

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{Pr}**DIACOMIT™***

stiripentol

Gélules, 250 mg et 500 mg, Oral

Poudre pour suspension, 250 mg et 500 mg, Oral

Référence interne

Antiépileptique [N03AX17]

Biocodex SAS
7 Avenue Gallieni
94250 Gentilly
France

Date d'approbation initiale :
19 décembre 2012

Date de révision :
14 juillet 2021

Importé/distribué par :
Biocodex Canada Inc.
320 Harry Walker Parkway North, 14
Newmarket, ON, L3Y 7B4

Numéro de contrôle de la présentation : 248895

*Tous les droits des marques de commerce sont utilisés sous licence

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS

07/2021

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 encadré « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS importantes ».....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	5
4.3 Reconstitution	7
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose oubliée.....	7
5 SURDOSAGE.....	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS.....	8
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Allaitement	13
7.1.3 Enfants.....	13
7.1.4 Personnes âgées	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	14
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	14
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	14
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants	16
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	17
8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants	17
8.4 Résultats hématologiques et biologiques anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives.....	17
8.5 Effets indésirables observés après la mise sur le marché	17

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
9.1 Interactions médicamenteuses graves	18
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	18
9.3 Interactions médicament-comportement	18
9.4 Interactions médicament - médicament	18
9.5 Interactions médicament - aliment	22
9.6 Interactions médicament- plante médicinale.....	22
9.7 Effets du médicament-tests de laboratoire	22
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
10.1 Mode d'action	22
10.2 Pharmacodynamie.....	22
10.3 Pharmacocinétique.....	23
Populations et états pathologiques particuliers.....	24
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ et traitement.....	24
12 INSTRUCTIONS PARTICULIERES DE MANIPULATION.....	25
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	25
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	25
Substance pharmaceutique.....	25
14 ESSAIS CLINIQUES.....	25
14.1 Essais cliniques par indication	26
Utilisation en association avec le clobazam et le valproate comme traitement adjuvant 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.....	26
14.2 Études de biodisponibilité comparatives.....	29
15 MICROBIOLOGIE.....	29
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	29
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR Le PATIENT	36

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

DIACOMIT (stiripentol) est indiqué pour :

- une utilisation en association avec le clobazam et le valproate comme traitement d'appoint des crises épileptiques généralisées tonico-cloniques réfractaires chez les patients atteints d'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN, syndrome de Dravet) dont les crises épileptiques ne sont pas suffisamment contrôlées par le clobazam et le valproate seuls.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : DIACOMIT a démontré son efficacité et son innocuité chez les patients âgés de 3 ans ou plus atteints d'EMSN lorsqu'il est utilisé en association avec le clobazam et le valproate (voir la [section 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Enfants](#)).

La décision clinique d'administrer DIACOMIT chez les enfants atteints d'EMSN et âgés de moins de 3 ans doit être prise au cas par cas en tenant compte des avantages et des risques potentiels. Un traitement d'appoint avec DIACOMIT ne doit être entrepris que lorsque le diagnostic d'EMSN a été cliniquement confirmé pour ce groupe de jeunes patients. Les données sont limitées sur l'utilisation de DIACOMIT chez les enfants de moins de 12 mois et l'utilisation dans ce groupe d'âge devrait être effectuée sous la surveillance étroite d'un médecin.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : On ne dispose d'aucune information chez les patients de plus de 65 ans atteints du syndrome de Dravet (voir la [section 7.14 Personnes âgées](#)). La possibilité d'anomalies de la fonction rénale et hépatique associées à l'âge doit être envisagée lors de l'utilisation de DIACOMIT chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir la [section 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Le stiripentol est contre-indiqué chez les patients qui présente une hypersensibilité au produit ou à un ingrédient de la formulation, y compris un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la [section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Interaction médicamenteuse :

La carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital ne doivent pas être utilisés en association avec DIACOMIT (stiripentol) pour le traitement du syndrome de Dravet.

La dose quotidienne de clobazam et/ou de valproate doit être réduite en cas d'apparition d'effets secondaires pendant le traitement avec DIACOMIT.

DIACOMIT est un inhibiteur du cytochrome P450 et il inhibe le CYP2C19, le CYP3A4 et le CYP2D6. DIACOMIT peut donc fortement faire augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments administrés de façon concomitante qui sont métabolisés par ces enzymes, ce qui augmente le risque d'effets indésirables (EI) (voir la [section 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Délire et hallucinations :

De rares épisodes de délire et d'hallucinations ont été signalés chez des patients adultes qui prennent DIACOMIT. Les patients ayant des antécédents de psychose sous forme d'épisodes délirants doivent être étroitement surveillés lorsque DIACOMIT leur est prescrit.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Il y a une possibilité d'interactions pharmacocinétiques avec les autres médicaments antiépileptiques ; les doses de clobazam et de valproate peuvent devoir être ajustées.
- La numération sanguine des patients doit être évaluée avant le début du traitement puis tous les 6 mois.
- Le passage d'une formulation à l'autre (poudre ou gélules) devrait être fait sous une surveillance clinique, car la formulation de type poudre pour suspension a une C_{max} légèrement supérieure à celle des gélules.
- L'augmentation posologique doit être guidée par les résultats cliniques (contrôle des crises et des effets secondaires) chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et/ou rénale.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

- La dose quotidienne de DIACOMIT (stiripentol) peut être administrée en 2 ou 3 doses fractionnées.
- L'instauration d'un traitement d'appoint avec DIACOMIT doit être entreprise sur 3 jours en augmentant la dose jusqu'à l'atteinte de la dose recommandée de 50 mg/kg/jour administrée en association avec du clobazam et du valproate. La dose de valproate et de clobazam peut devoir être ajustée lorsque DIACOMIT est administré de façon concomitante (voir la [section 4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Interactions pharmacocinétiques possibles avec d'autres médicaments antiépileptiques](#)).
- Il n'existe aucune donnée clinique permettant de soutenir l'innocuité clinique de DIACOMIT lorsqu'il est administré à des doses quotidiennes supérieures à 50 mg/kg/jour.
- Il n'existe aucune donnée clinique permettant de soutenir l'utilisation de DIACOMIT en monothérapie pour le syndrome de Dravet.

Interruption de la prise du médicament

- En cas d'interruption du traitement avec DIACOMIT, la prise du médicament doit être arrêtée progressivement afin de minimiser le risque de crises épileptiques ou d'augmentation de la fréquence des crises épileptiques. Les doses journalières ont été progressivement réduites sur une période d'une durée d'au moins un mois lors des essais cliniques.
- Une surveillance appropriée est recommandée dans les situations où un arrêt rapide de DIACOMIT est médicalement nécessaire.

Interactions pharmacocinétiques possibles avec d'autres médicaments antiépileptiques

- Malgré l'absence de données pharmacologiques exhaustives sur les interactions médicamenteuses potentielles, les conseils qui suivent concernant la modification de la dose et des schémas posologiques des autres médicaments antiépileptiques administrés en association avec le stiripentol sont fournis sur la base de l'expérience clinique.
- CLOBAZAM : Dans les études pivots, la dose journalière de clobazam a été ajustée avant l'initiation du traitement par le stiripentol ; elle n'était donc pas supérieure à 0,5 mg/kg/jour (administrée en doses fractionnées, deux fois par jour). Cette dose quotidienne a été réduite de 25 % chaque semaine en présence de signes cliniques d'effets indésirables ou de surdosage pour le clobazam (i.e. somnolence, hypotonie et irritabilité chez les jeunes enfants). Des augmentations des concentrations plasmatiques de respectivement deux à trois fois pour le clobazam et de cinq fois pour le norclobazam ont été signalées lors de l'administration concomitante du stiripentol chez les enfants atteints du syndrome de Dravet.
- VALPROATE : Le potentiel d'interaction métabolique entre le stiripentol et le valproate est considéré comme modéré ; aucune modification de la posologie du valproate n'est donc nécessaire lorsque le stiripentol est ajouté, sauf pour des raisons d'innocuité clinique. La dose quotidienne de valproate a été réduite d'environ 30 % chaque semaine lors des études pivots en présence d'effets indésirables gastro-intestinaux comme une perte d'appétit ou une perte de poids.

Résultats de laboratoire anormaux

- Dans le cas d'une formule sanguine anormale ou de résultats anormaux à des tests de la fonction hépatique, la décision clinique de poursuivre le traitement ou d'ajuster la dose de DIACOMIT et/ou d'ajuster la dose des médicaments antiépileptiques concomitants doit être prise au cas par cas en tenant compte des avantages et des risques cliniques potentiels (voir la [section 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives](#)).

Effet de la formulation

- La formulation de type poudre pour suspension a une C_{max} légèrement plus élevée que celle des gélules. Il est recommandé que tout changement de formulation nécessaire soit effectué sous surveillance clinique.

Patients atteints d'une maladie hépatique

- Il n'existe aucune étude formelle sur la pharmacocinétique et le métabolisme de DIACOMIT chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La prudence devrait toutefois être de mise lors du traitement des patients atteints d'insuffisance hépatique étant donné que DIACOMIT est principalement métabolisé par le foie. Le traitement doit être initié avec la même dose et le même schéma posologique que les patients ayant une fonction hépatique normale. La titration de la dose chez ces patients doit être guidée par les résultats cliniques, à savoir le contrôle des crises épileptiques et la prévention des effets indésirables.

Patients atteints d'une insuffisance rénale

- Il n'existe aucune étude formelle sur la pharmacocinétique et le métabolisme de DIACOMIT chez les patients présentant une insuffisance rénale. La prudence devrait toutefois être de mise lors du traitement des patients atteints d'insuffisance rénale étant donné que les métabolites de DIACOMIT sont principalement éliminés par les reins. Le traitement doit être initié avec la même dose et le même schéma posologique que les patients ayant une fonction rénale normale. La titration de la dose chez ces patients doit être guidée par les résultats cliniques, à savoir le contrôle des crises épileptiques et la prévention des effets indésirables.

4.3 Reconstitution

Poudre pour suspension orale :

La poudre doit être mélangée dans un verre d'eau et doit être prise immédiatement après le mélange pendant un repas.

4.4 Administration

Gélules : La gélule doit être avalée entière avec un verre d'eau pendant un repas. Les gélules ne doivent pas être brisées ou ouvertes.

Poudre pour suspension : Une formulation de type poudre pour suspension est prévue pour les patients qui ne peuvent pas avaler de gélules. La poudre doit être mélangée dans un verre d'eau et doit être prise immédiatement après le mélange pendant un repas.

DIACOMIT doit toujours être pris avec de la nourriture étant donné qu'il se dégrade rapidement dans un environnement acide (comme lors de l'exposition à l'acide gastrique présent dans un estomac vide). DIACOMIT ne doit pas être administré avec du lait ou des produits laitiers (comme du yogourt ou du fromage à la crème), des boissons gazeuses, des jus de fruits ou de la nourriture et des boissons qui contiennent de la caféine ou de la théophylline.

4.5 Dose oubliée

La dose oubliée doit être prise le plus tôt possible. La dose oubliée ne doit pas être prise s'il est presque temps de prendre la prochaine dose. En revanche, la prochaine dose prévue doit être prise. Les doses ne doivent pas être doublées.

5 SURDOSAGE

Il n'existe pas de données concernant un surdosage chez l'homme. Une diminution de l'activité motrice et une diminution de la respiration ont été observées chez les souris traitées avec de fortes doses de stiripentol (600 à 1 800 mg/kg I.P.) (voir [section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Pharmacologie détaillée](#)). Le traitement doit être de soutien (mesures symptomatiques dans une unité de soins intensifs).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Gélule/ 250 mg, 500 mg	dioxyde de titane, érythrosine (gélules de 250 mg seulement), gélatine, glycolate d'amidon sodique, gomme laque, indigotine (gélules de 250 mg seulement), oxyde de fer noire, povidone, stéarate de magnésium
Orale	Poudre pour suspension/ 250 mg, 500 mg	Aspartame (équivalent à 1,4 mg de phénylalanine par sachet de 250 mg ou 2,8 mg de phénylalanine par sachet de 500 mg), carmellose sodique, dioxyde de titane, érythrosine, glucose, glycolate d'amidon sodique, hydroxyéthylcellulose, povidone, saveur tutti frutti, sorbitol

Disponibilité des formes posologiques

Les gélules de DIACOMIT (stiripentol) sont disponibles dans les concentrations et les couleurs qui suivent :

250 mg : gélules roses de taille 2, imprimées avec « Diacomit » et « 250 mg »
500 mg : gélules blanches de taille 0, imprimées avec « Diacomit » et « 500 mg »

Conditionnement : gélules de 250 mg : 60 unités par flacon
gélules de 500 mg : 60 unités par flacon

La poudre pour suspension DIACOMIT (stiripentol) est disponible dans les concentrations qui suivent :
250 mg, 500 mg

Conditionnement : Poudre pour suspension, 250 mg : 30, 60 ou 90 unités par boîte
Poudre pour suspension, 500 mg : 30, 60 ou 90 unités par boîte

7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS

Veuillez consulter « [ENACDRÉ MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS IMPORTANTES](#) » de la [section 3](#).

