

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Diacomit 250 mg gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 250 mg de stiripentol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule rose de taille 2, avec « Diacomit 250 mg » imprimé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Diacomit est indiqué en association au valproate de sodium et au clobazam dans le traitement des convulsions tonico-cloniques généralisées chez des patients atteints d'une épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN, syndrome de Dravet) et insuffisamment contrôlées par l'association clobazam/valproate de sodium.

4.2 Posologie et mode d'administration

Diacomit doit être uniquement administré sous la supervision d'un pédiatre ou d'un neuropédiatre expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'épilepsie du nourrisson et de l'enfant.

Posologie

Population pédiatrique

La dose de stiripentol est calculée en milligrammes par kilogrammes de poids corporel.

La dose quotidienne peut être administrée en deux ou trois prises.

L'instauration du traitement par stiripentol en association au clobazam et au valproate de sodium doit être faite avec une augmentation progressive de la dose jusqu'à celle recommandée de 50 mg/kg/jour.

L'augmentation de la dose de stiripentol doit être progressive, elle doit être débutée à 20 mg/kg/jour pendant 1 semaine, puis 30 mg/kg/jour pendant 1 semaine. Les autres paliers d'augmentation posologique dépendent de l'âge du patient :

- Chez l'enfant de moins de 6 ans, une augmentation de la dose de 20 mg/kg/jour sera faite pendant la 3^{ème} semaine pour atteindre la dose recommandée de 50 mg/kg/jour en 3 semaines.
- Chez l'enfant entre 6 et 12 ans, une augmentation de la dose de 10 mg/kg/jour sera faite chaque semaine pour atteindre la dose recommandée de 50 mg/kg/jour en 4 semaines.
- Chez l'enfant et l'adolescent de plus de 12 ans, une augmentation de la dose de 5 mg/kg/jour sera faite chaque semaine pour atteindre la dose efficace optimale selon le jugement du clinicien.

La dose recommandée de 50 mg/kg/j est fondée sur les données disponibles d'études cliniques et a été la seule évaluée lors des études pivots de Diacomit (voir rubrique 5.1).

Le stiripentol doit toujours être administré avec des aliments, car il se dégrade rapidement dans un milieu acide (par exemple exposition à l'acidité gastrique si le patient est à jeun).

Le stiripentol ne doit pas être administré avec du lait ou des produits laitiers (yaourts, fromages blancs, etc.), une boisson gazeuse, du jus de fruit ou des aliments et boissons contenant de la caféine ou de la théophylline.

Enfants âgés de moins de trois ans

Les études pivots de stiripentol ont été menées chez des enfants âgés de trois ans et plus atteints d'une EMSN. La décision d'administrer du stiripentol chez un enfant de moins de trois ans atteint d'une EMSN doit être prise au cas par cas, en tenant compte des bénéfices et risques cliniques potentiels. Dans cette population, le stiripentol ne doit être ajouté au traitement qu'après la confirmation clinique du diagnostic d'EMSN (voir rubrique 5.1). Les données sur l'administration du stiripentol chez des enfants de moins de 12 mois sont limitées. Chez ces enfants, l'utilisation du stiripentol sera faite sous surveillance étroite du médecin.

Patients âgés de 18 ans et plus

Le suivi à long terme n'a pas permis de collecter des données suffisantes chez l'adulte pour confirmer le maintien de l'effet dans cette population. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que l'efficacité est observée.

Adaptation de la dose des autres antiépileptiques associés au stiripentol

Malgré l'absence de données pharmacologiques exhaustives sur des interactions médicamenteuses potentielles, les recommandations suivantes concernant la modification de la posologie des autres antiépileptiques associés au stiripentol sont données sur la base de l'expérience clinique.

- Clobazam

Lors des études pivots, la dose de clobazam au moment de l'instauration du stiripentol était de 0,5 mg/kg/jour administrée habituellement en deux prises par jour. Cette dose quotidienne a été réduite de 25% par semaine en cas de signes cliniques d'effets indésirables ou de surdosage en clobazam (sommolence, hypotonie et irritabilité chez les jeunes enfants). L'administration conjointe du stiripentol chez des enfants atteints d'un syndrome de Dravet a augmenté d'environ deux ou trois la concentration plasmatique du clobazam et d'environ cinq celle du norclobazam.

- Valproate de sodium

Le potentiel d'interaction médicamenteuse entre le stiripentol et le valproate de sodium est considéré comme modéré. De ce fait, aucune modification de la posologie du valproate de sodium n'est nécessaire en cas d'association au stiripentol, sauf pour des raisons de tolérance clinique. Lors des études pivots, la dose quotidienne de valproate de sodium a été réduite d'environ 30% par semaine en cas d'effets indésirables digestifs tels qu'une anorexie et une perte de poids.

Anomalies des examens biologiques

En cas d'anomalies de la numération-formule sanguine ou de paramètres fonctionnels hépatiques, la décision clinique de poursuivre l'administration du stiripentol ou d'en adapter la dose en même temps que celle du clobazam et du valproate de sodium doit être prise au cas par cas en prenant en compte les bénéfices et risques cliniques éventuels (voir rubrique 4.4).

Effet de la formulation

La forme sachet a une C_{max} légèrement supérieure à celle des gélules, les deux formes ne sont donc pas bioéquivalentes. Il est recommandé, si le remplacement d'une forme par une autre est nécessaire, que cela soit fait sous surveillance clinique, au cas où des problèmes de tolérance surviendraient (voir rubrique 5.2).

Insuffisant hépatique ou rénal

Le stiripentol n'est pas recommandé chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique et/ou rénale (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie orale.

La gélule doit être avalée entière avec un verre d'eau.

Pour s'assurer que la quantité totale de poudre soit prise par le patient, la gélule ne doit pas être ouverte.

Pour les interactions du stiripentol avec l'alimentation, voir la rubrique 4.5

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Antécédents de psychose sous forme d'épisodes délirants.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital

Ces substances ne doivent pas être associées au stiripentol dans le traitement du syndrome de Dravet. La dose quotidienne de clobazam et/ou de valproate de sodium doit être réduite en cas d'apparition d'effets indésirables sous traitement par le stiripentol (voir rubrique 4.2).

Développement staturo-pondéral de l'enfant

En raison de la fréquence des effets indésirables digestifs (anorexie, diminution de l'appétit, nausées, vomissements) lors d'un traitement par stiripentol et valproate de sodium, la courbe de croissance des enfants recevant cette association doit être surveillée étroitement.

Numération-Formule sanguine

Une neutropénie peut être associée à l'administration de stiripentol, clobazam et valproate de sodium. La numération-formule sanguine doit être vérifiée avant l'instauration du traitement par le stiripentol. Sauf si la situation clinique l'indique autrement, la numération-formule doit être vérifiée tous les six mois.

Fonction hépatique

Elle doit être vérifiée avant l'instauration du traitement par stiripentol. Sauf si la situation clinique l'indique autrement, la fonction hépatique doit être vérifiée tous les six mois.

Insuffisance hépatique ou rénale

Le stiripentol n'est pas recommandé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale et/ou hépatique en raison de l'absence de données cliniques spécifiquement obtenues chez ces patients (voir section 4.2).

Substances interférant avec les enzymes du CYP

Le stiripentol est un inhibiteur des iso-enzymes 2C19, 3A4 et 2D6 du système du cytochrome P450 et peut fortement augmenter les concentrations des substances métabolisées par celles-ci et accroître le risque d'effets indésirables (voir rubrique 4.5). Des études menées *in vitro* suggèrent que le métabolisme de phase I du stiripentol est catalysé par les isoenzymes CYP1A2, CYP2C19 et CYP3A4 et sans doute par d'autres enzymes. La prudence est recommandée en cas d'association du stiripentol avec d'autres substances pouvant inhiber ou activer une ou plusieurs de ces enzymes.

Population pédiatrique

Les études cliniques pivots n'ont pas inclus d'enfants âgés de moins de trois ans. En conséquence, un suivi attentif des enfants âgés de six mois à trois ans est recommandé lors d'un traitement par stiripentol.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions médicamenteuses potentielles affectant le stiripentol

L'influence des autres antiépileptiques sur la pharmacocinétique du stiripentol est mal établie. L'effet des macrolides et des antifongiques azolés, qui sont des inhibiteurs et des substrats connus de l'iso-enzyme CYP3A4, sur le métabolisme du stiripentol n'est pas connu. L'effet du stiripentol sur le métabolisme de ces substances n'est pas non plus connu.

Des études menées *in vitro* suggèrent que le métabolisme de phase I du stiripentol est catalysé par les isoenzymes CYP1A2, CYP2C19 et CYP3A4 et sans doute par d'autres enzymes. La prudence est recommandée en cas d'association du stiripentol avec d'autres substances pouvant inhiber ou activer une ou plusieurs de ces enzymes.

Effet du stiripentol sur les iso-enzymes du cytochrome P450

Ces interactions ont été pour la plupart partiellement confirmées par des études *in vitro* et des essais cliniques. L'augmentation des concentrations à l'état d'équilibre lors de l'administration conjointe du stiripentol, du valproate de sodium et du clobazam est similaire chez l'adulte et l'enfant, mais la variabilité interindividuelle est importante.

Aux concentrations thérapeutiques, le stiripentol inhibe significativement plusieurs iso-enzymes du CYP450, par exemple 2C19, 2D6 et 3A4. Des interactions pharmacocinétiques d'origine métabolique peuvent donc être attendues avec d'autres substances. Ces interactions peuvent résulter en une augmentation des concentrations systémiques de ces substances actives, ce qui peut accroître leurs effets pharmacologiques, mais également leurs effets indésirables.

La prudence est indispensable quand les circonstances cliniques nécessitent l'association du stiripentol à des substances métabolisées par les iso-enzymes CYP2C19 (par exemple citalopram ou oméprazole) ou 3A4 (par exemple inhibiteurs de la protéase du VIH, antihistaminiques tels qu'astémizole et chlorphéniramine, antagonistes calciques, statines, contraceptifs oraux, codéine) en raison d'une augmentation du risque d'effets indésirables (voir dans la présente rubrique des informations supplémentaires concernant les médicaments antiépileptiques). Un contrôle des concentrations plasmatiques ou des effets indésirables est recommandé. Une adaptation de la dose peut être nécessaire.

Une administration conjointe avec des substrats de l'iso-enzyme CYP3A4 dont l'indice thérapeutique est étroit doit être évitée en raison d'une forte augmentation du risque d'effets indésirables sévères.

Les données sur l'inhibition potentielle de l'iso-enzyme CYP1A2 sont limitées, et des interactions avec la théophylline et la caféine ne peuvent donc être exclues en raison des taux plasmatiques augmentés de la théophylline et de la caféine qui peuvent résulter de l'inhibition de leur métabolisme hépatique, potentiellement toxique. La prise conjointe de ces substances avec le stiripentol n'est pas recommandée. Cette mise en garde ne concerne pas uniquement des produits pharmaceutiques, mais également un grand nombre d'aliments et de produits alimentaires proposés pour les enfants (par exemple : coca, chocolat, café, thé et boissons énergisantes). Les patients ne doivent pas boire de boissons de type cola qui contiennent des quantités significatives de caféine, ou de chocolat, qui contiennent des traces de théophylline (voir rubrique 4.2).

Le stiripentol ayant inhibé l'iso-enzyme CYP2D6 *in vitro* à des concentrations identiques à celles cliniquement obtenues dans le plasma, son association à des substances métabolisées par cette même iso-enzyme peut se traduire par des interactions métaboliques. Il s'agit notamment des produits suivants : bêta-bloquants (propranolol, carvédilol, timolol), antidépresseurs (fluoxétine, paroxétine,

sertraline, imipramine, clomipramine), antipsychotiques (halopéridol) et analgésiques (codéine, dextrométhorphan, tramadol). Il peut être nécessaire d'adapter la dose des substances métabolisées par l'iso-enzyme CYP2D6 quand cette dose est individuellement ajustée.

Potentiel d'interaction du stiripentol avec d'autres médicaments

En l'absence de données cliniques disponibles, la prudence est nécessaire avec les interactions cliniquement pertinentes suivantes avec le stiripentol :

Associations déconseillées (à éviter, sauf si strictement nécessaires)

- Alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine).

Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).

- Cisapride, halofantrine, pimozide, quinidine, bépridil.

Accroissement du risque de troubles du rythme cardiaque et notamment de torsades de pointes.

- Immunosuppresseurs (tacrolimus, ciclosporine, sirolimus)

Augmentation de la concentration sanguine des immunosuppresseurs (diminution de leur métabolisme hépatique).

- Statines (atorvastatine, simvastatine, etc.)

Augmentation du risque d'effets indésirables dose-dépendants tels qu'une rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant).

Associations nécessitant des précautions

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Les concentrations plasmatiques des benzodiazépines peuvent augmenter en raison d'une diminution du métabolisme hépatique de ces produits, ce qui se traduit par une sédation excessive.

- *Chlorpromazine*

Le stiripentol potentialise l'effet dépresseur central de la chlorpromazine.

- *Effets sur d'autres antiépileptiques*

L'inhibition des iso-enzymes 2C19 et 3A4 du CYP450 peut provoquer des interactions pharmacocinétiques avec les produits suivants en inhibant leur métabolisme hépatique : phénobarbital, primidone, phénytoïne, carbamazépine, clobazam (voir rubrique 4.2), valproate de sodium (voir rubrique 4.2), diazépam (augmentation de la myorelaxation), éthosuximide et tiagabine. Les conséquences sont une augmentation de la concentration plasmatique de ces anti-convulsivants avec risque de surdosage. Un contrôle des concentrations plasmatiques des autres anti-convulsivants associés au stiripentol, avec une adaptation éventuelle de leur dose, est recommandé.

- *Topiramate*

Lors de l'autorisation temporaire d'utilisation du stiripentol en France, le topiramate a été associé au stiripentol, au clobazam et au valproate de sodium chez 41% des 230 patients. Aucune des observations cliniques effectuées dans ce groupe de patients n'a suggéré qu'une modification de la dose ou du schéma d'administration du topiramate était nécessaire en cas d'administration concomitante de stiripentol.

