

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Diacomit 100 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder 100 mg stiripentol.

Alle hjælpestoffer findes i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsel, hård

Størrelse 4, lyserød og hvid kapsel, påtrykt med "Diacomit 100 mg", længde 14 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 terapeutiske indikationer

Diacomit er indiceret til anvendelse sammen med clobazam og valproat som adjuverende behandling af refraktære, generaliserede tonisk-kloniske kramper hos patienter med Dravet syndrom (Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy; SMEI), hvis kramperne ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med clobazam og valproat.

4.2 Dosering og administration

Diacomit må kun administreres under opsyn af en pædiater/pædiatrisk neurolog med erfaring i diagnosticering og behandling af epilepsi hos spædbørn og børn.

Dosering

Børn

Dosis af stiripentol beregnes på basis af mg/kg legemsvægt.

Den daglige dosis kan administreres i 2 eller 3 doser.

Påbegyndelse af adjuverende behandling med stiripentol bør ske gradvist ved optitrering af dosis for at nå den anbefalede dosis på 50 mg/kg/dag, som indgives sammen med clobazam og valproat.

Titration af stiripentoldosis bør være gradvis, idet der startes med 20 mg/kg/dag i 1 uge efterfulgt af 30 mg/kg/dag i 1 uge. En yderligere dosisstigning er aldersbetinget:

- børn under 6 år bør have yderligere 20 mg/kg/dag i den tredje uge og således nå op på den anbefalede dosis på 50 mg/kg/dag i løbet af tre uger;
- børn fra 6 til under 12 år bør have yderligere 10 mg/kg/dag hver uge og således nå op på den anbefalede dosis på 50 mg/kg/dag i løbet af fire uger;
- børn og unge på 12 år og derover bør have yderligere 5 mg/kg/dag hver uge, indtil den optimale dosis ud fra en klinisk bedømmelse er nået.

Den anbefalede dosis på 50 mg/kg/dag er baseret på tilgængelige resultater fra kliniske studier og var den eneste Diacomitdosis, der blev evalueret i de pivotale forsøg (se punkt 5.1).

Stiripentol skal altid tages sammen med mad, da det hurtigt nedbrydes i et syreholdigt miljø (f.eks. eksponering for mavesyre i en tom mave).

Stiripentol bør ikke tages sammen med mælk eller mælkeprodukter (yoghurt, blød flødeost osv.), kulsyreholdige drikkevarer, frugtjuice eller mad eller drikke indeholdende koffein eller theophyllin.

Børn under 3 år

Den pivotale kliniske evaluering af stiripentol blev foretaget med børn på 3 år og derover, som havde SMEI. Den kliniske beslutning om anvendelse af stiripentol til børn med SMEI på under 3 år skal træffes på individuel patientbasis under hensyntagen til de potentielle kliniske fordele og risici. Hos denne gruppe af yngre patienter bør der kun iværksættes adjuverende behandling med stiripentol, når diagnosen på SMEI er blevet klinisk bekræftet (se pkt. 5.1). Data vedrørende anvendelse af stiripentol til børn under 12 måneder er begrænsede. Anvendelsen af stiripentol til disse børn skal ske under nøje opsyn af lægen.

Patienter i alderen ≥ 18 år

Der er ikke blevet indsamlet et tilstrækkeligt antal data fra voksne for at bekræfte opretholdelsen af effekten i denne gruppe. Behandlingen bør fortsættes, så længe der observeres en virkning.

Dosisjusteringer af andre antiepileptika, der anvendes i kombination med stiripentol

På trods af manglen på omfattende farmakologiske data for potentielle lægemiddelinteraktioner er det muligt på baggrund af den kliniske erfaring give følgende vejledning vedrørende ændring af dosis og doseringsskemaer for andre antiepileptiske præparater, der indgives samtidig med stiripentol.

– Clobazam

I de pivotale studier var den daglige dosis clobazam, da behandlingen med stiripentol blev iværksat, 0,5 mg/kg/dag, hvilket normalt blev indgivet i inddelte doser to gange dagligt. I tilfælde af kliniske tegn på bivirkninger eller overdosis af clobazam (dvs. døsighed, hypotoni og irritabilitet hos små børn) blev denne daglige dosis reduceret med 25 % hver uge. I forbindelse med ledsagende administration af stiripentol til børn med Dravets syndrom er der blevet indberettet cirka to- til tredobbelte stigninger i plasmaniveauerne af clobazam og femdobbelte stigninger i plasmaniveauerne af norclobazam.

