

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diacomit 250 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 250 mg stiripentol.

Hjelpestoff med kjent effekt: 0,16 mg natrium per kapsel.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Harde kapsler

Rosa kapsel, størrelse 2

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Diacomit er indisert for bruk i kombinasjon med klobazam og valproat som tilleggsbehandling ved refraktære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos pasienter med alvorlig myoklonisk epilepsi i tidlig barndom (SMEI, Dravet's syndrom), der anfallene ikke er tilstrekkelig kontrollert med klobazam og valproat.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Diacomit bør kun administreres under overoppsyn av en pediater / pediatrik neurolog med erfaring i diagnostisering og behandling av epilepsi hos spebarn og barn.

Dosering

Doseringen av stiripentol blir beregnet på grunnlag av mg/kg kroppsvekt.

Den daglige doseringen kan administreres fordelt på 2 eller 3 doser.

Initieringen av tilleggsbehandling med stiripentol bør foregå gradvis der dosen trinnvis økes til den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag, administrert i kombinasjon med klobazam og valproat.

Doseringsøkningen av stiripentol bør foregå gradvis med 20 mg/kg/dag i 1 uke til å begynne med, og deretter 30 mg/kg/dag i 1 uke. Videre doseringsøkning er aldersavhengig:

- barn under 6 år bør få en tilleggsdose på 20 mg/kg/dag i den tredje uken slik at de oppnår den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag innen tre uker;
- barn fra 6 til under 12 år bør få en tilleggsdose på 10 mg/kg/dag hver uke slik at de oppnår den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag innen fire uker;
- barn og ungdom fra 12 år og oppover bør få en tilleggsdose på 5 mg/kg/dag hver uke inntil den optimale dosen er oppnådd basert på en klinisk vurdering.

Den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag er basert på funn i tilgjengelige kliniske studier, og var den eneste dosen med Diacomit som ble evaluert i de pivotale studiene (se avsnitt 5.1).

Det er ingen kliniske studiedata som støtter den kliniske sikkerheten ved administrering av stiripentol i daglige doser større enn 50 mg/kg/dag.

Det er ingen kliniske studiedata som støtter bruken av stiripentol som monoterapi ved Dravet's syndrom.

Barn under 3 år

Den pivotale kliniske evalueringen av stiripentol foregikk hos barn fra 3 år og oppover med SMEI. Den kliniske beslutningen for bruk av stiripentol hos barn under 3 år med SMEI må tas på individuell pasientbasis, der det tas hensyn til klinisk nytte og risiko. Hos denne gruppen yngre pasienter bør tilleggsbehandling med stiripentol bare starte når diagnosen SMEI har blitt klinisk bekreftet (se avsnitt 5.1). Det er utilstrekkelig informasjon om bruk av stiripentol hos barn under 12 måneder. For disse barna må bruken av stiripentol skje under nøye overvåking av lege.

Pasienter som er ≥ 18 år

Langsiktig data har ikke blitt innhentet hos et tilstrekkelig antall voksne til å bekrefte opprettholdt effekt hos denne befolkningen. Behandlingen bør fortsettes så lenge det observeres en effekt.

Dosejusteringer av andre antiepileptika i kombinasjon med stiripentol

Til tross for mangel på omfattende farmakologiske data om potensielle legemiddelinteraksjoner, er følgende råd vedrørende justering av dose og doseringsregimer for andre antiepileptika administrert i kombinasjon med stiripentol, fremskaffet basert på klinisk erfaring.

- Klobazam

I de pivotale studiene, når bruken av stiripentol ble initiert, var den daglige dosen med klobazam 0,5 mg/kg/dag, vanligvis administrert i delte doser, to ganger daglig. Ved tilfeller av kliniske tegn på bivirkninger eller overdosering av klobazam (f.eks. søvnighet, hypotoni og irritabilitet hos små barn), ble denne daglige dosen redusert med 25 % hver uke. En anslagsvis økning i plasmanivået på to til tre ganger for klobazam og fem ganger for norklobazam har blitt rapportert ved ko-administrering med stiripentol hos barn med Dravet's syndrom.

- Valproat

Muligheten for metabolsk interaksjon mellom stiripentol og valproat er ansett som beskjeden, og det bør derfor ikke være behov for justering av valproat-doseringen når stiripentol tillegges, med unntak av for kliniske sikkerhetsårsaker. I de pivotale studiene ble den daglige dosen med valproat redusert med omlag 30 % hver uke ved tilfeller av gastrointestinale bivirkninger, slik som tap av appetitt og vekttap.

Unormale laboratoriefunn

Ved funn av unormale blodverdier eller ved funn på leverfunksjonstest, bør den kliniske beslutningen for fortsatt bruk eller justering av dosen av stiripentol i kombinasjon med justering av dosene med klobazam og valproat, tas på individuell pasientbasis, der det tas hensyn til klinisk nytte og risiko (se avsnitt 4.4).

Effekt av formulering

Pulveret i doseposen har litt høyere C_{max} enn kapslene og derfor er formuleringene ikke bioekvivalente. Dersom det skal byttes fra kapsel til dosepose eller omvendt anbefales det derfor at pasienten observeres klinisk i tilfelle toleranseproblemer vil oppstå (se avsnitt 5.2).

Nedastt nyre- og leverfunksjon

Stiripentol er ikke anbefalt for bruk hos pasienter med nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon (se avsnitt 4.4).

Bruksmåte

Kapselen skal svelges hel med et glass vann under et måltid.

Stiripentol må alltid tas sammen med mat, da det nedbrytes raskt i et surt miljø (f.eks. utsettelse for magesyre i en tom magesekk).

Stiripentol bør ikke tas sammen med melk eller meieriprodukter (yoghurt, bløt smøreost, etc.), kullsyreholdige drikker, fruktjuice eller mat og drikke som inneholder koffein eller teofyllin.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet i avsnitt 6.1. Tidligere historie av psykose i form av episoder med delirium.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Karbamazepin, fenytoin og fenobarbital

Disse stoffene bør ikke brukes i kombinasjon med stiripentol ved behandling av Dravet's syndrom. Den daglige doseringen av klobazam og/eller valproat bør reduseres i samsvar med inntreden av bivirkninger mens pasienten behandles med stiripentol. (se avsnitt 4.2).

Vekstkurve hos barn

Gitt frekvensen av gastrointestinale bivirkninger ved behandling med stiripentol og valproat (anoreksi, tap av appetitt, kvalme, oppkast), bør vekstkurven hos barn overvåkes nøye ved denne behandlingsskombinasjonen.

Blodtall

Nøytropeni kan forbindes med administrering av stiripentol, klobazam og valproat. Blodtall bør vurderes før behandlingssoppstart med stiripentol. Med mindre det ellers er klinisk indisert, bør blodtall sjekkes hver 6. måned.

Leverfunksjon

Leverfunksjonen bør vurderes før behandlingssoppstart med stiripentol. Med mindre det ellers er klinisk indikert, bør leverfunksjonen sjekkes hver 6. måned.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Grunnet mangel på spesifikke kliniske data hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon, er stiripentol ikke anbefalt for bruk hos pasienter med nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon.

Stoffer som interfererer med CYP-enzym

Stiripentol er en hemmer av enzymene CYP2C19, CYP3A4 og CYP2D6 og kan øke plasmakonsentrasjonen betydelig av stoffer metabolisert av disse enzymene, og øke risikoen for bivirkninger (se avsnitt 4.5). *In vitro*-studier antyder at stiripentol, fase 1-metabolisme er katalysert av CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og muligvis andre enzymer. Det anbefales å være forsiktig når stiripentol kombineres med andre stoffer som hemmer eller induserer en eller flere av disse enzymene.

De pivotale kliniske studier omfattet ikke barn under 3 år. Som en konsekvens av dette anbefales det at barn mellom 6 måneder og 3 år blir nøye overvåket mens de behandles med stiripentol.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Potensielle legemiddelinteraksjoner som påvirker stiripentol

Innvirkningen av andre antiepileptiske legemidler på stiripentols farmakokinetikk er ikke godt dokumentert.

Innvirkningen av makrolider og azole antimykotika på stiripentols metabolisme, kjent for å være hemmere av CYP3A4 og substrater for det samme enzym, er ikke kjent. Likeledes er effekten av stiripentol på deres metabolisme ukjent.

In vitro-studier antyder at stiripentol fase 1-metabolisme er katalysert av CYP1A2, CYP2C19 and CYP3A4 og muligvis andre enzymer. Det anbefales å være forsiktig når stiripentol kombineres med andre stoffer som hemmer eller induserer en eller flere av disse enzymene.

Effekt av stiripentol på cytochrom P450 enzymer

Mange av disse interaksjoner har blitt delvis bekreftet ved *in vitro*-studier og i kliniske forsøk. Økningen i steady-state nivåer ved kombinasjonsbruk av stiripentol, valproat og klobazam er lik hos voksne og barn, selv om inter-individuell variabilitet er betydelig.

Ved terapeutiske konsentrasjoner hemmer stiripentol signifikant flere CYP450 isoenzymer: for eksempel CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4. Som et resultat kan det forventes metabolske farmakokinetiske interaksjoner med andre medisiner. Disse interaksjonene kan resultere i økte systemiske nivåer av disse aktive substansene, som kan føre til økte farmakologiske effekter, og til en økning i bivirkninger og uønskede reaksjoner.

Varsomhet må utvises hvis kliniske omstendigheter krever en kombinerings av stiripentol med stoffer som blir metabolisert av CYP2C19 (for eksempel citalopram, omeprazol) eller CYP3A4 (for eksempel HIV proteasehemmere, antihistaminer som astemizol, klorfeniramin, kalsium kanalblokkere, statiner, orale antikonsepsjonsmidler, kodein), på grunn av økt risiko for uheldige reaksjoner (se videre i dette avsnittet for antiepileptiske medisiner). Overvåkning av plasmakonsentrasjoner eller bivirkninger anbefales. Dosejustering kan være nødvendig.

Ko-administrering av CYP3A4-substrater med smalt terapeutisk vindu bør unngås på grunn av betydelig økt risiko for alvorlige bivirkninger.

Det finnes begrensede data angående potensialet for hemming av CYP1A2, og interaksjoner med teofyllin og koffein kan derfor ikke utelukkes, fordi økt plasmanivå av teofyllin og koffein kan oppstå via hemming av deres hepatiske metabolisme, noe som potensielt medfører toksisitet. Bruk i kombinasjon med stiripentol er ikke anbefalt. Denne advarselen er ikke bare begrenset til legemidler, men også til en betydelig mengde matvarer og næringsprodukter beregnet på barn, slik som cola-drikker, som inneholder betydelige mengder med koffein, eller sjokolade som inneholder spormengder av teofyllin.

Som stiripentol-hemmet CYP2D6 *in vitro* ved konsentrasjoner som er oppnådd klinisk i plasma, kan stoffer som er metabolisert av dette isoenzymet, som: beta-blokkere (propranolol, karvedilol, timolol), antidepressiva (fluoksetin, paroksetin, sertralin, imipramin, klomipramin), antipsykotika (haloperidol), smertestillende midler (kodein, deksmetorfan, tramadol), være gjenstand for metabolske interaksjoner med stiripentol. En dosejustering kan være nødvendig for stoffer metabolisert av CYP2D6 og som er individuelt dosetitrert.

Mulighet for stiripentol til å interagere med andre legemidler

I mangel på tilgjengelige kliniske data må det utvises varsomhet ved følgende kliniske relevante interaksjoner med stiripentol:

Uønskede kombinasjoner (må unngås med mindre det er helt nødvendig)

-Meldrøye alkaloider (ergotamin, dihydroergotamin)

Ergotisme med muligheter for nekrose i ekstremitetene (hemming av hepatisk eliminering av meldrøye).

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, kinidin, bepridil

Økt risiko for hjertearytmier og torsades de pointes/"wave burst" arytmier spesielt.

- Immunosuppressiva (takrolimus, cyklosporin, sirolimus)

Økt blodnivå av immunosuppressiva (reduert hepatisk metabolisme).

- Statiner (atorvastatin, simvastatin, osv)

Økt risiko for doseavhengige bivirkninger, som rhabdomyolyse (reduert hepatisk metabolisme av kolesterolsenkende agent).

Kombinasjoner som krever varsomhet

- Midazolam, triazolam, alprazolam

Økt plasmanivå av benzodiazepiner kan oppstå via redusert hepatisk metabolisme, som fører til økt sedasjon.

- Klorpromazin

Stiripentol forsterker den sentrale beroligende effekten av klorpromazin.

- Effekter på andre antiepileptika

Hemming av CYP450 isoenzymene CYP2C19 og CYP3A4 kan fremkalle farmakokinetiske interaksjoner (hemming av deres hepatiske metabolisme) med fenobarbital, primidon, fenytoin, karbamazepin, klobazam (se avsnitt 4.2), valproat (se avsnitt 4.2), diazepam (økt myorelaksasjon), ethosuximid og tiagabin. Konsekvensene er økt plasmanivå av disse antikonvulsiva med potensiell risiko for overdose. Klinisk monitorering av plasmanivåene av andre antikonvulsiva når de kombineres med stiripentol, med mulige dosejusteringer, er anbefalt.

- Topiramamat

I et fransk "compassionate use program" for stiripentol, ble topiramamat gitt i tillegg til stiripentol, klobazam og valproat i 41 % av 230 tilfeller. Basert på kliniske observasjoner i denne gruppen av pasienter, er det ingen tegn som tyder på at en endring i topiramamatdose og doseringsregime er nødvendig ved ko-administrering med stiripentol.

Hva angår topiramamat, er det vurdert at potensiell konkurrerende hemming av CYP2C19 ikke bør forekomme fordi dette sannsynligvis krever plasmakonsentrasjoner 5–15 ganger høyere enn plasmakonsentrasjoner oppnådd med standard anbefalt topiramamatdose og doseringsregime.

- Levetiracetam

Levetiracetam gjennomgår ikke hepatisk metabolisme i uttalt grad. Som en følge av dette er det ikke forventet farmakokinetisk metabolsk legemiddelinteraksjon mellom stiripentol og levetiracetam.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko relatert til epilepsi og antiepileptiske legemidler generelt

Det har vist seg at for barn av kvinner med epilepsi, er risikoen for medfødte misdannelser to til tre ganger høyere enn den forventede insidensen på ca 3 % i befolkningen generelt. Selv om andre faktorer, for eksempel epilepsien, kan bidra, antyder tilgjengelige data at denne økningen i stor grad er forårsaket av behandlingen. Kombinasjonsbehandling er assosiert med en høyere risiko for medfødte misdannelser.

Imidlertid bør ikke effektiv antiepileptisk behandling avbrytes under svangerskap, fordi en forverring av sykdommen kan være skadelig for både moren og fosteret.

Risiko relatert til stiripentol

Det foreligger ikke tilstrekkelig data på bruk av stiripentol hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling ved non-maternotoksiske doser (se avsnitt 5.3). I lys av indikasjonen, forventes ikke stiripentol administrert under svangerskap og til kvinner med mulig svangerskap. Den kliniske beslutningen for bruk av stiripentol under graviditet bør gjøres på individuell pasientbasis der det tas hensyn til potensiell klinisk nytte og risiko. Varsomhet bør utvises når man foreskriver til gravide kvinner, og bruk av effektive metoder for prevensjon er anbefalt.

Ved graviditet

Effektiv antikonvulsiv behandling med stiripentol må ikke stanses under graviditet, da forverring av sykdommen er potensielt skadelig for både mor og foster.

Amming

Grunnet mangel på menneskelige studier på utskillelse i brystmelk, og gitt at stiripentol passerer fritt fra plasma over i melk hos geit, anbefales det ikke å amme under behandlingen. I tilfeller der

stiripentol-behandlingen fortsettes under amming, bør det diende barnet nøye observeres for mulige bivirkninger.

Fertilitet

Dyreforsøk har ikke vist noen innvirkning på fertiliteten (se avsnitt 5.3). For mennesker finnes det ingen kliniske data, så potensiell risiko er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det forventes at pasienter med SMEI ikke kjører eller håndterer maskiner på grunn av den underliggende sykdoms natur og effekten av langvarig bruk av antikonvulsive medisiner. Stiripentol kan forårsake svimmelhet og ataksi som kan påvirke evnen til å kjøre og håndtere maskiner, og pasienter bør ikke kjøre eller håndtere maskiner når de behandles med stiripentol.

4.8 Bivirkninger

Sammenheng av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene ved bruk av Diacomit (påvist hos mer enn 1 av 10 pasienter) er anoreksi, vekttap, søvnløshet, døsigheit, ataksi, hypotoni og dystoni.

Tabellarisk liste over bivirkninger

De vanligste bivirkninger er følgende: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

System Organ Klasser (MedDRA terminologi)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Nøytropeni Vedvarende alvorlig nøytropeni forsvinner vanligvis spontant når man stanser bruken av Diacomit		Trombocytopeni*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi, tap av appetitt, vekttap (spesielt ved kombinasjon med natrium valproat)			
Psykiatriske lidelser	Insomnia	Aggressivitet, irritabilitet, adferdsforstyrrelser, opposisjonell adferd, hypereksitabilitet, søvnforstyrrelser		
Nevrologiske sykdommer	Søvnighet, ataksi, hypotoni, dystoni	Hyperkinesi		

System Organ Klasser (MedDRA terminologi)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Øyesykdommer			Diploopia (når brukt i kombinasjon med karbamazepin)	
Gastro-intestinale sykdommer		Kvalme, oppkast		
Hud og underhuds-sykdommer			Fotosensitivitet, utslett, hudallergi, urtikaria	
Generelle lidelser og reaksjoner på applikasjonsstedet			Tretthet	
Undersøkelser		Økning av γ GT (spesielt i kombinasjon med karbamazepin og valproat).		Abnormal leverfunksjon

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Mange av de ovennevnte bivirkningene har ofte årsak i en økning i plasmanivåer av andre antikonvulsive legemidler (se avsnitt 4.4 og 4.5) og kan gå tilbake når dosen av disse legemidlene reduseres.

*Thrombocytopeni-informasjonen stammer fra både kliniske forsøk og fra erfaringer etter at produktet er lagt ut for salg.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)*.