Une compétition entre le stiripentol et le topiramate pour l'inhibition de l'iso-enzyme CYP 2C19 ne devrait pas se produire, car elle nécessiterait une concentration plasmatique de topiramate 5 à 15 fois plus élevée que celle obtenue à la posologie standard recommandée de ce produit.

- *Lévétiracétam*

Le métabolisme hépatique du lévétiracétam est restreint, et aucune interaction pharmacocinétique d'origine métabolique entre ce produit et le stiripentol n'est donc à prévoir.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques en général

Des études indiquent que la prévalence des malformations congénitales est deux à trois fois plus élevée chez les enfants nés d'une mère épileptique que dans la population générale, où elle est d'environ 3%. Bien que d'autres facteurs, dont l'épilepsie, puissent contribuer, les données disponibles suggèrent que cette augmentation est largement due au traitement. Une prévalence plus élevée des malformations congénitales a été également notée dans la population traitée par polythérapie.

Un traitement antiépileptique efficace ne doit cependant pas être interrompu en cas de grossesse, car l'aggravation de l'épilepsie peut être nocive pour la mère comme pour le fœtus.

Risque lié au stiripentol

Aucune donnée n'est disponible quant à l'exposition de femmes enceintes au stiripentol. Les études menées chez l'animal n'ont indiqué aucun effet nocif direct ou indirect sur la gestation, le développement fœtal, la mise-bas ou le développement post-natal aux doses non toxiques pour les mères (voir rubrique 5.3). En raison de l'indication du stiripentol, l'administration de ce produit au cours d'une grossesse ou chez une femme apte à procréer est improbable. La décision clinique d'administrer le stiripentol chez une femme enceinte doit être prise au cas par cas en prenant en compte les bénéfices et risques potentiels. La prudence est nécessaire en cas de prescription de ce produit à une femme enceinte. Les femmes aptes à procréer recevant le stiripentol doivent utiliser une méthode efficace de contraception.

Allaitement

En l'absence d'étude sur l'excrétion dans le lait maternel, et considérant que le stiripentol passe librement du plasma dans le lait chez la chèvre, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement. Si le traitement par le stiripentol est maintenu pendant l'allaitement, le nourrisson allaité doit être étroitement surveillé à la recherche d'effets indésirables.

Fertilité

Aucun impact sur la fertilité n'a été observé au cours des études chez l'animal (voir rubrique 5.3). Aucune donnée clinique n'est disponible. Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le stiripentol a une influence majeure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines car il peut provoquer des sensations vertigineuses et de l'ataxie. Il doit être recommandé aux patients de ne pas conduire de véhicules ni utiliser de machines tant qu'ils n'ont pas acquis suffisamment d'expérience pour estimer si cela affecte leurs capacités (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables le plus souvent rencontrés avec le stiripentol sont : anorexie, perte de poids, insomnie, somnolence, ataxie, hypotonie et dystonie .

Liste tabulée des effets indésirables

La classification des événements indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rares ($< 1/10\ 000$), indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données

disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.

Classe d'appareil ou organe (Terminologie MedDRA)	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Rares
Affections hématologiques et du système lymphatique		Neutropénie		Thrombocytopénie*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie, diminution de l'appétit, perte de poids			
Affections psychiatriques	Insomnie	Agressivité, irritabilité, troubles du comportement, comportement opposant, hyperexcitabilité, troubles du sommeil		
Affections du système nerveux	Somnolence, ataxie, hypotonie, dystonie	Hyperkinésie		
Affections oculaires			Diplopie	
Affections gastro-intestinales		Nausées, vomissements		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Photosensibilité, éruption, allergie cutanée, urticaire	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Fatigue	
Investigations		Augmentation de la γ -GT		Test hépatique anormal

*Les données relatives aux thrombocytopénies sont issues à la fois des données cliniques et de surveillance post-AMM.

Effets indésirables particuliers

De nombreux effets indésirables décrits ci-dessus sont souvent dus à une augmentation des concentrations plasmatiques d'autres médicaments anti-convulsivants (voir rubriques 4.4 et 4.5) et peuvent régresser à la suite d'une réduction de la dose de ces produits.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucune donnée n'est disponible quant à un surdosage clinique. Le traitement est symptomatique (en unité de soins intensifs)

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, autres antiépileptiques, code ATC : N03AX17

Mécanisme d'action

Chez l'animal, le stiripentol antagonise les convulsions induites par un choc électrique, le pentétrazol et la bicuculline. Chez les rongeurs, le stiripentol paraît augmenter les concentrations cérébrales de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), principal neurotransmetteur inhibiteur dans le cerveau des mammifères. Ce phénomène semble dû à l'inhibition du captage du GABA dans les synaptosomes et/ou à celle de la GABA-transaminase. Des études ont également montré que le stiripentol augmentait la transmission médiée par le récepteur GABA-A dans l'hippocampe du rat immature et augmentait la durée moyenne d'ouverture (mais non la fréquence) des canaux chlorures de ce même récepteur par un mécanisme similaire à celui des barbituriques. En raison d'interactions pharmacocinétiques, le stiripentol potentialise l'effet d'autres anti-convulsivants tels que carbamazépine, valproate de sodium, phénytoïne, phénobarbital et de nombreuses benzodiazépines. Le second effet du stiripentol est principalement basé sur une inhibition de plusieurs iso-enzymes du CYP450, notamment 3A4 et 2C19, intervenant dans le métabolisme hépatique des autres médicaments anti-épileptiques.

Efficacité et sécurité clinique

Les études pivots du stiripentol ont été menées chez des enfants âgés de trois ans et plus et présentant une EMSN.

Un programme d'autorisation temporaire d'utilisation a été mené en France chez des enfants âgés d'au moins 6 mois, car le diagnostic de syndrome de Dravet peut être posé avec confiance à cet âge chez certains patients. La décision clinique d'administrer Diacomit à un enfant de moins de trois ans atteint d'une EMSN doit être prise au cas par cas en tenant compte des bénéfices et risques potentiels (voir rubrique 4.2).

Un essai randomisé et contrôlé contre placebo a évalué le stiripentol en association à d'autres anti-épileptiques chez 41 enfants atteints d'une EMSN. Après une phase initiale d'un mois, le placebo (n=20) ou le stiripentol (n=21) a été associé au valproate de sodium et au clobazam pendant une période en double insu de deux mois. Les patients ont ensuite reçu le stiripentol en ouvert. La réponse a été définie comme une diminution de plus de 50% de la fréquence des convulsions cloniques (ou tonico-cloniques) au cours du second mois de la période en double insu comparativement à la phase initiale. Le nombre des répondeurs a été de 15 (71%) dans le groupe stiripentol (dont 9 totalement exempts de crises cloniques ou tonico-cloniques) contre seulement 1 (5%) dans le groupe placebo, sans disparition totale des crises (IC95%, stiripentol : 52,1-90,7 ; placebo : 0-14,6). L'IC95% de la différence a été de 42,2-85,7. La modification en pourcentage par rapport à la phase initiale a été plus élevée sous stiripentol (-69%) que sous placebo (+7%, $p < 0,0001$). Des effets indésirables de sévérité modérée (sommolence, diminution de l'appétit) ont été observés chez 21 patients du groupe stiripentol contre 8 du groupe placebo, mais ont disparu chez 12 des 21 patients sous stiripentol après une réduction de la dose des deux autres antiépileptiques conjointement administrés (Chiron et al, Lancet, 2000).

Aucune donnée clinique ne permet d'affirmer la sécurité d'emploi du stiripentol à une dose quotidienne supérieure à 50 mg/kg/jour.

Aucune donnée clinique ne permet de recommander l'utilisation du stiripentol en monothérapie dans le traitement du syndrome de Dravet.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques suivantes du stiripentol ont été déterminées chez des volontaires sains et des patients adultes.

Absorption

Le stiripentol est rapidement absorbé. Il atteint sa concentration plasmatique maximale au bout d'environ 1,5 heures. La biodisponibilité absolue du stiripentol est inconnue en raison de l'absence d'une formulation intraveineuse permettant de la déterminer. Le stiripentol est bien absorbé par voie orale car la majorité d'une dose administrée par cette voie est excrétée dans l'urine.

La biodisponibilité relative entre les gélules et la poudre pour suspension buvable en sachet a été étudiée chez des hommes sains après une administration orale unique de 1 000 mg. Les deux formes étaient équivalentes en termes d'AUC mais pas en termes de C_{max} . La C_{max} du sachet était légèrement plus élevée (23%) comparativement à la gélule et ne répondait pas aux critères de bioéquivalence. Le T_{max} était similaire pour les deux formes. Une surveillance clinique est recommandée en cas de remplacement de la forme gélule par la forme poudre pour suspension buvable.

Distribution

Le stiripentol se lie fortement aux protéines plasmatiques circulantes (environ 99%).

Élimination

L'exposition systémique au stiripentol augmente de façon beaucoup plus que proportionnelle à la dose administrée. La clairance plasmatique du stiripentol diminue fortement aux doses élevées, passant d'environ 40 l/kg/jour avec 600 mg/jour à environ 8 l/kg/jour avec 2 400 mg. La clairance du stiripentol diminue lors d'administrations répétées, sans doute en raison d'une inhibition des iso-enzymes du cytochrome P450 responsables du métabolisme de ce produit. La demi-vie d'élimination a été de 4,5 à 13 heures et a augmenté avec la dose.

Biotransformation

Le stiripentol subit un métabolisme intensif ; 13 métabolites différents ont été identifiés dans l'urine. Les processus métaboliques principaux sont une déméthylénation et une glycuronidation, mais les enzymes qui en sont responsables n'ont pas encore été identifiées avec précision.

Sur la base des études menées *in vitro*, les principales isoenzymes du cytochrome P450 hépatique impliquées dans le métabolisme de phase 1 sont vraisemblablement CYP1A2, CYP2C19 et CYP3A4.

Excrétion

Le stiripentol est essentiellement éliminé par voie rénale.

Les métabolites urinaires du stiripentol représentent la majorité (73%) d'une dose orale unique, dont 13 à 24% sont retrouvés dans les fèces sous forme inchangée.

Etude de pharmacocinétique en population pédiatrique

Une étude de pharmacocinétique a été réalisée chez 35 enfants atteints du syndrome de Dravet traités par du stiripentol associé au valproate et au clobazam, 2 substances ne modifiant pas la pharmacocinétique du stiripentol. L'âge médian des patients était de 7,3 ans (intervalle : 1 à 17,6 ans)

et la dose médiane de stiripentol administrée était de 45,4 mg/kg/j (intervalle : 27,1 à 89,3 mg/kg/j) en 2 ou 3 prises quotidiennes.

Les données s'ajustaient à un modèle mono-compartimental ayant une absorption et une élimination d'ordre 1. La constante d'absorption K_a estimée dans cette population était de $2,08 \text{ h}^{-1}$ (déviatoin standard = 122%). La clairance et le volume de distribution étaient corrélés au poids suivant un modèle allométrique, avec des exposants de 0,433 et 1 pour une augmentation du poids de 10 à 60 kg respectivement, la clairance orale apparente passant de 2,60 à 5,65 L/h et le volume de distribution apparent passant de 32,0 à 191,8 L. En conséquence, la demi-vie d'élimination augmentait de 8,5 h (pour un poids de 10 kg) à 23,5 h (pour 60 kg).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études toxicologiques menées chez l'animal (rat, singe, souris) n'ont révélé aucun profil constant de toxicité, à l'exception d'une augmentation du volume du foie associée à une hypertrophie hépatocellulaire et survenue aux fortes doses de stiripentol chez les rongeurs comme chez les non rongeurs. Cette observation semble imputable à une réponse adaptative à une charge métabolique hépatique élevée.

Le stiripentol n'a pas été tératogène chez le rat et le lapin. Lors d'une étude chez la souris, mais non lors de plusieurs autres études similaires, une faible incidence de fentes palatines a été observée à une dose toxique pour les mères (800 mg/kg/jour). Ces études ont été menées chez la souris et le lapin avant l'introduction des directives de Bonnes Pratiques de Laboratoire. Les études des effets sur la fertilité, les capacités reproductives et le développement pré et postnatal chez le rat n'ont révélé aucune observation particulière, à l'exception d'une diminution mineure de la survie des petits allaités par des mères présentant des manifestations de toxicité du stiripentol à la dose de 800 mg/kg/jour (voir rubrique 4.6).

Les études du potentiel génotoxique n'ont décelé aucune activité mutagène ou clastogène.

Les résultats des études du potentiel cancérogène ont été négatifs chez le rat. Chez la souris, seule une faible augmentation de l'incidence des adénomes et carcinomes hépatiques a été observée chez les animaux traités par 200 ou 600 mg/kg/jour pendant 78 semaines, mais non chez ceux ayant reçu 60 mg/kg/jour. Cette observation n'est pas considérée comme indiquant un potentiel tumorigène chez les patients traités, en raison de l'absence de génotoxicité du stiripentol et de la sensibilité particulière bien connue du foie de la souris à la formation de tumeurs en présence d'une induction des enzymes hépatiques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Povidone
Glycolate d'amidon sodique
Stéarate de magnésium (E470b)

Enveloppe de la gélule

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Érythrosine (E127)
Indigotine (E132)

Encre d'impression

Gomme laque (E904)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver dans le conditionnement original afin de protéger de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Pilulier en polypropylène avec sceau anti-manipulation et bouchon à vis en polyéthylène contenant 30 et 90 gélules.

Pilulier en polyéthylène avec sceau anti-manipulation et bouchon à vis sécurité enfants en polypropylène contenant 60 gélules.

Les piluliers sont dans des boîtes en carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Biocodex, 7 Avenue Gallieni 94250 Gentilly, France.

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/367/001-3

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 04 janvier 2007

Date de dernier renouvellement : 20 septembre 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

19/05/2021

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Diacomit 500 mg gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 500 mg de stiripentol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule blanche de taille 0, avec « Diacomit 500 mg » imprimé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Diacomit est indiqué en association au valproate de sodium et au clobazam dans le traitement des convulsions tonico-cloniques généralisées chez des patients atteints d'une épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN, syndrome de Dravet) et insuffisamment contrôlées par l'association clobazam/valproate de sodium.