Généralités

DIACOMIT, lorsqu'il est utilisé en association avec le clobazam et le valproate, a démontré une efficacité pour le traitement des patients atteints du syndrome de Dravet. Il n'a pas démontré son efficacité dans les autres types d'épilepsies ou de syndromes épileptiques (voir la [section 14.1 Essais cliniques par indication](#)).

Sevrage

Le sevrage des antiépileptiques, y compris DIACOMIT, doit être progressif afin de minimiser le risque de crises épileptiques ou l'augmentation de la fréquence des crises épileptiques. Les doses ont été progressivement réduites sur une période d'une durée d'au moins un mois au cours des essais cliniques chez des enfants atteints du syndrome de Dravet (voir la [section 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Interactions pharmacocinétiques possibles avec d'autres médicaments antiépileptiques](#)).

Une surveillance appropriée est recommandée dans les situations où un sevrage rapide du DIACOMIT est médicalement nécessaire (voir la [section 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Interruption de la prise du médicament](#)).

Phénylcétonurie

DIACOMIT (stiripentol) poudre pour suspension buvable contient de l'aspartame et doit donc être pris avec précaution chez les patients présentant une phénylcétonurie.

Cancérogénèse et mutagenèse

Voir la [section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité et Génotoxicité](#).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les patients et leurs soignants doivent être avertis de la possibilité d'une somnolence, d'étourdissements, d'une confusion et de difficultés de concentration.

Les patients et leurs soignants doivent être avisés que les patients traités par DIACOMIT ne doivent pas utiliser des machines ou conduire avant d'avoir acquis suffisamment d'expérience de leur traitement par DIACOMIT pour déterminer si leurs capacités mentales et/ou motrices sont affectées.

Gastro-intestinal

Perte d'appétit et perte de poids

Les EI gastro-intestinaux les plus souvent signalés lors de 2 essais en double insu et contrôlés contre placebo chez des patients atteints du syndrome de Dravet et recevant du stiripentol ont été une perte d'appétit chez jusqu'à 50 % des patients et une perte de poids chez jusqu'à 29 % des patients. Compte tenu de la fréquence des EI digestifs, le taux de croissance des enfants doit être surveillé attentivement.

La prise d'un complément alimentaire, ou un apport accru de nourriture peut être envisagé si le patient perd du poids durant la prise de DIACOMIT. Dans certains cas, diminuer de 30 % par semaine la dose de valproate prise de façon concomitante peut être utile pour minimiser la perte d'appétit et la perte de poids.

Hématologique

Neutropénie

Une neutropénie peut être associée à l'administration de DIACOMIT en association avec le clobazam et le valproate. Une neutropénie a été observée chez 3 des 33 patients traités avec DIACOMIT lors de 2 études en double insu et contrôlées contre placebo (voir la [section 8.4 Résultats hématologiques et biologiques anormaux : Hématologie, Chimie clinique et autres données quantitatives](#)). Lors des études à long terme, une neutropénie a été diagnostiquée chez 5 patients (sur 317 patients traités avec DIACOMIT) et elle était grave chez 2 d'entre eux. Une numération sanguine doit être effectuée avant l'initiation du traitement par DIACOMIT. La formule sanguine doit être contrôlée tous les 6 mois ou selon les indications cliniques.

Thrombocytopénie

DIACOMIT peut causer une diminution importante de la numération plaquettaire. Dans les essais contrôlés chez les patients atteints du syndrome de Dravet, 31 patients traités par DIACOMIT ont eu une numération plaquettaire au début et à la fin de l'étude. Une diminution dans la numération plaquettaire d'une valeur normale à une valeur inférieure à 150 000/ μL au cours des essais a été observés chez 13% des patients traités par DIACOMIT, mais chez aucun des patients traités par placebo.

Hépatique/biliaire/pancréatique

La fonction hépatique doit être évaluée avant l'initiation d'un traitement par DIACOMIT. La fonction hépatique doit être contrôlée tous les 6 mois ou selon les indications cliniques. Il n'y a eu aucune étude formelle sur la pharmacocinétique et le métabolisme du stiripentol chez les patients présentant une insuffisance hépatique. DIACOMIT doit par conséquent être administré avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, car le médicament est principalement métabolisé par le foie.

De légères augmentations des transaminases hépatiques ont été signalées chez 2 des 33 patients inclus et traités par DIACOMIT lors de 2 études en double insu et contrôlées contre placebo (voir la [section 8.4 Résultats hématologiques et biologiques anormaux : Hématologie, Chimie clinique et autres données quantitatives](#)). Dans les études à long terme, 7 des 8 patients ayant présenté des transaminases élevées avaient de légères hausses et 1 avait une hausse modérée.

Surveillance et essais de laboratoire

Compte tenu de la fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux lors du traitement par DIACOMIT et valproate (anorexie, perte d'appétit, nausées, vomissements), le taux de croissance des enfants traités avec ces médicaments antiépileptiques doit être surveillé attentivement.

Une neutropénie peut être associée à l'administration de DIACOMIT, de clobazam et de valproate. Une numération sanguine doit être effectuée avant l'initiation du traitement avec DIACOMIT et elle doit être vérifiée tous les 6 mois ou selon les indications cliniques.

Une toxicité hépatique a été observée avec le valproate, le clobazam et DIACOMIT. La fonction hépatique doit être évaluée avant l'initiation du traitement avec DIACOMIT et elle doit être vérifiée tous les 6 mois ou selon les indications cliniques.

Neurologique

Somnolence

Un endormissement ou une somnolence a été signalé chez 71 % des patients recevant du stiripentol dans 2 études en double insu et contrôlées contre placebo. Les patients et leurs soignants doivent être avertis de la possibilité d'une somnolence, d'étourdissements, d'une confusion et de difficultés de concentration. Les patients et leurs soignants doivent être avisés que les patients traités par DIACOMIT ne doivent pas utiliser des machines ou conduire avant d'avoir acquis suffisamment d'expérience de leur traitement par DIACOMIT pour déterminer si leurs capacités mentales et/ou motrices sont affectées.

Troubles du mouvement

Des troubles du mouvement comme de l'ataxie, une hypotonie, des tremblements hyperkinétiques, de la dysarthrie et des troubles de l'équilibre ont été signalés chez des patients traités par DIACOMIT pour le syndrome de Dravet.

Informations pour l'accompagnement des patients et des soignants

Les soignants et les patients recevant DIACOMIT devraient recevoir les instructions suivantes par le médecin :

1. Les soignants et les patients doivent être avertis du risque d'interactions médicamenteuses lors de la prise de DIACOMIT. Les interactions avec la théophylline et la caféine ne peuvent pas être exclues. Les patients ne devraient pas consommer de médicaments et de denrées alimentaires contenant de la caféine ou de la théophylline (comme les boissons de type cola, le chocolat, le café, le thé et les boissons énergisantes).
2. Les soignants et les patients doivent être avertis que DIACOMIT peut être associé à une neutropénie. La formule sanguine doit être évaluée avant le début du traitement par DIACOMIT et doit être vérifiée tous les 6 mois ou selon les indications cliniques.
3. Les soignants et les patients doivent être avertis de la possibilité de somnolence, d'étourdissements, de confusion et de difficultés de concentration lors de la prise de DIACOMIT.
4. Les soignants et les patients doivent être avertis des effets indésirables gastro-intestinaux fréquents chez les enfants traités par DIACOMIT en association avec le clobazam et le valproate (anorexie, perte d'appétit, nausées, vomissements) et que le taux de croissance doit être surveillé.
5. Les soignants et les patients doivent être informés que les patients doivent être avisés de ne pas conduire de véhicule ou d'utiliser de machines complexes et de s'abstenir de toute autre activité exigeant de la vigilance ou une coordination physique jusqu'à ce qu'ils soient habitués aux effets de DIACOMIT sur leur capacité à exercer de telles activités.
6. Les patients, leurs soignants et les familles devraient être informés que les médicaments antiépileptiques, y compris DIACOMIT, peuvent augmenter le risque de pensées et de comportements suicidaires et devraient être avisés d'être attentifs à détecter l'apparition ou l'aggravation des symptômes de la dépression, des changements inhabituels de l'humeur ou du comportement, l'apparition de pensées ou de comportement suicidaires ou encore des pensées d'automutilation. Les comportements inquiétants devraient être immédiatement signalés au médecin du patient.

Considérations périopératoires

DIACOMIT est un puissant inhibiteur de certaines enzymes du CYP450 ; cela pourrait donc affecter le métabolisme de certains médicaments utilisés pendant ou après des chirurgies. Voir la [section 9.4 Interactions médicament-médicament](#).

Psychiatrique

Des effets psychiatriques ont été signalés chez des patients traités par DIACOMIT lors des études contrôlées contre placebo. Il s'agit des suivants : hyperexcitabilité/agitation, agressivité/irritabilité et insomnie/cauchemars.

Idéation suicidaire et comportements suicidaires

Une idéation suicidaire et des comportements suicidaires ont été signalés chez des patients traités au moyen d'antiépileptiques pour plusieurs indications.

Tous les patients traités au moyen d'antiépileptiques, sans égard à l'indication, doivent être observés pour que l'on puisse relever des signes d'idéation suicidaire et des comportements suicidaires, auquel cas il faudra déterminer le traitement approprié. Il faut indiquer aux patients (et aux soignants de ces patients) de consulter un médecin si des signes de pensées ou des comportements suicidaires se manifestent.

Une méta-analyse d'essais cliniques randomisés et contrôlés contre placebo menée par la FDA dans laquelle des antiépileptiques étaient utilisés pour différentes indications a révélé une légère augmentation du risque d'idéation suicidaire et de comportements suicidaires chez les patients traités au moyen de ces médicaments. Le mécanisme de ce risque est inconnu.

Au total, 43 892 patients traités dans les essais cliniques contrôlés contre placebo ont fait partie de la méta-analyse. Environ 75 % des patients faisant partie de ces essais cliniques ont été traités pour des indications autres que l'épilepsie, et, pour la majorité des indications autres que l'épilepsie, le traitement (médicament antiépileptique ou placebo) a été administré en monothérapie. Les patients épileptiques représentaient environ 25 % du nombre total de patients traités dans les essais cliniques contrôlés contre placebo, et, pour la majorité des patients épileptiques, le traitement (médicament antiépileptique ou placebo) a été co-administré avec d'autres agents antiépileptiques (c'est-à-dire que les patients des deux groupes de traitement étaient traités au moyen d'un ou plusieurs médicaments antiépileptiques). Par conséquent, la faible augmentation du risque d'idéation suicidaire et de comportements suicidaires mis en évidence par la méta-analyse (0,43 % pour les patients qui prennent le médicament antiépileptique par rapport à 0,24 % pour les patients qui prennent le placebo) repose largement sur les patients ayant reçu une monothérapie (médicament antiépileptique ou placebo) pour des indications autres que l'épilepsie. La conception de l'étude ne permet pas d'estimer le risque d'idéation suicidaire et de comportements suicidaires chez les patients épileptiques qui prennent des antiépileptiques, à la fois parce que cette population est minoritaire dans l'étude et parce que la comparaison entre le médicament et le placebo dans cette population est confondue par la présence d'un médicament antiépileptique concomitant dans les deux groupes.

Rénal

DIACOMIT doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale, car les métabolites du médicament sont éliminés par le rein. Toutefois, il n'y a eu aucune étude formelle sur la pharmacocinétique et le métabolisme du stiripentol dans le cas d'une insuffisance rénale.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Aucune donnée chez l'humain de l'impact sur la fertilité n'est disponible. Il n'y avait aucun effet du stiripentol sur la fertilité des rats mâles et femelles à des doses allant jusqu'à 800 mg/kg. Voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Risque lié aux antiépileptiques : Les médicaments antiépileptiques peuvent nuire au fœtus lorsqu'ils sont administrés à une femme enceinte. Les données provenant des registres des grossesses indiquent que les enfants exposés à des médicaments antiépileptiques *in utero* présentent un risque accru de malformations. La prévalence des malformations congénitales est de deux à trois fois supérieures au taux d'environ 3 % dans la population générale.