4.9 Overdosering

Data angående klinisk overdosering er ikke tilgjengelig. Behandling understøttes (symptomatiske målinger ved intensivavdelinger).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, Diverse antiepileptika, ATC kode: N03AX17

Virkningsmekanismer

Hos dyremodeller antagoniserer stiripentol anfall induert av elektrisk sjokk, pentetrazol og bicucullin. Hos modeller for gnagere synes stiripentol å øke hjernenivåene av gamma-aminosmørsyre (GABA) – den viktigste hemmende neurotransmitteren i pattedyrhjerner. Dette kan forekomme ved hemming av synaptosomalt opptak av GABA og/eller hemming av GABA transaminase. Stiripentol har også vist seg å øke GABAA reseptormediert transmisjon hos umoden rotte hippocampus og å øke middelverdien av åpningstiden (men ikke frekvensen) av GABAA reseptor klorid kanaler ved en barbiturat-liknende mekanisme. Stiripentol forsterker effekten av andre antikonvulsiva, som karbamazepin, natrium valproat, fenytoin, fenobarbital og mange benzodiazepiner, som et resultat av

farmakokinetiske interaksjoner. Den andre effekten av stiripentol er i hovedsak basert på metabolsk hemming av flere isoenzymer, særlig CYP450 3A4 og 2C19, involvert i hepatisk metabolisme av andre antiepileptiske medisiner.

Klinisk effekt og sikkerhet

Den pivotale kliniske evalueringen av Diacomit foregikk hos barn fra 3 år og oppover, med SMEI.

Et fransk "compassionate use program" inkluderte barn i alder fra 6 måneder fordi diagnosen på Dravets syndrom kan gjøres med sikkerhet i denne alderen hos noen pasienter. Den kliniske beslutningen for bruk av Diacomit hos barn med SMEI under 3 år må gjøres på individuell pasientbasis, der det tas hensyn til potensiell klinisk nytte og risiko (se avsnitt 4.2).

41 barn med SMEI var inkludert i en randomisert, placebo-kontrollert, "add-on" studie. Etter en baseline periode på 1 måned, ble placebo (n=20) eller stiripentol (n=21) gitt i tillegg til valproat og klobazam under en dobbel-blind periode på 2 måneder. Pasienter mottok deretter stiripentol "på åpent vis". Å respondere ble definert til å ha mer enn 50 % reduksjon i frekvensen av kloniske (eller tonisk-kloniske) anfall i løpet av den andre måneden av den dobbelt-blinde perioden, sammenliknet med baseline. 15 (71 %) pasienter responderte på stiripentol (inkludert ni som var fri for kloniske eller tonisk-kloniske anfall), mens det kun var en (5 %) på placebo (ingen var anfallsfrie; stiripentol 95 % CI 52,1-90,7 vs placebo 0 14,6). 95 % CI for differansen var 42,2-85,7. Prosentandel endring fra baseline var høyere med stiripentol (-69 %) enn med placebo (+7 %), $p < 0,0001$. 21 pasienter på stiripentol hadde moderate bivirkninger (søvnighet, tap av appetitt) sammenliknet med åtte på placebo, men bivirkningene forsvant når dosen av ko-medisinerte legemidler ble redusert i 12 av 21 tilfeller (Chiron et al, Lancet, 2000).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Følgende farmakokinetiske egenskaper for stiripentol har blitt rapportert fra studier hos voksne, friske frivillige og voksne pasienter.

Absorpsjon

Stiripentol blir raskt absorbert. Det tar ca 1,5 time å nå maksimal plasmakonsentrasjon. Den absolutte biotilgjengeligheten av stiripentol er ikke kjent, siden en intravenøs formulering ikke er tilgjengelig for testing. Stiripentol er godt absorbert oralt siden hoveddelen av en oral dose utskilles i urinen.

Relativ biotilgjengelighet mellom legemiddelformene kapsler og pulver til mikstur, suspensjon i doseposer er studert blant friske, frivillige menn etter en enkel oral dose på 1 000 mg. De to formuleringene var bioekvivalente når det gjaldt AUC, men ikke når det gjaldt C_{max} . C_{max} til doseposen var litt høyere (23 %) sammenliknet med kapselen og tilfredsstilte ikke kriteriene for bioekvivalens. T_{max} var lik i begge formuleringene. Klinisk overvåking anbefales hvis det skal byttes mellom stiripentol-kapsel og pulver til mikstur suspensjon i doseposer

Distribusjon

Stiripentol binder seg i stor utstrekning til sirkulerende plasma proteiner (ca 99 %).

Eliminasjon

Systemisk eksponering av stiripentol økes tydelig sammenliknet med doseproportjonalitet. Plasma clearance reduseres tydelig ved høye doser; den faller fra anslagsvis 40 l/kg/dag ved doser på 600 mg/dag til omlag 8 l/kg/dag ved doser på 2 400 mg. Clearance reduseres etter gjentatt administrering av stiripentol, antagelig på grunn av hemming av cytokrom P450 isoenzymer som er ansvarlige for dens metabolisme. Halveringstiden av eliminasjonen varierte fra 4,5 timer til 13 timer, økende med dosen.

Biotransformasjon

Stiripentol er i stor grad metabolisert, 13 forskjellige metabolitter har blitt funnet i urin. De viktigste metabolske prosessene er demetylering og glukuronidering, selv om presis identifisering av enzymene involvert ikke har blitt oppnådd enda.

På grunnlag av *in vitro*-studier anslås de viktigste levercytokromen P450 isoenzymer involvert i fase 1-metabolisme å være CYP1A2, CYP2C19 and CYP3A4.

Uskillelse

Mesteparten av stiripentol blir utskilt via nyrene.

Urinmetabolitter av stiripentol talte kollektivt for majoriteten (73 %) av en oral akutt dose, mens ytterligere 13-24 % ble funnet i fæces som uendret stoff.

Pediatrik farmakokinetisk befolkningsstudie

En farmakokinetisk befolkningsstudie ble gjennomført hos 35 barn med Dravet Syndrom behandlet med stiripentol og to stoffer uten kjent effekt på stiripentol-farmakokinetikk; valproat og klobazam. Median alder var 7,3 år (fra 1 til 17,6 år) og median daglig dose med stiripentol var 45,4 mg/kg/dag (fra 27,1 til 89,3 mg/kg/dag) inntatt oppdelt i to eller tre doser.

Dataene ble best avpasset med en-seksjonsmodell med en første ordnings absorberings- og elimineringsprosess. Befolkningsanslag for absorberingshastighetskonstanten K_a var $2,08 \text{ t}^{-1}$ (standardavvik fra tilfeldig effekt = 122 %). Clearance og distribusjonsvolum ble knyttet til kroppsvekt med en allometrisk modell med eksponenter på henholdsvis 0,433 og 1: Siden kroppsvekt økte fra 10 to 60 kg, økte tilsynelatende oral clearance fra 2,60 til 5,65 L/t og tilsynelatende distribusjonsvolum økte fra 32,0 til 191,8 L. Som resultat, eliminering av halveringstid økte fra 8,5t (for 10 kg) til 23,5 t (for 60 kg).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier hos dyr (rotte, ape, mus) har ikke avdekket noen konsistent mønster for toksisitet, med unntak av leverforstørrelse assosiert med hepatocellular hypertrofi, som oppstod da høye doser av stiripentol ble administrert til både gnagere og ikke-gnagere. Disse funnene er antatt å være en adaptiv respons til en høy metabolsk belastning på leveren.

Stiripentol var ikke teratogent når det ble testet på rotte og kanin; i en studie på mus, men ikke i flere andre liknende studier, ble det observert en lav insidens av ganespalte formasjon ved maternotoksisk dose (800 mg/kg/dag). Disse studier hos mus og kaniner ble foretatt før innføring av retningslinjer for GLP (Good Laboratory Practice). Studier hos rotte på fruktbarhet og generell reproduktivitet, og på pre- og postnatal utvikling, var begivenhetsløse med unntak av en mindre reduksjon i overlevelse blant rotteunger diet av mødre som framviste toksisk respons til stiripentol ved en dose på 800 mg/kg/dag (se avsnitt 4.6).

Genotoksiske studier har ikke avdekket noe mutagen eller klastogen aktivitet.

Karsinogene studier ga negativt resultat hos rotte. Hos mus var det kun en liten økning i insidensen av hepatiske adenomer og karsinomer hos dyr behandlet med 200 eller 600 mg/kg/dag i 78 uker, men ikke hos de som ble gitt 60 mg/kg/dag. Med tanke på mangelen på genotoksisitet av stiripentol, og den velkjente spesielle mottakeligheten museleveren har til tumor dannelse ved tilstedeværelsen av hepatisk enzym induksjon, er ikke dette funnet antatt å indikere en risiko for tumorgenisitet hos pasienter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselkjerne

Povidon K29/32

Natriumstivelseglykolat (type A)

Magnesiumstearat

Kapselskall

Gelatin

Titandioksid (E171)

Erytrosin (E127)

Indigotin (E132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen, for å beskytte mot lys..

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polypropylen flaske med anbruddsikker forsegling og polyetylen skrukork.

Flasker med 30, 60 og 90 kapsler i kartongesker. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Frankrike.

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/367/001/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 4. januar 2007

Dato for siste fornyelse: 08/01/2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diacomit 500 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 500 mg stiripentol.

Hjelpestoff med kjent effekt: 0,32 mg natrium per kapsel.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Harde kapsler

Hvit kapsel, størrelse 0

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Diacomit er indisert for bruk i kombinasjon med klobazam og valproat som tilleggsbehandling ved refraktære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos pasienter med alvorlig myoklonisk epilepsi i tidlig barndom (SMEI, Dravet's syndrom) der anfallene ikke er tilstrekkelig kontrollert med klobazam og valproat.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Diacomit bør kun administreres under overoppsyn av en pediater / pediatrik neurolog med erfaring i diagnostisering og behandling av epilepsi hos spebarn og barn.

Kapslene skal svelges hele sammen med et glass vann i forbindelse med måltid.

Dosering

Den daglige doseringen av stiripentol kan administreres fordelt på 2 eller 3 doser.

Initieringen av tilleggsbehandling med stiripentol bør foregå gradvis der dosen trinnvis økes til den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag, administrert i kombinasjon med klobazam og valproat.

Doseringsøkningen av stiripentol bør foregå gradvis med 20 mg/kg/dag i 1 uke til å begynne med, og deretter 30 mg/kg/dag i 1 uke. Videre doseringsøkning er aldersavhengig:

- barn under 6 år bør få en tilleggsdose på 20 mg/kg/dag i den tredje uken slik at de oppnår den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag innen tre uker;
- barn fra 6 til under 12 år bør få en tilleggsdose på 10 mg/kg/dag hver uke slik at de oppnår den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag innen fire uker;
- barn og ungdom fra 12 år og oppover bør få en tilleggsdose på 5 mg/kg/dag hver uke inntil den optimale dosen er oppnådd basert på en klinisk vurdering.

Den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag er basert på funn i tilgjengelige kliniske studier, og var den eneste dosen med Diacomit som ble evaluert i de pivotale studiene (se avsnitt 5.1).

Det er ingen kliniske studiedata som støtter den kliniske sikkerheten ved administrering av stiripentol i daglige doser større enn 50 mg/kg/dag.

Det er ingen kliniske studiedata som støtter bruken av stiripentol som monoterapi ved Dravet's syndrom.

Barn under 3 år

Den pivotale kliniske evalueringen av stiripentol foregikk hos barn fra 3 år og oppover med SMEI. Den kliniske beslutningen for bruk av stiripentol hos barn under 3 år med SMEI må tas på individuell pasientbasis, der det tas hensyn til klinisk nytte og risiko. Hos denne gruppen yngre pasienter bør tilleggsbehandling med stiripentol bare starte når diagnosen SMEI har blitt klinisk bekreftet (se avsnitt 5.1). Det er utilstrekkelig informasjon om bruk av stiripentol hos barn under 12 måneder. For disse barna må bruken av stiripentol skje under nøye overvåking av lege.

Pasienter som er ≥ 18 år

Langsiktig data har ikke blitt innhentet hos et tilstrekkelig antall voksne til å bekrefte opprettholdt effekt hos denne befolkningen. Behandlingen bør fortsettes så lenge det observeres en effekt.

Dosejusteringer av andre antiepileptika i kombinasjon med stiripentol

Til tross for mangel på omfattende farmakologiske data om potensielle legemiddelinteraksjoner, er følgende råd vedrørende justering av dose og doseringsregimer for andre antiepileptika administrert i kombinasjon med stiripentol, fremskaffet basert på klinisk erfaring.

- Klobazam

I de pivotale studiene, når bruken av stiripentol ble initiert, var den daglige dosen med klobazam 0,5 mg/kg/dag vanligvis administrert i delte doser, to ganger daglig. Ved tilfeller av kliniske tegn på bivirkninger eller overdosering av klobazam (f.eks. søvnighet, hypotoni og irritabilitet hos små barn), ble denne daglige dosen redusert med 25 % hver uke. En anslagsvis økning i plasmanivået på to til tre ganger for klobazam og fem ganger for norklobazam har blitt rapportert ved ko-administrering med stiripentol hos barn med Dravet's syndrom.

- Valproat

Muligheten for metabolsk interaksjon mellom stiripentol og valproat er ansett som beskjeden, og det bør derfor ikke være behov for justering av valproat-doseringen når stiripentol tillegges, med unntak av kliniske sikkerhetsårsaker. I de pivotale studiene ble den daglige dosen med valproat redusert med omlag 30 % hver uke ved tilfeller av gastrointestinale bivirkninger, slik som tap av appetitt og vekttap.

Unormale laboratoriefunn

Ved funn av unormale blodverdier eller ved funn på leverfunksjonstest, bør den kliniske beslutningen for fortsatt bruk eller justering av dosen av stiripentol, i kombinasjon med justering av dosene med klobazam og valproat, tas på individuell pasientbasis, der det tas hensyn til klinisk nytte og risiko (se avsnitt 4.4).

Effekt av formulering

Pulveret i doseposen har litt høyere C_{max} enn kapslene og derfor er formuleringene ikke bioekvivalente. Dersom det skal byttes fra kapsel til dosepose eller omvendt anbefales det derfor at pasienten observeres klinisk i tilfelle toleranseproblemer vil oppstå (se avsnitt 5.2).

Nedastt nyre- og leverfunksjon

Stiripentol er ikke anbefalt for bruk hos pasienter med nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon (se avsnitt 4.4).

Bruksmåte

Kapselen skal svelges hel med et glass vann under et måltid.

Stiripentol må alltid tas sammen med mat, da det nedbrytes raskt i et surt miljø (f.eks. utsettelse for magesyre i en tom magesekk).

Stiripentol bør ikke tas sammen med melk eller meieriprodukter (yoghurt, bløt smøreost, etc.), kullsyreholdige drikker, fruktjuice eller mat og drikke som inneholder koffein eller teofyllin.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i avsnitt 6.1.. Tidligere historie av psykose i form av episoder med delirium.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Karbamazepin, fenytoin og fenobarbital

Disse stoffene bør ikke brukes i kombinasjon med stiripentol ved behandling av Dravet's syndrom. Den daglige doseringen av klobazam og/eller valproat bør reduseres i samsvar med inntreden av bivirkninger mens pasienten behandles med stiripentol (se avsnitt 4.2).

Vekstkurve hos barn

Gitt frekvensen av gastrointestinale bivirkninger ved behandling med stiripentol og valproat (anoreksi, tap av appetitt, kvalme, oppkast), bør vekstkurven hos barn overvåkes nøye ved denne behandlingsskemasjonen.

Blodtall

Nøytropeni kan forbindes med administrering av stiripentol, klobazam og valproat. Blodtall bør vurderes før behandlingsoppstart med stiripentol. Med mindre det eller er klinisk indikert, bør blodtall sjekkes hver 6. måned.

Leverfunksjon

Leverfunksjonen bør vurderes før behandlingsoppstart med stiripentol. Med mindre det ellers er klinisk indikert, bør leverfunksjonen sjekkes hver 6. måned.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Grunnet mangel på spesifikke kliniske data hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon, er Diacomit ikke anbefalt for bruk hos pasienter med nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon.

Stoffer som interferer med CYP-enzym

Stiripentol er en hemmer av enzymene CYP2C19, CYP3A4 og CYP2D6 og kan øke plasmakonsentrasjonen betydelig av legemidler metabolisert av disse enzymene, og øke risikoen for bivirkninger (se avsnitt 4.5). *In vitro*-studier antydte at stiripentol, fase 1-metabolisme er katalysert av CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og muligvis andre enzymer. Det anbefales å være forsiktig når stiripentol kombineres med andre legemidler som hemmer eller inducerer en eller flere av disse enzymene.

De privote kliniske studier omfattet ikke barn under 3 år. Som en konsekvens av dette anbefales det at barn mellom 6 måneder og 3 år blir nøye overvåket mens de behandles med stiripentol.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Potensielle legemiddelinteraksjoner som påvirker stiripentol

Innvirkningen av andre antiepileptiske legemidler på stiripentols farmakokinetikk er ikke godt dokumentert.

Innvirkningen av makrolider og azole antimykotika på stiripentols metabolisme, kjent for å være hemmere av CYP3A4 og substrater for det samme enzym, er ikke kjent. Likeledes er effekten av stiripentol på deres metabolisme ukjent.

In vitro-studier antydte at stiripentol, fase 1-metabolisme er katalysert av CYP1A2, CYP2C19 and CYP3A4 og muligvis andre enzymer. Det anbefales å være forsiktig når stiripentol kombineres med andre stoffer som hemmer eller inducerer en eller flere av disse enzymene.

Effekt av stiripentol på cytochrom P450 enzymer

Mange av disse interaksjoner har blitt delvis bekreftet ved *in vitro*-studier og i kliniske forsøk. Økningen i steady-state nivåer med kombinasjonsbruk av stiripentol, valproat og klobazam er lik hos voksne og barn, selv om inter-individuelle variabilitet er betydelig.