4.2 Posologie et mode d'administration

Diacomit doit être uniquement administré sous la supervision d'un pédiatre ou d'un neuropédiatre expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'épilepsie du nourrisson et de l'enfant.

Posologie

Population pédiatrique

La dose de stiripentol est calculée en milligrammes par kilogrammes de poids corporel.

La dose quotidienne peut être administrée en deux ou trois prises.

L'instauration du traitement par stiripentol en association au clobazam et au valproate de sodium doit être faite avec une augmentation progressive de la dose jusqu'à celle recommandée de 50 mg/kg/jour.

L'augmentation de la dose de stiripentol doit être progressive, elle doit être débutée à 20 mg/kg/jour pendant 1 semaine, puis 30 mg/kg/jour pendant 1 semaine. Les autres paliers d'augmentation posologique dépendent de l'âge du patient :

- Chez l'enfant de moins de 6 ans, une augmentation de la dose de 20 mg/kg/jour sera faite pendant la 3^{ème} semaine pour atteindre la dose recommandée de 50 mg/kg/jour en 3 semaines.
- Chez l'enfant entre 6 et 12 ans, une augmentation de la dose de 10 mg/kg/jour sera faite chaque semaine pour atteindre la dose recommandée de 50 mg/kg/jour en 4 semaines.
- Chez l'enfant et l'adolescent de plus de 12 ans, une augmentation de la dose de 5 mg/kg/jour sera faite chaque semaine pour atteindre la dose efficace optimale selon le jugement du clinicien.

La dose recommandée de 50 mg/kg/j est fondée sur les données disponibles d'études cliniques et a été la seule évaluée lors des études pivots de Diacomit (voir rubrique 5.1).

Le stiripentol doit toujours être administré avec des aliments, car il se dégrade rapidement dans un milieu acide (par exemple exposition à l'acidité gastrique si le patient est à jeun).

Le stiripentol ne doit pas être administré avec du lait ou des produits laitiers (yaourts, fromages blancs, etc.), une boisson gazeuse, du jus de fruit ou des aliments et boissons contenant de la caféine ou de la théophylline.

Enfants âgés de moins de trois ans

Les études pivots du stiripentol ont été menées chez des enfants âgés de trois ans et plus atteints d'une EMSN. La décision d'administrer du stiripentol chez un enfant de moins de trois ans atteint d'une EMSN doit être prise au cas par cas, en tenant compte des bénéfices et risques cliniques potentiels. Dans cette population, le stiripentol ne doit être ajouté au traitement qu'après la confirmation clinique du diagnostic d'EMSN (voir rubrique 5.1). Les données sur l'administration du stiripentol chez des enfants de moins de 12 mois sont limitées. Chez ces enfants, l'utilisation du stiripentol sera faite sous surveillance étroite du médecin.

Patients âgés de 18 ans et plus

Le suivi à long terme n'a pas permis de collecter des données suffisantes chez l'adulte pour confirmer le maintien de l'effet dans cette population. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que l'efficacité est observée.

Adaptation de la dose des autres antiépileptiques associés au stiripentol

Malgré l'absence de données pharmacologiques exhaustives sur des interactions médicamenteuses potentielles, les recommandations suivantes concernant la modification de la posologie des autres antiépileptiques associés au stiripentol sont données sur la base de l'expérience clinique.

- Clobazam

Lors des études pivots, la dose de clobazam au moment de l'instauration du stiripentol était de 0,5 mg/kg/jour administrée habituellement en deux prises par jour. Cette dose quotidienne a été réduite de 25% par semaine en cas de signes cliniques d'effets indésirables ou de surdosage en clobazam (sommolence, hypotonie et irritabilité chez les jeunes enfants). L'administration conjointe du stiripentol chez des enfants atteints d'un syndrome de Dravet a augmenté d'environ deux ou trois la concentration plasmatique du clobazam et d'environ cinq celle du norclobazam.

- Valproate de sodium

Le potentiel d'interaction médicamenteuse entre le stiripentol et le valproate de sodium est considéré comme modéré. De ce fait, aucune modification de la posologie du valproate de sodium n'est nécessaire en cas d'association au stiripentol, sauf pour des raisons de tolérance clinique. Lors des études pivots, la dose quotidienne de valproate de sodium a été réduite d'environ 30% par semaine en cas d'effets indésirables digestifs tels qu'une anorexie et une perte de poids.

Anomalies des examens biologiques

En cas d'anomalies de la numération-formule sanguine ou de paramètres fonctionnels hépatiques, la décision clinique de poursuivre l'administration du stiripentol ou d'en adapter la dose en même temps que celle du clobazam et du valproate de sodium doit être prise au cas par cas en prenant en compte les bénéfices et risques cliniques éventuels (voir rubrique 4.4).

Effet de la formulation

La forme sachet a une C_{max} légèrement supérieure à celle des gélules, les deux formes ne sont donc pas bioéquivalentes. Il est recommandé, si le remplacement d'une forme par une autre est nécessaire, que cela soit fait sous surveillance clinique, au cas où des problèmes de tolérance surviendraient (voir rubrique 5.2).

Insuffisant hépatique ou rénal

Le stiripentol n'est pas recommandé chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique et/ou rénale (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie orale.

La gélule doit être avalée entière avec un verre d'eau.

Pour s'assurer que la quantité totale de poudre soit prise par le patient, la gélule ne doit pas être ouverte.

Pour les interactions du stiripentol avec l'alimentation, voir la rubrique 4.5.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Antécédents de psychose sous forme d'épisodes délirants.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital

Ces substances ne doivent pas être associées au stiripentol dans le traitement du syndrome de Dravet. La dose quotidienne de clobazam et/ou de valproate de sodium doit être réduite en cas d'apparition d'effets indésirables sous traitement par le stiripentol (voir rubrique 4.2).

Développement staturo-pondéral de l'enfant

En raison de la fréquence des effets indésirables digestifs (anorexie, diminution de l'appétit, nausées, vomissements) lors d'un traitement par stiripentol et valproate de sodium, la courbe de croissance des enfants recevant cette association doit être surveillée étroitement.

Numération-formule sanguine

Une neutropénie peut être associée à l'administration de stiripentol, clobazam et valproate de sodium. La numération-formule sanguine doit être vérifiée avant l'instauration du traitement par stiripentol. Sauf si la situation clinique l'indique autrement, la numération-formule doit être vérifiée tous les six mois.

Fonction hépatique

Elle doit être vérifiée avant l'instauration du traitement par stiripentol. Sauf si la situation clinique l'indique autrement, la fonction hépatique doit être vérifiée tous les six mois.

Insuffisance hépatique ou rénale

Le stiripentol n'est pas recommandé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale et/ou hépatique en raison de l'absence de données cliniques spécifiquement obtenues chez ces patients (voir section 4.2).

Substances interférant avec les enzymes du CYP

Le stiripentol est un inhibiteur des iso-enzymes 2C19, 3A4 et 2D6 du système du cytochrome P450 et peut fortement augmenter les concentrations des substances métabolisées par celles-ci et accroître le risque d'effets indésirables (voir rubrique 4.5). Des études menées *in vitro* suggèrent que le métabolisme de phase I du stiripentol est catalysé par les isoenzymes CYP1A2, CYP2C19 et CYP3A4 et sans doute par d'autres enzymes. La prudence est recommandée en cas d'association du stiripentol avec d'autres substances pouvant inhiber ou activer une ou plusieurs de ces enzymes.

Population pédiatrique

Les études cliniques pivots n'ont pas inclus d'enfants âgés de moins de trois ans. En conséquence, un suivi attentif des enfants âgés de six mois à trois ans est recommandé lors d'un traitement par stiripentol.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions médicamenteuses potentielles affectant le stiripentol

L'influence des autres antiépileptiques sur la pharmacocinétique du stiripentol est mal établie. L'effet des macrolides et des antifongiques azolés, qui sont des inhibiteurs et des substrats connus de l'iso-enzyme CYP3A4, sur le métabolisme du stiripentol n'est pas connu. L'effet du stiripentol sur le métabolisme de ces substances n'est pas non plus connu.

Des études menées *in vitro* suggèrent que le métabolisme de phase I du stiripentol est catalysé par les isoenzymes CYP1A2, CYP2C19 et CYP3A4 et sans doute par d'autres enzymes. La prudence est recommandée en cas d'association du stiripentol avec d'autres substances pouvant inhiber ou activer une ou plusieurs de ces enzymes.

Effet du stiripentol sur les iso-enzymes du cytochrome P450

Ces interactions ont été pour la plupart partiellement confirmées par des études *in vitro* et des essais cliniques. L'augmentation des concentrations à l'état d'équilibre lors de l'administration conjointe du stiripentol, du valproate de sodium et du clobazam est similaire chez l'adulte et l'enfant, mais la variabilité interindividuelle est importante.

Aux concentrations thérapeutiques, le stiripentol inhibe significativement plusieurs iso-enzymes du CYP450, par exemple 2C19, 2D6 et 3A4. Des interactions pharmacocinétiques d'origine métabolique peuvent donc être attendues avec d'autres substances. Ces interactions peuvent résulter en une augmentation des concentrations systémiques de ces substances actives, ce qui peut accroître leurs effets pharmacologiques, mais également leurs effets indésirables.

La prudence est indispensable quand les circonstances cliniques nécessitent l'association du stiripentol à des substances métabolisées par les iso-enzymes CYP2C19 (par exemple citalopram ou oméprazole) ou 3A4 (par exemple inhibiteurs de la protéase du VIH, antihistaminiques tels qu'astémizole et chlorphéniramine, antagonistes calciques, statines, contraceptifs oraux, codéine) en raison d'une augmentation du risque d'effets indésirables (voir dans la présente rubrique des informations supplémentaires concernant les médicaments antiépileptiques). Un contrôle des concentrations plasmatiques ou des effets indésirables est recommandé. Une adaptation de la dose peut être nécessaire.

Une administration conjointe avec des substrats de l'iso-enzyme CYP3A4 dont l'indice thérapeutique est étroit doit être évitée en raison d'une forte augmentation du risque d'effets indésirables sévères.

Les données sur l'inhibition potentielle de l'iso-enzyme CYP1A2 sont limitées, et des interactions avec la théophylline et la caféine ne peuvent donc être exclues en raison des taux plasmatiques augmentés de la théophylline et de la caféine qui peuvent résulter de l'inhibition de leur métabolisme hépatique, potentiellement toxique. La prise conjointe de ces substances avec le stiripentol n'est pas recommandée. Cette mise en garde ne concerne pas uniquement des produits pharmaceutiques, mais également un grand nombre d'aliments et de produits alimentaires proposés pour les enfants (par exemple : coca, chocolat, café, thé et boissons énergisantes). Les patients ne doivent pas boire de boissons de type cola qui contiennent des quantités significatives de caféine, ou de chocolat, qui contiennent des traces de théophylline (voir rubrique 4.2).

Le stiripentol ayant inhibé l'iso-enzyme CYP2D6 *in vitro* à des concentrations identiques à celles cliniquement obtenues dans le plasma, son association à des substances métabolisées par cette même iso-enzyme peut se traduire par des interactions métaboliques. Il s'agit notamment des produits suivants : bêta-bloquants (propranolol, carvédilol, timolol), antidépresseurs (fluoxétine, paroxétine,

sertraline, imipramine, clomipramine), antipsychotiques (halopéridol) et analgésiques (codéine, dextrométhorphan, tramadol). Il peut être nécessaire d'adapter la dose des substances métabolisées par l'iso-enzyme CYP2D6 quand cette dose est individuellement ajustée.

Potentiel d'interaction du stiripentol avec d'autres médicaments

En l'absence de données cliniques disponibles, la prudence est nécessaire avec les interactions cliniquement pertinentes suivantes avec le stiripentol :

Associations déconseillées (à éviter, sauf si strictement nécessaires)

- Alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine)
Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).

- Cisapride, halofantrine, pimozide, quinidine, bépripil
Accroissement du risque de troubles du rythme cardiaque et notamment de torsades de pointes.

- Immunosuppresseurs (tacrolimus, ciclosporine, sirolimus)
Augmentation de la concentration sanguine des immunosuppresseurs (diminution de leur métabolisme hépatique).

- Statines (atorvastatine, simvastatine, etc.)
Augmentation du risque d'effets indésirables dose-dépendants tels qu'une rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant).

Associations nécessitant des précautions

- Midazolam, triazolam, alprazolam

Les concentrations plasmatiques des benzodiazépines peuvent augmenter en raison d'une diminution du métabolisme hépatique de ces produits, ce qui se traduit par une sédation excessive.

- Chlorpromazine

Le stiripentol potentialise l'effet dépresseur central de la chlorpromazine.

- Effets sur d'autres antiépileptiques

L'inhibition des iso-enzymes 2C19 et 3A4 du CYP450 peut provoquer des interactions pharmacocinétiques avec les produits suivants en inhibant leur métabolisme hépatique : phénobarbital, primidone, phénytoïne, carbamazépine, clobazam (voir rubrique 4.2), valproate de sodium (voir rubrique 4.2), diazépam (augmentation de la myorelaxation), éthosuximide et tiagabine. Les conséquences sont une augmentation de la concentration plasmatique de ces anti-convulsivants avec risque de surdosage. Un contrôle des concentrations plasmatiques des autres anti-convulsivants associés au stiripentol, avec une adaptation éventuelle de leur dose, est recommandé.

- Topiramate

Lors de l'autorisation temporaire d'utilisation du stiripentol en France, le topiramate a été associé au stiripentol, au clobazam et au valproate de sodium chez 41% des 230 patients. Aucune des observations cliniques effectuées dans ce groupe de patients n'a suggéré qu'une modification de la dose ou du schéma d'administration du topiramate était nécessaire en cas d'administration concomitante de stiripentol.

Une compétition entre le stiripentol et le topiramate pour l'inhibition de l'iso-enzyme CYP2C19 ne devrait pas se produire, car elle nécessiterait une concentration plasmatique de topiramate 5 à 15 fois plus élevée que celle obtenue à la posologie standard recommandée de ce produit.