- Valproat

Muligheden for metabolisk interaktion mellem stiripentol og valproat anses for at være moderat, og der bør derfor ikke være behov for ændring af doseringen af valproat, når stiripentol tilføjes, medmindre det sker af hensyn til den kliniske sikkerhed. I de tilfælde, hvor der optræder bivirkninger, såsom appetitløshed og vægttab, er den daglige dosis valproat blevet reduceret med cirka 30% hver uge i de pivotale studier.

Unormale laboratorierefund

I tilfælde af unormale resultater af blodtællinger eller leverfunktionstest skal den kliniske beslutning om fortsat anvendelse eller justering af dosis af stiripentol sammen med justering af dosis af clobazam og valproat træffes på individuel patientbasis under hensyntagen til de potentielle kliniske fordele og risici (se pkt. 4.4).

Virkninger af formuleringen

Formuleringen i brevene har en lidt højere $C_{\max}$ end kapslerne, og derfor har formuleringerne ikke den samme bioækvivalens. Hvis det er nødvendigt at skifte mellem de to formuleringer, anbefales det at gøre det under klinisk overvågning i tilfælde af toleranceproblemer (se pkt. 5.2).

Nedsat nyre- og leverfunktion

Stiripentol anbefales ikke til anvendelse til patienter med nedsat lever- og/eller nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Administration

Oral administration

Kapslen skal sluges helt sammen med et glas vand.

For at sikre at hele mængden af pulver indtages af patienten, bør kapslen ikke åbnes. For interaktion mellem stiripentol og fødevarer, se pkt. 4.5.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller flere af de hjælpestoffer der er anført i punkt 6.1. Tidligere tilfælde af psykoser i form af episoder med delirium.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Carbamamazepin, phenytoin og phenobarbital

Disse stoffer bør ikke anvendes sammen med stiripentol i behandlingen af Dravets syndrom. Reduktion af den daglige dosis clobazam og/eller valproat bør ske på baggrund af bivirkningers indtræden under behandlingen med stiripentol (se pkt. 4.2).

Børns vækstrate

I betragtning af hyppigheden af gastrointestinale bivirkninger ved behandlingen med stiripentol og valproat (anoreksi, appetitløshed, kvalme, opkastning), bør vækstraten hos børn i denne behandlingskombination overvåges nøje.

Blodtælling

Der kan opstå neutropeni i forbindelse med administration af stiripentol, clobazam og valproat. Der bør derfor foretages vurderinger af blodtællinger, inden behandlingen med stiripentol påbegyndes. Medmindre andet er klinisk relevant, skal blodtællinger kontrolleres hver 6. måned.

Leverfunktion

Den bør vurderes, inden behandlingen med stiripentol påbegyndes. Medmindre andet er klinisk relevant, skal leverfunktionen kontrolleres hver 6. måned.

Lever- eller nyresvækkelse

Hvis specifikke kliniske data for patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion er fraværende, frarådes det at anvende stiripentol til patienter med svækket lever- og/eller nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Stoffer som interfererer med CYP enzymer

Stiripentol hæmmer CYP2C19 og CYP3A4, CYP2D6 enzymerne og kan medføre en markant stigning i plasmakoncentrationerne af stoffer, der metaboliseres af disse enzymer, og øge risikoen for uønskede bivirkninger (se pkt. 4.5). *In vitro* studier peger på en formodning om, at stiripentol fase 1 metabolisme katalyseres af CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og muligvis andre enzymer. Det tilrådes at udvise forsigtighed, når stiripentol kombineres med andre stoffer, som hæmmer eller inducerer en eller flere af disse enzymer.

Børn

De pivotale kliniske studier omfattede ikke børn under 3 år. Det anbefales derfor, at børn mellem 6 måneder og 3 år overvåges nøje under behandling med stiripentol.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Potentielle lægemiddelinteraktioner, der påvirker stiripentol

Andre antiepileptiske præparaters påvirkning af farmakokinetikken for stiripentol er ikke nøje fastlagt. Det er ukendt, hvordan makrolider og azolantimykotiske lægemidler, som er kendte hæmmere af CYP3A4 og substrater af samme enzym, indvirker på stiripentols metabolisme. Virkningen af stiripentol på deres metabolisme kendes ligeledes ikke.