Aucune donnée sur les grossesses exposées à DIACOMIT n'est disponible et aucune étude n'a été conduite spécifiquement chez la femme enceinte avec DIACOMIT. Contrairement à de nombreux autres médicaments antiépileptiques, DIACOMIT n'est pas tératogène chez le rat et le lapin. Les études animales n'indiquent pas directement ou indirectement des effets nocifs sur la grossesse, le développement fœtal, la parturition ou le développement postnatal à des doses non toxiques pour la mère (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement).

DIACOMIT ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus. Il faut être prudent lors de la prescription de DIACOMIT aux femmes enceintes.

7.1.2 Allaitement

En l'absence d'études chez l'homme sur l'excrétion dans le lait maternel et étant donné que le stiripentol passe librement du plasma au lait chez la chèvre, l'allaitement n'est pas recommandé pour les patientes traitées par DIACOMIT.

7.1.3 Enfants

Enfants (<18 ans) : La décision clinique d'administrer DIACOMIT chez les enfants atteints d'EMSN et âgés de moins de 3 ans doit être prise au cas par cas en tenant compte des avantages et des risques potentiels. Un traitement d'appoint avec DIACOMIT ne doit être entrepris que lorsque le diagnostic d'EMSN a été cliniquement confirmé pour ce groupe de jeunes patients. Les données sont limitées sur l'utilisation de DIACOMIT chez les enfants de moins de 12 mois et l'utilisation dans ce groupe d'âge devrait être effectuée sous la surveillance étroite d'un médecin.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : On ne dispose d'aucune information chez les patients de plus de 65 ans atteints du syndrome de Dravet. La possibilité d'anomalies de la fonction rénale et hépatique associées à l'âge doit être envisagée lors de l'utilisation de DIACOMIT chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir la [section 10.3 Populations états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les paramètres d'innocuité et de tolérance de DIACOMIT (stiripentol) ont été évalués chez 42 volontaires sains, 272 patients atteints du syndrome de Dravet et 551 patients atteints d'autres formes d'épilepsies.

Dans toutes les études chez des patients, la majorité des effets indésirables peuvent être classés comme étant soit d'origine neurologique (endormissement/assoupissement/somnolence) ou gastro-intestinale (perte d'appétit, nausées et perte de poids). Il n'y avait pas de grandes différences au niveau du type ou de la fréquence des effets indésirables dans les études chez les patients atteints du syndrome de Dravet. Il n'y avait pas de différence dans le profil d'effets indésirables entre les patients atteints du syndrome de Dravet et les patients atteints d'autres types d'épilepsies dans les études qui ont inclus à la fois des patients atteints du syndrome de Dravet et des patients non atteints du syndrome de Dravet.

Dans les études contrôlées contre placebo, les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement ont inclus ceux qui suivent : état de mal épileptique, somnolence/troubles de l'équilibre et somnolence/déficit moteur (voir la section 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques).

Deux patients ont présenté une éruption cutanée parmi toutes les études. Dans un cas, le traitement par le stiripentol a été maintenu et l'éruption cutanée s'est résorbée spontanément. Dans l'autre cas, le traitement par le stiripentol a été suspendu, le patient s'est rétabli et le traitement par le stiripentol a repris sans incident.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Effets indésirables lors des essais en double insu et contrôlés contre placebo

Deux études prospectives, randomisées, en double insu et contrôlées contre placebo d'un traitement de 8 semaines ont été menées chez des patients atteints du syndrome de Dravet. Dans les deux essais, DIACOMIT a été ajouté à un traitement avec le valproate et le clobazam. La dose de DIACOMIT était de 50 mg/kg/jour. Les concentrations plasmatiques de valproate n'étaient pas très différentes des valeurs initiales à la fin de l'essai. En revanche, les concentrations plasmatiques de clobazam ont été multipliées par un facteur de 2 à 3 et les concentrations plasmatiques du principal métabolite du clobazam (le norclobazam) ont été multipliées par un facteur de 5 (voir la [section 14.1 Essais cliniques par indication](#)). Le tableau 2 qui suit dresse la liste des effets indésirables qui ont été signalés au cours des études. Aucun patient n'est décédé au cours de ces études en double insu et contrôlées contre placebo.

Tableau 2. Nombre et pourcentage de patients atteints du syndrome de Dravet et ayant éprouvé des effets indésirables lors d'études cliniques en double insu et contrôlées contre placebo au cours desquelles le stiripentol a été ajouté au valproate (VPA) et au clobazam (CLB)

	Étude 1		Étude 2	
	Stiripentol ajouté au VPA et au CLB N = 21	Placebo ajouté au VPA et au CLB N = 20	Stiripentol ajouté au VPA et au CLB N = 12	Placebo ajouté au VPA et au CLB N = 11
Système corporel/EI				
Nombre de patients avec au moins un EI	21 (100 %)	9 (45 %)	10 (83 %)	3 (27 %)
Organisme dans son entier – troubles généraux				
Asthénie/fatigue	2 (10 %)	-	-	-
Troubles du système nerveux central et périphérique				
Endormissement/somnolence	15 (71 %)	2 (10 %)	7 (58 %)	1 (9 %)
Ataxie	3 (14 %)	1 (5 %)	1 (8 %)	2 (18 %)
Hypotonie	2 (10 %)	1 (5 %)	3 (25 %)	-
Tremblements	3 (14 %)	-	-	1 (9 %)
Hyperkinésie	-	-	1 (8 %)	2 (18 %)
Dysarthrie	2 (10 %)	-	-	-
Troubles de l'équilibre	-	-	1 (8 %)	-
État de mal épileptique	1 (5 %)	1 (5 %)	-	-
Déficiences motrices	-	1 (5 %)	-	-
Troubles du système gastro-intestinal				
Perte de l'appétit	7 (33 %)	1 (5 %)	6 (50 %)	1 (9 %)
Perte de poids	6 (29 %)	-	2 (17 %)	-
Nausées/vomissements	2 (10 %)	1 (5 %)	3 (25 %)	-
Sialorrhée	-	-	2 (17 %)	-
Gain de poids	5 (24 %)	4 (20 %)	-	-
Douleurs abdominales	2 (10 %)	1 (5 %)	1 (8 %)	-
Diarrhée	-	1 (5 %)	-	-
Paramètres de laboratoire				
Neutropénie	3 (14 %)	-	-	-
Thrombocytopénie	2 (10 %)	-	-	-
Élévation de l'aspartate aminotransférase	-	-	1 (8 %)	-
Éosinophilie	1 (5 %)	-	-	-
Troubles psychiatriques				
Hyperexcitabilité/agitation	5 (24 %)	-	2 (17 %)	1 (9 %)
Agressivité/irritabilité	3 (14 %)	-	2 (17 %)	1 (9 %)
Insomnie/cauchemars	2 (10 %)	-	-	-

	Étude 1		Étude 2	
	Stiripentol ajouté au VPA et au CLB N = 21	Placebo ajouté au VPA et au CLB N = 20	Stiripentol ajouté au VPA et au CLB N = 12	Placebo ajouté au VPA et au CLB N = 11
Système corporel/EI				
Ralentissement intellectuel	1 (5 %)	-	-	-
Troubles du système respiratoire				
Bronchite	1 (5 %)	1 (5 %)	-	-
Rhinite	1 (5 %)	1 (5 %)	-	-
Troubles de la peau et des extrémités				
Érythème du visage	-	-	1 (8 %)	-
Peau sèche	1 (5 %)	-	-	-
Urticaire	1 (5 %)	-	-	-
Troubles du système urinaire				
Dysurie	1 (5 %)	-	-	-

Deux des 33 (6 %) patients randomisés dans le groupe DIACOMIT et 2 des 31 (6%) patients randomisés dans le groupe placebo ont été retirés des études à cause d'EI lors des 2 études en double insu, randomisées et contrôlées contre placebo menées sur DIACOMIT chez les patients atteints du syndrome de Dravet. Chez les patients traités par DIACOMIT, 1 patient a été sorti de l'étude en raison de son état de mal épileptique et 1 patient a été sorti de l'étude pour cause de somnolence/troubles de l'équilibre. Chez les patients traités avec un placebo, 1 patient a été sorti de l'étude en raison de son état de mal épileptique et 1 patient a été sorti de l'étude pour cause de somnolence/déficit moteur.

Événements indésirables dans les études de longue durée

Quarante-cinq (45) des patients atteints du syndrome de Dravet qui avaient participé à des études cliniques à court terme ont été traités à long terme avec DIACOMIT ajouté au clobazam et au valproate. La plupart des patients prenaient du valproate et du clobazam de façon concomitante. La dose de DIACOMIT était de $49,6 \pm 13,8$ mg/kg/jour chez les patients âgés de moins de 10 ans, de $42,5 \pm 10,1$ mg/kg/jour chez les patients âgés de 10 à 16 ans et de $37,6 \pm 11,6$ mg/kg/jour chez les patients âgés de plus de 16 ans. Dans l'ensemble, la durée totale moyenne (\pm ET) de l'exposition à DIACOMIT était de $6,21 \pm 1,44$ années, sur une durée de 2 à 12 ans, chez les patients atteints du syndrome de Dravet et plus de 85 % des patients présentaient une exposition totale supérieure à 5 ans. Les EI présentés par ces patients n'étaient pas différents de ceux observés au cours des études contrôlées contre placebo à court terme. Une observation similaire a été faite sur une série de 46 patients traités à long terme (durée médiane de 2,9 ans) par DIACOMIT. Un décès (mort subite) a été signalé dans cette série. D'autres effets indésirables graves (pas nécessairement liés au médicament) signalés dans les études ci-dessus comprenaient des cas de coma, des convulsions, des contractions musculaires involontaires, des troubles des testicules ainsi que des cas d'infection.

Les effets indésirables qui suivent ont été signalés dans le programme compassionnel : Détérioration de l'état général, hépatite cytolytique, élévation des gamma-glutamyltransférases.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Voir la [section 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Non applicable.

8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants

Non applicable.

8.4 Résultats hématologiques et biologiques anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Les résultats de laboratoire anormaux mesurés lors des études contrôlées ont principalement consisté en une élévation des transaminases (10 patients) et une neutropénie (9 patients). La neutropénie a disparu spontanément ou suite à la réduction de la dose de stiripentol lors des études à long terme.

Tableau 3. Résultats de laboratoire anormaux signalés chez des patients atteints du syndrome de Dravet

Résultats de laboratoire anormaux	Études en double insu et contrôlées contre placebo			Études à long terme et programme compassionnel			
	Grade 1 selon le NCI (léger)	Grade 2 selon le NCI (modéré)	Grade 3 selon le NCI (grave)	Grade 1 selon le NCI (léger)	Grade 2 selon le NCI (modéré)	Grade 3 selon le NCI (grave)	Inconnu
Augmentation des transaminases	2	0	0	7	1	0	0
Neutropénie	0	3	0	1	2	2	1

Conclusions après la mise sur le marché

D'autres effets indésirables graves liés au médicament ont été signalés, ils comprennent des cas d'élévation de l'alanine aminotransférase et d'augmentation de la créatine phosphokinase sanguine.

8.5 Effets indésirables observés après la mise sur le marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez des patients recevant DIACOMIT dans le monde depuis son approbation. Il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de manière fiable parce que ces effets indésirables sont signalés spontanément par une population de taille incertaine. De plus, aucune relation causale entre DIACOMIT et l'émergence de ces effets n'a été clairement établie.

Une étude après la commercialisation sur 73 patients atteints de syndrome de Dravet (48 patients) ou d'autres types d'épilepsie (25 patients) a montré un profil de tolérance similaire à celui observé lors des essais cliniques.

Des effets liés à une malnutrition et résultant directement ou indirectement de troubles de l'alimentation ont été signalés. Des troubles du système nerveux liés à un dysfonctionnement moteur et/ou une dépression du système nerveux central ont également été signalés. D'autres effets

indésirables graves liés au médicament ont été signalés, ils comprennent d'apathie, de douleurs œsophagiennes, de pancréatite, d'hyperthermie, de syndrome de Stevens-Johnson et de thyroïdite.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- La carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital ne doivent pas être utilisés en association avec DIACOMIT (stiripentol) pour le traitement du syndrome de Dravet.
- La dose quotidienne de clobazam et/ou de valproate doit être réduite en cas d'apparition d'effets secondaires pendant le traitement avec DIACOMIT.
- DIACOMIT est un inhibiteur du cytochrome P450 et il inhibe la CYP2C19, la CYP3A4 et la CYP2D6. DIACOMIT peut donc fortement faire augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments administrés de façon concomitante qui sont métabolisés par ces enzymes, ce qui augmente le risque d'effets indésirables (EI) (voir la [section 3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS IMPORTANTES](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

DIACOMIT (stiripentol) inhibe plusieurs enzymes du cytochrome P450, notamment : CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8 et CYP2D6. Le stiripentol peut donc fortement faire augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments administrés de façon concomitante qui sont métabolisés par ces enzymes, ce qui augmente le risque d'EI. Parmi les antiépileptiques utilisés pour le syndrome de Dravet, le stiripentol augmente les concentrations plasmatiques de clobazam par un facteur de deux ou trois et celles de son métabolite, le norclobazam, par un facteur de cinq ; une réduction de la dose de clobazam est habituellement requise. Aucune réduction de la dose de valproate n'est nécessaire. L'administration concomitante avec des substrats du CYP3A4 dont la marge thérapeutique est étroite (dihydroergotamine, ergotamine, cyclosporine, sirolimus, tacrolimus, quinidine, fentanyl) doit être envisagée au cas par cas en tenant compte des bienfaits et des risques cliniques potentiels.