- Lévétiracétam

Le métabolisme hépatique du lévétiracétam est restreint, et aucune interaction pharmacocinétique d'origine métabolique entre ce produit et le stiripentol n'est donc à prévoir.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques en général

Des études indiquent que la prévalence des malformations congénitales est deux à trois fois plus élevée chez les enfants nés d'une mère épileptique que dans la population générale, où elle est d'environ 3%. Bien que d'autres facteurs, dont l'épilepsie, puissent contribuer, les données disponibles suggèrent que cette augmentation est largement due au traitement. Une prévalence plus élevée des malformations congénitales a été également notée dans la population traitée par polythérapie.

Un traitement antiépileptique efficace ne doit cependant pas être interrompu en cas de grossesse, car l'aggravation de l'épilepsie peut être nocive pour la mère comme pour le fœtus.

Risque lié au stiripentol

Aucune donnée n'est disponible quant à l'exposition de femmes enceintes au stiripentol. Les études menées chez l'animal n'ont indiqué aucun effet nocif direct ou indirect sur la gestation, le développement fœtal, la mise-bas ou le développement post-natal aux doses non toxiques pour les mères (voir rubrique 5.3). En raison de l'indication du stiripentol, l'administration de ce produit au cours d'une grossesse ou chez une femme apte à procréer est improbable. La décision clinique d'administrer le stiripentol chez une femme enceinte doit être prise au cas par cas en prenant en compte les bénéfices et risques potentiels. La prudence est nécessaire en cas de prescription de ce produit à une femme enceinte. Les femmes aptes à procréer recevant le stiripentol doivent utiliser une méthode efficace de contraception.

Allaitement

En l'absence d'étude sur l'excrétion dans le lait maternel, et considérant que le stiripentol passe librement du plasma dans le lait chez la chèvre, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement. Si le traitement par le stiripentol est maintenu pendant l'allaitement, le nourrisson allaité doit être étroitement surveillé à la recherche d'effets indésirables.

Fertilité

Aucun impact sur la fertilité n'a été observé au cours des études chez l'animal (voir rubrique 5.3). Aucune donnée clinique n'est disponible. Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le stiripentol a une influence majeure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines car il peut provoquer des sensations vertigineuses et de l'ataxie. Il doit être recommandé aux patients de ne pas conduire de véhicules ni utiliser de machines tant qu'ils n'ont pas acquis suffisamment d'expérience pour estimer si cela affecte leurs capacités (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables le plus souvent rencontrés avec le stiripentol sont : anorexie, perte de poids, insomnie, somnolence, ataxie, hypotonie et dystonie .

Liste tabulée des effets indésirables

La classification des événements indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rares ($< 1/10\ 000$), indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données

disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.

Classe d'appareil ou organe (Terminologie MedDRA)	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Rares
Affections hématologiques et du système lymphatique		Neutropénie		Thrombocytopénie*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie, diminution de l'appétit, perte de poids			
Affections psychiatriques	Insomnie	Agressivité, irritabilité, troubles du comportement, comportement opposant, hyperexcitabilité, troubles du sommeil		
Affections du système nerveux	Somnolence, ataxie, hypotonie, dystonie	Hyperkinésie		
Affections oculaires			Diplopie	
Affections gastro-intestinales		Nausées, vomissements		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Photosensibilité, éruption, allergie cutanée, urticaire	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Fatigue	
Investigations		Augmentation de la γ -GT		Test hépatique anormal

*Les données relatives aux thrombocytopénies sont issues à la fois des données cliniques et de surveillance post-AMM.

Effets indésirables particuliers

De nombreux effets indésirables décrites ci-dessus sont souvent dus à une augmentation des concentrations plasmatiques d'autres médicaments anti-convulsivants (voir rubriques 4.4 et 4.5) et peuvent régresser à la suite d'une réduction de la dose de ces produits.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucune donnée n'est disponible quant à un surdosage clinique. Le traitement est symptomatique (en unité de soins intensifs).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, autres antiépileptiques, code ATC : N03AX17

Mécanisme d'action

Chez l'animal, le stiripentol antagonise les convulsions induites par un choc électrique, le pentétilazol et la bicuculline. Chez les rongeurs, le stiripentol paraît augmenter les concentrations cérébrales de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), principal neurotransmetteur inhibiteur dans le cerveau des mammifères. Ce phénomène semble dû à l'inhibition du captage du GABA dans les synaptosomes et/ou à celle de la GABA-transaminase. Des études ont également montré que le stiripentol augmentait la transmission médiée par le récepteur GABA-A dans l'hippocampe du rat immature et augmentait la durée moyenne d'ouverture (mais non la fréquence) des canaux chlorures de ce même récepteur par un mécanisme similaire à celui des barbituriques. En raison d'interactions pharmacocinétiques, le stiripentol potentialise l'effet d'autres anti-convulsivants tels que carbamazépine, valproate de sodium, phénytoïne, phénobarbital et de nombreuses benzodiazépines. Le second effet du stiripentol est principalement basé sur une inhibition de plusieurs iso-enzymes du CYP 450, notamment 3A4 et 2C19, intervenant dans le métabolisme hépatique des autres médicaments anti-épileptiques.

Efficacité et sécurité clinique

Les études pivots du stiripentol ont été menées chez des enfants âgés de trois ans et plus et présentant une EMSN.

Un programme d'autorisation temporaire a été mené en France chez des enfants âgés d'au moins 6 mois, car le diagnostic de syndrome de Dravet peut être posé avec confiance à cet âge chez certains patients. La décision clinique d'administrer Diacomit à un enfant de moins de trois ans atteint d'une EMSN doit être prise au cas par cas en tenant compte des bénéfices et risques potentiels (voir rubrique 4.2).

Un essai randomisé et contrôlé contre placebo a évalué le stiripentol en association à d'autres anti-épileptiques chez 41 enfants atteints d'une EMSN. Après une phase initiale d'un mois, le placebo (n=20) ou le stiripentol (n=21) a été associé au valproate de sodium et au clobazam pendant une période en double insu de deux mois. Les patients ont ensuite reçu le stiripentol en ouvert. La réponse a été définie comme une diminution de plus de 50% de la fréquence des convulsions cloniques (ou tonico-cloniques) au cours du second mois de la période en double insu comparativement à la phase initiale. Le nombre des répondeurs a été de 15 (71%) dans le groupe stiripentol (dont 9 totalement exempts de crises cloniques ou tonico-cloniques) contre seulement 1 (5%) dans le groupe placebo, sans disparition totale des crises (IC95%, stiripentol : 52,1-90,7 ; placebo : 0-14,6). L'IC95% de la différence a été de 42,2-85,7. La modification en pourcentage par rapport à la phase initiale a été plus élevée sous stiripentol (-69%) que sous placebo (+7%, p < 0,0001). Des effets indésirables de sévérité modérée (sommolence, diminution de l'appétit) ont été observés chez 21 patients du groupe stiripentol contre 8 du groupe placebo, mais ont disparu chez 12 des 21 patients sous stiripentol après une réduction de la dose des deux autres antiépileptiques conjointement administrés (Chiron et al, Lancet, 2000).

Aucune donnée clinique ne permet d'affirmer la sécurité d'emploi du stiripentol à une dose quotidienne supérieure à 50 mg/kg/jour.

Aucune donnée clinique ne permet de recommander l'utilisation du stiripentol en monothérapie dans le traitement du syndrome de Dravet.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques suivantes du stiripentol ont été déterminées chez des volontaires sains et des patients adultes.

Absorption

Le stiripentol est rapidement absorbé. Il atteint sa concentration plasmatique maximale au bout d'environ 1,5 heures. La biodisponibilité absolue du stiripentol est inconnue en raison de l'absence d'une formulation intraveineuse permettant de la déterminer. Le stiripentol est bien absorbé par voie orale car la majorité d'une dose administrée par cette voie est excrétée dans l'urine.

La biodisponibilité relative entre les gélules et la poudre pour suspension buvable en sachet a été étudiée chez des hommes sains après une administration orale unique de 1 000 mg. Les deux formes étaient équivalentes en termes d'AUC mais pas en termes de C_{max} . La C_{max} du sachet était légèrement plus élevée (23%) comparativement à la gélule et ne répondait pas aux critères de bioéquivalence. Le T_{max} était similaire pour les deux formes. Une surveillance clinique est recommandée en cas de remplacement de la forme gélule par la forme poudre pour suspension buvable.

Distribution

Le stiripentol se lie fortement aux protéines plasmatiques circulantes (environ 99%).

Élimination

L'exposition systémique au stiripentol augmente de façon beaucoup plus que proportionnelle à la dose administrée. La clairance plasmatique du stiripentol diminue fortement aux doses élevées, passant d'environ 40 l/kg/jour avec 600 mg/jour à environ 8 l/kg/jour avec 2 400 mg. La clairance du stiripentol diminue lors d'administrations répétées, sans doute en raison d'une inhibition des isoenzymes du cytochrome P450 responsables du métabolisme de ce produit. La demi-vie d'élimination a été de 4,5 à 13 heures et a augmenté avec la dose.

Biotransformation

Le stiripentol subit un métabolisme intensif ; 13 métabolites différents ont été identifiés dans l'urine. Les processus métaboliques principaux sont une déméthylénation et une glycuronidation, mais les enzymes qui en sont responsables n'ont pas encore été identifiées avec précision.

Sur la base des études menées *in vitro*, les principales isoenzymes du cytochrome P450 hépatique impliquées dans le métabolisme de phase 1 sont vraisemblablement CYP1A2, CYP2C19 et CYP3A4.

Excrétion

Le stiripentol est essentiellement éliminé par voie rénale.

Les métabolites urinaires du stiripentol représentent la majorité (73%) d'une dose orale unique, dont 13 à 24% sont retrouvés dans les fèces sous forme inchangée.

Etude de pharmacocinétique en population pédiatrique

Une étude de pharmacocinétique a été réalisée chez 35 enfants atteints du syndrome de Dravet traités par du stiripentol associé au valproate et au clobazam, 2 substances ne modifiant pas la pharmacocinétique du stiripentol. L'âge médian des patients était de 7,3 ans (intervalle : 1 à 17,6 ans)

et la dose médiane de stiripentol administrée était de 45,4 mg/kg/j (intervalle : 27,1 à 89,3 mg/kg/j) en 2 ou 3 prises quotidiennes.

Les données s'ajustaient à un modèle mono-compartimental ayant une absorption et une élimination d'ordre 1. La constante d'absorption K_a estimée dans cette population était de 2,08 h⁻¹ (déviations standard = 122%). La clairance et le volume de distribution étaient corrélés au poids suivant un modèle allométrique, avec des exposants de 0,433 et 1 pour une augmentation du poids de 10 à 60 kg respectivement, la clairance orale apparente passant de 2,60 à 5,65 L/h et le volume de distribution apparent passant de 32,0 à 191,8 L. En conséquence, la demi-vie d'élimination augmentait de 8,5 h (pour un poids de 10 kg) à 23,5 h (pour 60 kg).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études toxicologiques menées chez l'animal (rat, singe, souris) n'ont révélé aucun profil constant de toxicité, à l'exception d'une augmentation du volume du foie associée à une hypertrophie hépatocellulaire et survenue aux fortes doses de stiripentol chez les rongeurs comme chez les non rongeurs. Cette observation semble imputable à une réponse adaptative à une charge métabolique hépatique élevée.

Le stiripentol n'a pas été tératogène chez le rat et le lapin. Lors d'une étude chez la souris, mais non lors de plusieurs autres études similaires, une faible incidence de fentes palatines a été observée à une dose toxique pour les mères (800 mg/kg/jour). Ces études ont été menées chez la souris et le lapin avant l'introduction des directives de Bonnes Pratiques de Laboratoire. Les études des effets sur la fertilité, les capacités reproductives et le développement pré et postnatal chez le rat n'ont révélé aucune observation particulière, à l'exception d'une diminution mineure de la survie des petits allaités par des mères présentant des manifestations de toxicité du stiripentol à la dose de 800 mg/kg/jour (voir rubrique 4.6).

Les études du potentiel génotoxique n'ont décelé aucune activité mutagène ou clastogène.

Les résultats des études du potentiel cancérogène ont été négatifs chez le rat. Chez la souris, seule une faible augmentation de l'incidence des adénomes et carcinomes hépatiques a été observée chez les animaux traités par 200 ou 600 mg/kg/jour pendant 78 semaines, mais non chez ceux ayant reçu 60 mg/kg/jour. Cette observation n'est pas considérée comme indiquant un potentiel tumorigène chez les patients traités, en raison de l'absence de génotoxicité du stiripentol et de la sensibilité particulière bien connue du foie de la souris à la formation de tumeurs en présence d'une induction des enzymes hépatiques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Povidone
Glycolate d'amidon sodique
Stéarate de magnésium (E470b)

Enveloppe de la gélule

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)

Encre d'impression

Gomme laque (E904)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver dans le conditionnement original afin de protéger de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Pilulier en polypropylène avec sceau anti-manipulation et bouchon à vis en polyéthylène contenant 30 et 90 gélules.

Pilulier en polyéthylène avec sceau anti-manipulation et bouchon à vis sécurité enfants en polypropylène contenant 60 gélules.

Les piluliers sont dans des boîtes en carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Biocodex, 7 Avenue Gallieni 94250 Gentilly, France.

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/367/004-6

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 04 janvier 2007

Date de dernier renouvellement : 20 septembre 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

19/05/2021

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Diacomit 250 mg poudre pour suspension buvable en sachet.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient 250 mg de stiripentol.

Excipients à effet notoire

Chaque sachet contient 2,5 mg d'aspartam, 500 mg de sirop de glucose anhydre et 2,4 mg de sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable
Poudre cristalline rose pâle

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Diacomit est indiqué en association au valproate de sodium et au clobazam dans le traitement des convulsions tonico-cloniques généralisées chez des patients atteints d'une épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN, syndrome de Dravet) et insuffisamment contrôlées par l'association clobazam/valproate de sodium.

