

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Estiripentol Billev 500 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 500 mg de estiripentol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula, dura

Cápsula blanca opaca de tamaño 0el, lleva impreso SP500 en el cuerpo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Estiripentol Billev está indicado en combinación con clobazam y valproato como tratamiento adyuvante para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas refractarias en pacientes con epilepsia mioclónica grave de la infancia (EMGI, síndrome de Dravet) cuyas convulsiones no se controlan adecuadamente con clobazam y valproato.

4.2 Posología y forma de administración

Estiripentol Billev solo debe ser administrado bajo la supervisión de un pediatra / neurólogo pediátrico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la epilepsia en lactantes y niños.

Posología

La cápsula se debe ingerir entera con un vaso de agua durante una comida.

La dosis de estiripentol se calcula en mg/kg de peso corporal.

La dosis diaria se puede administrar en 2 o 3 dosis fraccionadas.

El inicio de un tratamiento adyuvante con estiripentol se debe llevar a cabo de forma gradual, mediante un incremento escalonado de las dosis hasta alcanzar la dosis recomendada de 50 mg/kg/día, administrada junto con clobazam y valproato.

El incremento escalonado de la dosis de estiripentol debe ser gradual, comenzando con 20 mg/kg/día durante 1 semana y, a continuación, 30 mg/kg/día durante 1 semana. Un incremento escalonado mayor variará en función de la edad:

- Los niños menores de 6 años deben recibir una dosis adicional de 20 mg/kg/día en la tercera semana, alcanzando así la dosis recomendada de 50 mg/kg/día en tres semanas.
- Los niños de 6 a menos de 12 años deben recibir una dosis adicional de 10 mg/kg/día cada semana, alcanzando así la dosis recomendada de 50 mg/kg/día en cuatro semanas.
- Los niños y adolescentes de 12 años en adelante deben recibir una dosis adicional de 5 mg/kg/día cada semana, hasta alcanzar la dosis óptima según el criterio clínico.

La dosis recomendada de 50 mg/kg/días se basa en los resultados clínicos disponibles y fue la única dosis de estiripentol evaluada en los estudios clínicos pivotaes (ver sección 5.1).

El estiripentol se debe tomar siempre con comida, ya que se degrada rápidamente en un entorno ácido (p. ej., exposición al ácido gástrico con el estómago vacío).

El estiripentol no se debe tomar con leche ni otros productos lácteos (yogur, queso de untar, etc.), bebidas gaseosas, zumo de frutas ni comida o bebidas que contengan cafeína o teofilina.

Niños menores de 3 años

La evaluación clínica pivotal de estiripentol se realizó en niños de 3 años o mayores con EMGI. La decisión clínica de utilizar estiripentol en niños menores de 3 años con EMGI se debe realizar según cada paciente individual, teniendo en cuenta los posibles beneficios y riesgos clínicos. En este grupo de pacientes más jóvenes solo se debe iniciar el tratamiento adyuvante con estiripentol cuando se haya confirmado clínicamente la diagnosis de EMGI (ver sección 5.1). Los datos sobre el uso de estiripentol en menores de 12 meses son limitados. Para estos niños el uso de estiripentol se realizará bajo la estricta supervisión del médico.

Pacientes de >18 años de edad

Los datos a largo plazo no han sido recogidos en un número suficiente de adultos como para confirmar que el efecto se mantiene en esta población. El tratamiento se debe continuar siempre y cuando se observe su eficacia.

Ajuste de la dosis de otros antiepilépticos utilizados junto con estiripentol

A pesar de la ausencia de datos farmacológicos completos sobre la posible interacción con otros fármacos, se proporcionan las siguientes recomendaciones acerca de la modificación de la dosis y de la pauta de administración de otros medicamentos antiepilépticos administrados junto con estiripentol con base en la experiencia clínica.