Ved terapeutiske konsentrasjoner hemmer stiripentol signifikant flere CYP450 isoenzymer: for eksempel CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4. Som et resultat kan det forventes metabolske farmakokinetiske interaksjoner med andre medisiner. Disse interaksjonene kan resultere i økte systemiske nivåer av disse aktive substansene, som kan føre til økte farmakologiske effekter, og til en økning i bivirkninger og uønskede reaksjoner.

Varsomhet må utvises hvis kliniske omstendigheter krever en kombinerings av stiripentol med stoffer som blir metabolisert av CYP2C19 (for eksempel citalopram, omeprazol) eller CYP3A4 (for eksempel HIV proteasehemmere, antihistaminer, som astemizol, klorfeniramin, kalsium kanalblokkere, statiner, orale antikonsepsjonsmidler, kodein), på grunn av økt risiko for uheldige reaksjoner (se videre i dette avsnittet for antiepileptika). Overvåkning av plasmakonsentrasjoner eller bivirkninger er anbefalt.

Dosejustering kan være nødvendig.

Ko-administrering av CYP3A4 substrater med smalt terapeutisk vindu bør unngås på grunn av betydelig økt risiko for alvorlige bivirkninger.

Det finnes begrensede data angående potensialet for hemming av CYP1A2, og interaksjoner med teofyllin og koffein kan derfor ikke utelukkes, fordi økt plasmanivå av teofyllin og koffein kan oppstå via hemming av deres hepatiske metabolisme, noe som potensielt medfører toksisitet. Bruk i kombinasjon med stiripentol er ikke anbefalt. Denne advarselen er ikke bare begrenset til legemidler, men også til en betydelig mengde matvarer og næringsprodukter beregnet på barn, slik som cola-drikker, som inneholder betydelige mengder med koffein, eller sjokolade som inneholder spormengder av teofyllin.

Ettersom stiripentol hemmer CYP2D6 *in vitro* ved konsentrasjoner som er oppnådd klinisk i plasma, kan stoffer som er metabolisert av dette isoenzymet, som: beta-blokkere (propranolol, karvedilol, timolol), antidepressiva (fluoksetin, paroksetin, sertralin, imipramin, klomipramin), antipsykotika (haloperidol), smertestillende midler (kodein, dextrometorfan, tramadol), være subjekt for metabolske interaksjoner med stiripentol. En dosejustering kan være nødvendig for stoffer metabolisert av CYP2D6 og som er individuelt dosetitrert.

Mulighet for stiripentol til å interagere med andre legemidler

I mangel på tilgjengelige kliniske data må det utvises varsomhet ved følgende kliniske relevante interaksjoner med stiripentol:

Uønskede kombinasjoner (må unngås med mindre det er helt nødvendig)

- Meldrøye alkaloider (ergotamin, dihydroergotamin)

Ergotisme med muligheter for nekrose i ekstremitetene (hemming av hepatisk eliminering av melldrøye)

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, kinidin, bepridil

Økt risiko for hjertearytmier og torsades de pointes/"wave burst" arytmier spesielt.

- Immunosuppressiva (takrolimus, cyklosporin, sirolimus)

Økt blodnivå av immunosuppressiva (reduert hepatisk metabolisme).

- Statiner (atorvastatin, simvastatin, osv)

Økt risiko for doseavhengige bivirkninger, som rhabdomyolyse (reduert hepatisk metabolisme av kolesterolsenkende agent)

Kombinasjoner som krever varsomhet

- Midazolam, triazolam, alprazolam

Økt plasmanivå av benzodiazepiner kan oppstå via redusert hepatisk metabolismen som fører til økt sedasjon.

- Klorpromazin

Stiripentol forsterker den sentrale beroligende effekten av klorpromazin.

- Effekter på andre antiepileptika

Hemming av CYP450 isoenzymene CYP2C19 og CYP3A4 kan fremkalle farmakokinetiske interaksjoner (hemming av deres hepatiske metabolisme) med fenobarbital, primidon, fenytoin, karbamazepin, klobazam (se avsnitt 4.2), valproat (se avsnitt 4.2), diazepam (forøkt myorelaksasjon), ethosuximid og tiagabin. Konsekvensene er økt plasmanivå av disse antikonvulsiva med potensiell risiko for overdose. Klinisk monitorering av plasmanivåene av andre antikonvulsiva når de kombineres med stiripentol, med mulige dosejusteringer, er anbefalt.

- Topiramamat

I et fransk "compassionate use program" for stiripentol, ble topiramamat gitt i tillegg til stiripentol, klobazam og valproat i 41 % av 230 tilfeller. Basert på kliniske observasjoner i denne gruppen av pasienter, er det ingen tegn som tyder på at en endring i topiramamatdose og doseringsregime er nødvendig ved ko-administrering med stiripentol.

Hva angår topiramamat, er det vurdert at potensiell konkurrerende hemming av CYP2C19 ikke bør forekomme fordi dette sannsynligvis krever plasmakonsentrasjoner 5–15 ganger høyere enn plasmakonsentrasjoner oppnådd med standard anbefalt topiramamatdose og doseringsregime.

- Levetiracetam

Levetiracetam gjennomgår ikke hepatisk metabolisme i uttalt grad. Som en følge av dette er det ikke forventet farmakokinetisk metabolsk legemiddelinteraksjon mellom stiripentol og levetiracetam.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko relatert til epilepsi og antiepileptiske legemidler generelt

Det har vist seg at for barn av kvinner med epilepsi, er risikoen for misdannelser to til tre ganger høyere enn den forventede insidensen på ca 3 % i befolkningen generelt. Selv om andre faktorer, for eksempel epilepsien, kan bidra, antyder tilgjengelige data at denne økningen i stor grad er forårsaket av behandlingen. Kombinasjonsbehandling er assosiert med en høyere risiko for medfødte misdannelser.

Imidlertid bør ikke effektiv antiepileptisk behandling avbrytes under svangerskap, fordi en forverring av sykdommen kan være skadelig for både moren og fosteret.

Risiko relatert til stiripentol

Det foreligger ikke tilstrekkelig data på bruk av stiripentol hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling ved non-maternotoksiske doser (se avsnitt 5.3). I lys av indikasjonen, forventes ikke stiripentol administrert under svangerskap og til kvinner med mulig svangerskap. Den kliniske beslutningen for bruk av stiripentol under graviditet bør gjøres på individuell pasientbasis der det tas hensyn til potensiell klinisk nytte og risiko. Varsomhet bør utvises når man foreskriver til gravide kvinner, og bruk av effektive metoder for prevensjon er anbefalt.

Ved graviditet

Effektiv antikonvulsiv behandling med stiripentol må ikke stanses under graviditet, da forverring av sykdommen er potensielt skadelig for både mor og foster.

Amming

Grunnet mangel på humane studier på utskillelse i brystmelk, og gitt at stiripentol passerer fritt fra plasma over i melk hos geit, anbefales det ikke å amme under behandlingen. I tilfelle der stiripentol

behandlingen fortsettes under amming, bør det diende barnet nøye observeres for mulige bivirkninger.

Fertilitet

Dyreforsøk har ikke vist noen innvirkning på fertiliteten (se avsnitt 5.3). For mennesker finnes det ingen kliniske data, så potensiell risiko er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det forventes at pasienter med SMEI ikke kjører eller håndterer maskiner på grunn av den underliggende sykdoms natur og effekten av langvarig bruk av antikonvulsive medisiner.

Stiripentol kan forårsake svimmelhet og ataksi som kan påvirke evnen til å kjøre og håndtere maskiner, og pasienter bør ikke kjøre eller håndtere maskiner når de behandles med stiripentol.

4.8 Bivirkninger

Sammenheng av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene ved bruk av Diacomit (påvist hos mer enn 1 av 10 pasienter) er anoreksi, vekttap, søvnløshet, døsigheit, ataksi, hypotoni og dystoni.

Tabellarisk liste over bivirkninger

De vanligste bivirkninger er følgende: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

System Organ Klasser (MedDRA terminologi)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Nøytropeni Vedvarende alvorlig nøytropeni forsvinner vanligvis spontant når man stanser bruken av Diacomit		Trombocytopeni*
Stoffskifte- og ernærings- betingede sykdommer	Anoreksi, tap av appetitt, vekttap (spesielt ved kombinasjon med natrium valproat)			
Psykiatriske lidelser	Insomnia	Aggressivitet, irritabilitet, adferdsforstyrrelser, opposisjonell adferd, hypereksitabilitet, søvnforstyrrelser		
Nevrologiske sykdommer	Søvnighet, ataksi, hypotoni, dystoni	Hyperkinesi		

System Organ Klasser (MedDRA terminologi)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Øyesykdommer			Diploopia (når brukt i kombinasjon med karbamazepin)	
Gastro-intestinale sykdommer		Kvalme, oppkast		
Hud og underhuds-sykdommer			Fotosensitivitet, utslett, hudallergi, urtikaria	
Generelle lidelser og reaksjoner på applikasjonsstedet			Tretthet	
Undersøkelser		Økning av γ GT (spesielt i kombinasjon med karbamazepin og valproat).		Abnormal leverfunksjon

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Mange av de ovenfornevnte bivirkningene har ofte årsak i en økning i plasmanivåer av andre antikonvulsive legemidler (se avsnitt 4.4 og 4.5) og kan gå tilbake når dosen av disse legemidlene reduseres.

*Thrombocytopeni-informasjonen stammer fra både kliniske forsøk og fra erfaringer etter at produktet er lagt ut for salg.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)*.

4.9 Overdosering

Data angående klinisk overdosering er ikke tilgjengelig. Behandling understøttes dette (symptomatiske målinger ved intensivavdelinger).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, Diverse antiepileptika, ATC kode: N03AX17

Virkningsmekanismer

Hos dyremodeller antagoniserer stiripentol anfall induert av elektrisk sjokk, pentetrazol og bicucullin. Hos modeller for gnagere synes stiripentol å øke hjernenivåene av gamma-aminosmørsyre (GABA) – den viktigste hemmende neurotransmitteren i pattedyrhjerner. Dette kan forekomme ved hemming av synaptosomalt opptak av GABA og/eller hemming av GABA transaminase. Stiripentol har også vist seg å øke GABA reseptormediert transmisjon hos umoden rotte hippocampus og å øke middelverdien av åpningstiden (men ikke frekvensen) av GABA reseptor klorid kanaler ved en barbiturat-liknende mekanisme. Stiripentol forsterker effekten av andre antikonvulsiva, som karbamazepin, natrium valproat, fenytoin, fenobarbital og mange benzodiazepiner, som et resultat av farmakokinetiske interaksjoner. Den andre effekten av stiripentol er i hovedsak basert på metabolsk

hemming av flere isoenzymer, særlig CYP450 3A4 og 2C19, involvert i hepatisk metabolisme av andre antiepileptiske medisiner.

Klinisk effekt og sikkerhet

Den pivotale kliniske evalueringen av Diacomit foregikk hos barn fra 3 år og oppover, med SMEI.

Et fransk "compassionate use program" inkluderte barn i alder fra 6 måneder fordi diagnosen på Dravets syndrom kan gjøres med sikkerhet i denne alderen hos noen pasienter. Den kliniske beslutningen for bruk av Diacomit hos barn med SMEI under 3 år må gjøres på individuell pasientbasis, der det tas hensyn til potensiell klinisk nytte og risiko. (se avsnitt 4.2).

41 barn med SMEI var inkludert i en randomisert, placebo-kontrollert, "add-on" studie. Etter en baseline periode på 1 måned, ble placebo (n=20) eller stiripentol (n=21) gitt i tillegg til valproat og klobazam under en dobbel-blind periode på 2 måneder. Pasienter mottok deretter stiripentol "på åpent vis". Å respondere ble definert til å ha mer enn 50 % reduksjon i frekvensen av kloniske (eller tonisk-kloniske) anfall i løpet av den andre måneden av den dobbelt-blinde perioden, sammenliknet med baseline. 15 (71 %) pasienter responderte på stiripentol (inkludert ni som var fri for kloniske eller tonisk-kloniske anfall), mens det kun var en (5 %) på placebo (ingen var anfallsfrie; stiripentol 95 % CI 52,1-90,7 vs placebo 0-14,6). 95 % CI for differansen var 42,2-85,7. Prosentandel endring fra baseline var høyere med stiripentol (-69 %) enn med placebo (+7 %), $p < 0,0001$. 21 pasienter på stiripentol hadde moderate bivirkninger (søvnhighet, tap av appetitt) sammenliknet med åtte på placebo, men bivirkningene forsvant når dosen av ko-medisinerte legemidler ble redusert i 12 av 21 tilfeller (Chiron et al, Lancet, 2000).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Følgende farmakokinetiske egenskaper for stiripentol har blitt rapportert fra studier hos voksne, friske frivillige og voksne pasienter.

Absorbsjon

Stiripentol blir raskt absorbert. Det tar ca 1,5 time å nå maksimal plasmakonsentrasjon. Den absolutte biotilgjengeligheten av stiripentol er ikke kjent, siden en intravenøs formulering ikke er tilgjengelig for testing. Stiripentol er godt absorbert oralt siden hoveddelen av en oral dose utskilles i urinen.

Relativ biotilgjengelighet mellom legemiddelformene kapsler og pulver til mikstur, suspensjon i doseposer er studert blant friske, frivillige menn etter en enkel oral dose på 1 000 mg. De to formuleringene var bioekvivalente når det gjaldt AUC, men ikke når det gjaldt C_{max} . C_{max} til doseposen var litt høyere (23 %) sammenliknet med kapselen og tilfredsstilte ikke kriteriene for bioekvivalens. T_{max} var lik i begge formuleringene. Klinisk overvåking anbefales hvis det skal byttes mellom stiripentol-kapsel og pulver til mikstur suspensjon i doseposer

Distribusjon

Stiripentol binder seg i stor utstrekning til sirkulerende plasma proteiner (ca 99 %).

Eliminasjon

Systemisk eksponering av stiripentol økes tydelig sammenliknet med doseproporsjonalitet. Plasma clearance reduseres tydelig ved høye doser; den faller fra anslagsvis 40 l/kg/dag ved doser på 600 mg/dag til omlag 8 l/kg/dag ved doser på 2 400 mg. Clearance reduseres etter gjentatt administrering av stiripentol, antagelig på grunn av hemming av cytokrom P450 isoenzymer som er ansvarlige for dens metabolisme. Halveringstiden av eliminasjonen varierende fra 4,5 timer til 13 timer, økende med dosen.

Biotransformasjon

Stiripentol er i stor grad metabolisert, 13 forskjellige metabolitter har blitt funnet i urin. De viktigste metabolske prosessene er demetylering og glukuronidering, selv om presis identifisering av enzymene involvert ikke har blitt oppnådd enda.

På grunnlag av *in vitro*-studier anslås de viktigste levercytokromen P450 isoenzymer involvert i fase 1-metabolisme å være CYP1A2, CYP2C19 and CYP3A4.

Uskillelse

Mesteparten av stiripentol blir utskilt via nyrene.

Urinmetabolitter av stiripentol talte kollektivt for majoriteten (73 %) av en oral akutt dose, mens ytterligere 13-24 % ble funnet i faeces som uendret legemiddel.

Pediatrik farmakokinetisk befolkningsstudie

En farmakokinetisk befolkningsstudie ble gjennomført hos 35 barn med Dravet Syndrom behandlet med stiripentol og to stoffer uten kjent effekt på stiripentol-farmakokinetikk; valproat og klobazam. Median alder var 7,3 år (fra 1 til 17,6 år) og median daglig dose med stiripentol var 45,4 mg/kg/dag (fra 27,1 til 89,3 mg/kg/dag) inntatt oppdelt i to eller tre doser.

Dataene ble best avpasset med en-seksjonsmodell med en første ordnings absorberings- og elimineringsprosess. Befolkningsanslag for absorberingshastighetskonstanten K_a var 2,08 t⁻¹ (standardavvik fra tilfeldig effekt = 122 %). Clearance og distribusjonsvolum ble knyttet til kroppsvekt med en allometrisk modell med eksponenter på henholdsvis 0,433 og 1: Siden kroppsvekt økte fra 10 to 60 kg, økte tilsynelatende oral clearance fra 2,60 til 5,65 L/t og tilsynelatende distribusjonsvolum økte fra 32,0 til 191,8 L. Som resultat, eliminering av halveringstid økte fra 8,5t (for 10 kg) til 23,5 t (for 60 kg).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier hos dyr (rotte, ape, mus) har ikke avdekket noen konsistent mønster for toksisitet, med unntak av leverforstørrelse assosiert med hepatocellular hypertrofi, som oppstod da høye doser av stiripentol ble administrert til både gnagere og ikke-gnagere. Disse funnene er antatt å være en adaptiv respons til en høy metabolsk belastning på leveren.

Stiripentol var ikke teratogent når det ble testet på rotte og kanin; i en studie på mus, men ikke i flere andre liknende studier, ble det observert en lav insidens av ganespalte formasjon ved maternotoksisk dose (800 mg/kg/dag). Disse studier hos mus og kaniner ble foretatt før innføringen av retningslinjer for GLP (Good Laboratory Practice). Studier hos rotte på fruktbarhet og generell reproduktivitet, og på pre- og postnatal utvikling, var begivenhetsløse med unntak av en mindre reduksjon i overlevelse blant rotteunger diet av mødre som framviste toksisk respons til stiripentol ved en dose på 800 mg/kg/dag (se avsnitt 4.6).

Genotoksiske studier har ikke avdekket noe mutagen eller klastogen aktivitet.

Karsinogene studier ga negativt resultat hos rotte. Hos mus var det kun en liten økning i insidensen av hepatiske adenomer og karsinomer hos dyr behandlet med 200 eller 600 mg/kg/dag i 78 uker, men ikke hos de som ble gitt 60 mg/kg/dag. Med tanke på mangelen på genotoksisitet av stiripentol, og den velkjente spesielle mottakeligheten museleveren har til tumor dannelse ved tilstedeværelsen av hepatisk enzym induksjon, er ikke dette funnet antatt å indikere en risiko for å tumorigenitet hos pasienter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselkjerne

Povidone K29/32

Natriumstivelseglykolat (type A)

Magnesiumstearat

Kapselskall

Gelatin

Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen, for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polypropylen flaske med anbruddssikker forsegling og polyetylen skrukork.