4.2 Posologie et mode d'administration

Diacomit doit être uniquement administré sous la supervision d'un pédiatre ou d'un neuropédiatre expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'épilepsie du nourrisson et de l'enfant.

Posologie

Population pédiatrique

La dose de stiripentol est calculée en milligrammes par kilogrammes de poids corporel.

La dose quotidienne peut être administrée en deux ou trois prises.

L'instauration du traitement par stiripentol en association au clobazam et au valproate de sodium doit être faite avec une augmentation progressive de la dose jusqu'à celle recommandée de 50 mg/kg/jour.

L'augmentation de la dose de stiripentol doit être progressive, elle doit être débutée à 20 mg/kg/jour pendant 1 semaine, puis 30 mg/kg/jour pendant 1 semaine. Les autres paliers d'augmentation posologique dépendent de l'âge du patient :

- Chez l'enfant de moins de 6 ans, une augmentation de la dose de 20 mg/kg/jour sera faite pendant la 3^{ème} semaine pour atteindre la dose recommandée de 50 mg/kg/jour en 3 semaines.
- Chez l'enfant entre 6 et 12 ans, une augmentation de la dose de 10 mg/kg/jour sera faite chaque semaine pour atteindre la dose recommandée de 50 mg/kg/jour en 4 semaines.
- Chez l'enfant et l'adolescent de plus de 12 ans, une augmentation de la dose de 5 mg/kg/jour sera faite chaque semaine pour atteindre la dose efficace optimale selon le jugement du clinicien.

La dose recommandée de 50 mg/kg/j est fondée sur les données disponibles d'études cliniques et a été la seule évaluée lors des études pivots de Diacomit (voir rubrique 5.1).

Le stiripentol doit toujours être administré avec des aliments, car il se dégrade rapidement dans un milieu acide (par exemple exposition à l'acidité gastrique si le patient est à jeun).

Le stiripentol ne doit pas être administré avec du lait ou des produits laitiers (yaourts, fromages blancs, etc.), une boisson gazeuse, du jus de fruit ou des aliments et boissons contenant de la caféine ou de la théophylline.

Enfants âgés de moins de trois ans

Les études pivots du stiripentol ont été menées chez des enfants âgés de trois ans et plus atteints d'une EMSN. La décision d'administrer du stiripentol chez un enfant de moins de trois ans atteint d'une EMSN doit être prise au cas par cas, en tenant compte des bénéfices et risques cliniques potentiels. Dans cette population, le stiripentol ne doit être ajouté au traitement qu'après la confirmation clinique du diagnostic d'EMSN (voir rubrique 5.1). Les données sur l'administration du stiripentol chez des enfants de moins de 12 mois sont limitées. Chez ces enfants, l'utilisation du stiripentol sera faite sous surveillance étroite du médecin.

Patients âgés de 18 ans et plus

Le suivi à long terme n'a pas permis de collecter des données suffisantes chez l'adulte pour confirmer le maintien de l'effet dans cette population. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que l'efficacité est observée.

Adaptation de la dose des autres antiépileptiques associés au stiripentol

Malgré l'absence de données pharmacologiques exhaustives sur des interactions médicamenteuses potentielles, les recommandations suivantes concernant la modification de la posologie des autres antiépileptiques associés au stiripentol sont données sur la base de l'expérience clinique.

- Clobazam

Lors des études pivots, la dose de clobazam au moment de l'instauration du stiripentol était de 0,5 mg/kg/jour administrée habituellement en deux prises par jour. Cette dose quotidienne a été réduite de 25% par semaine en cas de signes cliniques d'effets indésirables ou de surdosage en clobazam (sommolence, hypotonie et irritabilité chez les jeunes enfants). L'administration conjointe de stiripentol chez des enfants atteints d'un syndrome de Dravet a augmenté d'environ deux ou trois la concentration plasmatique du clobazam et d'environ cinq celle du norclobazam.

- Valproate de sodium

Le potentiel d'interaction médicamenteuse entre le stiripentol et le valproate de sodium est considéré comme modéré. De ce fait, aucune modification de la posologie du valproate de sodium n'est nécessaire en cas d'association au stiripentol, sauf pour des raisons de tolérance clinique. Lors des études pivots, la dose quotidienne de valproate de sodium a été réduite d'environ 30% par semaine en cas d'événements indésirables digestifs tels qu'une anorexie et une perte de poids.

Anomalies des examens biologiques

En cas d'anomalies de la numération-formule sanguine ou de paramètres fonctionnels hépatiques, la décision clinique de poursuivre l'administration du stiripentol ou d'en adapter la dose en même temps que celle du clobazam et du valproate de sodium doit être prise au cas par cas en prenant en compte les bénéfices et risques cliniques éventuels (voir rubrique 4.4).

Effet de la formulation

La forme sachet a une C_{max} légèrement supérieure à celle des gélules, les deux formes ne sont donc pas bioéquivalentes. Il est recommandé, si le remplacement d'une forme par une autre est nécessaire, que cela soit fait sous surveillance clinique, au cas où des problèmes de tolérance surviendraient (voir rubrique 5.2).

Insuffisant hépatique ou rénal

Le stiripentol n'est pas recommandé chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique et/ou rénale (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie orale

La poudre doit être ajoutée à un verre d'eau et prise immédiatement après mélange.
Pour les interactions du stiripentol avec l'alimentation, voir la rubrique 4.5.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Antécédents de psychose sous forme d'épisodes délirants.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital

Ces substances ne doivent pas être associées au stiripentol dans le traitement du syndrome de Dravet.
La dose quotidienne de clobazam et/ou de valproate de sodium doit être réduite en cas d'apparition d'effets indésirables sous traitement par stiripentol (voir rubrique 4.2).

Développement staturo-pondéral de l'enfant

En raison de la fréquence des effets indésirables digestifs (anorexie, diminution de l'appétit, nausées, vomissements) lors d'un traitement par stiripentol et valproate de sodium, la courbe de croissance des enfants recevant cette association doit être surveillée étroitement.

Numération-formule sanguine

Une neutropénie peut être associée à l'administration de stiripentol, clobazam et valproate de sodium.
La numération-formule sanguine doit être vérifiée avant l'instauration du traitement par stiripentol.
Sauf si la situation clinique l'indique autrement, la numération-formule doit être vérifiée tous les six mois.

Fonction hépatique

Elle doit être vérifiée avant l'instauration du traitement par stiripentol. Sauf si la situation clinique l'indique autrement, la fonction hépatique doit être vérifiée tous les six mois.

Insuffisance hépatique ou rénale

Le stiripentol n'est pas recommandé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale et/ou hépatique en raison de l'absence de données cliniques spécifiquement obtenues chez ces patients (voir section 4.2).

Substances interférant avec les enzymes du CYP

Le stiripentol est un inhibiteur des iso-enzymes 2C19, 3A4 et 2D6 du système du cytochrome P450 et peut fortement augmenter les concentrations des substances métabolisées par celles-ci et accroître le risque d'effets indésirables (voir rubrique 4.5). Des études menées *in vitro* suggèrent que le métabolisme de phase I du stiripentol est catalysé par les isoenzymes CYP1A2, CYP2C19 et CYP3A4 et sans doute par d'autres enzymes. La prudence est recommandée en cas d'association du stiripentol avec d'autres substances pouvant inhiber ou activer une ou plusieurs de ces enzymes

Population pédiatrique

Les études cliniques pivots n'ont pas inclus d'enfants âgés de moins de trois ans. En conséquence, un suivi attentif des enfants âgés de six mois à trois ans est recommandé lors d'un traitement par stiripentol.

Le stiripentol poudre pour suspension buvable en sachet contient de l'aspartame, qui est une source de phénylalanine. Aucune étude préclinique ou clinique n'est disponible pour évaluer l'utilisation de l'aspartame chez des enfants âgées de moins de 12 semaines. En conséquence il peut donc être nocif chez les sujets phénylcétonuriques. Les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (affection rare) ne doivent pas prendre ce médicament, car la formulation contient du glucose. Une petite quantité de sorbitol est présente parmi les composants d'aromatisation, et les patients atteints d'une intolérance congénitale au fructose ne doivent donc pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par sachet, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions médicamenteuses potentielles affectant le stiripentol

L'influence des autres antiépileptiques sur la pharmacocinétique du stiripentol est mal établie. L'effet des macrolides et des antifongiques azolés, qui sont des inhibiteurs et des substrats connus de l'iso-enzyme CYP3A4, sur le métabolisme du stiripentol n'est pas connu. L'effet du stiripentol sur le métabolisme de ces substances n'est pas non plus connu.

Des études menées *in vitro* suggèrent que le métabolisme de phase I du stiripentol est catalysé par les isoenzymes CYP1A2, CYP2C19 et CYP3A4 et sans doute par d'autres enzymes. La prudence est recommandée en cas d'association du stiripentol avec d'autres substances pouvant inhiber ou activer une ou plusieurs de ces enzymes.

Effet du stiripentol sur les iso-enzymes du cytochrome P450

Ces interactions ont été pour la plupart partiellement confirmées par des études *in vitro* et des essais cliniques. L'augmentation des concentrations à l'état d'équilibre lors de l'administration conjointe du stiripentol, du valproate de sodium et du clobazam est similaire chez l'adulte et l'enfant, mais la variabilité interindividuelle est importante.

Aux concentrations thérapeutiques, le stiripentol inhibe significativement plusieurs iso-enzymes du CYP450, par exemple 2C19, 2D6 et 3A4. Des interactions pharmacocinétiques d'origine métabolique peuvent donc être attendues avec d'autres substances. Ces interactions peuvent résulter en une augmentation des concentrations systémiques de ces substances actives, ce qui peut accroître leurs effets pharmacologiques, mais également leurs effets indésirables.

La prudence est indispensable quand les circonstances cliniques nécessitent l'association du stiripentol à des substances métabolisées par les iso-enzymes CYP2C19 (par exemple citalopram ou oméprazole) ou 3A4 (par exemple plusieurs inhibiteurs de la protéase du VIH, antihistaminiques tels qu'astémizole et chlorphéniramine, antagonistes calciques, statines, contraceptifs oraux, codéine) en raison d'une augmentation du risque d'effets indésirables (voir dans la présente rubrique des informations supplémentaires concernant les médicaments antiépileptiques). Un contrôle des concentrations plasmatiques ou des effets indésirables est recommandé. Une adaptation de la dose peut être nécessaire.

Une administration conjointe avec des substrats de l'iso-enzyme CYP3A4 dont l'indice thérapeutique est étroit doit être évitée en raison d'une forte augmentation du risque d'effets indésirables sévères.

Les données sur l'inhibition potentielle de l'iso-enzyme CYP1A2 sont limitées, et des interactions avec la théophylline et la caféine ne peuvent donc être exclues en raison des taux plasmatiques augmentés de la théophylline et de la caféine qui peuvent résulter de l'inhibition de leur métabolisme hépatique, potentiellement toxique. La prise conjointe de ces substances avec le stiripentol n'est pas recommandée. Cette mise en garde ne concerne pas uniquement des produits pharmaceutiques, mais également un grand nombre d'aliments et de produits alimentaires proposés pour les enfants (par exemple : coca, chocolat, café, thé et boissons énergisantes). Les patients ne doivent pas boire de boissons de type cola qui contiennent des quantités significatives de caféine, ou de chocolat, qui contient des traces de théophylline (voir rubrique 4.2).

Le stiripentol ayant inhibé l'iso-enzyme CYP2D6 *in vitro* à des concentrations identiques à celles cliniquement obtenues dans le plasma, son association à des substances métabolisées par cette même iso-enzyme peut se traduire par des interactions métaboliques. Il s'agit notamment des produits suivants : bêta-bloquants (propranolol, carvedilol, timolol), antidépresseurs (fluoxétine, paroxétine, sertraline, imipramine, clomipramine), antipsychotiques (halopéridol) et analgésiques (codéine, dextrométhorphan, tramadol). Il peut être nécessaire d'adapter la dose des substances métabolisées par l'iso-enzyme CYP2D6 quand cette dose est individuellement ajustée.

Potentiel d'interaction du stiripentol avec d'autres médicaments

En l'absence de données cliniques disponibles, la prudence est nécessaire avec les interactions cliniquement pertinentes suivantes avec le stiripentol :

Associations déconseillées (à éviter, sauf si strictement nécessaires)

- Alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine)

Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).

- Cisapride, halofantrine, pimozide, quinidine, bépridil

Accroissement du risque de troubles du rythme cardiaque et notamment de torsades de pointes.

- Immunosuppresseurs (tacrolimus, ciclosporine, sirolimus)

Augmentation de la concentration sanguine des immunosuppresseurs (diminution de leur métabolisme hépatique).

- Statines (atorvastatine, simvastatine, etc.)

Augmentation du risque d'effets indésirables dose-dépendants tels qu'une rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant).

Associations nécessitant des précautions

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Les concentrations plasmatiques des benzodiazépines peuvent augmenter en raison d'une diminution du métabolisme hépatique de ces produits, ce qui se traduit par une sédation excessive.

- *Chlorpromazine*

Le stiripentol potentialise l'effet dépressif central de la chlorpromazine.

- *Effets sur d'autres antiépileptiques*

L'inhibition des iso-enzymes 2C19 et 3A4 du CYP P450 peut provoquer des interactions pharmacocinétiques avec les produits suivants en inhibant leur métabolisme hépatique : phénobarbital, primidone, phénytoïne, carbamazépine, clobazam (voir rubrique 4.2), valproate de sodium (voir rubrique 4.2), diazépam (augmentation de la myorelaxation), éthosuximide et tiagabine. Les conséquences sont une augmentation de la concentration plasmatique de ces anti-convulsifs avec risque de surdosage. Un contrôle des concentrations plasmatiques des autres anti-convulsifs associés au stiripentol, avec une adaptation éventuelle de leur dose, est recommandé.

- Topiramate

Lors de l'autorisation temporaire d'utilisation du stiripentol en France, le topiramate a été associé au stiripentol, au clobazam et au valproate de sodium chez 41% des 230 patients. Aucune des observations cliniques effectuées dans ce groupe de patients n'a suggéré qu'une modification de la dose ou du schéma d'administration du topiramate était nécessaire en cas d'administration concomitante de stiripentol.

