess að það getur valdið sundli og hreyfiglöpum. Ráðleggja skal sjúklingum að aka hvorki né nota vélar fyrir en þeir hafa öðlast næga reynslu til að meta hvort það hafi neikvæð áhrif á getu þeirra (sjá kafla 4.8).

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt um öryggi

Algengustu aukaverkanir með stiripentoli eru lystarstol, þyngdartap, svefnleysi, svefnhöfði, hreyfiglöp, slekja og vöðvaspennutrúflun.

### Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir eru oftast tilgreindar: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), örsjaldan koma fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki unnt að meta út frá fyrirliggjandi gögnum). Í hverjum tíðniflokki eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkur líffæra eða líffærakerfa (flokkun MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
<b>Blóð og eitlar</b>		Daufkyrningafæð		Blóðflagnafæð*
<b>Efnaskipti og næring</b>	Lystarleysi, skert matarlyst, þyngdartap			
<b>Geðræn vandamál</b>	Svefnleysi	Árásargirni, pirringur, hegðunartruflanir, ögrandi hegðun, æsingur, svefntruflanir		
<b>Taugakerfi</b>	Syfja, hreyfiglöp, slekja, trúfluð vöðvaspenna	Ofhreyfni (Hyperkinesias)		

Flokkur líffæra eða líffærakerfa (flokkun MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
<b>Augu</b>			Tvísýni	
<b>Meltingarfæri</b>		Ógleði, uppköst		
<b>Húð og undirhúð</b>			Ljósnaemi, útbrot, ofnæmi í húð, ofsakláði	
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>			Þreyta	
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>		Aukinn styrkur $\gamma$ -GT		Óeðlileg lifrarstarfsemi

\* Upplýsingar um blóðflagnafæð eru fengnar bæði úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu.

#### Lýsing á tilteknum aukaverkunum

Margar ofangreindra aukaverkana stafa oft af auknum styrk annarra flogaveikilyfja í sermi (sjá kafla 4.4 og 4.5) og þær geta horfið þegar skammtur þessara lyfja er minnkaður.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá.

### 4.9 Ofskömmtnun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun. Meðferðin er stuðningsmeðferð (ráðstafanir á gjörgæsludeild sem ráðast af einkennum).

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, önnur flogaveikilyf, ATC flokkur: N03AX17.

#### Verkunarháttur

Í dýratilraunum verkar stiripentol gegn flogum sem vakin eru með raflosti, pentetrazoli og bicucullini. Í tilraunum á nagdýrum virðist stiripentol auka styrk í heila á gamma-ámínósmjörksýru (GABA) – helsta hamlandi taugaboðefninu í heila spendýra. Þetta gæti stafað af hömlun á upptöku GABA í tilteknum taugamótum (synaptosomal) í heila og/eða hömlun á GABA-transamínasa. Sýnt hefur verið fram á að stiripentol eykur enn fremur viðtakatengdan (receptor-mediated) flutning á drekasvæði í ófullþroska rottum og lengir meðaltímann (en ekki tíðnina) sem klórrásir GABA-viðtakanna eru opnir á svipaðan hátt og á sér stað í barbiturat-gangvirki. Stiripentol eykur virkni annarra krampaleysandi lyfja, s.s. carbamazepins, natríum-valproats, fenytoins, fenobarbitals og margra benzodiazepina, vegna lyfjahvarfafræðilegra milliverkana. Þessi síðarnefndu áhrif stiripentol byggjast einkum á

efnaskiptahömlun nokkurra samsætuensíma, fyrst og fremst CYP450 3A4 og 2C19 sem eiga þátt í umbrotum annarra flogaveikilyfja í lifur.

### Verkun og öryggi

Klínískt grundvallarmat á áhrifum stiripentols var gert hjá börnum með SMEI sem voru 3ja ára eða eldri.

Frönsk rannsókn þar sem börnum frá 6 mánaða aldri var veittur aðgangur að lyfjum (compassionate use program) þar eð greining á heilkenni Dravets getur farið fram með öryggi á þessum aldri hjá sumum sjúklingum. Ákvörðun um notkun Diacomit hjá börnum með SMEI sem eru yngri en 3ja ára verður að taka fyrir hvert barn um sig og hafa hliðsjón af hugsanlegum, klínískum ávinningi og áhættu. Í þessum yngri sjúklingahópi er aðeins unnt að hefja viðbótarmeðferð með Diacomit þegar SMEI hefur verið staðfest á klínískan hátt.