Flasker med 30, 60 og 90 kapsler i kartongesker.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Frankrike.

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/367/004/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 4. januar 2007

Dato for siste fornyelse: 08/01/2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diacomit 250 mg pulver til mikstur, suspensjon i dosepose.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hverdosepose inneholder 250 mg stiripentol.

Hjelpestoff med kjent effekt: 0,11 mg natrium per pose.

Hver dosepose inneholder 2,5 mg aspartam, 500 mg glukose flytende spray og 2,4 mg sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til mikstur, suspensjon

Blekt rosa krystallinsk pulver

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Diacomit er indisert for bruk i kombinasjon med klobazam og valproat som tilleggsbehandling ved refraktære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos pasienter med alvorlig myoklonisk epilepsi i tidlig barndom (SMEI, Dravet's syndrom) der anfallene ikke er tilstrekkelig kontrollert med klobazam og valproat.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Diacomit bør kun administreres under overoppsyn av en pediater / pediatrik neurolog med erfaring i diagnostisering og behandling av epilepsi hos spebarn og barn.

Dosering

Doseringen av stiripentol blir beregnet på grunnlag av mg/kg kroppsvekt.

Den daglige doseringen kan administreres fordelt på 2 eller 3 doser.

Initieringen av tilleggsbehandling med stiripentol bør foregå gradvis der dosen trinnvis økes til den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag, administrert i kombinasjon med klobazam og valproat.

Doseringsøkningen av stiripentol bør foregå gradvis med 20 mg/kg/dag i 1 uke til å begynne med, og deretter 30 mg/kg/dag i 1 uke. Videre doseringsøkning er aldersavhengig:

- barn under 6 år bør få en tilleggsdose på 20 mg/kg/dag i den tredje uken slik at de oppnår den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag innen tre uker;
- barn fra 6 til under 12 år bør få en tilleggsdose på 10 mg/kg/dag hver uke slik at de oppnår den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag innen fire uker;
- barn og ungdom fra 12 år og oppover bør få en tilleggsdose på 5 mg/kg/dag hver uke inntil den optimale dosen er oppnådd basert på en klinisk vurdering.

Den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag er basert på funn i tilgjengelige kliniske studier, og var den eneste dosen med Diacomit som ble evaluert i de pivotale studiene (se avsnitt 5.1).

Det er ingen kliniske studiedata som understøtter den kliniske sikkerheten ved administrering av stiripentol i daglige doser større enn 50 mg/kg/dag.

Det er ingen kliniske studiedata som understøtter bruken av Diacomit som monoterapi ved Dravet's syndrom.

Barn under 3 år

Den pivotale kliniske evalueringen av stiripentol foregikk hos barn fra 3 år og oppover med SMEI. Den kliniske beslutningen for bruk av stiripentol hos barn under 3 år med SMEI må tas på individuell pasientbasis, der det tas hensyn til klinisk nytte og risiko. Hos denne gruppen yngre pasienter bør tilleggsbehandling med stiripentol bare starte når diagnosen SMEI har blitt klinisk bekreftet (se avsnitt 5.1). Det er utilstrekkelig informasjon om bruk av stiripentol hos barn under 12 måneder. For disse barna må bruken av stiripentol skje under nøye overvåking av lege.

Pasienter som er ≥ 18 år

Langsiktig data har ikke blitt innhentet hos et tilstrekkelig antall voksne til å bekrefte opprettholdt effekt hos denne befolkningen. Behandlingen bør fortsettes så lenge det observeres en effekt.

Dosejusteringer av andre epileptika i kombinasjon med stiripentol

Til tross for mangel på omfattende farmakologiske data om potensielle legemiddelinteraksjoner, er følgende råd vedrørende justering av dose og doseringsregimer for andre antiepileptika administrert i kombinasjon med stiripentol, fremskaffet basert på klinisk erfaring.

- Klobazam

I de pivotale studiene, når bruken av stiripentol ble initiert, var den daglige dosen med klobazam 0,5 mg/kg/dag vanligvis administrert i delte doser, to ganger daglig. Ved tilfeller av kliniske tegn på bivirkninger eller overdosering av klobazam (f.eks. søvnighet, hypotoni og irritabilitet hos små barn), ble denne daglige dosen redusert med 25 % hver uke. En anslagsvis økning i plasmanivå på to til tre ganger for klobazam og fem ganger for norklobazam har blitt rapportert ved ko-administrering med stiripentol hos barn med Dravet's syndrom.

- Valproat

Muligheten for metabolsk interaksjon mellom stiripentol og valproat er ansett som beskjeden, og det bør derfor ikke være behov for justering av valproat-doseringen når stiripentol tillegges, med unntak av for kliniske sikkerhetsårsaker. I de pivotale studiene ble den daglige dosen med valproat redusert med omlag 30 % hver uke ved tilfeller av gastrointestinale bivirkninger, slik som tap av appetitt og vekttap.

Unormale laboratoriefunn

Ved funn av unormale blodverdier eller ved funn på leverfunksjonstest, bør den kliniske beslutningen for fortsatt bruk eller justering av dosen av stiripentol i kombinasjon med justering av dosene med klobazam og valproat, tas på individuell pasientbasis, der det tas hensyn til klinisk nytte og risiko (se avsnitt 4.4).

Effekt av formulering

Pulveret i doseposen har litt høyere C_{max} enn kapslene og derfor er formuleringene ikke bioekvivalente. Dersom det skal byttes fra kapsel til dosepose eller omvendt anbefales det derfor at pasienten observeres klinisk i tilfelle toleranseproblemer vil oppstå (se avsnitt 5.2).

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Stiripentol er ikke anbefalt for bruk hos pasienter med nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon (se avsnitt 4.4).

Bruksmåte

Pulveret blandes i et glass vann og inntas straks, i forbindelse med et måltid.

Stiripentol må alltid tas sammen med mat, da det nedbrytes raskt i et surt miljø (f.eks. utsettelse for magesyre i en tom magesekk).

Stiripentol bør ikke tas sammen med melk eller meieriprodukter (yoghurt, bløt smørøst, etc.), kullsyreholdige drikker, fruktjuice eller mat og drikke som inneholder koffein eller teofyllin.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i avsnitt 6.1. Tidligere historie av psykose i form av episoder med delirium.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Karbamazepin, fenytoin og fenobarbital

Disse stoffene bør ikke brukes i kombinasjon med stiripentol ved behandling av Dravet's syndrom. Den daglige doseringen av klobazam og/eller valproat bør reduseres i samsvar med inntreden av bivirkninger mens pasienten behandles med stiripentol (se avsnitt 4.2).

Disse stoffene bør ikke brukes i kombinasjon med stiripentol ved behandling av Dravet's syndrom. Den daglige doseringen av klobazam og/eller valproat bør reduseres i samsvar med inntreden av bivirkninger mens pasienten behandles med stiripentol. (se avsnitt 4.2).

Vekstkurve hos barn

Gitt frekvensen av gastrointestinale bivirkninger ved behandling med stiripentol og valproat (anoreksi, tap av appetitt, kvalme, oppkast), bør vekstkurven hos barn overvåkes nøye ved denne behandlingsskombinasjonen.

Blodtall

Nøytropeni kan forbindes med administrering av stiripentol, klobazam og valproat. Blodtall bør vurderes før behandlingssopstart med stiripentol. Med mindre det ellers er klinisk indisert, bør blodtall sjekkes hver 6. måned.

Leverfunksjon

Leverfunksjonen bør vurderes før behandlingssopstart med stiripentol. Med mindre det ellers er klinisk indikert, bør leverfunksjonen sjekkes hver 6. måned.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Grunnet mangel på spesifikke kliniske data hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon, er stiripentol ikke anbefalt for bruk hos pasienter med nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon.

Stoffer som interfererer med CYP-enzymmer

Stiripentol er en hemmer av enzymene CYP2C19, CYP3A4 og CYP2D6 og kan øke plasmakonsentrasjonen betydelig av stoffer metabolisert av disse enzymene, og øke risikoen for bivirkninger (se avsnitt 4.5). *In vitro*-studier antydte at stiripentol, fase 1-metabolisme er katalysert av CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og muligvis andre enzymer. Det anbefales å være forsiktig når stiripentol kombineres med andre stoffer som hemmer eller induserer en eller flere av disse enzymene.

De pivotale kliniske studier omfattet ikke barn under 3 år. Som en konsekvens av dette anbefales det at barn mellom 6 måneder og 3 år blir nøye overvåket mens de behandles med stiripentol.

Stiripentol pulver til mikstur, suspensjon i doseposer inneholder aspartam, som er en kilde til fenyylalanin. Det kan derfor være skadelig for mennesker med fenylketonuri. Pasienter med sjelden glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta denne medisinen, da formuleringen inneholder glukose. Fordi smakstilsetningene inneholder små mengder sorbitol, bør pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Potensielle legemiddelinteraksjoner som påvirker stiripentol

Innvirkningen av andre antiepileptiske legemidler på stiripentols farmakokinetikk er ikke godt dokumentert.

Innvirkningen av makrolider og azole antimykotika på stiripentols metabolisme, kjent for å være hemmere av CYP3A4 og substrater for det samme enzym, er ikke kjent. Likeledes er effekten av stiripentol på deres metabolisme ukjent.

In vitro-studier antydnet at stiripentol, fase 1-metabolisme er katalysert av CYP1A2, CYP2C19 and CYP3A4 og muligvis andre enzymer. Det anbefales å være forsiktig når stiripentol kombineres med andre stoffer som hemmer eller induserer en eller flere av disse enzymene.

Effekt av stiripentol på cytochrom P450 enzymer

Mange av disse interaksjoner har blitt delvis bekreftet ved *in vitro*-studier og i kliniske forsøk. Økningen i steady-state nivåer ved kombinasjonsbruk av stiripentol, valproat og klobazam er lik hos voksne og barn, selv om inter-individuell variabilitet er betydelig.

Ved terapeutiske konsentrasjoner hemmer stiripentol signifikant flere CYP450 isoenzymer: for eksempel CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4. Som et resultat kan det forventes metabolske farmakokinetiske interaksjoner med andre medisiner. Disse interaksjonene kan resultere i økte systemiske nivåer av disse aktive substansene som kan føre til økte farmakologiske effekter, og til en økning i bivirkninger.

Varsomhet må utvises hvis kliniske omstendigheter krever en kombinerings av stiripentol med stoffer som blir metabolisert av CYP2C19 (for eksempel citalopram, omeprazol) eller CYP3A4 (for eksempel HIV proteasehemmere, antihistaminer som astemizol, klorfeniramin, kalsium kanalblokkere, statiner, orale antikonsepsjonsmidler, kodein), på grunn av økt risiko for uheldige reaksjoner (se videre i dette avsnittet for antiepileptika). Overvåkning av plasmakonsentrasjoner eller bivirkninger er anbefalt. Dosejustering kan være nødvendig.

Ko-administrering av CYP3A4-substrater med smalt terapeutisk vindu bør unngås på grunn av betydelig økt risiko for alvorlige bivirkninger.

Det finnes begrensede data angående potensialet for hemming av CYP1A2, og interaksjoner med teofyllin og koffein kan derfor ikke utelukkes, fordi økt plasmanivå av teofyllin og koffein kan oppstå via hemming av deres hepatiske metabolisme, noe som potensielt medfører toksisitet. Bruk i kombinasjon med stiripentol er ikke anbefalt. Denne advarselen er ikke bare begrenset til legemidler, men også til en betydelig mengde matvarer og næringsprodukter beregnet på barn, slik som coladrikker, som inneholder betydelige mengder med koffein, eller sjokolade som inneholder spormengder av teofyllin.

Ettersom stiripentol hemmer CYP2D6 *in vitro* ved konsentrasjoner som er oppnådd klinisk i plasma, kan stoffer som er metabolisert av dette isoenzymet, som: beta-blokkere (propranolol, karvedilol, timolol), antidepressiva (fluoksetin, paroksetin, sertralin, imipramin, klomipramin), antipsykotika (haloperidol), smertestillende midler (kodein, dekstrometorfan, tramadol), være gjenstand for metabolske interaksjoner med stiripentol. En dosejustering kan være nødvendig for stoffer metabolisert av CYP2D6 og som er individuelt dosetirt.

Mulighet for stiripentol til å interagere med andre legemidler

I mangel på tilgjengelige kliniske data må det utvises varsomhet ved følgende kliniske relevante interaksjoner med stiripentol:

Uønskede kombinasjoner (må unngås med mindre det er helt nødvendig)

- Meldrøye alkaloider (ergotamin, dihydroergotamin)

Ergotisme med muligheter for nekrose i ekstremitetene (hemming av hepatisk eliminasjon av melldrøye).

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, kinidin, bepridil
Økt risiko for hjerterytmier og torsades de pointes/"wave burst" arytmier spesielt.

- Immunosuppressiva (takrolimus, cyklosporin, sirolimus)
Økt blodnivå av immunosuppressiva (reduisert hepatisk metabolisme).

- Statiner (atorvastatin, simvastatin, osv)
Økt risiko for doseavhengige bivirkninger, som rhabdomyolyse (reduisert hepatisk metabolisme av kolesterolsenkende agent).

Kombinasjoner som krever varsomhet

- Midazolam, triazolam, alprazolam

Økt plasmanivå av benzodiazepiner kan oppstå via redusert hepatisk metabolisme, som fører til økt sedasjon.

- Klorpromazin

Stiripentol forsterker den sentrale beroligende effekten av klorpromazin.

- Effekter på andre antiepileptika

Hemming av CYP450 isoenzymene CYP2C19 og CYP3A4 kan fremkalle farmakokinetiske interaksjoner (hemming av deres hepatiske metabolisme) med fenobarbital, primidon, fenytoin, karbamazepin, klobazam (se avsnitt 4.2), valproat (se avsnitt 4.2), diazepam (økt myorelaksasjon), ethosuximid og tiagabin. Konsekvensene er økt plasmanivå av disse anti-konvulsiva med potensiell risiko for overdose. Klinisk monitorering av plasmanivåene av andre antikonvulsiva når de kombineres med stiripentol, med mulige dosejusteringer, er anbefalt.

- Topiramamat

I et fransk "compassionate use program" for stiripentol, ble topiramamat gitt i tillegg til stiripentol, klobazam og valproat i 41 % av 230 tilfeller. Basert på kliniske observasjoner i denne gruppen av pasienter, er det ingen tegn som tyder på at en endring i topiramamatdose og doseringsregime er nødvendig ved ko-administrering med stiripentol.

Hva angår topiramamat, er det vurdert at potensiell konkurrerende hemming av CYP2C19 ikke bør forekomme fordi dette sannsynligvis krever plasmakonsentrasjoner 5–15 ganger høyere enn plasmakonsentrasjoner oppnådd med standard anbefalt topiramamatdose og doseringsregime.

- Levetiracetam

Levetiracetam gjennomgår ikke hepatisk metabolisme i uttalt grad. Som en følge av dette er det ikke forventet farmakokinetisk metabolsk legemiddelinteraksjon mellom stiripentol og levetiracetam.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko relatert til epilepsi og antiepileptiske legemidler generelt

Det har vist seg at for barn av kvinner med epilepsi, er risikoen for medfødte misdannelser to til tre ganger høyere enn den forventede insidensen på ca 3 % i befolkningen generelt. Selv om andre faktorer, for eksempel epilepsien, kan bidra, antyder tilgjengelige data at denne økningen i stor grad er forårsaket av behandlingen. Kombinasjonsbehandling er assosiert med en høyere risiko for medfødte misdannelser.

Imidlertid bør ikke effektiv antiepileptisk behandling avbrytes under svangerskap, fordi en forverring av sykdommen kan være skadelig for både moren og fosteret.

Risiko relatert til stiripentol

Det foreligger ikke tilstrekkelig data på bruk av stiripentol hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte, skadelige effekter på svangerskapsforløp, fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling ved non-maternotoksiske doser (se avsnitt 5.3). I lys av indikasjonen, forventes ikke stiripentol administrert under svangerskap og til kvinner med mulig svangerskap. Den kliniske beslutningen for bruk av stiripentol under graviditet bør gjøres på individuell pasientbasis der det tas

hensyn til potensiell klinisk nytte og risiko. Varsomhet bør utvises når man foreskriver til gravide kvinner, og bruk av effektive metoder for prevensjon er anbefalt.

Ved graviditet

Effektiv antikonvulsiv behandling med stiripentol må ikke stanses under graviditet, da forverring av sykdommen er potensielt skadelig for både mor og foster.

Amming

Grunnet mangel på menneskelige studier på utskillelse i brystmelk, og gitt at stiripentol passerer fritt fra plasma over i melk hos geit, anbefales det ikke å amme under behandlingen. I tilfelle der stiripentol-behandlingen fortsettes under amming, bør det diende barnet nøye observeres for mulige bivirkninger.

Fertilitet

Dyreforsøk har ikke vist noen innvirkning på fertiliteten (se avsnitt 5.3). For mennesker finnes det ingen kliniske data, så potensiell risiko er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det forventes at pasienter med SMEI ikke kjører eller håndterer maskiner på grunn av den underliggende sykdoms natur og effekten av langvarig bruk av antikonvulsive medisiner.

Stiripentol kan forårsake svimmelhet og ataksi som kan påvirke evnen til å kjøre og håndtere maskiner, og pasienter bør ikke kjøre eller håndtere maskiner når de behandles med stiripentol.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene ved bruk av Diacomit (påvist hos mer enn 1 av 10 pasienter) er anoreksi, vekttap, søvnløshet, døsigheit, ataksi, hypotoni og dystoni.