Une compétition entre le stiripentol et le topiramate pour l'inhibition de l'iso-enzyme CYP2C19 ne devrait pas se produire, car elle nécessiterait une concentration plasmatique de topiramate 5 à 15 fois plus élevée que celle obtenue à la posologie standard recommandée de ce produit.

- Lévétiracétam

Le métabolisme hépatique du lévétiracétam est restreint, et aucune interaction pharmacocinétique d'origine métabolique entre ce produit et le stiripentol n'est donc à prévoir.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques en général

Des études indiquent que la prévalence des malformations congénitales est deux à trois fois plus élevée chez les enfants nés d'une mère épileptique que dans la population générale, où elle est d'environ 3%. Bien que d'autres facteurs, dont l'épilepsie, puissent contribuer, les données disponibles suggèrent que cette augmentation est largement due au traitement. Une prévalence plus élevée des malformations congénitales a été également notée dans la population traitée par polythérapie.

Un traitement antiépileptique efficace ne doit cependant pas être interrompu en cas de grossesse, car l'aggravation de l'épilepsie peut être nocive pour la mère comme pour le fœtus.

Risque lié au stiripentol

Aucune donnée n'est disponible quant à l'exposition de femmes enceintes au stiripentol. Les études menées chez l'animal n'ont indiqué aucun effet nocif direct ou indirect sur la gestation, le développement fœtal, la mise-bas ou le développement post-natal aux doses non toxiques pour les mères (voir rubrique 5.3). En raison de l'indication du stiripentol, l'administration de ce produit au cours d'une grossesse ou chez une femme apte à procréer est improbable. La décision clinique d'administrer le stiripentol chez une femme enceinte doit être prise au cas par cas en prenant en compte les bénéfices et risques potentiels. La prudence est nécessaire en cas de prescription de ce produit à une femme enceinte. Les femmes aptes à procréer recevant le stiripentol doivent utiliser une méthode efficace de contraception.

Allaitement

En l'absence d'étude sur l'excrétion dans le lait maternel, et considérant que le stiripentol passe librement du plasma dans le lait chez la chèvre, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement. Si le traitement par le stiripentol est maintenu pendant l'allaitement, le nourrisson allaité doit être étroitement surveillé à la recherche d'effets indésirables.

Fertilité

Aucun impact sur la fertilité n'a été observé au cours des études chez l'animal (voir rubrique 5.3). Aucune donnée clinique n'est disponible. Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le stiripentol a une influence majeure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines car il peut provoquer des sensations vertigineuses et de l'ataxie. Il doit être recommandé aux patients de ne pas conduire de véhicules ni utiliser de machines tant qu'ils n'ont pas acquis suffisamment d'expérience pour estimer si cela affecte leurs capacités (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables le plus souvent rencontrés avec le stiripentol sont : anorexie, perte de poids, insomnie, somnolence, ataxie, hypotonie et dystonie .

Liste tabulée des effets indésirables

La classification des événements indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rares ($< 1/10\ 000$), indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.

Classe d'appareil ou organe (Terminologie MedDRA)	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Rares
Affections hématologiques et du système lymphatique		Neutropénie		Thrombocytopénie*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie, diminution de l'appétit, perte de poids			
Affections psychiatriques	Insomnie	Agressivité, irritabilité, troubles du comportement, comportement opposant, hyperexcitabilité, troubles du sommeil		
Affections du système nerveux	Somnolence, ataxie, hypotonie, dystonie	Hyperkinésie		
Affections oculaires			Diplopie	
Affections gastro-intestinales		Nausées, vomissements		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Photosensibilité, éruption, allergie cutanée, urticaire	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Fatigue	

Classe d'appareil ou organe (Terminologie MedDRA)	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Rares
Investigations		Augmentation de la γ -GT		Test hépatique anormal

*Les données relatives aux thrombocytopénies sont issues à la fois des données cliniques et de surveillance post-AMM.

Effets indésirables particuliers

De nombreux effets indésirables décrites ci-dessus sont souvent dus à une augmentation des concentrations plasmatiques d'autres médicaments anti-convulsivants (voir rubriques 4.4 et 4.5) et peuvent régesser à la suite d'une réduction de la dose de ces produits.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucune donnée n'est disponible quant à un surdosage clinique. Le traitement est symptomatique (en unité de soins intensifs)

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, autres antiépileptiques, code ATC : N03AX17

Mécanisme d'action

Chez l'animal, le stiripentol a antagonisé les convulsions induites par un choc électrique, le pentétrazol et la bicuculline. Chez les rongeurs, le stiripentol paraît augmenter les concentrations cérébrales de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), principal neurotransmetteur inhibiteur dans le cerveau des mammifères. Ce phénomène semble dû à l'inhibition du captage du GABA dans les synaptosomes et/ou à celle de la GABA-transaminase. Des études ont également montré que le stiripentol augmentait la transmission médiée par le récepteur GABA-A dans l'hippocampe du rat immature et augmentait la durée moyenne d'ouverture (mais non la fréquence) des canaux chlorures de ce même récepteur par un mécanisme similaire à celui des barbituriques. En raison d'interactions pharmacocinétiques, le stiripentol potentialise l'effet d'autres anti-convulsivants tels que carbamazépine, valproate de sodium, phénytoïne, phénobarbital et de nombreuses benzodiazépines. Le second effet du stiripentol est principalement basé sur une inhibition de plusieurs iso-enzymes du CYP450, notamment 3A4 et 2C19, intervenant dans le métabolisme hépatique des autres médicaments anti-épileptiques.

Efficacité et sécurité clinique

Les études pivots du stiripentol ont été menées chez des enfants âgés de trois ans et plus et présentant une EMSN.

Un programme d'autorisation temporaire d'utilisation a été mené en France chez des enfants âgés d'au moins 6 mois, car le diagnostic de syndrome de Dravet peut être posé avec confiance à cet âge chez certains patients. La décision clinique d'administrer Diacomit à un enfant de moins de trois ans atteint

d'une EMSN doit être prise au cas par cas en tenant compte des bénéfices et risques potentiels (voir rubrique 4.2).

Un essai randomisé et contrôlé contre placebo a évalué le stiripentol en association à d'autres anti-épileptiques chez 41 enfants atteints d'une EMSN. Après une phase initiale d'un mois, le placebo (n=20) ou le stiripentol (n=21) a été associé au valproate de sodium et au clobazam pendant une période en double insu de deux mois. Les patients ont ensuite reçu le stiripentol en ouvert. La réponse a été définie comme une diminution de plus de 50% de la fréquence des convulsions cloniques (ou tonicocloniques) au cours du second mois de la période en double insu comparativement à la phase initiale. Le nombre des répondeurs a été de 15 (71%) dans le groupe stiripentol (dont 9 totalement exempts de crises cloniques ou tonicocloniques) contre seulement 1 (5%) dans le groupe placebo, sans disparition totale des crises (IC95%, stiripentol : 52,1-90,7 ; placebo : 0-14,6). L'IC95% de la différence a été de 42,2-85,7. La modification en pourcentage par rapport à la phase initiale a été plus élevée sous stiripentol (-69%) que sous placebo (+7%, $p < 0,0001$). Des effets indésirables de sévérité modérée (sommolence, diminution de l'appétit) ont été observés chez 21 patients du groupe stiripentol contre 8 du groupe placebo, mais ont disparu chez 12 des 21 patients sous stiripentol après une réduction de la dose des deux autres antiépileptiques conjointement administrés (Chiron et al, Lancet, 2000).

Aucune donnée clinique ne permet d'affirmer la sécurité d'emploi du stiripentol à une dose quotidienne supérieure à 50 mg/kg/jour.

Aucune donnée clinique ne permet de recommander l'utilisation du stiripentol en monothérapie dans le traitement du syndrome de Dravet.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques suivantes du stiripentol ont été déterminées chez des volontaires sains et des patients adultes.

Absorption

Le stiripentol est rapidement absorbé. Il atteint sa concentration plasmatique maximale au bout d'environ 1,5 heures. La biodisponibilité absolue du stiripentol est inconnue en raison de l'absence d'une formulation intraveineuse permettant de la déterminer. Le stiripentol est bien absorbé par voie orale car la majorité d'une dose administrée par cette voie est excrétée dans l'urine.

La biodisponibilité relative entre les gélules et la poudre pour suspension buvable en sachet a été étudiée chez des hommes sains après une administration orale unique de 1 000 mg. Les deux formes étaient équivalentes en termes d'AUC mais pas en termes de C_{max} . La C_{max} du sachet était légèrement plus élevée (23%) comparativement à la gélule et ne répondait pas aux critères de bioéquivalence. Le T_{max} était similaire pour les deux formes. Une surveillance clinique est recommandée en cas de remplacement de la forme gélule par la forme poudre pour suspension buvable.

Distribution

Le stiripentol se lie fortement aux protéines plasmatiques circulantes (environ 99%).

Élimination

L'exposition systémique au stiripentol augmente de façon beaucoup plus que proportionnelle à la dose administrée. La clairance plasmatique du stiripentol diminue fortement aux doses élevées, passant d'environ 40 l/kg/jour avec 600 mg/jour à environ 8 l/kg/jour avec 2 400 mg. La clairance du stiripentol diminue lors d'administrations répétées, sans doute en raison d'une inhibition des iso-enzymes du cytochrome P450 responsables du métabolisme de ce produit. La demi-vie d'élimination a été de 4,5 à 13 heures et a augmenté avec la dose.

Biotransformation

Le stiripentol subit un métabolisme intensif ; 13 métabolites différents ont été identifiés dans l'urine. Les processus métaboliques principaux sont une déméthylénation et une glycuronidation, mais les enzymes qui en sont responsables n'ont pas encore été identifiées avec précision.

Sur la base des études menées *in vitro*, les principales isoenzymes du cytochrome P450 hépatique impliquées dans le métabolisme de phase 1 sont vraisemblablement CYP1A2, CYP2C19 et CYP3A4.

Excrétion

Le stiripentol est essentiellement éliminé par voie rénale.

Les métabolites urinaires du stiripentol représentent la majorité (73%) d'une dose orale unique, dont 13 à 24% sont retrouvés dans les fèces sous forme inchangée.

Etude de pharmacocinétique en population pédiatrique

Une étude de pharmacocinétique a été réalisée chez 35 enfants atteints du syndrome de Dravet traités par du stiripentol associé au valproate et au clobazam, 2 substances ne modifiant pas la pharmacocinétique du stiripentol. L'âge médian des patients était de 7,3 ans (intervalle : 1 à 17,6 ans) et la dose médiane de stiripentol administrée était de 45,4 mg/kg/j (intervalle : 27,1 à 89,3 mg/kg/j) en 2 ou 3 prises quotidiennes.

Les données s'ajustaient à un modèle mono-compartimental ayant une absorption et une élimination d'ordre 1. La constante d'absorption K_a estimée dans cette population était de $2,08 \text{ h}^{-1}$ (déviations standard = 122%). La clairance et le volume de distribution étaient corrélés au poids suivant un modèle allométrique, avec des exposants de 0,433 et 1 pour une augmentation du poids de 10 à 60 kg respectivement, la clairance orale apparente passant de 2,60 à 5,65 L/h et le volume de distribution apparent passant de 32,0 à 191,8 L. En conséquence, la demi-vie d'élimination augmentait de 8,5 h (pour un poids de 10 kg) à 23,5 h (pour 60 kg).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études toxicologiques menées chez l'animal (rat, singe, souris) n'ont révélé aucun profil constant de toxicité, à l'exception d'une augmentation du volume du foie associée à une hypertrophie hépatocellulaire et survenue aux fortes doses de stiripentol chez les rongeurs comme chez les non rongeurs. Cette observation semble imputable à une réponse adaptative à une charge métabolique hépatique élevée.

Le stiripentol n'a pas été tératogène chez le rat et le lapin. Lors d'une étude chez la souris, mais non lors de plusieurs autres études similaires, une faible incidence de fentes palatines a été observée à une dose toxique pour les mères (800 mg/kg/jour). Ces études ont été menées chez la souris et le lapin avant l'introduction des directives de Bonnes Pratiques de Laboratoire. Les études des effets sur la fertilité, les capacités reproductives et le développement pré et postnatal chez le rat n'ont révélé aucune observation particulière, à l'exception d'une diminution mineure de la survie des petits allaités par des mères présentant des manifestations de toxicité du stiripentol à la dose de 800 mg/kg/jour (voir rubrique 4.6).

Les études du potentiel génotoxique n'ont décelé aucune activité mutagène ou clastogène.

Les résultats des études du potentiel cancérogène ont été négatifs chez le rat. Chez la souris, seule une faible augmentation de l'incidence des adénomes et carcinomes hépatiques a été observée chez les animaux traités par 200 ou 600 mg/kg/jour pendant 78 semaines, mais non chez ceux ayant reçu 60 mg/kg/jour. Cette observation n'est pas considérée comme indiquant un potentiel tumorigène chez les patients traités, en raison de l'absence de génotoxicité du stiripentol et de la sensibilité particulière bien connue du foie de la souris à la formation de tumeurs en présence d'une induction des enzymes hépatiques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Povidone
Glycolate d'amidon sodique
Sirop de glucose anhydre
Érythrosine (E127)
Dioxyde de titane (E171)
Aspartame (E951)
Arôme tutti frutti (contient du sorbitol)
Carmellose sodique
Hydroxyéthylcellulose

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver dans le conditionnement original afin de protéger de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachets en matériau composite papier/aluminium/film en polyéthylène.
Boîtes de 30, 60 et 90 sachets.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigence particulière. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Biocodex, 7 Avenue Gallieni 94250 Gentilly, France.

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/06/367/007-9

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 04 janvier 2007

Date de dernier renouvellement : 20 septembre 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

19/05/2021

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Diacomit 500 mg poudre pour suspension buvable en sachet

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient 500 mg de stiripentol.

Excipients à effet notoire

Chaque sachet contient 5 mg d'aspartam, 1 000 mg de sirop de glucose anhydre et 4,8 mg de sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable

Poudre cristalline rose pâle

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Diacomit est indiqué en association au valproate de sodium et au clobazam dans le traitement des convulsions tonico-cloniques généralisées chez des patients atteints d'une épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN, syndrome de Dravet) et insuffisamment contrôlées par l'association clobazam/valproate de sodium.