9.3 Interactions médicament-comportement

Potentialisation de l'alcool

Il n'y a eu aucun essai clinique visant à étudier les effets de l'alcool chez les sujets traités avec DIACOMIT. L'alcool a cependant montré une capacité de potentialisation des effets sédatifs du stiripentol chez les animaux. Les patients et leurs soignants doivent donc être informés que la consommation d'alcool doit être évitée pendant le traitement par DIACOMIT.

9.4 Interactions médicament - médicament

Les médicaments listés dans cette section sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Interactions médicamenteuses potentielles affectant le stiripentol

Les études *in vitro* ont suggéré que la phase 1 du métabolisme du stiripentol est catalysée par le CYP1A2, le CYP2C19 et le CYP3A4, et possiblement par d'autres enzymes. L'influence des autres médicaments antiépileptiques sur la pharmacocinétique et le métabolisme du stiripentol n'est pas bien déterminée.

La prudence est recommandée lors de l'association de DIACOMIT à d'autres médicaments qui inhibent ou induisent une ou plusieurs de ces enzymes.

Effet du stiripentol sur les enzymes du cytochrome P450

Beaucoup de ces interactions ont été partiellement confirmées par des études *in vitro* et des essais cliniques.

L'administration concomitante avec des substrats du CYP3A4 ayant un index thérapeutique étroit doit être évitée en raison de l'augmentation marquée du risque d'effets indésirables graves. Il convient de noter que l'effet des macrolides et des antifongiques azolés (connus pour être des inhibiteurs et des substrats du CYP3A4) sur le métabolisme du DIACOMIT n'est pas connu. Inversement, l'effet du stiripentol sur leur métabolisme n'est pas connu. L'administration concomitante avec les substrats du CYP3A4 peut entraîner les effets indésirables suivants : une élévation des niveaux de clonazépam associée à une somnolence, une confusion, un coma et une diminution des réflexes; une élévation des niveaux d'éthosuximide associée à des nausées, des vomissements et une dépression du système nerveux central; une inhibition du métabolisme des antibiotiques macrolides (azithromycine, clarithromycine, érythromycine) associée à des symptômes gastro-intestinaux, des vertiges, une éruption cutanée, une altération de la conscience, une hypotonie et une myoclonie.

Aux concentrations thérapeutiques, le stiripentol inhibe significativement plusieurs isoenzymes du CYP450 : CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C8 et CYP3A4, par exemple. Des interactions pharmacocinétiques d'origine métabolique avec d'autres médicaments peuvent par conséquent être attendues. Ces interactions peuvent entraîner une augmentation des concentrations systémiques de ces substances actives, ce qui est susceptible d'accroître leurs effets pharmacologiques et de causer une augmentation des effets secondaires et des réactions indésirables.

Il faut être prudent quand les circonstances cliniques nécessitent l'association du stiripentol avec des médicaments métabolisés par le CYP2C19 (comme le citalopram et l'oméprazole) ou le CYP3A4 (comme les inhibiteurs de la protéase du VIH, les antihistaminiques comme l'astémizole, la chlorphéniramine, les antagonistes calciques, les statines, les contraceptifs oraux et la codéine) en raison du risque accru d'EI (voir plus loin dans cette section pour les médicaments antiépileptiques). La surveillance des concentrations plasmatiques ou des effets indésirables est recommandée. Un ajustement posologique peut être nécessaire.

L'administration concomitante avec les substrats du CYP2C19 peut entraîner les effets indésirables suivants : une élévation des concentrations de phénytoïne associée à un nystagmus, une ataxie, une léthargie et une dysarthrie ; une élévation des concentrations de phénobarbital associée à un nystagmus, une ataxie, une dépression du système nerveux central, une hypothermie et une hypotension ; une élévation de la concentration de méthsuximide associée à des nausées, des vomissements et une dépression du système nerveux central.

Les données sur le potentiel d'inhibition du CYP1A2 sont limitées ; des interactions avec la théophylline et la caféine ne peuvent donc pas être exclues. Une utilisation en association avec DIACOMIT n'est pas

recommandée. Cet avertissement n'est pas seulement limité aux produits pharmaceutiques ; il s'applique également à un grand nombre d'aliments et de produits nutritionnels destinés aux enfants comme les boissons de type cola qui contiennent des quantités importantes de caféine ou le chocolat (qui contient des traces de théophylline).

Les données sur le potentiel d'inhibition du CYP2C8 sont limitées ; des interactions avec d'autres médicaments ne peuvent donc pas être exclues. Une utilisation en association avec DIACOMIT n'est pas recommandée. L'administration concomitante avec les substrats du CYP2C8 comme la carbamazépine (aussi métabolisée par le CYP3A4) peut entraîner une élévation des concentrations sanguines du substrat et des effets indésirables comme (pour la carbamazépine) des étourdissements, une somnolence, des troubles de la coordination, une confusion, une diplopie transitoire et des mouvements involontaires anormaux.

Le stiripentol a démontré une capacité d'inhibition du CYP2D6 *in vitro* à des concentrations qui sont cliniquement atteintes dans le plasma ; par conséquent, les médicaments qui sont métabolisés par cette isoenzyme comme les bêta-bloquants (propranolol, carvedilol, timolol), les antidépresseurs (fluoxétine, paroxétine, sertraline, imipramine, clomipramine), les antipsychotiques (halopéridol) et les analgésiques (codéine, dextrométhorphan, tramadol) peuvent être sujets à des interactions métaboliques avec le stiripentol. Un ajustement de la dose peut être nécessaire pour les médicaments métabolisés par le CYP2D6 et dont la dose est titrée individuellement.

L'administration concomitante de DIACOMIT avec des substrats du CYP2D6 comme la duloxétine peut entraîner une élévation des niveaux des substrats et les effets indésirables qui suivent : somnolence, coma, syndrome sérotoninergique, crises épileptiques, syncope, tachycardie, hypotension, hypertension et vomissements.

Interactions avec les médicaments antiépileptiques

L'inhibition des isoenzymes CYP2C19 et CYP3A4 du CYP450 peut entraîner des interactions pharmacocinétiques avec le phénobarbital, la primidone, la phénytoïne, la carbamazépine, le clobazam, le diazépam, l'éthosuximide et la tiagabine en inhibant le métabolisme hépatique de ces médicaments. En conséquence, les concentrations plasmatiques de ces médicaments antiépileptiques peuvent augmenter et présenter un risque de surdosage. Une surveillance clinique des concentrations plasmatiques des antiépileptiques administrés de façon concomitante avec DIACOMIT et des ajustements possibles de la dose sont recommandés.

Tableau 4. Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Administration concomitante de médicaments antiépileptiques	Commentaire clinique
Valproate	Le potentiel d'interaction métabolique entre le stiripentol et le valproate est considéré comme modéré ; aucune modification de la posologie du valproate n'est donc nécessaire lorsque le DIACOMIT est ajouté, sauf pour des raisons d'innocuité clinique. La dose quotidienne de valproate pouvait être diminuée d'environ 30 % par semaine en cas d'effets indésirables gastro-intestinaux comme une perte d'appétit ou une perte de poids dans 2 études en double insu et contrôlée contre placebo.

Administration concomitante de médicaments antiépileptiques	Commentaire clinique
Clobazam	Une augmentation des concentrations plasmatiques de clobazam par un facteur d'environ 2 à 3 fois et des concentrations plasmatiques de norclobazam par un facteur de 5 fois a été observée lorsque DIACOMIT a été ajouté au clobazam lors de 2 essais en double insu et contrôlé contre placebo menés chez des patients atteints du syndrome de Dravet. Lorsque le traitement par DIACOMIT a été initié, la dose de clobazam était de 0,5 mg/kg/jour et habituellement administrée en doses fractionnées, deux fois par jour. Cette dose quotidienne a été réduite de 25 % chaque semaine en présence de signes cliniques d'effets secondaires ou de surdosage pour le clobazam (i.e. somnolence, hypotonie et irritabilité chez les jeunes enfants).
Topiramate	Le topiramate interagit avec le CYP2C19 à des concentrations plasmatiques de 5 à 15 fois supérieures aux concentrations plasmatiques obtenues avec la dose et le schéma posologique standard recommandé pour le topiramate. Une interaction pharmacocinétique et métabolique potentielle entre le topiramate et le stiripentol est donc considérée comme peu probable. Un pourcentage significatif des patients recevait du topiramate en association avec DIACOMIT lors d'une étude à long terme. Sur la base des observations cliniques chez ce groupe de patients, il n'existe aucune preuve suggérant qu'une modification de la dose et du schéma posologique du topiramate est nécessaire lorsque le topiramate est administré de façon concomitante avec DIACOMIT.
Lévétiracétam	Le lévétiracétam ne subit pas un métabolisme hépatique prononcé. En conséquence, aucune interaction pharmacocinétique métabolique médicamenteuse entre le stiripentol et le lévétiracétam n'est attendue.
Carbamazépine	Une nette augmentation de la concentration plasmatique de la carbamazépine a été observée dans le cadre des essais cliniques au cours desquels DIACOMIT a été ajouté à la carbamazépine chez des patients souffrant de syndromes épileptiques autres que le syndrome de Dravet. La carbamazépine ne doit pas être utilisée en association avec DIACOMIT chez les patients atteints du syndrome de Dravet (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS IMPORTANTES et 9 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES).
Phénytoïne	L'ajout du stiripentol a été associé à une augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne lors d'études sur un petit nombre de patients. Cela a été attribué à l'inhibition du CYP2C19 et du CYP2C9 par le stiripentol. La phénytoïne ne doit pas être utilisée en association avec DIACOMIT chez les patients atteints du syndrome de Dravet (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS IMPORTANTES et 9 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES).
Phénobarbital	Le phénobarbital est considéré comme un substrat et un inducteur de l'isoenzyme CYP2C19. Les concentrations de phénobarbital ont augmenté lorsque DIACOMIT a été introduit lors d'études sur un petit nombre de patients. Le phénobarbital ne doit pas être utilisé en association avec DIACOMIT chez les patients atteints du syndrome de Dravet (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS IMPORTANTES et 9 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES).

Interactions avec d'autres médicaments

En l'absence de données cliniques disponibles, la prudence doit être de mise avec les médicaments qui suivent pour ce qui est des interactions potentielles avec le stiripentol.

Tableau 5. Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Médicament ou classe de médicament	Commentaire clinique
Alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine)	Augmentation du risque d'ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition de l'élimination hépatique de l'ergot de seigle).
Cisapride, halofantrine, pimozide, quinidine, bépridil	Risque accru d'arythmie cardiaque et plus particulièrement de torsades de pointes.
Immunosuppresseurs (tacrolimus, ciclosporine, sirolimus)	Risque d'augmentation des concentrations sanguines des immunosuppresseurs (diminution du métabolisme hépatique).
Statines (atorvastatine, simvastatine, etc.)	Risque accru d'effets indésirables dose-dépendants comme la rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique des hypocholestérolémiants).
Midazolam, triazolam, alprazolam	Une augmentation des concentrations plasmatiques des benzodiazépines peut se produire par abaissement du métabolisme hépatique, conduisant ainsi à une sédation excessive.
Théophylline, caféine	Une augmentation des concentrations plasmatiques de la théophylline et de la caféine peut se produire via l'inhibition de leur métabolisme hépatique, pouvant ainsi conduire à une toxicité.
Chlorpromazine	Chez l'animal, le stiripentol potentialise l'effet dépresseur central de la chlorpromazine.

9.5 Interactions médicament - aliment

DIACOMIT doit toujours être pris avec de la nourriture étant donné qu'il se dégrade rapidement dans un environnement acide (comme lors de l'exposition à l'acide gastrique présent dans un estomac vide). DIACOMIT ne doit pas être administré avec du lait ou des produits laitiers (comme du yogourt ou du fromage à la crème), des boissons gazeuses, des jus de fruits ou de la nourriture et des boissons qui contiennent de la caféine ou de la théophylline (voir la [section 4.4 Administration](#)).