41 barn með SMEI tóku þátt í lyfleysustýrðri, viðbótartengdri (add-on) slembirannsókn. Eftir eins mánaðar viðmiðunartímabil var lyfleysu (n=20) eða stiripentoli (n=21) bætt við valproat og clobazam í 2ja mánaða tvíblindri tilraun. Sjúklingar fengu síðan stiripentol í opinni rannsókn. Þeir sem sýndu svörun voru skilgreindir þannig að þeir sýndu meira en 50% skerðingu á tíðni vöðvakippafloga (eða þankippafloga) á öðrum mánuði tvíblinda tímabilsins miðað við viðmiðunargildin. Á stiripentoli sýndu 15 sjúklingar (71%) svörun (þ.m.t. nú sem voru lausir við þankippaflog) en aðeins einn (5%) sem var á lyfleysu (enginn var laus við flog; stiripentol 95% vikmörk 52,1–90,7 á móti lyfleysu 0–14,6). 95% vikmörkin fyrir mismuninn voru 42,2–85,7. Hundradshluti breytingar frá viðmiðunargildi var stærri fyrir stiripentol (+69%) en fyrir lyfleysu (+7%),  $p < 0.0001$ . Alls reyndist 21 sjúklingur hafa fengið vægar aukaverkanir (syfja, missir matarlystar) miðað við átta af þeim sem fengu lyfleysu, en aukaverkanir hurfu þegar skammtur meðlyfjanna (comedication) var minnkaður í 12 af 21 tilviki (Chiron et al, Lancet, 2000).

Ekki liggja fyrir upplýsingar úr klínískum rannsóknum sem styðja við klínískt öryggi stiripentols sem gefið er í daglegum skömmtum sem eru stærri en 50 mg/kg/dag.

Ekki liggja fyrir upplýsingar úr klínískum rannsóknum sem styðja við notkun stiripentols í einlyfjameðferð við heilkenni Dravets.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Upplýsingar um eftirfarandi, lyfjahvarfarafræðilega eiginleika stiripentols hafa komið fram í rannsóknum á heilbrigðum, fullorðnum sjálfboðaliðum og fullorðnum sjúklingum.

### Frásog

Stiripentol frásogast hratt og hámarksþéttni í sermi kemur fram eftir u.þ.b. 1,5 klst. Raunaðgengi stiripentols er ekki þekkt þar eð samsetning til inngjafar í bláæð er ekki fánleg til prófunar. Það frásogast vel við inntöku þar eð meginhluti inntekins skammts skilst út með þvagi.

Hlutfallslegt aðgengi lyfsins í hylkjum og stofni fyrir mixtúru, dreifu, í skammtapokum hefur verið rannsakað hjá heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum eftir staka 1.000 mg lyfjagjöf til inntöku. Þessi tvö lyfjaform eru jafngild með tilliti til flatarmáls undir ferli (AUC) en ekki með tilliti til hámarksstyrks (Cmax). Hámarksstyrkur skammtapokans var aðeins meiri (23%) en hylkisins og uppfyllti ekki kröfur um jafngildi. Hámarkstími (Tmax) var svipaður hjá báðum lyfjaformunum. Mælt er með klínísku eftirliti ef skipt er á milli stiripentol hylkis og stofns fyrir mixtúru, dreifu, í skammtapokum.

### Dreifing

Stiripentol binst í miklum mæli við prótein í sermi (um 99%).



## Brotthvarf

Magn stiripentols í líkamanum eykst hlutfallslega meira en sem nemur skammtastærð. Úthreinsun úr sermi minnkar umtalsvert við stóra skammta; hún fellur úr u.þ.b. 40 l/kg/dag við skammtastærðina 600 mg/dag í u.þ.b. 8 l/kg/dag við skammtinn 2400 mg. Úthreinsun minnkar eftir endurtekna gjöf stiripentols, líklega vegna hömlunar á samsætuensímum cýtókróm P450 sem koma að umbrotum þess. Helmingunartími útskilnaðar var á bilinu 4,5 klst. og upp í 13 klst., og jókst með stærð skammta.

## Umbrot

Stiripentol umbrotnar að miklu leyti og 13 mismunandi umbrotsefni hafa greinst í þvagi. Helstu umbrotsferlin eru afmetýlering og glúkúroníðun (glucuronidation), þótt nákvæm greining þeirra ensíma sem koma að ferlinu hafi ekki farið fram.

Samkvæmt niðurstöðum rannsókna in vitro eru CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 talin vera helstu cýtókróm P450 ísóensímín í lifur sem hvata 1. fasa umbrot.

## Útskilnaður

Meginhluti stiripentols skilst út í nýrum.

Umbrotsefni stiripentols í þvagi svöruðu til meginhluta (73%) inntekins skammts en til viðbótar endurheimtust 13–24% sem óbreytt lyf í saur.