4.2 Posologie et mode d'administration

Diacomit doit être uniquement administré sous la supervision d'un pédiatre ou d'un neuropédiatre expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'épilepsie du nourrisson et de l'enfant.

Posologie

Population pédiatrique

La dose de stiripentol est calculée en milligrammes par kilogrammes de poids corporel.

La dose quotidienne peut être administrée en deux ou trois prises.

L'instauration du traitement par stiripentol en association au clobazam et au valproate de sodium doit être faite avec une augmentation progressive de la dose jusqu'à celle recommandée de 50 mg/kg/jour.

L'augmentation de la dose de stiripentol doit être progressive, elle doit être débutée à 20 mg/kg/jour pendant 1 semaine, puis 30 mg/kg/jour pendant 1 semaine. Les autres paliers d'augmentation posologique dépendent de l'âge du patient :

- Chez l'enfant de moins de 6 ans, une augmentation de la dose de 20 mg/kg/jour sera faite pendant la 3^{ème} semaine pour atteindre la dose recommandée de 50 mg/kg/jour en 3 semaines.
- Chez l'enfant entre 6 et 12 ans, une augmentation de la dose de 10 mg/kg/jour sera faite chaque semaine pour atteindre la dose recommandée de 50 mg/kg/jour en 4 semaines.
- Chez l'enfant et l'adolescent de plus de 12 ans, une augmentation de la dose de 5 mg/kg/jour sera faite chaque semaine pour atteindre la dose efficace optimale selon le jugement du clinicien.

La dose recommandée de 50 mg/kg/j est fondée sur les données disponibles d'études cliniques et a été la seule évaluée lors des études pivots de Diacomit (voir rubrique 5.1).

Le stiripentol doit toujours être administré avec des aliments, car il se dégrade rapidement dans un milieu acide (par exemple exposition à l'acidité gastrique si le patient est à jeun).

Le stiripentol ne doit pas être administré avec du lait ou des produits laitiers (yaourts, fromages blancs, etc.), une boisson gazeuse, du jus de fruit ou des aliments et boissons contenant de la caféine ou de la théophylline.

Enfants âgés de moins de trois ans

Les études pivots du stiripentol ont été menées chez des enfants âgés de trois ans et plus atteints d'une EMSN. La décision d'administrer du stiripentol chez un enfant de moins de trois ans atteint d'une EMSN doit être prise au cas par cas, en tenant compte des bénéfices et risques cliniques potentiels. Dans cette population, le stiripentol ne doit être ajouté au traitement qu'après la confirmation clinique du diagnostic d'EMSN (voir rubrique 5.1). Les données sur l'administration du stiripentol chez des enfants de moins de 12 mois sont limitées. Chez ces enfants, l'utilisation du stiripentol sera faite sous surveillance étroite du médecin.

Patients âgés de 18 ans et plus

Le suivi à long terme n'a pas permis de collecter des données suffisantes chez l'adulte pour confirmer le maintien de l'effet dans cette population. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que l'efficacité est observée.

Adaptation de la dose des autres antiépileptiques associés au stiripentol

Malgré l'absence de données pharmacologiques exhaustives sur des interactions médicamenteuses potentielles, les recommandations suivantes concernant la modification de la posologie des autres antiépileptiques associés au stiripentol sont données sur la base de l'expérience clinique.

- Clobazam

Lors des études pivots, la dose de clobazam au moment de l'instauration du stiripentol était de 0,5 mg/kg/jour administrée habituellement en deux prises par jour. Cette dose quotidienne a été réduite de 25% par semaine en cas de signes cliniques d'effets indésirables ou de surdosage en clobazam (sommolence, hypotonie et irritabilité chez les jeunes enfants). L'administration conjointe du stiripentol chez des enfants atteints d'un syndrome de Dravet a augmenté d'environ deux ou trois la concentration plasmatique du clobazam et d'environ cinq celle du norclobazam.

- Valproate de sodium

Le potentiel d'interaction médicamenteuse entre le stiripentol et le valproate de sodium est considéré comme modéré. De ce fait, aucune modification de la posologie du valproate de sodium n'est nécessaire en cas d'association de stiripentol, sauf pour des raisons de tolérance clinique. Lors des études pivots, la dose quotidienne de valproate de sodium a été réduite d'environ 30% par semaine en cas d'effets indésirables digestifs tels qu'une anorexie et une perte de poids.

Anomalies des examens biologiques

En cas d'anomalies de la numération-formule sanguine ou de paramètres fonctionnels hépatiques, la décision clinique de poursuivre l'administration du stiripentol ou d'en adapter la dose en même temps que celle du clobazam et du valproate de sodium doit être prise au cas par cas en prenant en compte les bénéfices et risques cliniques éventuels (voir rubrique 4.4).

Effet de la formulation

La forme sachet a une C_{max} légèrement supérieure à celle des gélules, les deux formes ne sont donc pas bioéquivalentes. Il est recommandé, si le remplacement d'une forme par une autre est nécessaire, que cela soit fait sous surveillance clinique, au cas où des problèmes de tolérance surviendraient (voir rubrique 5.2).

Insuffisant hépatique ou rénal

Le stiripentol n'est pas recommandé chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique et/ou rénale (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie orale.

La poudre doit être ajoutée à un verre d'eau et prise immédiatement après mélange.
Pour les interactions du stiripentol avec l'alimentation, voir rubrique 4.5.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Antécédents de psychose sous forme d'épisodes délirants.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital

Ces substances ne doivent pas être associées au stiripentol dans le traitement du syndrome de Dravet.
La dose quotidienne de clobazam et/ou de valproate de sodium doit être réduite en cas d'apparition d'effets indésirables sous traitement par stiripentol (voir rubrique 4.2).

Développement staturo-pondéral de l'enfant

En raison de la fréquence des effets indésirables digestifs (anorexie, diminution de l'appétit, nausées, vomissements) lors d'un traitement par stiripentol et valproate de sodium, la courbe de croissance des enfants recevant cette association doit être surveillée étroitement.

Numération-formule sanguine

Une neutropénie peut être associée à l'administration de stiripentol, clobazam et valproate de sodium.
La numération-formule sanguine doit être vérifiée avant l'instauration du traitement par stiripentol.
Sauf si la situation clinique l'indique autrement, la numération-formule doit être vérifiée tous les six mois.

Fonction hépatique

Elle doit être vérifiée avant l'instauration du traitement par stiripentol. Sauf si la situation clinique l'indique autrement, la fonction hépatique doit être vérifiée tous les six mois.

Insuffisance hépatique ou rénale

Le stiripentol n'est pas recommandé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale et/ou hépatique en raison de l'absence de données cliniques spécifiquement obtenues chez ces patients (voir section 4.2).

Substances interférant avec les enzymes du CYP

Le stiripentol est un inhibiteur des iso-enzymes 2C19, 3A4 et 2D6 du système du cytochrome P450 et peut fortement augmenter les concentrations des substances métabolisées par celles-ci et accroître le risque d'effets indésirables (voir rubrique 4.5). Des études menées *in vitro* suggèrent que le métabolisme de phase I du stiripentol est catalysé par les isoenzymes CYP1A2, CYP2C19 et CYP3A4 et sans doute par d'autres enzymes. La prudence est recommandée en cas d'association du stiripentol avec d'autres substances pouvant inhiber ou activer une ou plusieurs de ces enzymes

Population pédiatrique

Les études cliniques pivots n'ont pas inclus d'enfants âgés de moins de trois ans. En conséquence, un suivi attentif des enfants âgés de six mois à trois ans est recommandé lors d'un traitement par stiripentol.

Diacomit poudre pour suspension buvable en sachet contient de l'aspartame, qui est une source de phénylalanine. Aucune étude préclinique ou clinique n'est disponible pour évaluer l'utilisation de l'aspartame chez des enfants âgés de moins de 12 semaines. En conséquence il peut donc être nocif chez les sujets phénylcétonuriques. Les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (affection rare) ne doivent pas prendre ce médicament, car la formulation contient du glucose. Une petite quantité de sorbitol est présente parmi les composants d'aromatisation, et les patients atteints d'une intolérance congénitale au fructose ne doivent donc pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par sachet, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions médicamenteuses potentielles affectant le stiripentol

L'influence des autres antiépileptiques sur la pharmacocinétique du stiripentol est mal établie. L'effet des macrolides et des antifongiques azolés, qui sont des inhibiteurs et des substrats connus de l'iso-enzyme CYP3A4, sur le métabolisme du stiripentol n'est pas connu. L'effet du stiripentol sur le métabolisme de ces substances n'est pas non plus connu.

Des études menées *in vitro* suggèrent que le métabolisme de phase I du stiripentol est catalysé par les isoenzymes CYP1A2, CYP2C19 et CYP3A4 et sans doute par d'autres enzymes. La prudence est recommandée en cas d'association du stiripentol avec d'autres substances pouvant inhiber ou activer une ou plusieurs de ces enzymes.

Effet du stiripentol sur les iso-enzymes du cytochrome P450

Ces interactions ont été pour la plupart partiellement confirmées par des études *in vitro* et des essais cliniques. L'augmentation des concentrations à l'état d'équilibre lors de l'administration conjointe du stiripentol, du valproate de sodium et du clobazam est similaire chez l'adulte et l'enfant, mais la variabilité interindividuelle est importante.

Aux concentrations thérapeutiques, le stiripentol inhibe significativement plusieurs iso-enzymes du CYP450, par exemple 2C19, 2D6 et 3A4. Des interactions pharmacocinétiques d'origine métabolique peuvent donc être attendues avec d'autres substances. Ces interactions peuvent résulter en une augmentation des concentrations systémiques de ces substances actives, ce qui peut accroître leurs effets pharmacologiques, mais également leurs effets indésirables.

La prudence est indispensable quand les circonstances cliniques nécessitent l'association du stiripentol à des substances métabolisées par les iso-enzymes CYP2C19 (par exemple citalopram ou oméprazole) ou 3A4 (par exemple plusieurs inhibiteurs de la protéase du VIH, antihistaminiques tels qu'astémizole et chlorphéniramine, antagonistes calciques, statines, contraceptifs oraux, codéine) en raison d'une augmentation du risque d'effets indésirables (voir dans la présente rubrique des informations supplémentaires concernant les médicaments antiépileptiques). Un contrôle des concentrations plasmatiques ou des effets indésirables est recommandé. Une adaptation de la dose peut être nécessaire.

Une administration conjointe avec des substrats de l'iso-enzyme CYP3A4 dont l'indice thérapeutique est étroit doit être évitée en raison d'une forte augmentation du risque d'effets indésirables sévères.

Les données sur l'inhibition potentielle de l'iso-enzyme CYP1A2 sont limitées, et des interactions avec la théophylline et la caféine ne peuvent donc être exclues en raison des taux plasmatiques augmentés de la théophylline et de la caféine qui peuvent résulter de l'inhibition de leur métabolisme

hépatique, potentiellement toxique. La prise conjointe de ces substances avec le stiripentol n'est pas recommandée. Cette mise en garde ne concerne pas uniquement des produits pharmaceutiques, mais également un grand nombre d'aliments et de produits alimentaires proposés pour les enfants (par exemple : coca, chocolat, café, thé et boissons énergisantes). Les patients ne doivent pas boire de boissons de type cola qui contiennent des quantités significatives de caféine, ou de chocolat, qui contiennent des traces de théophylline (voir rubrique 4.2).

Le stiripentol ayant inhibé l'iso-enzyme CYP2D6 *in vitro* à des concentrations identiques à celles cliniquement obtenues dans le plasma, son association à des substances métabolisées par cette même iso-enzyme peut se traduire par des interactions métaboliques. Il s'agit notamment des produits suivants : bêta-bloquants (propranolol, carvedilol, timolol), antidépresseurs (fluoxétine, paroxétine, sertraline, imipramine, clomipramine), antipsychotiques (halopéridol) et analgésiques (codéine, dextrométhorphan, tramadol). Il peut être nécessaire d'adapter la dose des substances métabolisées par l'iso-enzyme CYP2D6 quand cette dose est individuellement ajustée.

Potentiel d'interaction du stiripentol avec d'autres médicaments

En l'absence de données cliniques disponibles, la prudence est nécessaire avec les interactions cliniquement pertinentes suivantes avec le stiripentol :

Associations déconseillées (à éviter, sauf si strictement nécessaires)

- Alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine)

Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).

- Cisapride, halofantrine, pimozide, quinidine, bépridil

Accroissement du risque de troubles du rythme cardiaque et notamment de torsades de pointes.

- Immunosuppresseurs (tacrolimus, ciclosporine, sirolimus)

Augmentation de la concentration sanguine des immunosuppresseurs (diminution de leur métabolisme hépatique).

- Statines (atorvastatine, simvastatine, etc.)

Augmentation du risque d'effets indésirables dose-dépendants tels qu'une rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant).

Associations nécessitant des précautions

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Les concentrations plasmatiques des benzodiazépines peuvent augmenter en raison d'une diminution du métabolisme hépatique de ces produits, ce qui se traduit par une sédation excessive.

- *Chlorpromazine*

Le stiripentol potentialise l'effet dépressif central de la chlorpromazine.

- *Effets sur d'autres antiépileptiques*

L'inhibition des iso-enzymes 2C19 et 3A4 du CYP450 peut provoquer des interactions pharmacocinétiques avec les produits suivants en inhibant leur métabolisme hépatique : phénobarbital, primidone, phénytoïne, carbamazépine, clobazam (voir rubrique 4.2), valproate de sodium (voir rubrique 4.2), diazépam (augmentation de la myorelaxation), éthosuximide et tiagabine. Les conséquences sont une augmentation de la concentration plasmatique de ces anti-convulsifs avec risque de surdosage. Un contrôle des concentrations plasmatiques des autres anti-convulsifs associés au stiripentol, avec une adaptation éventuelle de leur dose, est recommandé.