In vitro studier peger på en formodning om, at stiripentol fase 1 metabolisme katalyseres af CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og muligvis andre enzymer. Det tilrådes at udvise forsigtighed, når stiripentol kombineres med andre stoffer, som hæmmer eller inducerer en eller flere af disse enzymer.

Virkningen af stiripentol på cytochrom P450-enzym

Mange af disse interaktioner er delvist bekræftet af *in vitro* studier og i kliniske forsøg. Stigningen i steady state-niveauerne ved den kombinerede anvendelse af stiripentol, valproat og clobazam er ens hos voksne og børn, om end variationen fra person til person er udtalt.

Ved terapeutiske koncentrationer hæmmer stiripentol markant flere CYP450-isoenzymer: For eksempel CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4. Farmakokinetiske interaktioner af metabolisk oprindelse med andre præparater må derfor forventes. Disse interaktioner kan medføre forhøjede systemiske niveauer af disse aktive stoffer, som kan føre til forstærkede farmakologiske effekter og til en stigning i bivirkninger.

På grund af den øgede risiko for bivirkninger skal der udvises forsigtighed, hvis de kliniske omstændigheder kræver, at stiripentol kombineres med stoffer, der metaboliseres af CYP2C19 (f.eks. citalopram, omeprazol) eller CYP3A4 (f.eks. hiv-proteasehæmmere, antihistaminer såsom astemizol og chlorpheniramin, calcium-kanalblokerere, statiner, p-piller, codein) som følge af den øgede risiko for bivirkninger (se yderligere i dette afsnit om antiepileptiske lægemidler). Det anbefales at overvåge plasmakoncentrationer eller bivirkninger. En dosisjustering kan være påkrævet.

Ledsagende behandling med CYP3A4-substrater med et smalt terapeutisk indeks bør undgås på grund af den markant øgede risiko for alvorlige bivirkninger.

Data vedrørende muligheden for hæmning af CYP1A2 er begrænsede, og interaktioner med theophyllin og koffein kan derfor ikke udelukkes på grund af øgede plasmaniveauer af theophyllin og koffein, som kan opstå via hæmning af deres levermetabolisme, hvilket potentielt kan føre til toksicitet. Anvendelse i kombination med stiripentol anbefales ikke. Denne advarsel er ikke kun begrænset til lægemidler, men gælder også et betydeligt antal fødevarer (f.eks. cola, chokolade, kaffe, te og energidrikke) og næringsprodukter, som er rettet mod børn: Patienten bør ikke drikke coladrikke, der indeholder betydelige mængder koffein, og chokolade, som indeholder spormængder af theophyllin (se pkt. 4.2).

Da stiripentol er hæmmende CYP2D6 *in vitro* ved koncentrationer, der er opnået klinisk i plasma, kan stoffer, der metaboliseres af dette isoenzym, f.eks.: beta-blokkere (propranolol, carvedilol, timolol), antidepressiva (fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, clomipramin), antipsykotika (haloperidol), smertestillende midler (codein, dextrinorphan, tramadol) være genstand for metaboliske interaktioner med stiripentol. En dosisjustering kan være nødvendig for stoffer, der metaboliseres af CYP2D6, og som dosistitreres individuelt.

Risiko for at stiripentol interagerer med andre lægemidler

På grund af manglende tilgængelige kliniske data skal der udvises forsigtighed i forbindelse med nedenstående klinisk relevante interaktioner med stiripentol:

Uønskede kombinationer (skal undgås, medmindre det er strengt nødvendigt)

- Sekalealkaloïder (ergotamin, dihydroergotamin)

Ergotisme med mulighed for nekrose i ekstremiteterne (hæmning af leverens eliminering af meldrøje fra rug).

- Cisapride, halofantrine, pimozid, quinidin, bepridil

Øget risiko for hjerterytmier og især Torsades de Pointes/wave burst-arytmier.

- Immunsupprimerende midler (tacrolimus, cyclosporin, sirolimus)

Forhøjede blodniveauer af immunsupprimerende midler (nedsat levermetabolisme).

- statiner (atorvastatin, simvastatin osv.)

Øget risiko for dosisafhængige bivirkninger, såsom rhabdomyolyse (nedsat levermetabolisme af kolesterolsænkende lægemiddel).

Kombinationer, hvor forsigtighed er påkrævet

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Øgede plasmaniveauer af benzodiazepin kan opstå på grund af nedsat levermetabolisme, hvilket fører til kraftig sedation.