9.6 Interactions médicament- plante médicinale

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Effets du médicament-tests de laboratoire

Il n'y a aucune interaction connue entre le DIACOMIT et les analyses de laboratoire courantes.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le mécanisme précis par lequel le stiripentol exerce son effet antiépileptique chez les humains est inconnu. Le stiripentol inhibe plusieurs isoenzymes du CYP450 qui interviennent dans le métabolisme hépatique des autres médicaments antiépileptiques, notamment les isoenzymes 3A4 et 2C19. L'effet semble de plus être lié à la modulation du système GABAergique (voir la [section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Pharmacologie détaillée](#)).

10.2 Pharmacodynamie

Il n'y a pas de données humaines pertinentes sur les effets pharmacodynamiques de DIACOMIT. Le stiripentol antagonise les crises épileptiques induites par un électrochoc et chimiquement dans des modèles animaux (voir la [section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Pharmacologie détaillée](#)).

10.3 Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques suivantes ont été déterminées pour le stiripentol à partir d'études sur des volontaires sains adultes et des patients adultes.

Absorption :

Le stiripentol est rapidement absorbé ; le délai avant le pic de concentration plasmatique est d'environ 1,5 heure. La biodisponibilité absolue du stiripentol n'est pas connue étant donné qu'aucune formulation pour injection intraveineuse n'est disponible pour les tests. Il est bien absorbé par voie orale puisque la majorité d'une dose orale est excrétée dans l'urine.

Distribution :

Le stiripentol se lie fortement aux protéines plasmatiques circulantes (taux de liaison d'environ 99 %).

Métabolisme :

Le stiripentol est largement métabolisé ; 13 métabolites différents ont été identifiés dans l'urine. Les processus métaboliques principaux sont la déméthylénation et la glucuronidation, bien que l'identification précise des enzymes impliquées n'ait pas encore été complétée.

Sur la base des études *in vitro*, les principales isoenzymes du cytochrome P450 du foie qui sont impliquées dans le métabolisme de phase 1 sont considérées comme étant les isoenzymes CYP1A2, CYP2C19 et CYP3A4.

Élimination

L'exposition systémique au stiripentol augmente de façon marquée par rapport à la proportionnalité de dose. La clairance plasmatique diminue fortement aux doses élevées, passant d'environ 40 L/kg/jour pour une dose de 600 mg/jour à environ 8 L/kg/jour pour une dose de 2 400 mg. La clairance est diminuée après l'administration répétée de stiripentol, probablement due à l'inhibition des isoenzymes du cytochrome P450 responsables du métabolisme. La demi-vie d'élimination varie de 4,5 à 13 heures et augmente avec la dose.

Les métabolites du stiripentol sont excrétés principalement par le rein. Les métabolites urinaires du stiripentol représentent la majorité (73 %) d'une dose orale unique ; d'autre part 13 à 24 % ont été retrouvés dans les fèces sous forme inchangée.

Bioéquivalence :

La biodisponibilité relative entre les formulations sous forme de gélules et de poudre pour suspension a été étudiée chez des volontaires sains de sexe masculin après une administration orale unique de 1 000 mg. La formulation de type poudre pour suspension procure une C_{max} légèrement plus élevée que celle de la gélule. Une surveillance clinique est recommandée pour le remplacement de la forme gélule par celle de la forme poudre pour suspension de DIACOMIT et inversement.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : Une étude pharmacocinétique a été réalisée sur une population de 35 enfants atteints du syndrome de Dravet (âge médian de 7,3 ans) traités par DIACOMIT, du valproate et du clobazam. Les données ont été intégrées du mieux possible dans un modèle à un compartiment avec un processus d'absorption et d'élimination de premier ordre. La clairance et le volume de distribution étaient liés au poids corporel. En conséquence, la demi-vie d'élimination est passée de 8,5 h (pour 10 kg) à 23,5 h (pour 60 kg). L'estimation de la population pour le Ka constant du taux d'absorption était de 2,08 h⁻¹ (écart-type de l'effet aléatoire = 122 %).
- **Personnes âgées** : La pharmacocinétique de DIACOMIT n'a pas été évaluée chez les sujets âgés. Il faut toutefois être prudent lorsque l'on considère l'utilisation du médicament chez les personnes âgées étant donné qu'il est essentiellement métabolisé par le foie.
- **Sexe**: Les effets du sexe et de l'âge sur la pharmacocinétique de DIACOMIT n'ont pas été étudiés.
- **Polymorphisme génétique** : Le polymorphisme génétique des enzymes métaboliques n'a qu'un rapport indirect avec l'utilisation de clobazam. Le clobazam possède un métabolite actif circulant, le norclobazam, dont l'élimination est fortement dépendante du CYP2C19 (une enzyme qui est inhibée par DIACOMIT). En conséquence, DIACOMIT n'affecte pas les concentrations de norclobazam chez les métaboliseurs lents (5 à 8 % des caucasiens et 20 à 25 % des asiatiques), mais fera augmenter les niveaux de norclobazam chez tous les autres types de métaboliseurs (intermédiaires, rapides, ultra-rapides).
- **Origine ethnique** : Les effets de la race sur la pharmacocinétique de DIACOMIT n'ont pas été étudiés.
- **Insuffisance hépatique** : Il n'existe aucune étude formelle de la pharmacocinétique de DIACOMIT chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Il faut toutefois être prudent lorsque l'on considère l'utilisation du médicament chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique étant donné qu'il est essentiellement métabolisé par le foie.
- **Insuffisance rénale** : Il n'existe aucune étude formelle de la pharmacocinétique du stiripentol chez les patients présentant une insuffisance rénale. Il faut toutefois être prudent lorsque l'on considère l'utilisation du médicament chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale étant donné qu'il est essentiellement excrété par les reins.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

DIACOMIT (stiripentol) doit être conservé dans son emballage d'origine et à l'abri de la lumière. Conserver à température ambiante (15 à 30 °C) dans un endroit sec.

Garder le produit dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIERES DE MANIPULATION

Non applicable.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

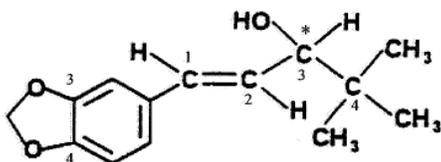
Substance pharmaceutique

Nom propre : Stiripentol

Noms chimiques : (±)-(E)- 4,4-diméthyl-1-[(3,4-méthylènedioxy) phényl]-1-pentène-3-ol;
1-pentène-3-ol, 1-(1,3-benzodioxol)-4,4-diméthyl.

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₄H₁₈O₃, 234,3

Formule de structure :



* : indique un carbone asymétrique

Propriétés physico-chimiques :

Description physique :	Poudre cristalline blanche à jaune pâle
Forme physique (forme polymorphe, solvate, hydrate) :	Ne présente aucun polymorphisme tel que déterminé par analyse thermique différentielle et par diffraction de la poudre aux rayons X
Solubilité :	Pratiquement insoluble dans l'eau (à 25°C) Faiblement soluble dans le chloroforme Soluble dans l'acétone, l'éthanol, l'éther, l'acétonitrile et le dichlorométhane
pKa :	14,2
Point de fusion :	~ 75°C
Coefficient de partage (eau-octanol) :	LogP = 2,94

14 ESSAIS CLINIQUES

Le tableau 9 suivant répertorie les essais cliniques qui ont été réalisés avec DIACOMIT (stiripentol) chez des patients atteints du syndrome de Dravet.

Tableau 9. Essais cliniques menés avec DIACOMIT chez des patients atteints du syndrome de Dravet

Étude	Traitement/nombre de patients	Conception de l'étude
STEV	DIACOMIT : 25	Étude exploratoire en ouvert
STICLO France	DIACOMIT : 21, placebo : 20	Randomisée, en double insu, contrôlée contre placebo et avec ajout d'un traitement
STICLO Italie	DIACOMIT : 12, placebo : 11	Randomisée, en double insu, contrôlée contre placebo et avec ajout d'un traitement
STILON	DIACOMIT : 45	Étude en ouvert, à long terme (jusqu'à plusieurs années) et avec ajout d'un traitement
Thanh et coll. (2002)	DIACOMIT : 46	Étude en ouvert, à long terme (jusqu'à plusieurs années) et avec ajout d'un traitement

Efficacité de DIACOMIT chez des patients atteints du syndrome de Dravet et traités dans des essais en double insu bien contrôlés

L'efficacité de DIACOMIT en tant que thérapie d'appoint au clobazam et au valproate chez les enfants présentant un syndrome de Dravet a été étudiée dans deux études randomisée, en double insu et contrôlées contre placebo (STICLO France et STICLO Italie). Le nombre de patients inclus dans les études STICLO France et STICLO Italie était de respectivement 41 et 23. Les résultats de STICLO France ont été publiés (Chiron et coll., 2000).

14.1 Essais cliniques par indication

Utilisation en association avec le clobazam et le valproate comme traitement adjuvant 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.

Les deux études utilisent des modèles similaires. DIACOMIT ou un placebo a été ajouté à d'autres traitements antiépileptiques à base de valproate et de clobazam. Le protocole précisait que, pour être inclus, les patients devaient présenter un syndrome de Dravet selon les critères diagnostiques établis par Dravet (1982) et inclus dans la classification ILAE de l'épilepsie (ILAE, 1989), être âgés de 3 à 18 ans (poids maximum : 60 kg) et avoir eu au moins 4 crises épileptiques généralisées cloniques ou tonico-cloniques par mois malgré un traitement optimisé.

Les patients admissibles ont initialement été inclus dans une période de référence de 1 mois au cours de laquelle ils ont continué à recevoir leur traitement antiépileptique. Durant la période de référence, la dose de clobazam a été ajustée afin de ne pas être supérieure à 0,5 mg/kg/jour (administrée en doses fractionnées, deux fois par jour). Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit DIACOMIT (50 mg/kg/jour) ou un placebo en plus de leur traitement antiépileptique suite à cette période de référence de 1 mois. La fréquence des crises épileptiques généralisées cloniques ou tonico-cloniques pendant l'étude a été consignée à l'aide d'un journal par les parents ou les soignants. Les patients ont été traités en double insu pendant 2 mois.

Le critère d'efficacité primaire de l'étude était le taux de réponse. Un répondeur était défini comme un patient qui a connu une diminution supérieure ou égale à 50 % de la fréquence des crises épileptiques généralisées cloniques ou tonico-cloniques pendant le traitement en double insu par rapport à la valeur initiale. Les patients ont également été évalués selon plusieurs critères d'évaluation secondaires, notamment le changement moyen par rapport à la valeur de fréquence des crises épileptiques généralisées cloniques ou tonico-cloniques. Il faut noter que bien que les patients atteints du syndrome de Dravet puissent avoir plusieurs types de crises épileptiques, seules les crises épileptiques généralisées cloniques ou tonico-cloniques ont été consignées; cette disposition a été prise étant donné que les autres types de crises peuvent être difficiles à reconnaître comme des crises épileptiques par les parents ou les soignants.

Les caractéristiques démographiques et cliniques de base étaient semblables pour le groupe stiripentol et le groupe placebo à la fois dans STICLO France et STICLO Italie. La fréquence des crises épileptiques pendant la période de référence de 1 mois variait de 4 à 76 dans STICLO France et de 2 à 101 dans STICLO Italie.

Dans STICLO France, 5 patients sont sortis de l'étude au cours de la période en double insu, avec 1 patient dans le groupe stiripentol (état de mal épileptique) et 4 patients dans le groupe placebo (état de mal épileptique : 1 ; aucune amélioration : 2 ; endormissement et déficit moteur : 1). Dans STICLO Italie, 3 patients sont sortis d'étude au cours de la période en double insu, 1 patient dans le groupe stiripentol (sommolence, troubles de l'équilibre) et 2 patients dans le groupe placebo (exacerbation des crises ; absence d'amélioration).

Le tableau 10 résume l'efficacité antiépileptique de DIACOMIT dans chaque étude.