- Topiramate

Lors de l'autorisation temporaire d'utilisation du stiripentol en France, le topiramate a été associé au stiripentol, au clobazam et au valproate de sodium chez 41% des 230 patients. Aucune des

observations cliniques effectuées dans ce groupe de patients n'a suggéré qu'une modification de la dose ou du schéma d'administration du topiramate était nécessaire en cas d'administration concomitante de stiripentol.

Une compétition entre le stiripentol et le topiramate pour l'inhibition de l'iso-enzyme CYP2C19 ne devrait pas se produire, car elle nécessiterait une concentration plasmatique de topiramate 5 à 15 fois plus élevée que celle obtenue à la posologie standard recommandée de ce produit.

- Lévétiracétam

Le métabolisme hépatique du lévétiracétam est restreint, et aucune interaction pharmacocinétique d'origine métabolique entre ce produit et le stiripentol n'est donc à prévoir.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques en général

Des études indiquent que la prévalence des malformations congénitales est deux à trois fois plus élevée chez les enfants nés d'une mère épileptique que dans la population générale, où elle est d'environ 3%. Bien que d'autres facteurs, dont l'épilepsie, puissent contribuer, les données disponibles suggèrent que cette augmentation est largement due au traitement. Une prévalence plus élevée des malformations congénitales a été également notée dans la population traitée par polythérapie.

Un traitement antiépileptique efficace ne doit cependant pas être interrompu en cas de grossesse, car l'aggravation de l'épilepsie peut être nocive pour la mère comme pour le fœtus.

Risque lié au stiripentol

Aucune donnée n'est disponible quant à l'exposition de femmes enceintes au stiripentol. Les études menées chez l'animal n'ont indiqué aucun effet nocif direct ou indirect sur la gestation, le développement fœtal, la mise-bas ou le développement post-natal aux doses non toxiques pour les mères (voir rubrique 5.3). En raison de l'indication du stiripentol, l'administration de ce produit au cours d'une grossesse ou chez une femme apte à procréer est improbable. La décision clinique d'administrer le stiripentol chez une femme enceinte doit être prise au cas par cas en prenant en compte les bénéfices et risques potentiels. La prudence est nécessaire en cas de prescription de ce produit à une femme enceinte. Les femmes aptes à procréer recevant le stiripentol doivent utiliser une méthode efficace de contraception.

Allaitement

En l'absence d'étude sur l'excrétion dans le lait maternel, et considérant que le stiripentol passe librement du plasma dans le lait chez la chèvre, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement. Si le traitement par le stiripentol est maintenu pendant l'allaitement, le nourrisson allaité doit être étroitement surveillé à la recherche d'effets indésirables.

Fertilité

Aucun impact sur la fertilité n'a été observé au cours des études chez l'animal (voir rubrique 5.3). Aucune donnée clinique n'est disponible. Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le stiripentol a une influence majeure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines car il peut provoquer des sensations vertigineuses et de l'ataxie. Il doit être recommandé aux patients de ne pas conduire de véhicules ni utiliser de machines tant qu'ils n'ont pas acquis suffisamment d'expérience pour estimer si cela affecte leurs capacités (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables le plus souvent rencontrés avec le stiripentol sont : anorexie, perte de poids, insomnie, somnolence, ataxie, hypotonie et dystonie .

Liste tabulée des effets indésirables

La classification des événements indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rares ($< 1/10\ 000$), indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.

Classe d'appareil ou organe (Terminologie MedDRA)	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Rares
Affections hématologiques et du système lymphatique		Neutropénie		Thrombocytopénie *
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie, diminution de l'appétit, perte de poids			
Affections psychiatriques	Insomnie	Agressivité, irritabilité, troubles du comportement, comportement opposant, hyperexcitabilité, troubles du sommeil		
Affections du système nerveux	Somnolence, ataxie, hypotonie, dystonie	Hyperkinésie		
Affections oculaires			Diplopie	
Affections gastro-intestinales		Nausées, vomissements		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Photosensibilité, éruption, allergie cutanée, urticaire	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Fatigue	

Classe d'appareil ou organe (Terminologie MedDRA)	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Rares
Investigations		Augmentation de la γ -GT		Test hépatique anormal

*Les données relatives aux thrombocytopénies sont issues à la fois des données cliniques et de surveillance post-AMM.

Effets indésirables particuliers

De nombreux effets indésirables décrites ci-dessus sont souvent dus à une augmentation des concentrations plasmatiques d'autres médicaments anti-convulsivants (voir rubriques 4.4 et 4.5) et peuvent régesser à la suite d'une réduction de la dose de ces produits.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucune donnée n'est disponible quant à un surdosage clinique. Le traitement est symptomatique (en unité de soins intensifs)

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Antiépileptique, autres antiépileptiques, code ATC : N03AX17

Mécanisme d'action

Chez l'animal, le stiripentol antagonise les convulsions induites par un choc électrique, le pentétrazol et la bicuculline. Chez les rongeurs, le stiripentol paraît augmenter les concentrations cérébrales de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), principal neurotransmetteur inhibiteur dans le cerveau des mammifères. Ce phénomène semble dû à l'inhibition du captage du GABA dans les synaptosomes et/ou à celle de la GABA-transaminase. Des études ont également montré que le stiripentol augmentait la transmission médiée par le récepteur GABA-A dans l'hippocampe du rat immature et augmentait la durée moyenne d'ouverture (mais non la fréquence) des canaux chlorures de ce même récepteur par un mécanisme similaire à celui des barbituriques. En raison d'interactions pharmacocinétiques, le stiripentol potentialise l'effet d'autres anti-convulsivants tels que carbamazépine, valproate de sodium, phénytoïne, phénobarbital et de nombreuses benzodiazépines. Le second effet du stiripentol est principalement basé sur une inhibition de plusieurs iso-enzymes du CYP450, notamment 3A4 et 2C19, intervenant dans le métabolisme hépatique des autres médicaments anti-épileptiques.

Efficacité et sécurité clinique

Les études pivots du stiripentol ont été menées chez des enfants âgés de trois ans et plus et présentant une EMSN.

Un programme d'autorisation temporaire d'utilisation a été mené en France chez des enfants âgés d'au moins 6 mois, car le diagnostic de syndrome de Dravet peut être posé avec confiance à cet âge chez certains patients. La décision clinique d'administrer Diacomit à un enfant de moins de trois ans atteint

d'une EMSN doit être prise au cas par cas en tenant compte des bénéfices et risques potentiels (voir rubrique 4.2).

Un essai randomisé et contrôlé contre placebo a évalué le stiripentol en association à d'autres anti-épileptiques chez 41 enfants atteints d'une EMSN. Après une phase initiale d'un mois, le placebo (n=20) ou le stiripentol (n=21) a été associé au valproate de sodium et au clobazam pendant une période en double insu de deux mois. Les patients ont ensuite reçu le stiripentol en ouvert. La réponse a été définie comme une diminution de plus de 50% de la fréquence des convulsions cloniques (ou tonicocloniques) au cours du second mois de la période en double insu comparativement à la phase initiale. Le nombre des répondeurs a été de 15 (71%) dans le groupe stiripentol (dont 9 totalement exempts de crises cloniques ou tonicocloniques) contre seulement 1 (5%) dans le groupe placebo, sans disparition totale des crises (IC95%, stiripentol : 52,1-90,7 ; placebo : 0-14,6). L'IC95% de la différence a été de 42,2-85,7. La modification en pourcentage par rapport à la phase initiale a été plus élevée sous stiripentol (-69%) que sous placebo (+7%, $p < 0,0001$). Des effets indésirables de sévérité modérée (sommolence, diminution de l'appétit) ont été observés chez 21 patients du groupe stiripentol contre 8 du groupe placebo, mais ont disparu chez 12 des 21 patients sous stiripentol après une réduction de la dose des deux autres antiépileptiques conjointement administrés (Chiron et al, Lancet, 2000).

Aucune donnée clinique ne permet d'affirmer la sécurité d'emploi du stiripentol à une dose quotidienne supérieure à 50 mg/kg/jour.

Aucune donnée clinique ne permet de recommander l'utilisation du stiripentol en monothérapie dans le traitement du syndrome de Dravet.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques suivantes du stiripentol ont été déterminées chez des volontaires sains et des patients adultes.

Absorption

Le stiripentol est rapidement absorbé. Il atteint sa concentration plasmatique maximale au bout d'environ 1,5 heures. La biodisponibilité absolue du stiripentol est inconnue en raison de l'absence d'une formulation intraveineuse permettant de la déterminer. Le stiripentol est bien absorbé par voie orale car la majorité d'une dose administrée par cette voie est excrétée dans l'urine.

La biodisponibilité relative entre les gélules et la poudre pour suspension buvable en sachet a été étudiée chez des hommes sains après une administration orale unique de 1 000 mg. Les deux formes étaient équivalentes en termes d'AUC mais pas en termes de C_{max} . La C_{max} du sachet était légèrement plus élevée (23%) comparativement à la gélule et ne répondait pas aux critères de bioéquivalence. Le T_{max} était similaire pour les deux formes. Une surveillance clinique est recommandée en cas de remplacement de la forme gélule par la forme poudre pour suspension buvable.

Distribution

Le stiripentol se lie fortement aux protéines plasmatiques circulantes (environ 99%).

Élimination

L'exposition systémique au stiripentol augmente de façon beaucoup plus que proportionnelle à la dose administrée. La clairance plasmatique du stiripentol diminue fortement aux doses élevées, passant d'environ 40 l/kg/jour avec 600 mg/jour à environ 8 l/kg/jour avec 2 400 mg. La clairance du stiripentol diminue lors d'administrations répétées, sans doute en raison d'une inhibition des iso-enzymes du cytochrome P450 responsables du métabolisme de ce produit. La demi-vie d'élimination a été de 4,5 à 13 heures et a augmenté avec la dose.

Biotransformation

Le stiripentol subit un métabolisme intensif ; 13 métabolites différents ont été identifiés dans l'urine. Les processus métaboliques principaux sont une déméthylénation et une glycuronidation, mais les enzymes qui en sont responsables n'ont pas encore été identifiées avec précision.

Sur la base des études menées *in vitro*, les principales isoenzymes du cytochrome P450 hépatique impliquées dans le métabolisme de phase 1 sont vraisemblablement CYP1A2, CYP2C19 et CYP3A4.

Excrétion

Le stiripentol est essentiellement éliminé par voie rénale.

Les métabolites urinaires du stiripentol représentent la majorité (73%) d'une dose orale unique, dont 13 à 24% sont retrouvés dans les fèces sous forme inchangée.

Etude de pharmacocinétique en population pédiatrique

Une étude de pharmacocinétique a été réalisée chez 35 enfants atteints du syndrome de Dravet traités par du stiripentol associé au valproate et au clobazam, 2 substances ne modifiant pas la pharmacocinétique du stiripentol. L'âge médian des patients était de 7,3 ans (intervalle : 1 à 17,6 ans) et la dose médiane de stiripentol administrée était de 45,4 mg/kg/j (intervalle : 27,1 à 89,3 mg/kg/j) en 2 ou 3 prises quotidiennes.

Les données s'ajustaient à un modèle mono-compartimental ayant une absorption et une élimination d'ordre 1. La constante d'absorption K_a estimée dans cette population était de $2,08 \text{ h}^{-1}$ (déviations standard = 122%). La clairance et le volume de distribution étaient corrélés au poids suivant un modèle allométrique, avec des exposants de 0,433 et 1 pour une augmentation du poids de 10 à 60 kg respectivement, la clairance orale apparente passant de 2,60 à 5,65 L/h et le volume de distribution apparent passant de 32,0 à 191,8 L. En conséquence, la demi-vie d'élimination augmentait de 8,5 h (pour un poids de 10 kg) à 23,5 h (pour 60 kg).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études toxicologiques menées chez l'animal (rat, singe, souris) n'ont révélé aucun profil constant de toxicité, à l'exception d'une augmentation du volume du foie associée à une hypertrophie hépatocellulaire et survenue aux fortes doses de stiripentol chez les rongeurs comme chez les non rongeurs. Cette observation semble imputable à une réponse adaptative à une charge métabolique hépatique élevée.

Le stiripentol n'a pas été tératogène chez le rat et le lapin. Lors d'une étude chez la souris, mais non lors de plusieurs autres études similaires, une faible incidence de fentes palatines a été observée à une dose toxique pour les mères (800 mg/kg/jour). Ces études ont été menées chez la souris et le lapin avant l'introduction des directives de Bonnes Pratiques de Laboratoire. Les études des effets sur la fertilité, les capacités reproductives et le développement pré et postnatal chez le rat n'ont révélé aucune observation particulière, à l'exception d'une diminution mineure de la survie des petits allaités par des mères présentant des manifestations de toxicité du stiripentol à la dose de 800 mg/kg/jour (voir rubrique 4.6).

Les études du potentiel génotoxique n'ont décelé aucune activité mutagène ou clastogène.

Les résultats des études du potentiel cancérogène ont été négatifs chez le rat. Chez la souris, seule une faible augmentation de l'incidence des adénomes et carcinomes hépatiques a été observée chez les animaux traités par 200 ou 600 mg/kg/jour pendant 78 semaines, mais non chez ceux ayant reçu 60 mg/kg/jour. Cette observation n'est pas considérée comme indiquant un potentiel tumorigène chez les patients traités, en raison de l'absence de génotoxicité du stiripentol et de la sensibilité particulière bien connue du foie de la souris à la formation de tumeurs en présence d'une induction des enzymes hépatiques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Povidone
Glycolate d'amidon sodique
Sirop de glucose anhydre
Érythrosine (E127)
Dioxyde de titane (E171)
Aspartame (E951)
Arôme tutti frutti (contient du sorbitol)
Carmellose sodique
Hydroxyéthylcellulose

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver dans le conditionnement original afin de protéger de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachets en matériau composite papier/aluminium/film en polyéthylène.
Boîtes de 30, 60 et 90 sachets.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigence particulière. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Biocodex, 7 Avenue Gallieni 94250 Gentilly, France.

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/06/367/010-12

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 04 janvier 2007
Date de dernier renouvellement : 20 septembre 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

19/05/2021

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>