Tabellarisk liste over bivirkninger

De vanligste bivirkninger er følgende: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

System organ Klasser (MedDRA terminologi)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Nøytropeni. Vedvarende alvorlig nøytropeni forsvinner vanligvis spontant når man stanser bruken av Diacomit.		Trombocytopeni*
Stoffskifte og ernærings- betingede sykdommer	Anoreksi, tap av appetitt, vekttap (spesielt ved kombinasjon med natrium valproat)			

System organ Klasser (MedDRA terminologi)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Psykiatriske lidelser	Insomnia	Aggressivitet, irritabilitet, adferdsforstyrrelser, opposisjonell adferd, hypereksitabilitet, søvnforstyrrelser		
Nevrologiske sykdommer	Søvnighet, ataksi, hypotoni, dystoni	Hyperkinesi		
Øyesykdommer			Diplopia (når brukt i kombinasjon med karbamazepin)	
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme, oppkast		
Hud og underhuds- sykdommer			Fotosensitivitet, utslett, hudallergi, urtikaria	
Generelle lidelser og reaksjoner på applikasjonsstedet			Tretthet	
Undersøkelser		Forhøyning av γ GT (spesielt ved kombinasjon med karbamazepin og valproat).		Abnormal leverfunksjon

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Mange av de ovennevnte bivirkningene har ofte årsak i en økning i plasmanivåer av andre antikonvulsive legemidler (se avsnitt 4.4 og 4.5) og kan gå tilbake når dosen av disse legemidlene reduseres.

*Thrombocytopeni-informasjonen stammer fra både kliniske forsøk og fra erfaringer etter at produktet er lagt ut for salg.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#)*.

4.9 Overdosering

Data angående klinisk overdosering er ikke tilgjengelig. Behandling understøttes (symptomatiske målinger ved intensivavdelinger).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, Diverse antiepileptika, ATC kode: N03AX17

Virkningsmekanismer

Hos dyremodeller antagoniserer stiripentol anfall induisert av elektrisk sjokk, pentetrazol og bicucullin. Hos modeller for gnagere synes stiripentol å øke hjernenivåene av gamma-aminosmørsyre (GABA) – den viktigste hemmende neurotransmitteren i pattedyrhjerner. Dette kan forekomme ved hemming av synaptosomalt opptak av GABA og/eller hemming av GABA transaminase. Stiripentol har også vist seg å øke GABA reseptormediert transmisjon hos umoden rotte hippocampus og å øke middelveidien av åpningstiden (men ikke frekvensen) av GABA reseptor klorid kanaler ved en barbiturat-liknende mekanisme. Stiripentol forsterker effekten av andre antikonvulsiva, som karbamazepin, natrium valproat, fenytoin, fenobarbital og mange benzodiazepiner, som et resultat av farmakokinetiske interaksjoner. Den andre effekten av stiripentol er i hovedsak basert på metabolsk hemming av flere isoenzymer, særlig CYP450 3A4 og 2C19, involvert i hepatisk metabolisme av andre antiepileptiske medisiner.

Klinisk effekt og sikkerhet

Den pivotale kliniske evalueringen av Diacomit foregikk hos barn fra 3 år og oppover, med SMEI.

Et fransk ”compassionate use program” inkluderte barn i alder fra 6 måneder fordi diagnosen på Dravets syndrom kan gjøres med sikkerhet i denne alderen hos noen pasienter. Den kliniske beslutningen for bruk av Diacomit hos barn med SMEI under 3 år må gjøres på individuell pasientbasis, der det tas hensyn til potensiell klinisk nytte og risiko (se avsnitt 4.2)

41 barn med SMEI var inkludert i en randomisert, placebo-kontrollert, ”add-on” studie. Etter en baseline periode på 1 måned, ble placebo (n=20) eller stiripentol (n=21) gitt i tillegg til valproat og klobazam under en dobbel-blind periode på 2 måneder. Pasienter mottok deretter stiripentol ”på åpent vis”. Å respondere ble definert til å ha mer enn 50 % reduksjon i frekvensen av kloniske (eller tonisk-kloniske) anfall i løpet av den andre måneden av den dobbelt-blinde perioden, sammenliknet med baseline. 15 (71 %) pasienter responderte på stiripentol (inkludert ni som var fri for kloniske eller tonisk-kloniske anfall), mens det kun var en (5 %) på placebo (ingen var anfallsfrie; stiripentol 95 % CI 52,1-90,7 vs placebo 0-14,6). 95 % CI for differansen var 42,2-85,7. Prosentandel endring fra baseline var høyere med stiripentol (-69 %) enn med placebo (+7 %), $p < 0,0001$. 21 pasienter på stiripentol hadde moderate bivirkninger (søvnighet, tap av appetitt) sammenliknet med åtte på placebo, men bivirkningene forsvant når dosen av ko-medisinerte legemidler ble redusert i 12 av 21 tilfeller (Chiron et al, Lancet, 2000).

5.2 Farmakologiske egenskaper

Følgende farmakokinetiske egenskaper for stiripentol har blitt rapportert fra studier hos voksne, friske frivillige og voksne pasienter.

Absorpsjon

Stiripentol blir raskt absorbert. Det tar ca 1,5 time å nå maksimal plasmakonsentrasjon. Den absolutte biotilgjengeligheten av stiripentol er ikke kjent, siden en intravenøs formulering ikke er tilgjengelig for testing. Stiripentol er godt absorbert oralt siden hoveddelen av en oral dose utskilles i urinen.

Relativ biotilgjengelighet mellom legemiddelformene kapsler og pulver til mikstur suspensjon i doseposer er studert blant friske, frivillige menn etter en enkel oral dose på 1 000 mg. De to formuleringene var bioekvivalente når det gjaldt AUC, men ikke når det gjaldt C_{max} . C_{max} til doseposen var litt høyere (23 %) sammenliknet med kapselen og tilfredsstilte ikke kriteriene for bioekvivalens. T_{max} var lik i begge formuleringene. Klinisk overvåking anbefales hvis det skal byttes mellom stiripentol-kapsel og pulver til mikstur suspensjon i doseposer.

Distribusjon

Stiripentol binder seg i stor utstrekning til sirkulerende plasma proteiner (ca 99 %).

Eliminasjon

Systemisk eksponering av stiripentol økes tydelig sammenliknet med doseproportjonalitet. Plasma clearance reduseres tydelig ved høye doser; den faller fra anslagsvis 40 l/kg/dag ved doser på 600 mg/dag til omlag 8 l/kg/dag ved doser på 2 400 mg. Clearance reduseres etter gjentatt administrering av stiripentol, antagelig på grunn av hemming av cytokrom P450 isoenzymer som er ansvarlige for dens metabolisme. Halveringstiden av eliminasjonen varierende fra 4.5 timer til 13 timer, økende med dosen.

Biotransformasjon

Stiripentol er i stor grad metabolisert, 13 forskjellige metabolitter har blitt funnet i urin. De viktigste metabolske prosessene er demetylering og glukuronidering, selv om presis identifisering av enzymene involvert ikke har blitt oppnådd enda.

På grunnlag av *in vitro*-studier anslås de viktigste levercytokromen P450 isoenzymer involvert i fase 1-metabolisme å være CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4.

Uskillelse

Mesteparten av stiripentol blir utskilt via nyrene.

Urinmetabolitter av stiripentol talte kollektivt for majoriteten (73 %) av en oral akutt dose, mens ytterligere 13-24 % ble funnet i faeces som uendret stoff.

Pediatrik farmakokinetisk befolkningsstudie

En farmakokinetisk befolkningsstudie ble gjennomført hos 35 barn med Dravet Syndrom behandlet med stiripentol og to stoffer uten kjent effekt på stiripentol-farmakokinetikk; valproat og klobazam. Median alder var 7,3 år (fra 1 til 17,6 år) og median daglig dose med stiripentol var 45,4 mg/kg/dag (fra 27,1 til 89,3 mg/kg/dag) inntatt oppdelt i to eller tre doser.

Dataene ble best avpasset med en-seksjonsmodell med en første ordnings absorberings- og elimineringsprosess. Befolkningsanslag for absorberingshastighetskonstanten K_a var 2,08 t⁻¹ (standardavvik fra tilfeldig effekt = 122 %). Clearance og distribusjonsvolum ble knyttet til kroppsvekt med en allometrisk modell med eksponenter på henholdsvis 0,433 og 1: Siden kroppsvekt økte fra 10 to 60 kg, økte tilsynelatende oral clearance fra 2,60 til 5,65 L/t og tilsynelatende distribusjonsvolum økte fra 32,0 til 191,8 L. Som resultat, elimineringshalveringstid økte fra 8,5t (for 10 kg) til 23,5 t (for 60 kg).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier hos dyr (rotte, ape, mus) har ikke avdekket noen konsistent mønster for toksisitet, med unntak av leverforstørrelse assosiert med hepatocellular hypertrofi, som oppstod da høye doser av stiripentol ble administrert til både gnagere og ikke-gnagere. Disse funnene er antatt å være en adaptiv respons til en høy metabolsk belastning på leveren.

Stiripentol var ikke teratogent når det ble testet på rotte og kanin; i en studie på mus, men ikke i flere andre liknende studier, ble det observert en lav insidens av ganespalte formasjon ved maternotoksisk dose (800 mg/kg/dag). Disse studier hos mus og kaniner ble foretatt før innføringen av retningslinjer for GLP (Good Laboratory Practice). Studier hos rotte på fruktbarhet og generell reproduktivitet, og på pre- og postnatal utvikling, var begivenhetsløse med unntak av en mindre reduksjon i overlevelse blant rotteunger diet av mødre som framviste toksisk respons til stiripentol ved en dose på 800 mg/kg/dag (se avsnitt 4.6).

Genotoksiske studier har ikke avdekket noe mutagen eller klastogen aktivitet.

Karsinogene studier ga negativt resultat hos rotte. Hos mus var det kun en liten økning i insidensen av hepatiske adenomer og karsinomer hos dyr behandlet med 200 eller 600 mg/kg/dag i 78 uker, men ikke hos de som ble gitt 60 mg/kg/dag. Med tanke på mangelen på genotoksisitet av stiripentol, og den velkjente spesielle mottakeligheten museleveren har til tumor dannelse ved tilstedeværelsen av

hepatisk enzym induksjon, er ikke dette funnet antatt å indikere en risiko for å tumorigenitet hos pasienter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Povidon K29/32
Natriumstivelseglykolat (type A)
Glukose, flytende, spraytørret
Erytrosin (E127)
Titandioksid (E171)
Aspartam (E951)
Tutti frutti smak (inneholder sorbitol)
Karmellosenatrium
Hydroksyetylcellulose

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen, for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Doseposene er laget av en sammensetning av papir/aluminium/polyetylen -film.
Esker med 30, 60 og 90 doseposer.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Frankrike.

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/367/007/009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 4. januar 2007
Dato for siste fornyelse: 08/01/2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diacomit 500 mg pulver til mikstur, suspensjon i doseposer.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hverdosepose inneholder 500 mg stiripentol.

Hjelpestoff med kjent effekt: 0,22 mg natrium per pose.

Hver dosepose inneholder 5 mg aspartam, 1000 mg glukose flytende spray og 4,8 mg sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til mikstur, suspensjon

Blekt rosa krystallinsk pulver

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Diacomit er indisert for bruk i kombinasjon med klobazam og valproat som tilleggbehandling ved refraktære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos pasienter med alvorlig myoklonisk epilepsi i tidlig barndom (SMEI, Dravet's syndrom) der anfallene ikke er tilstrekkelig kontrollert med klobazam og valproat.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Diacomit bør kun administreres under overoppsyn av en pediater / pediatrik neurolog med erfaring i diagnostisering og behandling av epilepsi hos spebarn og barn.

Dosering

Doseringen av stiripentol blir beregnet på grunnlag av mg/kg kroppsvekt.

Den daglige doseringen kan administreres fordelt på 2 eller 3 doser.

Initieringen av tilleggsbehandling med stiripentol bør foregå gradvis der dosen trinnvis økes til den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag, administrert i kombinasjon med klobazam og valproat.

Doseringsøkningen av stiripentol bør foregå gradvis med 20 mg/kg/dag i 1 uke til å begynne med, og deretter 30 mg/kg/dag i 1 uke. Videre doseringsøkning er aldersavhengig:

- barn under 6 år bør få en tilleggsdose på 20 mg/kg/dag i den tredje uken slik at de oppnår den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag innen tre uker;
- barn fra 6 til under 12 år bør få en tilleggsdose på 10 mg/kg/dag hver uke slik at de oppnår den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag innen fire uker;
- barn og ungdom fra 12 år og oppover bør få en tilleggsdose på 5 mg/kg/dag hver uke inntil den optimale dosen er oppnådd basert på en klinisk vurdering.

Den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag er basert på funn i tilgjengelige kliniske studier, og var den eneste dosen med Diacomit som ble evaluert i de pivotale studiene (se avsnitt 5.1).

Det er ingen kliniske studiedata som understøtter den kliniske sikkerheten ved administrering av stiripentol i daglige doser større enn 50mg/kg/dag.

Det er ingen kliniske studiedata som understøtter bruken av stiripentol som monoterapi ved Dravet's syndrom.

Barn under 3 år

Den pivotale kliniske evalueringen av stiripentol foregikk hos barn fra 3 år og oppover med SMEI. Den kliniske beslutningen for bruk av stiripentol hos barn under 3 år med SMEI må tas på individuell pasientbasis, der det tas hensyn til klinisk nytte og risiko. Hos denne gruppen yngre pasienter bør tilleggsbehandling med stiripentol bare starte når diagnosen SMEI har blitt klinisk bekreftet (se avsnitt 5.1). Det er utilstrekkelig informasjon om bruk av stiripentol hos barn under 12 måneder. For disse barna må bruken av stiripentol skje under nøye overvåking av lege.

Pasienter som er ≥ 18 år

Langsiktig data har ikke blitt innhentet hos et tilstrekkelig antall voksne til å bekrefte opprettholdt effekt hos denne befolkningen. Behandlingen bør fortsettes så lenge det observeres en effekt.

Dosejusteringer av andre epileptika i kombinasjon med stiripentol

Til tross for mangel på omfattende farmakologiske data om potensielle legemiddelinteraksjoner, er følgende råd vedrørende justering av dose og doseringsregimer for andre antiepileptika administrert i kombinasjon med stiripentol, fremskaffet basert på klinisk erfaring.

- Klobazam

I de pivotale studiene, når bruken av stiripentol ble initiert, var den daglige dosen med klobazam 0,5 mg/kg/dag vanligvis administrert i delte doser, to ganger daglig. Ved tilfeller av kliniske tegn på bivirkninger eller overdosering av klobazam (f.eks. søvnighet, hypotoni og irritabilitet hos små barn), ble denne daglige dosen redusert med 25 % hver uke. En anslagsvis økning i plasmanivå på to til tre ganger for klobazam og fem ganger for norklobazam har blitt rapportert ved ko-administrering med stiripentol hos barn med Dravet's syndrom.

- Valproat

Muligheten for metabolsk interaksjon mellom stiripentol og valproat er ansett som beskjeden, og det bør derfor ikke være behov for justering av valproat-doseringen når stiripentol tillegges, med unntak av for kliniske sikkerhetsårsaker. I de pivotale studiene ble den daglige dosen med valproat redusert med omlag 30 % hver uke ved tilfeller av gastrointestinale bivirkninger, slik som tap av appetitt og vekttap.

Unormale laboratoriefunn

Ved funn av unormale blodverdier eller ved funn på leverfunksjonstest, bør den kliniske beslutningen for fortsatt bruk eller justering av dosen av stiripentol, i kombinasjon med justering av dosene med klobazam og valproat, tas på individuell pasientbasis, der det tas hensyn til klinisk nytte og risiko (se avsnitt 4.4).

Effekt av formulering

Pulveret i doseposen har litt høyere C_{max} enn kapslene og derfor er formuleringene ikke bioekvivalente. Dersom det skal byttes fra kapsel til dosepose eller omvendt anbefales det derfor at pasienten observeres klinisk i tilfelle toleranseproblemer vil oppstå (se avsnitt 5.2).

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Stiripentol er ikke anbefalt for bruk hos pasienter med nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon (se avsnitt 4.4).

Bruksmåte

Pulveret blandes i et glass vann og inntas straks, i forbindelse med et måltid.

Stiripentol må alltid tas sammen med mat, da det nedbrytes raskt i et surt miljø (f.eks. utsettelse for magesyre i en tom magesekk).

Stiripentol bør ikke tas sammen med melk eller meieriprodukter (yoghurt, bløt smøreost, etc.), kullsyreholdige drikker, fruktjuice eller mat og drikke som inneholder koffein eller teofyllin.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet i avsnitt 6.1. Tidligere historie av psykose i form av episoder med delirium.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Karbamazepin, fenytoin og fenobarbital

Disse stoffene bør ikke brukes i kombinasjon med stiripentol ved behandling av Dravet's syndrom. Den daglige doseringen av klobazam og/eller valproat bør reduseres i samsvar med inntreden av bivirkninger mens pasienten behandles med stiripentol. (se avsnitt 4.2).

Vekstkurve hos barn

Gitt frekvensen av gastrointestinale bivirkninger ved behandling med stiripentol og valproat (anoreksi, tap av appetitt, kvalme, oppkast), bør vekstkurven hos barn overvåkes nøye ved denne behandlingsskambinasjonen.

Blodtall

Nøytropeni kan forbindes med administrering av stiripentol, klobazam og valproat. Blodtall bør vurderes før behandlingssoppstart med stiripentol. Med mindre det ellers er klinisk indisert, bør blodtall sjekkes hver 6. måned.

Leverfunksjon

Leverfunksjonen bør vurderes før behandlingssoppstart med stiripentol. Med mindre det ellers er klinisk indikert, bør leverfunksjonen sjekkes hver 6. måned.

Lever- eller nyreproblemer

Grunnet mangel på spesifikke kliniske data hos pasienter med svekket lever- eller nyrefunksjon, er stiripentol ikke anbefalt for bruk hos pasienter med svekket lever- og/eller nyrefunksjon.

Stoffer som interfererer med CYP-enzymmer

Stiripentol er en hemmer av enzymene CYP2C19, CYP3A4 og CYP2D6 og kan øke plasmakonsentrasjonen betydelig av stoffer metabolisert av disse enzymene, og øke risikoen for bivirkninger (se avsnitt 4.5). *In vitro*-studier antyder at stiripentol, fase 1-metabolisme er katalysert av CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og muligvis andre enzymmer. Det anbefales å være forsiktig når stiripentol kombineres med andre stoffer som hemmer eller induserer en eller flere av disse enzymene.