- *Chlorpromazin*

Stiripentol forstærker chlorpromazins sederende effekt.

- *Virkninger på andre antiepileptiske lægemidler (AED'er)*

Hæmning af CYP450-isoenzym CYP2C19 og CYP3A4 kan fremprovokere farmakokinetiske interaktioner (hæmning af deres levermetabolisme) sammen med phenobarbital, primidon, phenytoin, carbamazepin, clobazam (se pkt. 4.2), valproat (se pkt. 4.2), diazepam (forstærket myorelaxation), ethosuximid og tiagabin. Følgerne er øgede plasmaniveauer af disse antikonvulsiva med potentiel risiko for overdosis. Det anbefales at foretage en klinisk overvågning af plasmaniveauerne af andre antikonvulsiva og eventuelt at justere dosis, når disse kombineres med stiripentol.

- *Toppiramat*

I et fransk ”*compassionate use program*” for stiripentol blev topiramat tilføjet stiripentol, clobazam og valproat i 41% af 230 tilfælde. På baggrund af de kliniske observationer i denne gruppe patienter er der intet, der tyder på, at en ændring i dosis af topiramat eller i doseringsskemaerne er nødvendig i forbindelse med samtidig administration af stiripentol.

For så vidt angår topiramat mener man ikke, at det er sandsynligt, at potentiel kompetition af hæmningen af CYP2C19 vil opstå, da det sandsynligvis kræver plasmakoncentrationer, som er 5 -15 gange højere end de plasmakoncentrationer, der opnås ved den almindelige anbefalede dosis af topiramat og doseringsskemaerne for topiramat.

Levetiracetam

Levetiracetam gennemgår ikke levermetabolisme i større udstrækning. Ingen farmakokinetisk metabolisk lægemiddelinteraktion forventes derfor mellem stiripentol og levetiracetam.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Generelle risici forbundet med epilepsi og antiepileptiske præparater

Det er blevet påvist, at hos børn af kvinder som lider af epilepsi, er prævalensen af misdannelser to til tre gange højere end de cirka 3% for den almindelige befolkning. Selv om andre faktorer, f.eks. epilepsi, kan bidrage, tyder de foreliggende beviser på, at denne stigning i vid udstrækning skyldes behandlingen. I den behandlede befolkningsdel er der observeret en stigning i misdannelser ved polyterapi.

En effektiv antiepileptisk behandling bør dog ikke afbrydes under graviditet, da en forværring af sygdommen kan være skadelig for både moderen og fosteret.

Risici forbundet med stiripentol

Der foreligger ingen data om eksponerede graviditeter. Dyreforsøg viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger for graviditet, fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling i ikke-maternotoksiske doser (se pkt. 5.3). På grund af indikationen kan det ikke forventes, at stiripentol vil blive anvendt under graviditet eller til fertile kvinder. Den kliniske beslutning om anvendelse af stiripentol under graviditet skal træffes på individuel patientbasis under hensyntagen til de potentielle kliniske fordele og risici. Der bør udvises forsigtighed ved ordinerer til gravide kvinder, og det tilrådes at anvende effektive antikonceptionsmetoder.

Amning

Da der ikke foreligger humane studier vedrørende udskillelse i humanmælk, og da stiripentol passerer frit fra plasma og ind i mælken hos geder, frarådes amning under behandling. Hvis behandlingen med stiripentol fortsættes under amning, bør det ammede spædbarn observeres nøje for eventuelle bivirkninger.

Fertilitet

Dyreforsøg viser ingen indvirkning på fertilitet (se pkt. 5.3). Der foreligger ingen kliniske data, den mulige risiko for mennesker er ukendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Stiripentol har stor indflydelse på evnen til at køre og bruge maskiner, fordi det kan forårsage svimmelhed og ataxi. Patienter bør rådes til ikke at køre eller betjene maskiner, før de har fået tilstrækkelig erfaring til at vurdere om det påvirker deres evner negativt (se afsnit 4.8).

4.8 Uønskede bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

De mest almindelige bivirkninger med stiripentol er anoreksi, vægttab, søvnbesvær, døsigthed, ataksi, hypotoni og dystoni.