Tableau 10. Études STICLO – Résultats d'efficacité dans la population en intention de traiter

Critère d'évaluation de l'efficacité	STICLO France			STICLO Italie		
	DIACOMIT	Placebo	Valeur prédictive	DIACOMIT	Placebo	Valeur prédictive
Nombre de répondeurs [IC 95 %]	15 (71 %) [52 – 91] N = 21	1 (5 %) [0 – 15] N = 20	< 0,00002	8 (67 %) [35 – 90] N = 12	1 (9 %) [0 – 41 %] N = 11	0,009
Variation moyenne (%) à partir de la valeur de référence pour la fréquence des crises épileptiques généralisées cloniques ou tonico-cloniques pendant le mois 2 (± ET)	-69 ± 42 N = 20	8 ± 38 N = 16	< 0,0001	-74 ± 27 N = 11	-11 ± 62 N = 9	0,0018
Nombre de patients sans crises épileptiques généralisées cloniques ou tonico-cloniques	9 (45 %) N = 20	0 (0 %) N = 16	0,0019	3 (27 %) N = 11	0 (0 %) N = 9	0,218

IC = intervalle de confiance; ET = écart-type

Dans les deux études, DIACOMIT était significativement plus efficace que le placebo sur le critère du nombre de répondeurs (critère d'évaluation de l'efficacité principal : une baisse égale ou supérieure à 50 % de la fréquence des crises épileptiques généralisées cloniques ou tonico-cloniques). Dans STICLO France, 15 patients sur les 21 (71 %) qui prenaient DIACOMIT contre 1 patient sur les 20 (5 %) qui prenaient un placebo étaient des répondeurs ($p < 0,00002$). Dans STICLO Italie, 8 patients sur les 12

(67 %) qui prenaient DIACOMIT contre 1 patient sur les 11 (9 %) qui prenaient un placebo étaient des répondeurs ($p = 0,009$).

DIACOMIT a également été supérieur au placebo sur le critère de la réduction de la fréquence moyenne des crises épileptiques généralisées cloniques ou tonico-cloniques dans STICLO France ($p < 0,0001$) et STICLO Italie ($p = 0,0018$).

Près de la moitié des patients (45 %) dans STICLO France et environ un tiers des patients (27 %) dans STICLO Italie sont devenus exempts de crises épileptiques généralisées cloniques ou tonico-cloniques lors de la prise de DIACOMIT.

La dose de DIACOMIT était similaire dans les 2 études STICLO avec une dose quotidienne de DIACOMIT allant de 43,1 mg/kg à 58,3 mg/kg. Les concentrations plasmatiques minimales moyennes correspondantes (\pm ET) à l'état d'équilibre (C_{\min}) telle qu'elles ont été mesurées à la fin de la période de traitement de 8 semaines ont été de $10,0 \pm 3,6$ mg/L (avec un intervalle de 6,0 à 18,8 mg/L) dans STICLO France et de $10,2 \pm 2,98$ mg/L (avec un intervalle de 5,70 à 14,0 mg/L) dans STICLO Italie.

Le tableau 11 ci-dessous présente les concentrations plasmatiques pour les antiépileptiques concomitants à la visite de référence et après 7 semaines de traitement avec DIACOMIT ou avec le placebo dans STICLO France et STICLO Italie.

Tableau 11. Concentrations plasmatiques minimales (C_{\min}) pour les antiépileptiques concomitants à la visite de référence et après 7 semaines de traitement avec DIACOMIT ou un placebo

Médicament antiépileptique	STICLO France			STICLO Italie		
	DIACOMIT	Placebo	Valeur prédictive	DIACOMIT	Placebo	Valeur prédictive
Visite de référence						
Valproate (mg/L)	$70,5 \pm 22,0$ N = 21	$72,1 \pm 33,5$ N = 18	NS	$83,4 \pm 29,6$ N = 11*	$72,5 \pm 13,6$ N = 11	NS
Clobazam (mg/L)	$0,182 \pm 0,039$ N = 21	$0,178 \pm 0,074$ N = 19	NS	$0,192 \pm 0,090$ N = 11*	$0,213 \pm 0,131$ N = 11	NS
Norclobazam (mg/L)	$1,54 \pm 1,72$ N = 21	$0,95 \pm 0,69$ N = 19	NS	$0,763 \pm 0,346$ N = 11*	$0,633 \pm 0,482$ N = 11	NS
Après 7 semaines de traitement avec le stiripentol ou un placebo						
Valproate (mg/L)	$73,0 \pm 27,2$ N = 20	$69,6 \pm 30,5$ N = 17	NS	$93,6 \pm 29,3$ N = 11	$78,8 \pm 21,6$ N = 9	NS
Clobazam (mg/L)	$0,314 \pm 0,154$ N = 20	$0,199 \pm 0,067$ N = 17	$p < 0,01$	$0,299 \pm 0,146$ N = 11	$0,218 \pm 0,086$ N = 9	NS
Norclobazam (mg/L)	$4,32 \pm 1,18$ N = 20	$0,951 \pm 0,752$ N = 17	$p < 0,001$	$3,97 \pm 1,83$ N = 11	$0,687 \pm 0,483$ N = 9	$p < 0,002$

* Données manquantes pour 1 patient

NS = non significatif

Comme attendu, les concentrations plasmatiques du valproate n'ont pas été significativement affectées par la prise concomitante de DIACOMIT. Les concentrations plasmatiques du clobazam et de son métabolite le norclobazam ont en revanche augmenté significativement avec la prise de DIACOMIT.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

La biodisponibilité relative entre les formulations sous forme de gélules et de poudre pour suspension a été étudiée chez des volontaires sains de sexe masculin après une administration orale unique de 1 000 mg. La formulation de type poudre pour suspension a une C_{max} plus élevée que celle de la gélule. Une surveillance clinique est recommandée pour le remplacement de la forme gélule par la forme poudre pour suspension de DIACOMIT et inversement.

Tableau 12. Biodisponibilité comparative entre le DIACOMIT sous forme de poudre pour suspension (2 x 500 mg) et de gélules (2 x 500 mg) (non corrigée pour la puissance)

Paramètre	DIACOMIT poudre pour suspension*	DIACOMIT gélules*	Ratio des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_t (h·µg/ml)	31,28	28,54	109,6	104 – 116
$ASC_0 \text{ à } \infty$ (h·µg/ml)	35,20	32,93	106,9	98,0 – 115
C_{max} (µg/ml)	7,04	5,72	123,1	110 – 137
T_{max}^{\dagger} (h)	3,50 (1,50 – 4,00)	3,00 (1,00 – 4,00)		
$T_{1/2}^{\ddagger}$ (h)	14,38 (53)	17,41 (65)		

[†] Exprimé en tant que médiane (intervalle)

[‡] Exprimé en tant que moyenne arithmétique (% du CV)

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Pharmacologie détaillée

Pharmacodynamie primaire

Activité anticonvulsivante chez la souris et le rat : Le profil de l'activité anticonvulsivante du stiripentol administré par voie orale a été étudié chez la souris et le rat dans des modèles de crises épileptiques bien établis. L'activité de stiripentol a été comparée à celle de la phénytoïne, du phénobarbital, de l'éthosuximide et du valproate.

Le stiripentol administré par voie orale a antagonisé les crises épileptiques induites par un électrochoc maximal avec une DE_{50} de respectivement 812 mg/kg chez la souris et de 411 mg/kg chez le rat. Chez le rat, le stiripentol a antagonisé les crises épileptiques induites par le métrazol avec une DE_{50} de 375 mg/kg. Le stiripentol possède une activité anticonvulsivante à des doses qui n'ont pas d'incidence sur le rotarod (un test considéré comme indiquant une sédation et une incoordination motrice du cervelet) à la fois chez la souris et le rat. Il faut noter que le stiripentol paraît être un anticonvulsivant plus faible lorsque sa puissance anticonvulsivante est comparée à celle d'autres médicaments antiépileptiques en utilisant uniquement des doses nominales (en mg/kg).

Les résultats sont résumés dans le tableau 6 (souris) et le tableau 7 (rat) ci-dessous.

Tableau 6. Profil de l'activité anticonvulsivante du stiripentol administré par voie orale par rapport aux médicaments antiépileptiques de référence chez la souris

Médicament testé	Rotarod DT ₅₀ (IC) mg/kg P.O.	Anticonvulsivant DE ₅₀ (IC) mg/kg P.O.	
		MES	s.c. MET
Stiripentol	Aucun effet Jusqu'à 2 500	812 (745 – 984)	Aucune protection Jusqu'à 2 500
Phénytoïne	86,71 (80 – 96)	9 (7 – 11)	Aucune protection Jusqu'à 300
Phénobarbital	96,78 (80 – 115)	20 (15 – 32)	13 (8 – 19)
Éthosuximide	879 (840 – 933)	Aucune protection Jusqu'à 2 000	192 (159 – 218)
Valproate	1 264,39 (800 – 2 250)	665 (605 – 718)	388 (349 – 439)

Expériences dans des groupes de 8 animaux.

DT₅₀ = la dose à laquelle des preuves d'une sédation et d'une incoordination motrice minimale sont présentes chez 50 % des animaux; IC = intervalle de confiance 95 %; mg = milligramme; kg = kilogramme; DE₅₀ = la dose à laquelle 50 % des animaux ont été complètement protégés contre les crises épileptiques; MES = test du modèle de crise épileptique déclenchée par un électrochoc maximal; MET = test de crise épileptique déclenchée par le métrazol; s.c. = sous-cutanée

Tableau 7. Profil de l'activité anticonvulsivante du stiripentol administré par voie orale par rapport aux médicaments antiépileptiques de référence chez le rat

Médicament testé	Rotarod DT ₅₀ (IC) mg/kg P.O.	Anticonvulsivant DE ₅₀ (IC) mg/kg P.O.	
		MES	s.c. MET
Stiripentol	Aucune ataxie Jusqu'à 2 000	411 (370 – 462)	375 (251 – 516)
Phénytoïne	Aucune ataxie Jusqu'à 3 000	30 (22 – 39)	Aucune protection Jusqu'à 800
Phénobarbital	61 (44 – 96)	9 (8 – 12)	11 (8 – 15)
Éthosuximide	1 012 (902 – 1 109)	Aucune protection Jusqu'à 1 200	54 (46 – 61)
Valproate	280 (191 – 353)	489 (351 – 728)	180 (147 – 210)

Expériences sur des groupes de 8 animaux.

DT₅₀ = la dose à laquelle des preuves d'une sédation et d'une incoordination motrice minimale sont présentes chez 50 % des animaux; IC = intervalle de confiance 95 %; mg = milligramme; kg = kilogramme; DE₅₀ = la dose à laquelle 50 % des animaux ont été complètement protégés contre les crises épileptiques; MES = test du modèle de crise épileptique déclenchée par un électrochoc maximal; MET = test de crise épileptique déclenchée par le métrazol; s.c. = sous-cutanée

Le stiripentol paraît être un anticonvulsivant plus faible lorsque sa puissance anticonvulsivante est comparée à celle d'autres médicaments antiépileptiques en utilisant des doses nominales (en mg/kg).

Comme le montre le tableau 8 ci-dessous, chez le rat, une dose orale de 600 mg/kg a démontré une activité anticonvulsivante et entraîné des concentrations plasmatiques qui se situaient dans la même fourchette que celles observées chez les patients traités avec le stiripentol (6 à 81 µg/ml).

Tableau 8. Concentrations plasmatiques du stiripentol chez le rat

Délai après l'administration du stiripentol	Dose de stiripentol P.O. (mg/kg)	Concentrations moyennes de stiripentol	
		Plasma (mg/L)	Cerveau (mg/kg)
4 heures	600	16,9	0,9 – 8,8
6 heures	600	29,8	8,4 – 21,6

Dans cette étude le stiripentol a été dissous dans du polyéthylène glycol (PEG).
mg/kg = milligramme par kilogramme; mg/L = milligramme par litre

La comparaison de l'activité anticonvulsivante des deux énantiomères et du mélange racémique dans un modèle de crise épileptique chez le rat avec perfusion de pentylènetétrazol a suggéré que l'énantiomère (+) était légèrement plus puissant.

Activité antiépileptique du stiripentol dans divers modèles de crises épileptiques : Le stiripentol (125 à 500 mg/kg I.P.) a antagonisé les crises épileptiques chez le rat d'une manière dose-dépendante dans un modèle génétique de crises de petit mal.

Chez les souris sensibles aux crises épileptiques induites de manière audiogéniques (un modèle génétique pour les crises partielles), le stiripentol I.P. antagonise les crises cloniques et toniques avec une DE₅₀ de 72 mg/kg I.P.

Un traitement chronique (4 semaines) avec le stiripentol a également permis de réduire le pic d'activité interictal dans un modèle de crises partielles chez le primate (le modèle de gel d'alumine) à des concentrations plasmatiques de 24 à 28 mg/L.

Activité anticonvulsivante du stiripentol lors de l'administration concomitante avec d'autres médicaments antiépileptiques : Une synergie supra-additive a été observée chez la souris lors de la prise de stiripentol (200 mg/kg I.P.), de valproate (37 mg/kg I.P.) et d'une benzodiazépine (diazépam 0,25 mg/kg I.P.) de façon concomitante.