- Clobazam

En los ensayos pivotaes, cuando se inició el uso de estiripentol, la dosis diaria de clobazam era de 0,5 mg/kg/día, administrada normalmente en dosis fraccionadas, dos veces al día. En caso de signos clínicos de reacciones adversas o sobredosis de clobazam (es decir, somnolencia, hipotonía e irritabilidad en los niños pequeños), esta dosis diaria se redujo un 25 % cada semana. Se han observado incrementos aproximados del doble al triple en los niveles plasmáticos de clobazam y de cinco veces en los niveles plasmáticos de norclobazam en caso de coadministración de estiripentol en niños con síndrome de Dravet.

- Valproato

El potencial de interacción metabólica entre estiripentol y valproato se considera reducido y, por tanto, no es necesaria ninguna modificación de la dosis de valproato cuando se añade estiripentol, excepto por motivos de seguridad clínica. En los ensayos pivotaes, en caso de reacciones adversas gastrointestinales, tales como pérdida de apetito o pérdida de peso, la dosis diaria de valproato se redujo en torno a un 30 % cada semana.

Anomalías observadas en el laboratorio

En caso de anomalías observadas en el recuento sanguíneo o en las pruebas de la función hepática, la decisión clínica de continuar el uso o de ajustar la dosis de estiripentol junto con un ajuste de las dosis de clobazam y valproato debe tomarse de forma individual para cada paciente teniendo en cuenta los posibles beneficios clínicos y riesgos (ver sección 4.4).

Efecto de la formulación

La formulación en sobres y las cápsulas no son bioequivalentes. Se recomienda que si es necesario cambiar de formulación, se haga bajo supervisión médica (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal o hepática

Estiripentol no está recomendado para uso en pacientes con insuficiencia hepática o renal (ver sección 4.4).

Forma de administración

Vía oral

La cápsula se debe tragar entera con un vaso de agua.

Para asegurarse de que el paciente ingiere la cantidad completa de polvo, la cápsula no debe abrirse. Para interacciones de estiripentol con comida, ver sección 4.5.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Antecedentes de psicosis en forma de episodios de delirio.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Carbamacepina, fenitoína y fenobarbital

No deben utilizarse estas sustancias junto con estiripentol para el tratamiento del síndrome de Dravet. La dosis diaria de clobazam y/o valproato debe reducirse en función de la aparición de reacciones adversas durante el tratamiento con estiripentol (ver sección 4.2).

Ritmo de crecimiento de los niños

Dada la frecuencia de reacciones adversas gastrointestinales al tratamiento con estiripentol y valproato (anorexia, pérdida de apetito, náuseas, vómitos), se debe vigilar estrechamente el ritmo de crecimiento de los niños que sigan este tratamiento combinado.

Recuento sanguíneo

La administración de estiripentol, clobazam y valproato puede ir asociada a la neutropenia. Debe efectuarse una evaluación del recuento sanguíneo antes de iniciar el tratamiento con estiripentol. A menos que se indique lo contrario clínicamente, debe comprobarse el recuento sanguíneo cada 6 meses.

Función hepática

Debe efectuarse una evaluación de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con estiripentol. A menos que se indique lo contrario clínicamente, debe comprobarse la función hepática cada 6 meses.

Insuficiencia hepática o renal

A falta de datos clínicos específicos en pacientes con deficiencia de la función hepática o renal, no se recomienda el uso de estiripentol en pacientes con insuficiencia hepática o renal (ver sección 4.2).

Substancias que interfieren con las enzimas CYP

El estiripentol es un inhibidor de las enzimas CYP2C19, CYP3A4 y CYP2D6 y puede aumentar significativamente la concentración plasmática de las sustancias metabolizadas por estas enzimas, así como el riesgo de reacciones adversas (ver sección 4.5). Los estudios *in vitro* hacen pensar que el

metabolismo de fase 1 de estiripentol es catalizado por CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4 y, posiblemente, otras enzimas. Se recomienda precaución al combinar estiripentol con otras sustancias que inhiban o induzcan una o más de estas enzimas.