## Lyfjahvarfarannsókn hjá börnum

Gerð var rannsókn á lyfjahvörfum hjá 35 börnum með Dravet heilkenni sem fengu meðferð með stiripentóli og tveimur lyfjum sem ekki er vitað að hafi áhrif á lyfjahvörf stiripentóls, valproats og clobazams. Miðgildi aldurs var 7,3 ára (aldursbil: 1 til 17,6 ára) og miðgildi dagskammts af stiripentóli var 45,4 mg/kg/dag (á bilinu 27,1 til 89,3 mg/kg/dag) gefinn í tveimur eða þremur skömmtum.

Gögnunum var best lýst með einshólfslíkani og veldisfalli fyrir frásog og brotthvarf. Áætlaður hraðastuðull frásogs, Ka fyrir þetta þýði var 2,08 klst.-1 . (staðalfrávik slembilíkans = 122%). Úthreinsun og dreifingarrúmmál tengdust líkamsþyngd með vaxtarlíkani (allometric model) með veldisvísunum 0,433 og 1, hvort um sig: þegar líkamsþyngd jókst úr 10 í 60 kg, jókst úthreinsun eftir inntöku úr 2,60 í 5,65 l/klst. og dreifingarrúmmál stækkaði úr 32,0 í 191,8 l. Þar af leiðandi lengdist helmingunartími brotthvarfs úr 8,5 klst. (fyrir 10 kg) í 23,5 klst. (fyrir 60 kg).

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Rannsóknir á eiturhrifum í dýrum (rottum, öpum eða músum) hafa ekki leitt í ljós neitt einkennandi eiturhrifamynstur ef frá er skilin lifrarstækkun sem tengist stækkun lifrarfrumna og kom fram þegar stórir skammtar stiripentols voru gefnir í tilraunum bæði með nagdýrum og öðrum dýrum. Þessar niðurstöður benda til aðlögunarsvörunar við miklu efnaskiptaálagi á lifrina.

Stiripentol reyndist ekki kalla fram vansköpun þegar það var prófað á músum og kanínum. Í einni rannsókn, en ekki í nokkrum öðrum áþekktum rannsóknum, á músum kom fram lítil tíðni tilvika með klofnum góm við skammt sem kallaði fram eiturhrif hjá mæðrum (800 mg/kg/dag). Þessar rannsóknir á músum og kanínum voru gerðar áður en kröfur um góða starfshætti á rannsóknarstofum voru innleiddar. Rannsóknir á rottum að því er varðar frjósemi og almenna hæfni til tíngunar og á þroskun fyrir og eftir fæðingu voru eins og við mátti búast ef undan er skilin örlítið minni lifun unga á spena sem sýndu eitursvörun við stiripentol við skammtastærðina 800 mg/kg/dag (sjá kafla 4.6).

Rannsóknir á erfðaeiturhrifum hafa ekki leitt í ljós neina verkun sem veldur stökkbreytingum eða litningabrenslun.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum á rottur leiddu ekki í ljós nein slík áhrif. Í músum kom fram aðeins örlítill aukning á tíðni kirtilæxla og þekjuvefskrabbameina í lifur dýra sem fengu 200 eða 600 mg/kg/dag í 78 vikur, en ekki í lifur þeirra sem fengu 60 mg/kg/dag. Þar eð stiripentol reynist ekki búa yfir erfðaeiturhrifum og vegna þess að vel er þekkt að krabbamein myndast mjög auðveldlega í lifur músa við örvun lifrarsímna (hepatic enzyme induction) er ekki lítið svo á að þessar niðurstöður bendi til hættu á æxlismyndun hjá sjúklingum.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

*Kjarni hylkis*

Povidon  
Natríumsterkjuglýkólat  
Magnesíumsterat (E470b)

*Hylkisskel*

Gelatín  
Títandíoxíð (E171)  
Erythrosin (E127)  
Indigotin (E132)

*Prentblek*

Gljálakk (E904)  
Svart járnnoxíð (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Pólýprópýlen lyfjaglas með öruggu innsigli og pólýetýlen skrúfloki sem inniheldur 30 og 90 hylki. Ógegnsætt pólýetýlen lyfjaglas lokað með pólýprópýlen skrúftappa með barnalæsingum og öruggu innsigli sem inniheldur 60 hylki.

Lyfjaglösurnar eru pakkaðar í pappaöskjur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Engin sérstök fyrirmæli.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

*Leyfi til samhliða innflutnings og merkingar:*

Lyfjaver ehf., Suðurlandsbraut 22, 108 Reykjavík.

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/23/054/01/SA

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning útgáfu samhliða leyfis: 8.ágúst 2023

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

8. ágúst 2023