Études sur le mécanisme d'action : *In vitro*, le stiripentol à des concentrations allant jusqu'à 10⁻⁴ M (0,1 mM ou 23,4 mg/L) ne s'est pas lié à l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), au GABA-B, à la strychnine ou aux récepteurs des benzodiazépines. Dans une récente publication par Fisher (2009), le stiripentol à 1 mM (234 mg/L) peut activer directement le récepteur GABA-A en tant qu'agoniste partiel faible. Une augmentation des niveaux de GABA a été observée dans le cerveau 30 minutes après l'administration de stiripentol ou de valproate (300 mg/kg I.P.) à des souris Swiss EOPS. Des expériences menées *ex vivo* sur des rats avec la méthode patch-clamp sur des coupes d'hippocampe de rat ont démontré qu'une concentration de 30 à 300 µM (7 à 70 mg/L) de stiripentol causait l'augmentation progressive et dépendante de la durée et de la fréquence des courants miniatures médiés par le récepteur GABA-A (mIPSCs) sans modifier l'amplitude ou le temps de montée. Ces effets ont persisté en présence d'inhibiteurs des sites de liaison des benzodiazépines ou des neurostéroïdes. La saturation des sites de liaison des barbituriques antagonise l'effet du stiripentol, indiquant donc un mécanisme semblable aux barbituriques.

Chez le rat, le stiripentol a causé l'augmentation des concentrations cérébrales d'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Les études *in vitro* rapportées par Fisher (2009) en utilisant des enregistrements patch-clamp ont démontré que le médicament agit comme un modulateur allostérique positif du récepteur GABA-A et potentialise les courants du GABA au niveau de plusieurs types de récepteurs GABA-A, la plus grande potentialisation survenant dans les récepteurs contenant de l' $\alpha 3$. Dans les cellules de mammifères transfectées avec des récepteurs GABA-A recombinants, le stiripentol à sa CE_{50} de 24,6 μM (5,8 mg/L) a provoqué un déplacement dans la courbe concentration/réponse du GABA vers la gauche sans pour autant augmenter la réponse maximale, ce qui indique une modulation allostérique des récepteurs GABA-A. Le stiripentol a démontré ne pas avoir d'effet sur le site modulateur de neurostéroïdes ou sur le site modulateur du loreclezole. Ces résultats suggèrent que le stiripentol agit comme un modulateur allostérique direct du récepteur GABA-A au niveau d'un site distinct de celui couramment utilisé par de nombreux anticonvulsivants, sédatifs et anxiolytiques. Fisher a également démontré que lorsque des concentrations maximales efficaces de stiripentol (100 μM ou 23,4 mg/L) et de diazépam (1 μM) sont appliquées ensemble, les médicaments agissent en synergie pour augmenter encore plus l'activité du canal (Fisher, 2009).

Pharmacodynamique secondaire

Chez la souris, le stiripentol (à des doses allant de 50 à 200 mg/kg I.P.) a abaissé l'activité motrice de base et les doses plus élevées (600 à 1 800 mg/kg I.P.) ont induit une sédation, une relaxation musculaire et une diminution de la respiration avec cyanose.

Chez la souris, des doses uniques de stiripentol de 200 et 400 mg/kg I.P. ont potentialisé la sédation induite par l'alcool d'une façon dose-dépendante et ont à la fois fait augmenter le pourcentage d'animaux touchés par la narcose et prolongé le temps de sommeil induit par l'éthanol. L'administration orale de stiripentol pendant 5 jours à la dose de 400 mg/kg a potentialisé la sédation induite par l'éthanol.

Chez la souris, le stiripentol potentialise la sédation induite par d'autres médicaments sédatifs comme les benzodiazépines, les neuroleptiques et les barbituriques.

Innocuité pharmacologique

Chez les chiens, le stiripentol (2,5 et 5,0 mg/kg I.V.) a induit une légère diminution de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Le stiripentol (2,5 mg/kg I.V.) n'a pas affecté significativement la fréquence ou l'amplitude respiratoire.

Chez la souris, la prise de stiripentol (200 mg/kg I.P. ou de 400 mg/kg P.O.) ne modifie pas le transit intestinal.

Du stiripentol (200 mg/kg P.O. pendant 4 jours) a été administré à des rats prépubères. Les animaux ont été sacrifiés le jour 5. Aucun effet significatif n'a été observé sur le poids de la thyroïde, des glandes surrénales, des ovaires ou des vésicules séminales et des testicules.

Les effets sur les canaux hERG n'ont pas été évalués.

Autres interactions médicamenteuses pharmacodynamiques

L'administration concomitante de stiripentol (300 mg/kg/jour P.O. pendant 5 jours) a causé la réduction du temps de prothrombine chez les rats ayant reçu de l'acénocoumarol ou de la phénindione seule. Le mécanisme de ce phénomène est inconnu.

Le stiripentol (300 mg/kg/jour P.O. pendant 5 jours) a également amélioré les effets d'abaissement de la glycémie plasmatique du glibenclamine (DCI), également connu sous le nom de glyburide (USAN), chez le rat.

Pharmacocinétique

Les paramètres cinétiques du stiripentol n'ont pas été complètement caractérisés chez les animaux de laboratoire. Il n'y a pas de données chez la souris et les données sont limitées chez le rat et le singe. Selon les données limitées qui sont disponibles, l'administration orale chez le singe indique une biodisponibilité de 25 à 28%. Le volume de distribution a été plus important chez le rat que chez le singe (5,6 L/kg chez le rat et ~1L/kg chez le singe) avec une clairance plus rapide chez le singe (~1L/h/kg) que chez le rat (0,28 L/h/kg). Le stiripentol est rapidement distribué dans les tissus et atteint une concentration maximale 30 min après une administration I.V. Les concentrations les plus élevées étaient : foie > poumon > cervelet > cerveau total > moelle épinière. Le stiripentol traverse la barrière placentaire chez le rat. Les concentrations cérébrales de stiripentol ont été déterminées chez le rat, et selon les études, la gamme des ratios plasma/cerveau s'étendait de 0,37 à 1,2. La CE50 plasmatique et cérébrale était de respectivement 54,1 et 20,0 mg/L dans une étude portant sur l'évaluation des effets du stiripentol sur les convulsions induites par une injection de pentylènetétrazol. La cinétique des énantiomères a seulement été évaluée chez le rat. Le stiripentol R(+) a été éliminé plus rapidement que l'énantiomère (S-).

Le stiripentol est largement métabolisé par le cytochrome P450 chez le rat, le singe et l'homme. LA glucuronidation est une voie d'élimination chez le singe et les humains, mais elle est non significative chez le rat. Le métabolisme est la principale voie d'élimination pour toutes les espèces ; chez le rat et le singe, la concentration urinaire de la molécule mère est inférieure à 1%. Aucune radioactivité n'a été notée dans l'air expiré après administration par voie orale de stiripentol marqué chez le rat ; 22% du marqueur a été excrété dans l'urine et 69% dans les fèces. Des concentrations élevées ont été observées dans la bile après une administration I.V., suggérant ainsi une élimination biliaire. Le stiripentol est excrété dans le lait des chèvres en lactation.

Toxicologie générale : La toxicité du stiripentol a été examinée lors d'études de toxicologie aiguë, subaiguë et chronique chez la souris, le rat et le singe.

Toxicité aiguë : La toxicité aiguë du stiripentol a été évaluée chez la souris et le rat (tableau 13).

Tableau 13. Valeurs de la dose létale médiane (DL₅₀) pour le stiripentol chez la souris et le rat

Voie d'administration	Espèce	DL ₅₀ (mg/kg)
Orale	Souris	> 3 000
	Rats	
Intrapéritonéale	Souris	~ 1 500
	Rats	1 000 – 1 685
Intraveineuse	Souris	72 – 78

DL₅₀ = dose létale médiane; mg = milligramme; kg = kilogramme

La toxicité orale aiguë du médicament était faible avec une dose létale maximale de respectivement 3 000 et de 5 000 mg/kg pour le rat et la souris. La toxicité aiguë du stiripentol était encore faible après une administration I.P., avec des valeurs d'environ 1 500 mg/kg de poids corporel pour la DL₅₀ dans presque toutes les études chez la souris et le rat. Le stiripentol est en revanche plus toxique par voie intraveineuse avec des valeurs de 72 à 78 mg/kg de poids corporel pour la DL₅₀ chez la souris et le rat. Les signes cliniques observés après une administration I.P. comprennent des convulsions, une agitation, une sédation, une ptôse ainsi que des troubles de l'étirement et des troubles respiratoires à la fois chez la souris et le rat.

Toxicité subaiguë et chronique : Le stiripentol a été testé pour sa toxicité à des doses répétées chez la souris, le rat et le singe. Les résultats principaux sont présentés dans le tableau 14.

Tableau 14 - Aperçu des résultats des études de toxicité subaiguë et chronique

Espèce, souche	Voie d'administration	Durée	Doses (mg/kg/jour)	Principaux effets
Souris, Swiss (CD-1, ICR)	Orale	13 semaines	0, 60, 800	Taux de cholestérol légèrement augmenté chez les mâles ayant reçu de fortes doses, poids du foie sensiblement augmenté et présence d'une hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire visible histologiquement chez les animaux ayant reçu une dose élevée. Aucune élévation de l'AST ou de l'ALT plasmatique. Deux animaux sont morts à 800 mg/kg.
Rat, Sprague-Dawley	Orale	21 jours	0, 80, 220, 800	Augmentation du poids du foie liée à la dose qui a atteint une signification statistique à 220 mg/kg/jour.
Rat, Wistar	Orale	6 mois	0, 30, 60, 300	Légère réduction du gain de poids corporel chez les femelles recevant 60 et 300 mg/kg/jour, augmentation du poids du foie chez les femelles recevant une faible et une forte dose ainsi que chez les mâles recevant une forte dose sans corrélation histologique.
Rat, Sprague-Dawley	Orale	26 semaines	0, 80, 220, 800	Mauvais état clinique, réduction des gains de poids corporel et mortalité simple à 220 et 800 mg/kg/jour, augmentation de l'excrétion des protéines dans l'urine chez tous les groupes traités, augmentation du poids du foie à des doses de 220 et 800 mg/kg/jour, augmentation du poids des reins à une dose de 800 mg/kg/jour, hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires et néphrose tubulaire rénale marquées à des doses de 220 et 800 mg/kg/jour. Aucune élévation de l'AST ou de l'ALT plasmatique.
Singes Cynomolgus	Orale	4 semaines	0, 100, 300, 900	Hypotonie, sédation, baisse du poids corporel et de la consommation alimentaire, une mortalité simple à la dose élevée, augmentation de l'urée sanguine, augmentation du poids du foie sans modification histologique, néphrose tubulaire focale, involution du thymus à la dose élevée.
Singes Cynomolgus	Orale	26 semaines (+ 4 semaines de	0, 100, 250, 600	Légères modifications anémiques à haute dose ; légère augmentation réversible du poids du foie chez les mâles sans corrélation histologique aux deux doses les plus élevées.

		récupération)		
--	--	---------------	--	--

Cancérogénicité : Le potentiel cancérogène du stiripentol a été évalué chez le rat et la souris. Une incidence accrue d'hypertrophie hépatocellulaire a été observée chez la souris avec des doses de stiripentol de 200 mg/kg et 600 mg/kg ; cet effet n'a pas été considéré comme étant dû à une génotoxicité mais plutôt comme étant dû à une induction enzymatique massive dans le foie. Les adénomes et les carcinomes hépatocellulaires sont un effet bien connu des médicaments qui, comme le stiripentol, provoquent une induction enzymatique dans les cellules hépatiques. Le stiripentol n'est pas cancérogène chez le rat.

Génotoxicité : Le stiripentol n'est pas un agent mutagène bactérien. Les essais réalisés en tant que stratégie de suivi pour traiter la réponse clastogène positive mais équivoque dans les cellules de hamster CHO sont compatibles avec la suggestion que la clastogénicité peut être liée à la cytotoxicité à des doses élevées et que le stiripentol n'est pas un mutagène pour les cellules de mammifères. Le stiripentol n'est pas génotoxique in vivo.

Effets toxiques sur la reproduction et le développement : Il n'y avait aucun effet du stiripentol sur la fertilité des rats mâles et femelles à des doses allant jusqu'à 800 mg/kg. À 800 mg/kg, le stiripentol a causé des signes cliniques et une faible incidence de mortalité chez les génitrices ayant reçu une dose (la génération F₀), un retard de l'ossification des fœtus F₁ et une diminution de la viabilité des petits. Il n'y avait aucun effet sur la génération F₂ du traitement par stiripentol de la génération F₀. La DSEO pour la toxicité maternelle et embryo-fœtale a été fixée à 200 mg/kg.