Población pediátrica

Los ensayos clínicos pivotaes no incluyeron niños menores de 3 años. Por consiguiente, se recomienda una estrecha vigilancia de los niños entre 6 meses y 3 años de edad que estén siguiendo el tratamiento a base de estiripentol.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibles interacciones de medicamentos que afectan al estiripentol

La influencia de otros medicamentos antiepilépticos en la farmacocinética del estiripentol no se ha determinado claramente.

No se conoce el impacto de los macrólidos y los medicamentos antifúngicos azólicos, conocidos inhibidores de CYP3A4 y sustratos de la misma enzima, en el metabolismo del estiripentol. Tampoco se conoce el efecto del estiripentol en el metabolismo de aquellos.

Los estudios *in vitro* hacen pensar que el metabolismo de fase 1 de estiripentol es catalizado por CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4 y, posiblemente, otras enzimas. Se recomienda precaución al combinar estiripentol con otras sustancias que inhiban o induzcan una o más de estas enzimas.

Efecto del estiripentol en las enzimas del citocromo P450

Muchas de estas interacciones han sido confirmadas parcialmente por estudios *in vitro* y ensayos clínicos. El aumento de los niveles en estado estable con el uso combinado de estiripentol, valproato y clobazam es similar en adultos y en niños, aunque con una gran variabilidad interindividual.

A concentraciones terapéuticas, el estiripentol inhibe significativamente varias isoenzimas de CYP 450: por ejemplo, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4. En consecuencia, pueden esperarse interacciones farmacocinéticas de origen metabólico con otros medicamentos. Estas interacciones pueden dar lugar a un aumento de los niveles sistémicos de estos principios activos, lo cual puede potenciar los efectos farmacológicos y aumentar las reacciones adversas.

Debe extremarse la precaución si las circunstancias clínicas exigen la combinación del estiripentol con sustancias metabolizadas por CYP2C19 (p. ej., citalopram, omeprazol) o CYP3A4 (p. ej., inhibidores de la proteasa del VIH, antihistamínicos como astemizol y la clorfeniramina, bloqueantes de los canales de calcio, estatinas, contraceptivos orales, codeína) debido a un mayor riesgo de reacciones adversas (véase más adelante en esta sección en lo relativo a medicamentos antiepilépticos). Se recomienda la vigilancia de la concentración plasmática y las reacciones adversas. Puede ser necesario un ajuste de la dosis.

Debe evitarse la coadministración con sustratos de CYP3A4 con un estrecho índice terapéutico, debido a un riesgo significativamente mayor de reacciones adversas graves.

Los datos sobre la posible inhibición de CYP1A2 son limitados y, por tanto, no puede excluirse la interacción con la teofilina y la cafeína debido al aumento de los niveles de plasma de teofilina y cafeína

que se podrían producir a través de la inhibición de su metabolismo hepático y que podría provocar toxicidad. No se recomienda su uso junto con el estiripentol. Esta advertencia no se limita a medicamentos, sino también a un número considerable de alimentos (por ejemplo: refrescos de cola, chocolate, café, té y bebidas energéticas) y productos nutritivos dirigidos a los niños. Los pacientes no deben tomar bebidas de cola, que contienen cantidades significativas de cafeína, o el chocolate, que contiene trazas de teofilina (ver sección 4.2).

Dado que el estiripentol inhibió CYP2D6 *in vitro* en concentraciones que se alcanzan clínicamente en el plasma, las sustancias metabolizadas por esta isoenzima, tales como betabloqueantes (propranolol, carvedilol, timolol), antidepresivos (fluoxetina, paroxetina, sertralina, imipramina, clomipramina), antipsicóticos (haloperidol) o analgésicos (codeína, dextrometorfano, tramadol), pueden ser objeto de interacciones metabólicas con el estiripentol. Puede ser necesario un ajuste de la dosis en el caso de las sustancias metabolizadas por CYP2D6 y dosificadas individualmente.

