

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT

DIACOMIT 500 mg, gélule.
DIACOMIT 250 mg, gélule.
DIACOMIT 500 mg, granulés pour suspension buvable en sachet-dose.
DIACOMIT 250 mg, granulés pour suspension buvable en sachet-dose.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

	Stiripentol
DIACOMIT 500 mg, gélule	500,00 mg
DIACOMIT 250 mg, gélule	250,00 mg
DIACOMIT 500 mg, granulés pour suspension buvable en sachet-dose.	500,00 mg
DIACOMIT 250 mg, granulés pour suspension buvable en sachet-dose.	250,00 mg

pour une gélule ou pour un sachet-dose

Pour les excipients ; voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule ou Granulés pour suspension buvable en sachet-dose.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Epilepsie myoclonique sévère du nourrisson, telle que définie par la classification internationale*, en addition à l'association valproate de sodium et clobazam, lorsque celle-ci s'avère insuffisante pour contrôler les crises ;

*- âge de début avant un an avec crises convulsives cloniques ou tonico-cloniques fébriles ou non, éventuellement unilatérales et/ou prolongées, avec EEG normal, IRM normale et développement psychomoteur normal

- après un an, apparition :

- ✓ de myoclonies, d'absences atypiques, voire de crises partielles
- ✓ de pointes ondes généralisées et souvent d'une photosensibilité
- ✓ d'un ralentissement du développement psychomoteur

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie :

La posologie initiale est de 50 mg/kg/j.

En cas d'efficacité insuffisante, la posologie pourra être augmentée jusqu'à 75 mg/kg/j, voire 100 mg/kg/j avec un maximum de 4 g par jour.

Cette augmentation de la posologie initiale se fera progressivement sur 3 jours tandis que la posologie des médicaments antiépileptiques associés sera réduite parallèlement.

La posologie journalière sera répartie en 2 ou 3 prises au milieu des repas afin d'améliorer la tolérance digestive.

Mode d'administration :

Pour la forme sachet : le contenu du sachet peut être dissous dans un verre d'eau ou mélangé à du lait ou des laitages (yaourts, petits suisses...).

Pour la forme gélule : avaler la gélule avec un verre d'eau, au milieu des repas

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'un des composants du médicament.
- Antécédents psychotiques à type de bouffées délirantes.
- Insuffisance hépatique sévère en l'absence de données.
- Traitement par cisapride, pimozine, ergotamine, dihydroergotamine, halofantrine, quinidine, bépridil, ciclosporine, tacrolimus, sirolimus et statines (simvastatine et atorvastatine) (cf. § 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Le stiripentol doit être utilisé en association avec d'autres antiépileptiques. La posologie des antiépileptiques associés pourra être réduite de moitié dans un premier temps (cf. § 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions)

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

Aux concentrations thérapeutiques, le stiripentol inhibe de manière significative deux isoenzymes du CYP450 : le CYP2C19 et le CYP3A4.

Des interactions médicamenteuses d'origine métabolique peuvent être attendues avec certains anticonvulsivants : phénobarbital, primidone, phénytoïne, carbamazépine, clobazam et diazépam. Elles ont pour conséquence d'augmenter leurs concentrations, ce qui peut se traduire en terme d'augmentation de l'efficacité (avec le clobazam) mais aussi en terme d'effets indésirables.

De fait, des études *in vitro* et de nombreuses études cliniques effectuées le plus souvent sur des effectifs limités ont confirmé ces données. L'augmentation des concentrations à l'équilibre est du même ordre chez l'adulte et chez l'enfant ; cependant, la variabilité interindividuelle est très importante.

En revanche, le CYP2C9 est inhibé de façon beaucoup plus modeste et la probabilité de survenue d'une interaction cliniquement significative, aux concentrations thérapeutiques de stiripentol, est très faible, notamment avec les anticoagulants oraux.

Enfin, une inhibition du CYP1A2 est évoquée sur des données très limitées voire contradictoires. Cependant, des interactions avec la théophylline et la caféine ne pouvant être exclues et compte tenu de la population concernée, ces deux interactions sont également retenues.