De pivotale kliniske studier omfattet ikke barn under 3 år. Som en konsekvens av dette anbefales det at barn mellom 6 måneder og 3 år blir nøye overvåket mens de behandles med Diacomit.

Diacomit pulver til mikstur, suspensjon i doseposer inneholder aspartam, som er en kilde til fenylalanin. Det kan derfor være skadelig for mennesker med fenylketonuri. Pasienter med sjelden glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta denne medisinen, da formuleringen inneholder glukose. Fordi smakstilsetningene inneholder små mengder sorbitol, bør pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Potensielle legemiddelinteraksjoner som påvirker stiripentol

Innvirkningen av andre antiepileptiske legemidler på stiripentols farmakokinetikk er ikke godt dokumentert.

Innvirkningen av makrolider og azole antimykotika på stiripentols metabolisme, kjent for å være hemmere av CYP3A4 og substrater for det samme enzym, er ikke kjent. Likeledes er effekten av stiripentol på deres metabolisme ukjent

In vitro-studier antydnet at stiripentol, fase 1-metabolisme er katalysert av CYP1A2, CYP2C19 and CYP3A4 og muligvis andre enzymer. Det anbefales å være forsiktig når stiripentol kombineres med andre stoffer som hemmer eller induserer en eller flere av disse enzymene.

Effekt av stiripentol på cytochrom P450 enzymer

Mange av disse interaksjoner har blitt delvis bekreftet ved *in vitro*-studier og i kliniske forsøk. Økningen i steady-state nivåer ved kombinasjonsbruk av stiripentol, valproat og klobazam er lik hos voksne og barn, selv om inter-individuell variabilitet er betydelig.

Ved terapeutiske konsentrasjoner hemmer stiripentol signifikant flere CYP450 isoenzymer: for eksempel CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4. Som et resultat kan det forventes metabolske farmakokinetiske interaksjoner med andre medisiner. Disse interaksjonene kan resultere i økte systemiske nivåer av disse aktive substansene som kan føre til økte farmakologiske effekter, og til en økning i bivirkninger og uønskede reaksjoner.

Varsomhet må utvises hvis kliniske omstendigheter krever en kombinerings av stiripentol med stoffer som blir metabolisert av CYP2C19 (for eksempel citalopram, omeprazol) eller CYP3A4 (for eksempel HIV proteasehemmere, antihistaminer som astemizol, klorfeniramin, kalsium kanalblokkere, statiner, orale antikonsepsjonsmidler, kodein), på grunn av økt risiko for uheldige reaksjoner (se videre i dette avsnittet for antiepileptika). Overvåkning av plasmakonsentrasjoner eller bivirkninger er anbefalt. Dosejustering kan være nødvendig.

Ko-administrering av CYP3A4-substrater med smalt terapeutisk vindu bør unngås på grunn av betydelig økt risiko for alvorlige bivirkninger.

Det finnes begrensede data angående potensialet for hemming av CYP1A2, og interaksjoner med teofyllin og koffein kan derfor ikke utelukkes, fordi økt plasmanivå av teofyllin og koffein kan oppstå via hemming av deres hepatiske metabolisme, noe som potensielt medfører toksisitet. Bruk i kombinasjon med stiripentol er ikke anbefalt. Denne advarselen er ikke bare begrenset til legemidler, men også til en betydelig mengde matvarer og næringsprodukter beregnet på barn, slik som coladrikker, som inneholder betydelige mengder med koffein, eller sjokolade som inneholder spormengder av teofyllin.

Ettersom stiripentol hemmer CYP2D6 *in vitro* ved konsentrasjoner som er oppnådd klinisk i plasma, kan legemidler som er metabolisert av dette isoenzym, som: beta-blokkere (propranolol, karvedilol, timolol), antidepressiva (fluoksetin, paroksetin, sertralin, imipramin, klomipramin), antipsykotika (haloperidol), smertestillende midler (kodein, dekstrometorfan, tramadol), være gjenstand for metabolske interaksjoner med stiripentol. En dosejustering kan være nødvendig for stoffer metabolisert av CYP2D6 og som er individuelt dosetittret.

Mulighet for stiripentol til å interagere med andre legemidler

I mangel på tilgjengelige kliniske data må det utvises varsomhet ved følgende kliniske relevante interaksjoner med stiripentol:

Uønskede kombinasjoner (må unngås med mindre det er helt nødvendig)

- Meldrøye alkaloider (ergotamin, dihydroergotamin)

Ergotisme med muligheter for nekrose i ekstremitetene (hemming av hepatisk eliminering av melldrøye).

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, kinidin, bepridil

Økt risiko for hjertearytmier og torsades de pointes/"wave burst" arytmier spesielt.

- Immunosuppressiva (takrolimus, cyklosporin, sirolimus)

Økt blodnivå av immunosuppressiva (reduert hepatisk metabolisme).

- Statiner (atorvastatin, simvastatin, osv)

Økt risiko for doseavhengige bivirkninger, som rhabdomyolyse (reduisert hepatisk metabolisme av kolesterolsenkende agent).

Kombinasjoner som krever varsomhet

- Midazolam, triazolam, alprazolam

Økt plasmanivå av benzodiazepiner kan oppstå via redusert hepatisk metabolisme, som fører til økt sedasjon.

- Klorpromazin

Stiripentol forsterker den sentrale beroligende effekten av klorpromazin.

- Effekter på andre antiepileptika

Hemming av CYP450 isoenzymene CYP2C19 og CYP3A4 kan fremkalle farmakokinetiske interaksjoner (hemming av deres hepatiske metabolisme) med fenobarbital, primidon, fenytoin, karbamazepin, klobazam (se avsnitt 4.2), valproat (se avsnitt 4.2), diazepam (økt myorelaksasjon), ethosuximid og tiagabin. Konsekvensene er økt plasmanivå av disse anti-konvulsiva med potensiell risiko for overdose. Klinisk monitorering av plasmanivåene av andre antikonvulsiva når de kombineres med stiripentol, med mulige dosejusteringer, er anbefalt.

- Topiramamat

I et fransk "compassionate use program" for stiripentol, ble topiramate gitt i tillegg til stiripentol, klobazam og valproat i 41 % av 230 tilfeller. Basert på kliniske observasjoner i denne gruppen av pasienter, er det ingen tegn som tyder på at en endring i topiramatdose og doseringsregime er nødvendig ved ko-administrering med stiripentol.

Hva angår topiramamat, er det vurdert at potensiell konkurrerende hemming av CYP2C19 ikke bør forekomme fordi dette sannsynligvis krever plasmakonsentrasjoner 5–15 ganger høyere enn plasmakonsentrasjoner oppnådd med standard anbefalt topiramatdose og doseringsregime.

- Levetiracetam

Levetiracetam gjennomgår ikke hepatisk metabolisme i uttalt grad. Som en følge av dette er det ikke forventet farmakokinetisk metabolsk legemiddelinteraksjon mellom stiripentol og levetiracetam.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko relatert til epilepsi og antiepileptiske legemidler generelt

Det har vist seg at for barn av kvinner med epilepsi, er risikoen for medfødte misdannelser to til tre ganger høyere enn den forventede insidensen på ca 3 % i befolkningen generelt. Selv om andre faktorer, for eksempel epilepsien, kan bidra, antyder tilgjengelige data at denne økningen i stor grad er forårsaket av behandlingen. Kombinasjonsbehandling er assosiert med en høyere risiko for medfødte misdannelser.

Imidlertid bør ikke effektiv antiepileptisk behandling avbrytes under svangerskap, fordi en forverring av sykdommen kan være skadelig for både moren og fosteret.

Risiko relatert til stiripentol

Det foreligger ikke tilstrekkelig data på bruk av stiripentol hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte, skadelige effekter på svangerskapsforløp, fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling ved non-maternotoksiske doser (se avsnitt 5.3). I lys av indikasjonen, forventes ikke stiripentol administrert under svangerskap og til kvinner med mulig svangerskap. Den kliniske beslutningen for bruk av stiripentol under graviditet bør gjøres på individuell pasientbasis der det tas hensyn til potensiell klinisk nytte og risiko. Varsomhet bør utvises når man foreskriver til gravide kvinner, og bruk av effektive metoder for prevensjon er anbefalt.

Ved graviditet

Effektiv antikonvulsiv behandling med stiripentol må ikke stanses under graviditet, da forverring av sykdommen er potensielt skadelig for både mor og foster.

Amming

Grunnet mangel på menneskelige studier på utskillelse i brystmelk, og gitt at stiripentol passerer fritt fra plasma over i melk hos geit, anbefales det ikke å amme under behandlingen. I tilfelle der stiripentol behandlingen fortsettes under amming, bør det diende barnet nøye observeres for mulige bivirkninger.

Fertilitet

Dyreforsøk har ikke vist noen innvirkning på fertiliteten (se avsnitt 5.3). For mennesker finnes det ingen kliniske data, så potensiell risiko er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det forventes at pasienter med SMEI ikke kjører eller håndterer maskiner på grunn av den underliggende sykdoms natur og effekten av langvarig bruk av antikonvulsive medisiner.

Stiripentol kan forårsake svimmelhet og ataksi som kan påvirke evnen til å kjøre og håndtere maskiner, og pasienter bør ikke kjøre eller håndtere maskiner når de behandles med stiripentol.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene ved bruk av Diacomit (påvist hos mer enn 1 av 10 pasienter) er anoreksi, vekttap, søvnløshet, døsighet, ataksi, hypotoni og dystoni.

Tabellarisk liste over bivirkninger

De vanligste bivirkninger er følgende: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

System organ Klasser (MedDRA terminologi)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Nøytropeni. Vedvarende alvorlig nøytropeni forsvinner vanligvis spontant når man stanser bruken av Diacomit.		Trombocytopeni*
Stoffskifte og ernærings- betingede sykdommer	Anoreksi, tap av appetitt, vekttap (spesielt ved kombinasjon med natrium valproat)			
Psykiatriske lidelser	Insomnia	Aggressivitet, irritabilitet, adferdsforstyrrelser, opposisjonell adferd, hypereksitabilitet, søvnforstyrrelser		

System organ Klasser (MedDRA terminologi)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Nevrologiske sykdommer	Søvnighet, ataksi, hypotoni, dystoni	Hyperkinesi		
Øyesykdommer			Diplopi (når brukt i kombinasjon med karbamazepin)	
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme, oppkast		
Hud og underhuds-sykdommer			Fotosensitivitet, utslett, hudallergi, urtikaria	
Generelle lidelser og reaksjoner på applikasjonsstedet			Tretthet	
Undersøkelser		Forhøyning av γ GT (spesielt ved kombinasjon med karbamazepin og valproat).		Abnormal leverfunksjon

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Mange av de ovennevnte bivirkningene har ofte årsak i en økning i plasmanivåer av andre antikonvulsive legemidler (se avsnitt 4.4 og 4.5) og kan gå tilbake når dosen av disse legemidlene reduseres.

*Thrombocytopeni-informasjonen stammer fra både kliniske forsøk og fra erfaringer etter at produktet er lagt ut for salg.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V*](#).

4.9 Overdosering

Data angående klinisk overdosering er ikke tilgjengelig. Behandling understøttes (symptomatiske målinger ved intensivavdelinger).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, Diverse antiepileptika, ATC kode: N03AX17

Virkningsmekanismer

Hos dyremodeller antagoniserer stiripentol anfall induert av elektrisk sjokk, pentetrazol og bicucullin. Hos modeller for gnagere synes stiripentol å øke hjernenivåene av gamma-aminosmørsyre (GABA) –

den viktigste hemmende neurotransmitteren i pattedyrhjerner. Dette kan forekomme ved hemming av synaptosomalt opptak av GABA og/eller hemming av GABA transaminase. Stiripentol har også vist seg å øke GABAA reseptormediert transmisjon hos umoden rotte hippocampus og å øke middelverdien av åpningstiden (men ikke frekvensen) av GABAA reseptor klorid kanaler ved en barbiturat-liknende mekanisme. Stiripentol forsterker effekten av andre antikonvulsiva, som karbamazepin, natrium valproat, fenytoin, fenobarbital og mange benzodiazepiner, som et resultat av farmakokinetiske interaksjoner. Den andre effekten av stiripentol er i hovedsak basert på metabolsk hemming av flere isoenzymer, særlig CYP450 3A4 og 2C19, involvert i hepatisk metabolisme av andre antiepileptiske legemidler.

Klinisk effekt og sikkerhet

Den pivotale kliniske evalueringen av Diacomit foregikk hos barn fra 3 år og oppover, med SMEI.

Et fransk "compassionate use program" inkluderte barn i alder fra 6 måneder fordi diagnosen på Dravets syndrom kan gjøres med sikkerhet i denne alderen hos noen pasienter. Den kliniske beslutningen for bruk av Diacomit hos barn med SMEI under 3 år må gjøres på individuell pasientbasis, der det tas hensyn til potensiell klinisk nytte og risiko (se avsnitt 4.2).

41 barn med SMEI var inkludert i en randomisert, placebo-kontrollert, "add-on" studie. Etter en baseline periode på 1 måned, ble placebo (n=20) eller stiripentol (n=21) gitt i tillegg til valproat og klobazam under en dobbel-blind periode på 2 måneder. Pasienter mottok deretter stiripentol "på åpent vis". Å respondere ble definert til å ha mer enn 50 % reduksjon i frekvensen av kloniske (eller tonisk-kloniske) anfall i løpet av den andre måneden av den dobbelt-blinde perioden, sammenliknet med baseline. 15 (71 %) pasienter responderte på stiripentol (inkludert ni som var fri for kloniske eller tonisk-kloniske anfall), mens det kun var en (5 %) på placebo (ingen var anfallsfrie; stiripentol 95 % CI 52.1-90,7 vs placebo 0-14,6). 95 % CI for differansen var 42,2-85,7. Prosentandel endring fra baseline var høyere med stiripentol (-69 %) enn med placebo (+7 %), $p < 0,0001$. 21 pasienter på stiripentol hadde moderate bivirkninger (søvnighet, tap av appetitt) sammenliknet med åtte på placebo, men bivirkningene forsvant når dosen av ko-medisinerte legemidler ble redusert i 12 av 21 tilfeller (Chiron et al, Lancet, 2000).

5.2 Farmakologiske egenskaper

Følgende farmakokinetiske egenskaper for stiripentol har blitt rapportert fra studier hos voksne, friske frivillige og voksne pasienter.

Absorpsjon

Stiripentol blir raskt absorbert. Det tar ca 1,5 time å nå maksimal plasmakonsentrasjon. Den absolutte biotilgjengeligheten av stiripentol er ikke kjent, siden en intravenøs formulering ikke er tilgjengelig for testing. Stiripentol er godt absorbert oralt siden hoveddelen av en oral dose utskilles i urinen.

Relativ biotilgjengelighet mellom legemiddelformene kapsler og pulver til mikstur suspensjon i doseposer er studert blant friske, frivillige menn etter en enkel oral dose på 1 000 mg. De to formuleringene var bioekvivalente når det gjaldt AUC, men ikke når det gjaldt C_{max} . C_{max} til doseposen var litt høyere (23 %) sammenliknet med kapselen og tilfredsstilte ikke kriteriene for bioekvivalens. T_{max} var lik i begge formuleringene. Klinisk overvåkning anbefales hvis det skal byttes mellom stiripentol-kapsel og pulver til mikstur suspensjon i doseposer.

Distribusjon

Stiripentol binder seg i stor utstrekning til sirkulerende plasma proteiner (ca 99 %).

Eliminasjon

Systemisk eksponering av stiripentol økes tydelig sammenliknet med doseproportjonalitet. Plasma clearance reduseres tydelig ved høye doser; den faller fra anslagsvis 40 l/kg/dag ved doser på 600 mg/dag til omlag 8 l/kg/dag ved doser på 2 400 mg. Clearance reduseres etter gjentatt administrering av stiripentol, antagelig på grunn av hemming av cytokrom P450 isoenzymer som er

ansvarlige for dens metabolisme. Halveringstiden av eliminasjonen varierende fra 4.5 timer til 13 timer, økende med dosen.

Biotransformasjon:

Stiripentol er i stor grad metabolisert, 13 forskjellige metabolitter har blitt funnet i urin. De viktigste metabolske prosessene er demetylering og glukuronidering, selv om presis identifisering av enzymene involvert ikke har blitt oppnådd enda.

På grunnlag av *in vitro*-studier anslås de viktigste levercytokromen P450 isoenzymer involvert i fase 1-metabolisme å være CYP1A2, CYP2C19 and CYP3A4.

Uskillelse

Mesteparten av stiripentol blir utskilt via nyrene.

Urinmetabolitter av stiripentol talte kollektivt for majoriteten (73 %) av en oral akutt dose, mens ytterligere 13-24 % ble funnet i fæces som uendret stoff.

Pediatrik farmakokinetisk befolkningsstudie

En farmakokinetisk befolkningsstudie ble gjennomført hos 35 barn med Dravet Syndrom behandlet med stiripentol og to medikamenter uten kjent effekt på stiripentol-farmakokinetikk; valproat og klobazam. Median alder var 7,3 år (fra 1 til 17,6 år) og median daglig dose med stiripentol var 45,4 mg/kg/dag (fra 27,1 til 89,3 mg/kg/dag) inntatt oppdelt i to eller tre doser.

Dataene ble best avpasset med en-seksjonsmodell med en første ordnings absorberings- og elimineringsprosess. Befolkningsanslag for absorberingshastighetskonstanten K_a var 2,08 t⁻¹ (standardavvik fra tilfeldig effekt = 122 %). Clearance og distribusjonsvolum ble knyttet til kroppsvekt med en allometrisk modell med eksponenter på henholdsvis 0,433 og 1: Siden kroppsvekt økte fra 10 to 60 kg, økte tilsynelatende oral clearance fra 2,60 til 5,65 L/t og tilsynelatende distribusjonsvolum økte fra 32,0 til 191,8 L. Som resultat, eliminering av halveringstid økte fra 8,5t (for 10 kg) til 23,5 t (for 60 kg).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier hos dyr (rotte, ape, mus) har ikke avdekket noen konsistent mønster for toksisitet, med unntak av leverforstørrelse assosiert med hepatocellular hypertrofi, noe som oppsto når høye doser av stiripentol ble administrert til både gnagere og ikke-gnagere. Disse funnene er antatt å være en adaptiv respons til en høy metabolsk belastning på leveren.