Posible interacción del estiripentol con otros medicamentos

En ausencia de datos clínicos disponibles, debe extremarse la precaución con las siguientes interacciones con el estiripentol clínicamente relevantes:

Combinaciones no deseadas (evitar a menos que sea estrictamente necesario)

- Alcaloides del cornuezuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina)

Ergotismo con posibilidad de necrosis de las extremidades (inhibición de la eliminación hepática del cornuezuelo del centeno).

- Cisaprida, halofantrina, pimozida, quinidina, bepridil

Aumento del riesgo de arritmias cardíacas, en especial arritmia de tipo *torsades de pointes*/"wave burst".

- Inmunosupresores (tacrolimus, ciclosporina, sirolimus)

Elevación de los niveles sanguíneos de inmunosupresores (reducción del metabolismo hepático).

- Estatinas (atorvastatina, simvastatina, etc.)

Aumento del riesgo de reacciones adversas dependientes de la dosis, tales como rabdomiólisis (reducción del metabolismo hepático del fármaco reductor del colesterol).

Combinaciones que requieren precauciones

- Midazolam, triazolam, alprazolam

Puede producirse un aumento de los niveles plasmáticos de benzodiacepinas a través de una reducción del metabolismo hepático, dando lugar a una sedación excesiva.

- Clorpromacina

El estiripentol potencia el efecto depresor central de la clorpromacina.

- Efectos en otros fármacos antiepilépticos

La inhibición de las isoenzimas de CYP450 CYP2C19 y CYP3A4 puede provocar interacciones farmacocinéticas (inhibición de su metabolismo hepático) con fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamacepina, clobazam (ver sección 4.2), valproato (ver sección 4.2), diazepam (miorelajación potenciada), etosuximida y tiagabina. Las consecuencias son un aumento de los niveles plasmáticos de estos anticonvulsivantes con posible riesgo de sobredosis. Se recomienda el control clínico de los niveles plasmáticos de otros anticonvulsivantes combinados con el estiripentol, con posible ajuste de las dosis.

- Topiramato

En un programa francés de uso compasivo de estiripentol, se añadió topiramato a estiripentol, clobazam y valproato en un 41 % de 230 casos. Según las observaciones clínicas en este grupo de pacientes, no existen pruebas que sugieran la necesidad de modificar la dosis o la pauta posológica de topiramato coadministrado con estiripentol.

Con relación al topiramato, se considera que no es probable que se produzca competición en la inhibición de CYP2C19 porque probablemente se requiere una concentración plasmática 5-15 veces superior a la concentración plasmática obtenida con la dosis y la pauta posológica estándar recomendadas para el topiramato.

- Levetiracetam

El levetiracetam no se metaboliza a nivel hepático en una proporción elevada. Por consiguiente, no cabe esperar ninguna interacción farmacocinética de fármacos de tipo metabólico entre el estiripentol y el levetiracetam.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Riesgo relacionado con la epilepsia y los fármacos antiepilépticos en general

Se ha demostrado que, en los hijos de mujeres con epilepsia, la incidencia de malformaciones es de dos a tres veces superior al índice del 3 % de la población en general, aproximadamente. Aunque pueden contribuir otros factores, como la epilepsia, las pruebas existentes parecen indicar que este incremento se debe en gran medida al tratamiento. En la población tratada se ha observado un aumento de las malformaciones con el tratamiento múltiple.

No obstante, un tratamiento antiepiléptico efectivo no se debe interrumpir durante el embarazo, pues la agravación de la enfermedad puede ser perjudicial tanto para la madre como para el feto.

Riesgo relacionado con estiripentol

No hay datos disponibles relativos a la exposición en el embarazo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, desarrollo fetal, parto o desarrollo posnatal en dosis no maternotóxicas (ver sección 5.3). En vista de la indicación, no se espera la administración de estiripentol durante el embarazo o en mujeres en edad fértil. La decisión clínica de utilizar estiripentol durante el embarazo se debe tomar de forma individual para cada paciente considerando los posibles beneficios clínicos y riesgos. Se debe extremar la precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas y se recomienda el uso de métodos anticonceptivos eficaces.