En conséquence, les interactions du stiripentol sont les suivantes :

Associations contre-indiquées :

ALCALOÏDES DE L'ERGOT DE SEIGLE (ERGOTAMINE, DIHYDRERGOTAMINE)

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

CISAPRIDE, HALOFANTRINE, PIMOZIDE, QUINIDINE, BEPRIDIL :

Risque majoré de troubles du rythme cardiaque et notamment de torsades de pointes

IMMUNOSUPPRESSEURS (TACROLIMUS, CICLOSPORINE, SIROLIMUS) :

Augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur (diminution de son métabolisme hépatique).

STATINES (ATORVASTATINE, SIMVASTATINE)

Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant).

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

PHENOBARBITAL, PRIMIDONE, PHENYTOÏNE, CARBAMAZEPINE, CLOBAZAM, DIAZEPAM

Augmentation des concentrations plasmatiques de ces anticonvulsivants, avec risque de surdosage, par inhibition de leur métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et dosage plasmatique, lorsque cela est possible, des anticonvulsivants associés au stiripentol et éventuelle adaptation posologique de l'anticonvulsivant associé.

MIDAZOLAM, TRIAZOLAM

Augmentation des concentrations plasmatiques du midazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation.

THEOPHYLLINE, CAFEINE

Augmentation possible des concentrations plasmatiques de la théophylline et de la caféine, avec risque de surdosage, par inhibition de leur métabolisme hépatique.

Surveillance clinique, dosage plasmatique (pour la théophylline) et adaptation éventuelle de la posologie de théophylline ou de caféine.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse :

Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques :

Tous antiépileptiques confondus, il a été montré que dans la descendance des femmes épileptiques traitées, le taux global de malformation est de 2 à 3 fois supérieur à celui (3% environ) de la population générale ; bien que l'on constate généralement une augmentation du nombre d'enfants malformés avec la polythérapie, la part respective des traitements et de la maladie n'a pas été réellement évaluée.

Les malformations le plus souvent rencontrées sont les fentes labiales et des malformations cardiovasculaires.

Par ailleurs, l'interruption du traitement antiépileptique peut entraîner une aggravation de la maladie préjudiciable à la fois à la mère et au fœtus.

Risques lié au Stiripentol :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du stiripentol lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Compte tenu de ces données :

Si une grossesse est envisagée, elle représente l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement.

Pendant la grossesse :

- un traitement antiépileptique efficace par stiripentol ne doit pas être interrompu, l'aggravation de la maladie étant préjudiciable à la fois à la mère et au fœtus.
- si cela est possible, le traitement antiépileptique sera prescrit en monothérapie au moins pendant le premier trimestre de la grossesse.

Allaitement :

En l'absence de données concernant le passage dans le lait maternel, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement.

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

L'altération possible de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont :

- troubles neurologiques : somnolence, insomnie, agitation, agressivité, atonie, hypotonie, hypertonie ;
- troubles visuels (notamment diplopie) lors de l'association à la carbamazépine ;
- troubles gastro-intestinaux : anorexie, perte de poids (notamment lors de l'association au valproate de sodium), nausée, vomissement, douleur abdominale.
- effets cutanés : rash
- biologie : augmentation des γ GT (notamment lors de l'association à la carbamazépine et au valproate)

Ces effets indésirables sont, généralement dues à l'augmentation des concentrations plasmatiques des autres médicaments antiépileptiques (cf. § 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi § 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) et régressent lorsque la posologie de ces médicaments associés est réduite.

Quelques cas de neutropénie ont été rapportés, régressant spontanément ou à l'arrêt du stiripentol.

4.9 Surdosage

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Anticonvulsivant (N. système nerveux central).

In vitro, le stiripentol s'oppose à la recapture synaptique de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) augmentant ainsi la neurotransmission médiée par cet acide aminé.

Chez l'animal, le stiripentol antagonise les crises convulsives provoquées par l'électrochoc, le pentétrazol et la bicuculline. Ces effets suggèrent un mécanisme gabaergique direct ou indirect.