Stiripentol var ikke teratogent når det ble testet på rotte og kanin; i en studie på mus, men ikke i flere andre liknende studier, ble det observert en lav insidens av ganespalte formasjon ved maternotoksisk dose (800 mg/kg/dag). Disse studier hos mus og kaniner ble foretatt før innføringen av retningslinjer for GLP (Good Laboratory Practice). Studier hos rotte på fruktbarhet og generell reproduktivitet, og på pre- og postnatal utvikling, var begivenhetsløse med unntak av en mindre reduksjon i overlevelse blant rotteunger diet av mødre som framviste toksisk respons til stiripentol ved en dose på 800 mg/kg/dag (se avsnitt 4.6).

Genotoksiske studier har ikke avdekket noe mutagen eller klastogen aktivitet.

Karsinogene studier ga negativt resultat hos rotte. Hos mus var det kun en liten økning i insidensen av hepatiske adenomer og karsinomer hos dyr behandlet med 200 eller 600 mg/kg/dag i 78 uker, men ikke hos de som ble gitt 60 mg/kg/dag. Med tanke på mangelen på genotoksitet av stiripentol, og den velkjente spesielle mottakeligheten museleveren har til tumor dannelse ved tilstedeværelsen av hepatisk enzym induksjon, er ikke dette funnet antatt å indikere en risiko for å tumorigenitet hos pasienter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Povidon K29/32
Natriumstivelseglykolat (type A)
Glukose, flytende, spraytørret
Erytrosin (E127)
Titandioksid (E171)
Aspartam (E951)
Tutti frutti smak (inneholder sorbitol)
Karmellosenatrium
Hydroksyetylcellulose

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen, for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Doseposene er laget av en sammensetning av papir/aluminium/polyetylen film.
Esker med 30, 60 og 90 doseposer.
Ikke alle pakkingsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Frankrike.

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/367/010/12

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 4. januar 2007
Dato for siste fornyelse: 08/01/2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER ANGÅENDE SALG OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til innehaver av tilvirkertillatelse ansvarlig for batch release

Laboratoires BIOCODEX
1 avenue Blaise Pascal,
60000 Beauvais
FRANKRIKE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER ANGÅENDE SALG OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN

YTRE KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diacomit 250 mg harde kapsler
stiripentol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 kapsel inneholder 250 mg stiripentol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natrium

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 harde kapsler
60 harde kapsler
90 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

For oral bruk.

Disse kapslene bør svelges hele med vann. Kapslene skal ikke tygges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen, for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
94250 Gentilly
Frankrike
Tel: + 33 1 41 24 30 00
e-mail: webar@biocodex.fr

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/367/001/NO 30 harde kapsler
EU/1/06/367/002/NO 60 harde kapsler
EU/1/06/367/003/NO 90 harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Diacomit 250 mg harde kapsler

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FLASKE ETIKETT TEKST

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diacomit 250 mg harde kapsler
stiripentol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 kapsel inneholder 250 mg stiripentol.

3. LISTE OVER VIRKESTOFFER

Inneholder natrium

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 harde kapsler
60 harde kapsler
90 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

For oral bruk.

Disse kapslene bør svelges hele med vann. Kapslene skal ikke tygges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen, for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
94250 Gentilly
Frankrike
Tel: + 33 1 41 24 30 00
e-mail: webar@biocodex.fr

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/367/001/NO 30 harde kapsler
EU/1/06/367/002/NO 60 harde kapsler
EU/1/06/367/003/NO 90 harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN

YTRE KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diacomit 500 mg harde kapsler
stiripentol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 kapsel inneholder 500 mg stiripentol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natrium.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 harde kapsler
60 harde kapsler
90 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

For oral bruk.

Disse kapslene bør svelges hele med vann. Kapslene skal ikke tygges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen, for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
94250 Gentilly
Frankrike
Tel: + 33 1 41 24 30 00
e-mail: webar@biocodex.fr

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/367/004/NO 30 harde kapsler
EU/1/06/367/005/NO 60 harde kapsler
EU/1/06/367/006/NO 90 harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Diacomit 500 mg harde kapsler

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**FLASKE ETIKETT TEKST****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Diacomit 500 mg harde kapsler
stiripentol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 kapsel inneholder 500 mg stiripentol.

3. LISTE OVER VIRKESTOFFER

Inneholder natrium.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 harde kapsler
60 harde kapsler
90 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

For oral bruk.

Disse kapslene bør svelges hele med vann. Kapslene skal ikke tygges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen, for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
94250 Gentilly
Frankrike
Tel: + 33 1 41 24 30 00
e-mail: webar@biocodex.fr

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/367/004/NO 30 harde kapsler
EU/1/06/367/005/NO 60 harde kapsler
EU/1/06/367/006/NO 90 harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN**YTRE KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Diacomit 250 mg pulver til mikstur, suspensjon i pose
stiripentol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 dosepose inneholder 250 mg stiripentol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Aspartam (E951)
Sorbitol
Glukose, flytende, spraytørret
Natrium

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 poser, pulver til mikstur, suspensjon i pose
60 poser, pulver til mikstur, suspensjon i pose
90 poser, pulver til mikstur, suspensjon i pose

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
For oral bruk.
Pulveret skal blandes i et glass vann og drikkes umiddelbart etter at det er blandet i forbindelse med måltid.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen, for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
94250 Gentilly
Frankrike
Tel: + 33 1 41 24 30 00
e-mail: webar@biocodex.fr

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/367/007/NO 30 poser
EU/1/06/367/008/NO 60 poser
EU/1/06/367/009/NO 90 poser

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Diacomit 250 mg pulver til mikstur, suspensjon

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

POSE ETIKETT TEKST

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Diacomit 250 mg pulver til mikstur, suspensjon i pose
stiripentol
For oral bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

250 mg

6. ANNET

Oppbevares i originalpakningen, for å beskytte mot lys.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN

YTRE KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diacomit 500 mg pulver til mikstur, suspensjon i pose
stiripentol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 dosepose inneholder 500 mg stiripentol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Aspartam (E951)
Sorbitol
Glukose, flytende, spraytørret
Natrium

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 poser, pulver for oral suspensjon i pose
60 poser, pulver for oral suspensjon i pose
90 poser, pulver for oral suspensjon

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

For oral bruk.

Pulveret skal blandes i et glass vann og drikkes umiddelbart etter at det er blandet i forbindelse med måltid.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen, for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
94250 Gentilly
Frankrike
Tel: + 33 1 41 24 30 00
e-mail: webar@biocodex

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/367/010/NO 30 poser
EU/1/06/367/011/NO 60 poser
EU/1/06/367/012/NO 90 poser

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Diacomit 500 mg pulver til mikstur, suspensjon

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

POSE ETIKETT TEKST

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Diacomit 500 mg pulver til mikstur, suspensjon i pose
stiripentol
For oral bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

500 mg

6. ANNET

Oppbevares i originalpakningen, for å beskytte mot lys.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Diacomit 250 mg hard kapsel

Diacomit 500 mg hard kapsel

stiripentol

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før ditt barn begynner å bruke legemidlet, fordi det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt ditt barns lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til ditt barn. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner ditt barns.
- Kontakt ditt barns lege eller apotek dersom barnet får bivirkninger av medisinen. Dette gjelder også eventuelle bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Hva du finner i dette pakningsvedlegget:

1. Hva Diacomit er, og hva det brukes mot
2. Hva du trenger å vite før ditt barn bruker Diacomit
3. Hvordan du bruker Diacomit
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Diacomit
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva diacomit er, og hva det brukes mot

Stiripentol, den aktive ingrediensen i Diacomit, tilhører en gruppe legemidler som kalles antiepileptika.

Det brukes sammen med klobazam og valproat for å behandle en spesiell form for epilepsi kalt alvorlig myoklonisk epilepsi hos spebarn (Dravets syndrom), som rammer barn. Ditt barns lege har foreskrevet denne medisinen for å hjelpe til og behandle ditt barns epilepsi. Den bør alltid tas i kombinasjon med andre foreskrevne antiepileptiske medisiner under overoppsyn av en lege.

2. Hva må du ta hensyn til før ditt barn bruker diacomit

Ditt barn må IKKE bruke Diacomit

- dersom ditt barn er allergisk overfor stiripentol eller et av de andre innholdsstoffene i Diacomit (opplistet i avsnitt 6).
- dersom ditt barn noen gang har opplevd deliriumanfall (en mental tilstand med forvirring, opphisselse, rastløshet og hallusinasjoner).

Advarsler og forholdsregler

Snakk med barnets lege eller apotek før bruk av Diacomit

- dersom ditt barn har nyre- eller leverproblemer.
- Barnets leverfunksjon bør kontrolleres før oppstart av bruk av Diacomit og deretter kontrolleres hver 6. måned.
- Barnets blodtall bør kontrolleres før oppstart av bruk av Diacomit og deretter kontrolleres hver 6. måned.
- På grunn av hyppigheten av gastrointestinale bivirkninger ved bruk av Diacomit, klobazam og valproat, slik som anoreksi, manglende appetitt, kvalme, må barnets vekstkurve overvåkes grundig.

Andre medisiner og Diacomit

Opplys legen om barnet ditt tar noen av følgende medisiner:

- medisiner som inneholder:
 - cisaprid (brukt til å behandle symptomer mot nattlig halsbrann);
 - pimozid (brukt til å behandle symptomene ved Tourette's syndrom, dvs. stemmeutbrudd og ukontrollerte, repeterende bevegelser av kroppen);
 - ergotamin (brukt til å behandle migrene);
 - dihydroergotamin (brukt til å lindre tegn og symptomer på svinnende mental kapasitet grunnet aldringsprosessen);
 - halofantrin (en antimalaria behandling);
 - kinidin (brukt til å behandle unormale hjerterytmmer);
 - bepridil (brukt til å kontrollere brystmerter);
 - cyklosporin, takrolimus, sirolimus (alle tre brukt til å forebygge avstøting av lever-, nyre- og hjertetransplantater);
 - statiner (simvastatin og atorvastatin, begge brukt til å redusere mengden av kolesterol i blodet).
 - antiepileptiske medisiner som inneholder:
fenobarbital, primidon, fenytoin, karbamazepin, diazepam.
 - medisiner som inneholder:
midazolam eller triazolam (medisiner brukt for å redusere angst og søvnløshet – i kombinasjon med Diacomit kan de gjøre barnet ditt veldig søvngig);
klorpromazin (brukt ved mental sykdom, slik som psykoser).
 - Hvis barnet ditt tar medisiner som inneholder:
koffein (disse stoffene hjelper til med å gjenopprette mental våkenhet) eller teofyllin (dette stoffet brukes ved astma). Kombinasjon med Diacomit bør unngås, ettersom det kan øke deres blodnivåer, noe som leder til fordøyelsesplager, raske hjerteslag og søvnløshet.
- Hvis barnet ditt tar medisiner metabolisert av enkelte leverenzymer:
 - Citalopram (brukt i behandling av depresjon),
 - Omeprazol (brukt ved magesår)
 - HIV proteasehemmere (brukt i behandlingen av HIV)
 - astemizol, klorfeniramin (antihistaminer)
 - kalsiumkanalblokkere (brukt i behandlingen av angina eller problemer med hjerterytmten),
 - orale prevensjonsmidler,
 - propranolol, carvedilol, timolol (brukt ved høyt blodtrykk),
 - fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, klomipramin (antidepressiva),
 - haloperidol (antipsykotika),
 - kodein, dekstrometorfan, tramadol (smertestillende)

Rådfør deg med barnets lege eller apotek dersom barnet bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler, kosttilskudd og urtemedisiner.

Diacomit sammen med mat og drikke

Ta IKKE Diacomit sammen med melk eller melkeprodukter (yoghurt, bløt smørøst, osv), fruktjuice, kullsyreholdige drikker eller mat og drikke som inneholder koffein eller teofyllin (f.eks. cola, sjokolade, kaffe, te og energi-drikker).

Graviditet

Under graviditet skal effektiv antiepileptisk behandling IKKE stanses. Hvis ditt barn kan være eller er gravid, rådfør deg med ditt barns lege.

Rådfør deg med ditt barns lege eller apotek før noen form for medisin inntas.

Amming

Amming er ikke anbefalt under behandling med denne medisinen.

Rådfør deg med ditt barns lege eller apotek før noen form for medisin inntas.

Kjøring og bruk av maskiner

Denne medisinen kan få ditt barn til å føle seg søvnig.

Ditt barn bør ikke bruke noe verktøy, maskiner, ri eller kjøre hvis det er påvirket på en slik måte.

Rådfør deg med barnets lege.

Denne medisinen inneholder 0,16 mg natrium per 250 mg kapsel og 0,32 mg natrium per 500 mg kapsel. Må tas hensyn til for pasienter med en natriumfattig diett.

3. Hvordan du bruker diacomit

Ditt barn må alltid bruke disse kapslene nøyaktig slik ditt barns lege har fortalt deg. Kontakt barnets lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosering

Dosen er regulert av legen i samsvar med ditt barns alder, vekt og tilstand, generelt 50 mg per kg kroppsvekt og per dag.

Når skal man ta Diacomit

Ditt barn bør ta denne medisinen to eller tre ganger daglig med jevne mellomrom som anvist av ditt barns lege. Det anbefales å ta medisinen med jevne mellomrom delt opp i 2 eller 3 porsjoner, for eksempel morgen, middag og kveld, for å dekke hele døgnet.

Dosejustering

Doseøkninger bør skje gradvis over et par uker mens dosen(e) med de(n) andre antiepileptiske medisinen(e) reduseres samtidig. Ditt barns lege vil fortelle deg den nye dosen av de(n) andre antiepileptiske medisinen(e).

Dersom du har følelsen av at effekten av denne medisinen er for sterk eller for svak, kontakt ditt barns lege eller apotek. Dosen vil bli justert av legen i samsvar med ditt barns tilstand.

Kontakt ditt barns lege ved bivirkninger, ettersom det kan være nødvendig for legen å justere dosen av denne medisinen eller av andre antiepileptiske medisiner.

Det finnes en liten forskjell mellom Diacomit-kapselen og pulveret til mikstur suspensjon. Hvis barnet opplever problemer med å bytte fra kapsler til pulver til mikstur suspensjon eller omvendt, skal det gis beskjed til legen. Bytte mellom kapsel og pulver til mikstur skal kun skje under kontroll av legen.

I tilfeller med oppkast innen de første fem minuttene etter inntak går man ut i fra at ikke noe av medisinen har blitt tatt opp, og ny dose gis.

Situasjonen forholder seg imidlertid annerledes hvis oppkast skjer mer enn én time etter inntak av medisinen, da stiripentol opptas raskt i kroppen.

I slike tilfeller antas de at en betydelig del av den inntatt dosen allerede er absorbert fra fordøyelsessystemet, og det er derfor ikke behov for ny dose eller justering av den neste dosen.

Hvordan ta Diacomit-kapslene

Disse kapslene bør svelges hele med vann. Kapslene bør ikke tygges. Barnet bør ta Diacomit sammen med mat, IKKE på tom mage. For mat og drikke som skal unngås, se avsnittet "*Inntak av Diacomit sammen med mat og drikke*" over.

Dersom ditt barn tar for mye av Diacomit

Kontakt ditt barns lege hvis du vet eller tror ditt barn har tatt mer medisin enn han eller hun skulle.

Dersom ditt barn har glemt å ta Diacomit

Det er viktig at ditt barn tar denne medisinen jevnlig på samme tid hver dag. Dersom ditt barn glemmer å ta en dose, må han eller hun ta den så snart dere husker det, med mindre det er tid for neste dose. Hvis det er tilfellet, fortsett med neste dose som normalt. Ditt barn skal ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom ditt barn avbryter behandlingen med Diacomit

Ditt barn skal ikke stanse å ta denne medisinen, med mindre legen ber om det. Å avbryte behandlingen brått kan føre til et utbrudd av anfall.

Dersom du har ytterligere spørsmål om bruken av dette produkt, kontakt ditt barns lege eller apotek.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme mer enn en av 10 personer):

- Tap av appetitt, vekttap (især når kombinert med den antiepileptiske medisinen natriumvalproat),
- insomnia (søvnløshet), søvnighet,
- ataksi (manglende evne til å koordinere muskelbevegelser), hypotoni (svak muskelstyrke), dystoni (ufrivillige muskelsammentrekninger).

Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- økte nivåer av lever enzymer, især når det er gitt sammen med en av disse antiepileptiske medisinerne: karbamazepin og natriumvalproat,
- aggressivitet, irritabilitet, opphisselse, hypereksitabilitet (tilstand av uvanlig opphisselse),
- søvnforstyrrelser (unormal søvn),
- hyperkinesi (overdrevne bevegelser),
- kvalme, oppkast,
- et lavt antall av en type hvite blodceller.

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- dobbeltsyn når brukt i kombinasjon med den antiepileptiske medisinen karbamazepin,
- sensitivitet for lys,
- utslett, hudallergi, urtikaria (lyserøde, kløende hevelser på huden),
- fatigasjon (tretthet).

Sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 1000 personer):

- Senkning av blodplatenivået i blodet

For å eliminere disse bivirkningene, må ditt barns lege kanskje endre dosen av Diacomit eller dosen av en eller flere medisiner som tas sammen med Diacomit.

Hvis barnet ditt får bivirkninger må du kontakte ditt barns lege eller apotek. Dette gjelder også eventuelle bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek eller dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Diacomit

- Oppbevar denne medisinen utilgjengelig for barn.
- Ditt barn må ikke bruke Diacomit etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Oppbevar i original forpakning, for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendige lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innhold i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Diacomit 250 mg

- Virkestoffet er stiripentol. Hver harde kapsel inneholder 250 mg stiripentol.
- Hjelpstoffene i denne medisinen er povidon K29/32, natriumstivelseglykolat type A og magnesiumstearat.
- Kapselskallet er laget av gelatin, titandioksid (E171), erytrosin (E127), indigotin (E132).