Lactancia

A falta de estudios en humanos sobre la excreción en la leche materna y dado que el estiripentol pasa libremente del plasma a la leche en la cabra, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento. En caso de que se continúe el tratamiento con estiripentol durante la lactancia, se debe observar atentamente al lactante para detectar posibles efectos adversos.

Fertilidad

No se detectó ningún efecto en la fertilidad durante los estudios en animales (ver sección 5.3). No existen datos clínicos, se desconoce el posible riesgo para el ser humano.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del estiripentol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante, ya que puede provocar mareo y ataxia. Debe advertirse a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas

hasta que no tengan una experiencia suficiente para evaluar si el medicamento afecta negativamente a sus capacidades (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes con estiripentol son la anorexia, la pérdida de peso, el insomnio, la somnolencia, la ataxia, la hipotonía y la distonía.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia son las siguientes: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación por órganos y sistemas (terminología MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia		Trombocitopenia*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, pérdida de apetito, pérdida de peso			
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Agresividad, irritabilidad, trastornos del comportamiento, comportamiento oposicional, hiperexcitabilidad, trastornos del sueño		
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, ataxia, hipotonía, distonía	Hipercinesias		
Trastornos oculares			Diplopía	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, vómitos		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Fotosensibilidad, erupción, alergia cutánea, urticaria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración			Fatiga	

Clasificación por órganos y sistemas (terminología MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Exploraciones complementarias		Elevación de la γ GT		Pruebas de función hepática anormal

* Los datos sobre trombocitopenia se derivan tanto de ensayos clínicos como de la experiencia poscomercialización.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Muchas de las reacciones adversas anteriores a menudo se deben a un aumento de los niveles plasmáticos de otros medicamentos anticonvulsivantes (ver las secciones 4.4 y 4.5) y pueden remitir cuando se reduce la dosis de estos medicamentos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

4.9 Sobredosis

No se dispone de datos sobre sobredosis clínica. El tratamiento es un tratamiento de apoyo (medidas sintomáticas en las unidades de cuidados intensivos).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos, código ATC: N03AX17

Mecanismo de acción

En modelos animales, el estiripentol antagoniza las convulsiones inducidas por descarga eléctrica, pentetrazol y bicuculina. En modelos roedores, el estiripentol parece aumentar los niveles cerebrales de ácido gamma-aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro de los mamíferos. Esto puede producirse por inhibición de la captación sinaptosomal del GABA y/o inhibición de la GABA-transaminasa. También se ha demostrado que el estiripentol mejora la transmisión mediada por los receptores GABAA en el hipocampo inmaduro de la rata y aumenta la duración media de apertura (pero no la frecuencia) de los canales de cloruro de los receptores GABAA por medio de un mecanismo de tipo barbitúrico. El estiripentol potencia la eficacia de otros anticonvulsivantes, como la carbamacepina, valproato sódico, fenitoína, fenobarbital y muchas benzodiazepinas, a consecuencia de las interacciones farmacocinéticas. El segundo efecto del estiripentol se basa principalmente en la inhibición metabólica de diversas isoenzimas, en particular CYP450 3A4 y 2C19, que intervienen en el metabolismo hepático de otros medicamentos antiepilépticos.

Eficacia clínica y seguridad

La evaluación clínica pivotal de estiripentol se realizó en niños a partir de 3 años de edad con EMGI.

En un programa francés de uso compasivo se incluyeron niños a partir de 6 meses de edad, dado que el diagnóstico del síndrome de Dravet se puede realizar con seguridad a esa edad en algunos pacientes. La decisión clínica del uso de estiripentol en niños con EMGI menores de 3 años de edad debe tomarse de forma individual para cada paciente teniendo en cuenta los posibles beneficios clínicos y riesgos (ver sección 4.2).