Le stiripentol potentialise notamment la carbamazépine, le valproate de sodium, la phénytoïne, le phénobarbital et certaines benzodiazépines.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption biodisponibilité :

Le stiripentol est rapidement absorbé, le pic plasmatique est atteint à environ 1 h30. La biodisponibilité absolue du stiripentol n'est pas connue : ce produit n'a pas été testé par voie intraveineuse. Toutefois, il est bien absorbé par voie orale puisque environ 73 % de la dose administrée par cette voie sont excrétés dans les urines.

La biodisponibilité du stiripentol n'augmente pas proportionnellement aux doses. Sa clairance plasmatique diminue fortement aux doses élevées. Elle passe d'environ 40 l/kg/j à la dose de 600 mg/j à environ 8 l/kg/j à la dose de 2400 mg. La cinétique du stiripentol paraît également temps-dépendante, sa clairance est diminuée après administration répétée, vraisemblablement en raison de l'inhibition des iso-enzymes du cytochrome P450 responsables de sa métabolisation.

Distribution :

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

Métabolisation

Le stiripentol est fortement métabolisé, 13 métabolites différents ont été identifiés au niveau des urines.

In vitro, le stiripentol inhibe de nombreux isoenzymes du cytochrome P450 : 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4).

Ce pouvoir inhibiteur a été confirmé in vivo pour le cytochrome 1A2 et 3A4.

Ces propriétés inhibitrices doivent être prises en considération lors d'association d'autres produits dont la métabolisation met en jeu ces cytochromes (cf. § 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Excrétion

L'excrétion du stiripentol se fait majoritairement par le rein. 75 % de la dose administrée par voie orale sont excrétés dans les urines sous forme de stiripentol et de métabolites.

Environ 20 % de la dose sont retrouvés dans les fèces sous forme inchangée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité aiguë et chronique réalisées chez l'animal (rat, singe, souris, chien) ne montrent pas de toxicité particulière aux doses élevées. Une hypertrophie du foie sans modification histopathologique a été observée. L'étude des fonctions de reproduction n'a pas montré d'effet tératogène. Les études de mutagenèse n'ont mis en évidence aucune activité mutagène et clastogène. L'étude de cancérogenèse ne montre pas de potentiel cancérogène du stiripentol chez le rat alors que chez la souris, on a observé une incidence accrue d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires. Des différences métaboliques inter-espèces pourraient expliquer cette spécificité d'apparition uniquement chez la souris.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Excipients

Pour la forme sachet 500 et 250 mg :

Povidone, carboxyméthylamidon sodique (type A), sirop de glucose anhydre, érythrosine, dioxyde de titane, aspartam, arôme tutti-frutti (vanilline, acétate d'éthyle, acétate d'isoamyle, maltodextrine, gomme végétale, sorbitol), carmellose sodique, hydroxyéthylcellulose.

Pour la forme gélule 500 mg :

Povidone, carboxyméthyl amidon sodique (type A) stéarate de magnésium.

Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171)

Pour la forme gélule 250 mg :

Povidone, carboxyméthyl amidon sodique (type A) stéarate de magnésium.

Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), érythrosine (E127), indigotine (E132).

6.2 Incompatibilité

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Pour la forme sachet : 2 ans

Pour la forme gélule : 3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.4 Nature et contenu de l'emballage

60 gélules 500 mg en pilulier (polypropylène) fermé par un bouchon (PE)

90 gélules 250 mg en pilulier (polypropylène) fermé par un bouchon (PE)

500 mg en sachet-dose (Papier/Aluminium/PE), boîte de 50.
250 mg en sachet-dose (Papier/Aluminium/PE), boîte de 50.

6.6 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

Laboratoires BIOCDEX
19, rue Barbès
92120 MONTRouGE

8 PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

589 208-4 : 60 gélules 500 mg en pilulier (polypropylène)
589 209-0 : 90 gélules 250 mg en pilulier (polypropylène)

589 210-9 : 500 mg en sachet-dose (Papier/Aluminium/PE), boîte de 50.
589 211-5 : 250 mg en sachet-dose (Papier/Aluminium/PE), boîte de 50.

9 DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT D'UTILISATION

10 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Conditions de prescription et de délivrance

Liste 1
Réservé à l'usage hospitalier