Sammensetning av Diacomit 500 mg

- Virkestoffet er stiripentol. Hver harde kapsel inneholder 500 mg stiripentol.
- Hjelpstoffene i denne medisinen er povidon K29/32, natriumstivelseglykolat type A og magnesiumstearat.
- Kapselskallet er laget av gelatin, og titandioksid (E171).

Hvordan Diacomit 250 mg ser ut og innholdet i pakningen

Diacomit 250 mg harde kapsel er rosa.

De harde kapslene leveres i plastflasker som inneholder 30, 60 og 90 kapsler i pappkartonger. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført..

Hvordan Diacomit 500 mg ser ut og innholdet i pakningen

Diacomit 500 mg harde kapsler er hvite.

De harde kapslene leveres i plastflasker som inneholder 30, 60 og 90 kapsler i pappkartonger. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Diacomit er også tilgjengelig som 250 mg og 500 mg pulver for oral suspensjon i poser.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Biocodex

7 avenue Gallieni - F-94250 Gentilly - Frankrike

Tel: + 33 1 41 24 30 00 - e-mail: webar@biocodex.fr

Tilvirker

Biocodex

1 avenue Blaise Pascal - F-60000 Beauvais - Frankrike

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

AT/BE/BG/CY/E/EL/ES/FR/HU/IE/IS/IT/LT/LU/LV/MT/NL/PL/PT/SI/UK

Biocodex

7 avenue Gallieni - F-94250 Gentilly

Франция/ Francie/ Frankrig/ Frankreich/ Γαλλία/ France/ Francia/ Prantsusmaa/ Ranska/

Franciaország/ Frakklandi/France/ Prancūzija/ Francija/ Franza/ Frankrijk/ Frankrike/ Francja/ Franța/

Francúzsko

Tél/Tel/Тел/Τηλ/Σίμι.: : + 33 (0)1 41 24 30 00

e-mail: webar@biocodex.fr

DE

Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
D-22335 Hamburg
Tel: +49 (0)40 59101 525
e-mail : epi.info@desitin.de

DK

Desitin Pharma AS
Havnegade 55, st. tv.
1058 Kopenhagen K
Denmark
Tel: 0045-33-73 00 73
e-mail: desitin@desitin.dk

NO

Desitin Pharma AS
Niels Leuchs vei 99
1359 Eiksmarka
Norway
Tel: 0047 67 15 92 30
e-mail: firmapost@desitin.no

FI/SE

Desitin Pharma AB
Havnegade 55, st. tv.
1058 Kopenhagen K,
Denmark
Tel.: +45 33 73 00 73
e-mail: info@desitin.se

RO

Desitin Pharma s.r.l
Sevastopol street, no 13-17
Diplomat Business Centre, office 102
Sector 1, 010991 Bucharest
Romania
Tel: 004021-252-3481
e-mail: office@desitin.ro

SK

Desitin Pharma s.r.o.
Trojicné námestie 13
82106 Bratislava
Slovakia
Tel: 00421-2-5556 38 10
e-mail: desitin@desitin.sk

CZ

Desitin Pharma spol. s r.o
Opletalova 25
11121 Prague 1
CzechRepublic
Tel: 00420-2-222 45 375
e-mail: desitin@desitin.cz

Dette pakningsvedlegget ble sist revidert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Diacomit 250 mg Pulver til mikstur, suspensjon i doseposer Diacomit 500 mg Pulver til mikstur, suspensjon i doseposer stiripentol

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før ditt barn begynner å bruke legemidlet, fordi det inneholder viktig informasjon.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt ditt barns lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til ditt kun barn. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner ditt barns.
- Kontakt ditt barns lege eller apotek dersom barnet får bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Hva du finner i dette pakningsvedlegget:

1. Hva Diacomit er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før ditt barn bruker Diacomit
3. Hvordan du bruker Diacomit
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Diacomit
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva diacomit er, og hva det brukes mot

Stiripentol, den aktive ingrediensen i Diacomit, tilhører en gruppe legemidler som kalles antiepileptika.

Det brukes sammen med klobazam og valproat for å behandle en spesiell form for epilepsi kalt alvorlig myoklonisk epilepsi hos spebarn (Dravets syndrom), som rammer barn. Ditt barns lege har foreskrevet denne medisinen for å hjelpe til og behandle ditt barns epilepsi. Den bør alltid tas i kombinasjon med andre foreskrevne antiepileptiske medisiner under overoppsyn av en lege.

2. Hva må vite før ditt barn bruker Diacomit

Ditt barn må IKKE bruke Diacomit

- dersom ditt barn er allergisk overfor stiripentol eller et av de andre innholdsstoffene i Diacomit (opplistet i avsnitt 6).
- dersom ditt barn noen gang har opplevd deliriumanfall (en mental tilstand med forvirring, opphisselse, rastløshet og hallusinasjoner).

Advarsler og forholdsregler

Snakk med barnets lege eller apotek før bruk av Diacomit

- dersom ditt barn har nyre- eller leverproblemer.
- Barnets leverfunksjon bør kontrolleres før oppstart av bruk av Diacomit og deretter kontrolleres hver 6. måned.
- Barnets blodtall bør kontrolleres før oppstart av bruk av Diacomit kontrolleres hver 6. måned.
- På grunn av hyppigheten av gastrointestinale bivirkninger ved bruk av Diacomit, klobazam og valproat, slik som anoreksi, manglende appetitt, kvalme, må barnets vekstkurve overvåkes grundig.

Hvis barnet ditt har problemer med noen av ingrediensene i Diacomit (for eksempel aspartam, glukose, sorbitol). Se avsnittet under ”Viktig informasjon om noen av ingrediensene i Diacomit”.

Andre medisiner og Diacomit

Opplysn legem om barnet ditt tar noen av følgende medisiner:

- medisiner som inneholder:
 - cisaprid (brukt til å behandle symptomer mot nattlig halsbrann);
 - pimozid (brukt til å behandle symptomene ved Tourette's syndrom, dvs. stemmeutbrudd og ukontrollerte, repeterende bevegelser av kroppen);
 - ergotamin (brukt til å behandle migrene);
 - dihydroergotamin (brukt til å lindre tegn og symptomer på svinnende mental kapasitet grunnet aldringsprosessen);
 - halofantrin (en antimalaria behandling);
 - kinidin (brukt til å behandle unormale hjerterytmmer);
 - bepridil (brukt til å kontrollere brystmerter);
 - cyklosporin, takrolimus, sirolimus (alle tre brukt til å forebygge avstøting av lever-, nyre- og hjertetransplantater);
 - statiner (simvastatin og atorvastatin, begge brukt til å redusere mengden av kolesterol i blodet).
 - antiepileptiske medisiner som inneholder:
fenobarbital, primidon, fenytoin, karbamazepin, diazepam.
 - medisiner som inneholder:
midazolam eller triazolam (medisiner brukt for å redusere angst og søvnløshet – i kombinasjon med Diacomit kan de gjøre barnet ditt veldig søvngig);
klorpromazin (brukt ved mental sykdom, slik som psykoser).
 - Hvis barnet ditt tar medisiner som inneholder:
Kaffein (disse stoffene hjelper til med å gjenopprette mental våkenhet) eller teofyllin (dette stoffet brukes ved astma). Kombinasjon med Diacomit bør unngås, ettersom det kan øke deres blodnivåer, noe som leder til fordøyelsesplager, raske hjerteslag og søvnløshet.
 - Hvis barnet ditt tar medisiner metabolisert av enkelte leverenzymmer:
 - Citalopram (brukt i behandling av depresjon),
 - Omeprazol (brukt ved magesår)
 - HIV proteasehemmere (brukt i behandlingen av HIV)
 - astemizol, klorfeniramin (antihistaminer)
 - kalsiumkanalblokkere (brukt i behandlingen av angina eller problemer med hjerterytmten),
 - orale prevensjonsmidler,
 - propranolol, carvedilol, timolol (brukt ved høyt blodtrykk),
 - fluoksetin, paroxetin, sertralin, imipramin, klomipramin (antidepressiva),
 - haloperidol (antipsykotika),
- kodein, dekstrometorfan, tramadol (smertestillende)

Rådfør deg med barnets lege eller apotek dersom barnet bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler, kosttilskudd og urtemedisiner.

Diacomit sammen med mat og drikke

Ditt barn bør ta Diacomit sammen med mat, det bør IKKE tas på tom mage. Ta IKKE Diacomit sammen med melk eller melkeprodukter (yoghurt, bløt smøreost, osv), fruktjuice, kullsyreholdige drikker eller mat og drikke som inneholder koffein eller teofyllin (f.eks. cola, sjokolade, kaffe, te og energi-drikker).

Graviditet

Under graviditet skal effektiv antiepileptisk behandling IKKE stanses. Hvis ditt barn kan være gravid eller er gravid, rådfør deg med ditt barns lege.

Rådfør deg med ditt barns lege eller apotek før noen form for medisin inntas.

Amming

Amming er ikke anbefalt under behandling med denne medisinen.

Rådfør deg med ditt barns lege eller apotek før noen form for medisin inntas.

Kjøring og bruk av maskiner

Denne medisinen kan få ditt barn til å føle seg søvnnig.

Ditt barn bør ikke bruke noe verktøy, maskiner, ri eller kjøre hvis det er påvirket på en slik måte.

Rådfør deg med barnets lege.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Diacomit

Denne medisinen inneholder en kilde til fenylalanin. Den kan derfor være skadelig for personer med fenylketonuri.

Hvis ditt barns lege har fortalt at barnet ditt har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen før inntak av dette legemidlet.

Denne medisinen inneholder 0,11 mg natrium per 250 mg doseposer og 0,22 mg natrium per 500 mg doseposer. Må tas hensyn til for pasienter med en natriumfattig diett.

3 Hvordan du bruker Diacomit

Ditt barn må alltid bruke disse kapslene nøyaktig slik ditt barns lege har fortalt deg. Kontakt barnets lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosering

Dosen er regulert av legen i samsvar med ditt barns alder, vekt og tilstand, generelt 50 mg per kg kroppsvekt og per dag.

Når skal man ta Diacomit

Ditt barn bør ta denne medisinen to eller tre ganger daglig med jevne mellomrom som anvist av ditt barns lege. Det anbefales å ta medisinen med jevne mellomrom delt opp i 2 eller 3 porsjoner, for eksempel morgen, middag og kveld, for å dekke hele døgnet.

Dosejustering

Doseøkninger bør skje gradvis over et par uker mens dosen(e) med de(n) andre antiepileptiske medisinen(e) reduseres samtidig. Ditt barns lege vil fortelle deg den nye dosen av de(n) andre antiepileptiske medisinen(e).

Dersom du har følelsen av at effekten av denne medisinen er for sterk eller for svak, kontakt ditt barns lege eller apotek. Dosen vil bli justert av legen i samsvar med ditt barns tilstand.

Kontakt ditt barns lege ved bivirkninger, ettersom det kan være nødvendig for legen å justere dosen av denne medisinen eller av andre antiepileptiske medisiner.

Det finnes en liten forskjell mellom Diacomit-kapselen og pulveret til mikstur suspensjon. Hvis barnet opplever problemer med å bytte fra kapsler til pulver til mikstur suspensjon eller omvendt, skal det gis beskjed til legen. Bytte mellom kapsel og pulver til mikstur skal kun skje under kontroll av legen.

I tilfeller med oppkast innen de første fem minuttene etter inntak går man ut i fra at ikke noe av medisinen har blitt tatt opp, og ny dose gis.

Situasjonen forholder seg imidlertid annerledes hvis oppkast skjer mer enn én time etter inntak av medisinen, da stiripentol optas raskt i kroppen.

I slike tilfeller antas de at en betydelig del av den inntatt dosen allerede er absorbert fra fordøyelsessystemet, og det er derfor ikke behov for ny dose eller justering av den neste dosen.

Hvordan ta Diacomit pulver til oral suspensjon

Pulveret skal blandes i et glass med vann og tas umiddelbart etter at det er blandet, sammen med et måltid. Barnet må ta Diacomit sammen med mat, IKKE på tom mage. For mat og drikke som bør unngås, se avsnittet “*Inntak av Diacomit sammen med mat og drikke*” over.

Dersom ditt barn tar for mye av Diacomit

Kontakt ditt barns lege hvis du vet eller tror ditt barn har tatt mer medisin enn det skulle.

Dersom ditt barn har glemt å ta Diacomit

Det er viktig at ditt barn tar denne medisinen jevnlig på samme tid hver dag. Dersom ditt barn glemmer å ta en dose, må han eller hun ta den så snart dere husker det, med mindre det er tid for neste dose. Hvis det er tilfellet fortsett med neste dose som normalt. Ditt barn skal ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom ditt barn avbryter behandlingen med Diacomit

Ditt barn skal ikke stanse å ta denne medisinen med mindre legen ber om det. Å avbryte behandlingen brått kan føre til et utbrudd av anfall.

Dersom du har ytterligere spørsmål om bruken av dette produkt, kontakt ditt barns lege eller apotek.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn en av 10 personer):

- Tap av appetitt, vekttap (især når kombinert med den antiepileptiske medisinen natriumvalproate),
- insomnia (søvnløshet), søvnighet,
- ataksi (manglende evne til å koordinere muskelbevegelser), hypotoni (svak muskelstyrke), dystoni (ufrivillige muskelsammentrekninger).

Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- økte nivåer av lever enzymer, især når det er gitt sammen med en av disse antiepileptiske medisinerne: karbamazepin og natriumvalproat,
- aggressivitet, irritabilitet, opphisselse, hypereksitabilitet (tilstand av uvanlig opphisselse),
- søvnforstyrrelser (unormal søvn),
- hyperkinesi (overdrevne bevegelser),
- kvalme, oppkast,
- et lavt antall av en type hvite blodceller.

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- dobbeltsyn når brukt i kombinasjon med den antiepileptiske medisinen karbamazepin,
- sensitiv for lys,
- utslett, hudallergi, urtikaria (lyserøde, kløende hevelser på huden),
- fatigasjon (tretthet).

Sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 1000 personer):

- Senkning av blodplatenivået i blodet

For å eliminere disse bivirkningene, må ditt barns lege kanskje endre dosen av Diacomit eller dosen av en eller flere medisiner som tas sammen med Diacomit.

Hvis barnet ditt får bivirkninger må du kontakte ditt barns lege eller apotek. Dette gjelder også eventuelle bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek eller dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V*. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer diacomit

- Oppbevare dette legemidlet utilgjengelig for barn.
- Ditt barn må ikke bruke Diacomit etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Oppbevares i originalpakningen, for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendige lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Diacomit 250 mg

- Virkestoffet er stiripentol. Hver dosepose inneholder 250 mg stiripentol.
- De andre innholdsstoffene i denne medisinen er povidon K29/32, natriumstivelseglykolat type A, glukose flytende (spraytørret), erytrosin (E127), titandioksid (E171), aspartam (E951), tutti frutti smak (inneholder sorbitol), karmellosenatrium og hydroksyetylcellulose.

Sammensetning av Diacomit 500 mg

- Virkestoffet er stiripentol. Hver dosepose inneholder 500 mg stiripentol.
- De andre innholdsstoffene i denne medisinen er povidon K29/32, natriumstivelseglykolat type A, glukose flytende (spraytørret), erytrosin (E127), titandioksid (E171), aspartam (E951), tutti frutti smak (inneholder sorbitol), karmellosenatrium og hydroksyetylcellulose.

Hvordan Diacomit 250 mg ser ut og innholdet i pakningen

Denne medisinen er et blekt rosa pulver levert i doseposer.

Eskene inneholder enten 30, 60 eller 90 doseposer. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Hvordan Diacomit 500 mg ser ut og innholdet i pakningen

Denne medisinen er et blekt rosa pulver levert i doseposer.

Eskene inneholder enten 30, 60 eller 90 doseposer. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Diacomit er også tilgjengelig som 250 mg og 500 mg kapsler til oral bruk.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Biocodex

7 avenue Gallieni - F-94250 Gentilly - Frankrike

Tel: + 33 1 41 24 30 00 - e-mail: webar@biocodex.fr

Tilvirker

Biocodex

1 avenue Blaise Pascal - F-60000 Beauvais - Frankrike

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen

AT/BE/BG/CY/EE/EL/ES/FR/HU/IE/IS/IT/LT/LU/LV/MT/NL/PL/PT/SI/UK

Biocodex

7 avenue Gallieni - F-94250 Gentilly

Франция/ Francie/ Frankrig/ Frankreich/ Γαλλία/ France/ Francia/ Prantsusmaa/ Ranska/

Franciaország/ Frakklandi/France/ Prancūzija/ Francija/ Franza/ Frankrijk/ Frankrike/ Francja/ Franța/ Francúzsko

Tél/Tel/Тел/Τηλ/Σίμι: + 33 (0)1 41 24 30 00

e-mail: webar@biocodex.fr

DE

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

D-22335 Hamburg

Tel: +49 (0)40 59101 525

e-mail : epi.info@desitin.de

DK

Desitin Pharma AS

Havnegade 55, st. tv.

1058 Kopenhagen K

Denmark

Tel: 0045-33-73 00 73

e-mail: desitin@desitin.dk

NO

Desitin Pharma AS

Niels Leuchs vei 99

1359 Eiksmarka

Norway

Tel: 0047 67 15 92 30

e-mail: firmapost@desitin.no

FI/SE

Desitin Pharma AB

Havnegade 55, st. tv.

1058 Kopenhagen K,

Denmark

Tel.: +45 33 73 00 73

e-mail: info@desitin.se

RO

Desitin Pharma s.r.l

Sevastopol street, no 13-17

Diplomat Business Centre, office 102

Sector 1, 010991 Bucharest

Romania

Tel: 004021-252-3481

e-mail: office@desitin.ro

SK

Desitin Pharma s.r.o.

Trojicné námestie 13

82106 Bratislava

Slovakia
Tel: 00421-2-5556 38 10
e-mail: desitin@desitin.sk

CZ

Desitin Pharma spol. s r.o
Opletalova 25
11121 Prague 1
CzechRepublic
Tel: 00420-2-222 45 375
e-mail: desitin@desitin.cz

Dette pakningsvedlegget ble sist revidert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.