Se incluyeron 41 niños con EMGI en un ensayo complementario aleatorizado, controlado con placebo. Tras un periodo inicial de 1 mes, se añadió placebo (n=20) o estiripentol (n=21) al valproato y al clobazam durante un periodo doble ciego de 2 meses. A continuación, los pacientes recibieron estiripentol de forma abierta. Los pacientes respondedores se definieron como aquellos con una reducción superior al 50 % en la frecuencia de las convulsiones clónicas (o tónico-clónicas) durante el segundo mes del periodo doble ciego en comparación con el periodo inicial. 15 (71 %) pacientes respondieron al estiripentol (incluidos nueve sin convulsiones clónicas ni tónico-clónicas), mientras que uno solo (5 %) respondió al placebo (ninguno sin convulsiones; IC del 95 % del estiripentol 52,1-90,7 frente al placebo 0-14,6). El IC del 95 % de la diferencia fue de 42,2-85,7. El porcentaje de variación respecto al periodo inicial fue mayor con estiripentol (-69 %) que con placebo (+7 %), $p < 0,0001$. 21 pacientes que tomaron estiripentol sufrieron efectos secundarios moderados (somnolencia, pérdida de apetito) en comparación con el placebo, pero los efectos secundarios desaparecieron al reducirse la dosis de la comedición en 12 de los 21 casos (Chiron et al, Lancet, 2000).

No hay datos de estudios clínicos que respalden la seguridad clínica de estiripentol administrado en dosis diarias superiores a 50 mg/kg/día.

No hay datos de estudios clínicos que respalden el uso de estiripentol como monoterapia del síndrome de Dravet.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En estudios realizados en voluntarios adultos sanos y pacientes adultos se han observado las siguientes propiedades farmacocinéticas de estiripentol.

Absorción

El estiripentol se absorbe rápidamente, con un tiempo hasta la concentración plasmática máxima de aproximadamente 1,5 horas. La biodisponibilidad absoluta del estiripentol no se conoce, al no disponerse de una fórmula intravenosa para su comprobación. Se absorbe bien por vía oral, pues la mayor parte de la dosis oral es excretada en la orina.

Se ha estudiado la biodisponibilidad relativa entre las cápsulas y el polvo para suspensión oral en sobres del medicamento innovador en varones sanos voluntarios después de una dosis única por vía oral de 1 000 mg. Las dos formulaciones resultaron bioequivalentes en términos de AUC pero no de la $C_{máx}$. La $C_{máx}$ del sobre fue ligeramente mayor (23 %) en comparación con la cápsula y no reunía los requisitos de bioequivalencia. La $T_{máx}$ fue similar en ambas formulaciones. Se recomienda supervisión médica si se cambia de la cápsula de estiripentol al polvo para suspensión oral en sobre.

Distribución

El estiripentol se une ampliamente a las proteínas plasmáticas circulantes (en torno al 99 %).

Eliminación

La exposición sistémica de estiripentol aumenta de forma significativa comparado con la proporcionalidad de dosis. El aclaramiento plasmático se reduce de forma significativa a dosis altas: desciende desde

aproximadamente 40 l/kg/día en la dosis de 600 mg/día hasta unos 8 l/kg/día en la dosis de 2400 mg. El aclaramiento se reduce tras la administración repetida de estiripentol, debido probablemente a la inhibición de las isoenzimas del citocromo P450 responsables de su metabolismo. La semivida de eliminación fue de 4,5 horas a 13 horas, aumentando con la dosis.

Biotransformación

El estiripentol se metaboliza ampliamente, habiéndose encontrado 13 metabolitos diferentes en la orina. Los principales procesos metabólicos son la desmetilación y la glucuronidación, aunque no se ha conseguido identificar con exactitud las enzimas que intervienen.