Le développement embryo-fœtal a été évalué chez la souris et le lapin. Chez le lapin, des doses de 200 et 800 mg/kg étaient toxiques pour la génitrice et il y avait une augmentation du nombre d'avortements et de résorptions, résultant ainsi en une diminution du nombre de fœtus vivants. Chez la souris, il n'y avait aucun effet sur le poids du fœtus, le nombre de fœtus vivants et morts ou le nombre d'implantations tandis que le nombre de résorptions était augmenté de façon dose-dépendante à 200 et 800 mg/kg. La prise de stiripentol à des doses allant jusqu'à 800 mg/kg n'a pas été associée à de grandes variations externes, viscérales et squelettiques chez la souris et le lapin.

Pour le développement péri et post-natal, le traitement des génitrices en période de gestation et de lactation n'a pas d'effet sur les génitrices ou les petits à une dose de 200 mg/kg. Le stiripentol a affecté la survie, la croissance et le développement des réflexes des petits à une dose de 800 mg/kg.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrDIACOMIT™*

stiripentol, gélules

stiripentol, poudre pour suspension

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre DIACOMIT et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de DIACOMIT.

Mises en garde et précautions importantes

- Vous ne devriez pas prendre de carbamazépine, de phénytoïne ou de phénobarbital lorsque vous prenez DIACOMIT pour le syndrome de Dravet.
- Vous pouvez vous attendre à ce que votre médecin ajuste les doses de clobazam et/ou de valproate que vous prenez.
- Avisez votre médecin si vous avez des antécédents de délire ou d'hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas). Ces symptômes ont été éprouvés par des adultes qui prennent DIACOMIT.

Pour quoi DIACOMIT est-il utilisé ?

DIACOMIT est utilisé avec le clobazam et le valproate afin de contrôler les crises épileptiques tonico-cloniques associées au syndrome de Dravet seulement (aussi connu comme l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson ou EMSN) lorsque le clobazam et le valproate n'arrivent pas à contrôler les crises épileptiques. DIACOMIT peut être utilisé chez les patients de 3 ans et plus.

DIACOMIT n'est pas efficace pour les autres formes d'épilepsie.

Comment DIACOMIT agit-il ?

DIACOMIT

- affecte les neurotransmetteurs dans le cerveau qui sont impliqués dans l'envoi de signaux aux nerfs
- interagit avec la dégradation (le métabolisme) d'autres médicaments

Quels sont les ingrédients dans DIACOMIT ?

Ingrédient médicamenteux : Stiripentol

Ingrédients non médicamenteux :

Gélules : dioxyde de titane, érythrosine (gélules de 250 mg seulement), gélatine, glycolate d'amidon sodique, gomme laque, indigotine (gélules de 250 mg seulement), oxyde de fer noir, povidone, stéarate de magnésium.

Poudre pour suspension : aspartame, carmellose sodique, dioxyde de titane, érythrosine, glucose, glycolate d'amidon sodique, hydroxyéthylcellulose, povidone, saveur tutti frutti, sorbitol.

DIACOMIT est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Gélules :

250 mg : marquage avec « Diacomit » et « 250 mg »

500 mg : marquage avec « Diacomit » et « 500 mg »

Poudre pour suspension : 250 mg, 500 mg

Ne prenez pas DIACOMIT si :

Vous êtes allergique à l'un des ingrédients contenus dans le produit.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre DIACOMIT, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez une maladie du foie ou des reins;
- avez des allergies;
- avez un problème de croissance;
- prenez des médicaments qui ralentissent le système nerveux central (dépresseurs du SNC);
- avez des problèmes avec certains ingrédients contenus dans DIACOMIT (comme l'aspartame, le glucose, le sorbitol, l'érythrosine ou l'indigotine);
- planifiez de tomber enceinte;
- allaitez un bébé.

Autres mises en garde à connaître :

Conduite et utilisation de machines :

DIACOMIT peut causer de l'endormissement, de la somnolence, des étourdissements, de la confusion et des difficultés de concentration. Attendez jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez à DIACOMIT avant d'effectuer des tâches qui requièrent de la vigilance et de la coordination physique comme :

- la conduite de véhicules
- l'utilisation de machines

Changement de l'humeur et du comportement :

Vous devriez être à l'affût de nouveaux symptômes, d'une aggravation de la dépression ou de changements inhabituels dans l'humeur ou le comportement.

Certaines personnes ont des pensées suicidaires ou d'automutilation tout en prenant des médicaments pour prévenir les convulsions comme DIACOMIT. Parlez-en à votre médecin tout de suite si cela vous arrive.

Troubles gastro-intestinaux :

DIACOMIT peut amener certaines personnes à avoir :

- une perte d'appétit grave, des nausées et des vomissements, donc une perte de poids
- des problèmes de croissance

Mesurez et notez la taille de votre enfant et avisez votre médecin si vous avez des préoccupations au sujet de sa croissance.

Tests sanguins :

DIACOMIT peut causer des troubles de vos globules blancs (neutropénie). Cela peut augmenter votre risque d'avoir des infections. Votre professionnel de santé vous prescrira un test sanguin avant de commencer le traitement par DIACOMIT et tous les 6 mois ensuite.

Dites à votre médecin que vous prenez DIACOMIT avant de subir une chirurgie.

Ne cessez pas la prise de ce médicament sans en parler à votre médecin au préalable.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

DIACOMIT peut causer l'augmentation des concentrations d'autres médicaments (comme le clobazam) dans votre sang. Cela vous rend plus à risque d'éprouver des effets secondaires avec les autres médicaments.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec DIACOMIT :

- les médicaments antiépileptiques contenant : phénobarbital, primidone, phénytoïne, carbamazépine, clobazam, diazépam, éthosuximide ou tiagabine;
- le pimozide (utilisé pour traiter les symptômes du syndrome de Gilles de la Tourette comme des éclats de voix ou des mouvements répétés et incontrôlés du corps);
- l'ergotamine (utilisée pour traiter les migraines);
- le dihydroergotamine (utilisé pour soulager les signes et les symptômes du ralentissement de la capacité mentale en raison du processus de vieillissement);
- l'halofantrine (un médicament antipaludique);
- la quinidine et les bêta-bloquants (propranolol, carvédilol, timolol) (utilisés pour traiter les troubles du rythme cardiaque);
- le cisapride et l'oméprazole (utilisés pour traiter le reflux gastrique);
- le bépridil (utilisé pour contrôler la douleur de poitrine);
- la cyclosporine, le tacrolimus, le sirolimus (tous trois utilisés pour prévenir le rejet d'un foie, d'un rein ou d'un cœur greffé);
- les statines (simvastatine et atorvastatine, toutes deux utilisées pour réduire la quantité de cholestérol dans le sang);
- les médicaments contenant du midazolam, de l'alprazolam ou du triazolam (médicaments utilisés pour réduire l'anxiété et l'insomnie) pris en association avec DIACOMIT peuvent rendre votre enfant très somnolent;
- la chlorpromazine (utilisée pour traiter des maladies mentales comme la psychose);
- les inhibiteurs de la protéase du VIH;
- la chlorphéniramine et les antihistaminiques comme l'astémizole (utilisés pour traiter les réactions allergiques);
- les inhibiteurs calciques (utilisés pour diminuer la pression artérielle);
- les contraceptifs oraux;
- la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline, l'imipramine, la clomipramine, le citalopram (utilisés comme antidépresseurs);
- l'halopéridol (utilisé comme antipsychotique);
- les antibiotiques macrolides comme l'érythromycine, la clarithromycine ou l'azithromycine;
- le fentanyl, la codéine, le dextrométhorphan et le tramadol (utilisé pour soulager la douleur).

Évitez les médicaments, les aliments et les boissons contenant de l'alcool, de la caféine ou de la théophylline comme :

- les médicaments qui contiennent de la caféine (lire les étiquettes pour vérifier les ingrédients contenus dans chaque produit);
- les médicaments qui contiennent de la théophylline (utilisés pour traiter l'asthme, les bronchites et l'emphysème);
- les boissons qui contiennent de la caféine, comme les boissons de type cola, le café, le thé et les boissons énergisantes;
- les aliments qui contiennent de la caféine ou de la théophylline comme le chocolat;
- les boissons alcoolisées comme la bière, le vin et les spiritueux.

Comment prendre DIACOMIT :

DIACOMIT doit être pris avec des aliments. Il est important de prendre DIACOMIT régulièrement à la même heure chaque jour.

DIACOMIT en gélules : les gélules doivent être avalées entières avec un verre d'eau pendant le repas. Vous ne devez pas ouvrir, briser ou mâcher les gélules.

DIACOMIT en poudre pour suspension : la poudre pour suspension doit être mélangée dans un verre d'eau et doit être prise immédiatement après le mélange pendant un repas.

DIACOMIT ne doit pas être pris :

- l'estomac vide;
- avec du lait ou des produits laitiers (yogourt, fromage à la crème, etc.);
- avec du jus de fruits ou des boissons gazeuses;
- avec de la nourriture et des boissons qui contiennent de la caféine ou de la théophylline (comme les boissons de type cola, le chocolat, le café, le thé et les boissons énergisantes);
- avec des boissons alcoolisées comme du vin, de la bière ou des spiritueux.

Vérifiez toujours que vous avez suffisamment de DIACOMIT (gélules ou poudre pour suspension) et que vous n'épuisez pas vos réserves.

Ne remplacez pas la poudre par les gélules et inversement sans d'abord vérifier avec votre médecin.

Dose habituelle :

Patients de 3 ans et plus :

DIACOMIT est généralement pris 2 à 3 fois par jour à intervalles réguliers ou comme indiqué par le médecin.

La dose est généralement de 50 mg par kg de poids corporel par jour, mais votre médecin peut vous demander de prendre une dose plus forte ou plus faible selon votre état de santé.

Toute augmentation de la dose doit être progressive sur 3 jours. Les doses des autres médicaments antiépileptiques peut être réduite en même temps. Votre médecin vous indiquera la nouvelle dose du ou des autres médicaments antiépileptiques.

Il ne faut jamais cesser de prendre ni augmenter ou diminuer la quantité de DIACOMIT que vous prenez, sauf si votre médecin vous le demande.

Si vous avez l'impression que les effets de DIACOMIT sont trop prononcés ou trop faibles, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. La dose peut être ajustée par votre médecin en fonction de votre état de santé.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de DIACOMIT, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous le constatez, sauf si le moment de la prochaine dose est atteint; dans un tel cas, continuez avec la dose suivante comme d'habitude. Vous ne devez pas prendre une double dose pour compenser une dose manquée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à DIACOMIT ?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez DIACOMIT. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- une peau sèche, rouge, qui démange ou qui est enflée;
- des troubles du sommeil, des cauchemars;
- une douleur abdominale ou dorsale;
- une perte ou un gain de poids;
- une sécrétion excessive de salive;
- un ralentissement intellectuel;
- une perte d'appétit;
- des nausées ou des vomissements;
- une sensation de fatigue, d'endormissement ou de somnolence.

DIACOMIT peut causer des résultats d'analyses sanguines anormaux. Votre médecin décidera du moment où il faut effectuer des analyses sanguines et interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Changements de comportement : agitation, nervosité ou agressivité		√	
Troubles du mouvement	√		
Hypotonie : faible tonus musculaire	√		
Ataxie : incapacité à coordonner les mouvements musculaires	√		
COURANT			
Troubles du mouvement	√		
Dystonie : contractions musculaires anormales, faibles ou involontaires	√		
Tremblements hyperkinétiques : activité musculaire accrue, mouvements anormaux excessifs	√		
Dysarthrie : difficulté d'élocution (voix lente et pâteuse) ou difficulté à prononcer les mots	√		
Troubles de l'équilibre : problèmes d'équilibre ou de coordination	√		
Baisse de la numération des globules blancs : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudo-grippaux		√	
Baisse de la numération des plaquettes : ecchymoses,		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
saignements, fatigue et faiblesse			
Troubles hépatiques/ Tests sanguins anormaux liés aux enzymes hépatiques : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
PEU COURANT			
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
Pensées suicidaires ou d'automutilation		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Ne pas utiliser ce produit après la date de péremption indiquée sur l'emballage. La date de péremption se réfère au dernier jour du mois.
- Entreposer dans l'emballage original afin de le conserver à l'abri de la lumière.
- Conserver dans un endroit sec à une température ambiante variant entre 15 et 30 °C.
- Tenir ce médicament et tous les autres médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de DIACOMIT :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant <http://www.biocodex.com>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-

866-330-3050.

Le présent dépliant a été rédigé par Biocodex, France.

Importé/Distribué par : Biocodex Canada Inc., Newmarket, Ontario L3Y 7B4

Dernière révision 14 juillet 2021

© 2020 Biocodex Canada Inc.

*Tous les droits des marques de commerce sont utilisés sous licence