Según estudios *in vitro*, se considera que las principales isoenzimas del citocromo hepático P450 que intervienen en la fase 1 del metabolismo son CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4.

Excreción

La mayor parte del estiripentol se excreta a través del riñón.

Los metabolitos urinarios del estiripentol representaron en su conjunto la mayor parte (73 %) de una dosis aguda oral, mientras que otro 13-24 % se recuperó en las heces en forma de sustancia inalterada.

Estudio farmacocinético en población pediátrica

Se ha llevado a cabo un estudio farmacocinético en una población pediátrica de 35 niños con síndrome de Dravet tratados con estiripentol y dos sustancias de las que se desconoce que afecten a la farmacocinética del estiripentol, valproato y clobazam. La mediana de edad era 7,3 años (rango: 1 a 17,6 años) y la mediana de dosis diaria de estiripentol fue 45,4 mg/kg/día (rango: 27,1 a 89,3 mg/kg/día) administrada en dos o tres dosis divididas.

Los datos se adecuaron mejor a un modelo compartimental con procesos de absorción y eliminación de primer orden. La estimación de la población para la constante K_a de la tasa de absorción fue 2,08 h⁻¹ (desviación estándar de efecto aleatorio = 122 %). La eliminación y el volumen de distribución se asociaron al peso corporal por medio de un modelo alométrico con exponentes de 0,433 y 1, respectivamente: conforme aumentaba el peso corporal de 10 a 60 kg, la eliminación oral aparente se incrementaba de 2,60 a 5,65 l/h y el volumen de distribución aparente aumentaba de 32,0 a 191,8 l. Como consecuencia, la vida media de eliminación aumentaba de 8,5 h (para 10 kg) a 23,5 h (para 60 kg).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad en animales (rata, mono, ratón) no han puesto de manifiesto ningún patrón consistente de toxicidad aparte del aumento del tamaño del hígado asociado a la hipertrofia hepatocelular, que se produjo al administrar dosis altas de estiripentol tanto a roedores como a no roedores. Este dato se considera una respuesta de adaptación a una elevada carga metabólica en el hígado. El estiripentol no fue teratogénico cuando se probó en la rata y el conejo; en un estudio en el ratón se observó una incidencia baja de la formación de paladar hendido en una dosis maternotóxica (800 mg/kg/día), pero no en otros estudios similares. Estos estudios en ratones y conejos fueron realizados antes de la introducción de los requisitos de Buenas Prácticas de Laboratorio. Los estudios en la rata sobre fertilidad y capacidad reproductora en general y sobre desarrollo prenatal y posnatal no revelaron ninguna particularidad, aparte de una pequeña disminución de la supervivencia de las crías de madres con respuesta tóxica al estiripentol en una dosis de 800 mg/kg/día (ver sección 4.6).

Los estudios de genotoxicidad no han detectado actividad mutágena ni clastógena.

Los estudios de carcinogénesis dieron resultados negativos en la rata. En el ratón solo se produjo un pequeño incremento de la incidencia de carcinomas y adenomas hepáticos en los animales tratados con 200

o 600 mg/kg/día durante 78 semanas, pero no en los que recibieron 60 mg/kg/día. A la vista de la falta de genotoxicidad del estiripentol y la especial susceptibilidad, ya conocida, del hígado del ratón a la formación de tumores en presencia de inducción enzimática hepática, no se considera que este dato indique un riesgo de tumorigénesis en los pacientes.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Carboximetilalmidón sódico tipo A

Povidona K30

Laurilsulfato de sodio

Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión

Goma laca

Propilenglicol (E1520)

Óxido de hierro negro (E172)

Hidróxido de potasio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de PEAD con cierre de polipropileno a prueba de niños.

Frascos de 30, 60 y 90 cápsulas en cajas de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Billev Pharma ApS
Slotsmarken 10
2970 Hoersholm
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.248

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Abril 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): <http://www.aemps.gob.es/>