Liste over bivirkninger anført i tabellen

De bivirkninger der oftest forekommer, er som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorgan-klasse (MedDRA-terminologi)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Hyppighed ikke kendt
blod- og lymfesystemforstyrrelser		Neutropeni		Trombocytopeni *	
Immunsystem og ernæringsmæssige forstyrrelser	Anoreksi, appetittab, vægttab				

Psykiatriske lidelser	Søvnløshed	Aggressivitet, irritabilitet, adfærdsforstyrrelser, stædighed, hyperirritabilitet, søvnforstyrrelser			
Nervesystemforstyrrelser	Døsighed, ataxi, hypotoni, dystoni	Hyperkinesi			
Øjenlidelser			Diplopi		
Mave-tarm lidelser		Kvalme, opkastning			
Hud- og subkutane vævsforstyrrelser			Lysfølsomhed, udslæt, kutan hudallergi, urticaria		
Almene lidelser og udslæt på administrationsstedet			Træthed		
Undersøgelser		Forhøjet γ -GT		Abnorme leverfunktionsprøver	
Infektioner og parasitære sygdomme					Pneumoni, aspirationspneumoni

*Data vedrørende trombocytopeni stammer fra både kliniske forsøg og erfaring efter markedsføring.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Mange af ovenstående bivirkninger skyldes ofte en stigning i plasmaniveauerne af andre antikonvulsiva (se pkt. 4.4 og 4.5), og de kan forsvinde, når dosis af disse præparater reduceres.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger **via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

4.9 Overdosis

Data om klinisk overdosis er ikke tilgængelige. Behandling er understøttende (symptomatiske foranstaltninger på intensivafdelinger).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, øvrige antiepileptika, ATC-kode: N03AX17

Virkningsmekanisme

Hos laboratoriedyr antagoniserer stiripentol krampeanfald, der er induceret af elektrisk stød, pentetrazol og bicucullin. Hos gnave er der formodning om, at stiripentol øger niveauerne i hjernen af gamma amino butyric acid (GABA) – den største hæmmende neurotransmitter i pattedyrs hjerne. Dette kan ske ved hæmning af den synaptosomale optagelse af GABA og/eller hæmning af GABA-transaminasen. Stiripentol har desuden vist sig at forstærke GABAA receptor-medieret transmission i

den udviklede rotte-hippocampus og øge den gennemsnitlige åben-varighed (men ikke hyppigheden) af GABAA-receptorens chloridkanaler ved en barbiturat-lignende mekanisme. Som følge af farmakokinetiske interaktioner forstærker Stiripentol effekten af andre antikonvulsiva såsom carbamazepin, natriumvalproat, phenytoin, phenobarbital og mange benzodiazepiner. Den anden virkning af stiripentol er hovedsageligt baseret på metabolisk hæmning af adskillige isoenzymer, især CYP450 3A4 og 2C19, der er involveret i levermetabolismen af andre antiepileptiske lægemidler.

Klinisk effektivitet og sikkerhed

Den pivotale kliniske evaluering af stiripentol blev foretaget med børn på 3 år og derover, som havde SMEI.

I et fransk "*compassionate use program*" deltog børn fra 6 måneder, da diagnosen på Dravets syndrom kan stilles med sikkerhed i den alder hos nogle patienter. Den kliniske beslutning om anvendelse af Diacomit til børn med SMEI på under 3 år skal træffes på individuel patientbasis under hensyntagen til de potentielle kliniske fordele og risici (se pkt. 4.2).

41 børn med SMEI deltog i et randomiseret, placebokontrolleret add-on-forsøg. Efter en baselineperiode på 1 måned blev placebo (n=20) eller stiripentol (n=21) tilføjet til valproat og clobazam i en dobbeltblind periode på 2 måneder. Patienterne modtog derefter stiripentol i et åbent design. Respondenter blandt patienterne blev defineret som dem, der havde mere end 50% reduktion i hyppigheden af kloniske (eller tonisk-kloniske) krampeanfald i den anden måned af den dobbeltblinde periode sammenlignet med *baseline*. 15 (71%) patienter responderede på stiripentol (herunder 9, der var fri for kliniske eller tonisk-kloniske krampeanfald), mens der kun var 1 (5%), der reagerede på placebo (ingen var krampefri; stiripentol 95% CI 52,1- 90,7 vs. placebo 0 -14,6). De 95 % CI forskel var 42,2-85,7. Procentdelen af ændring fra *baseline* var højere for stiripentol (69%) end placebo (+7%), $p < 0,0001$. 21 patienter, der fik stiripentol, havde moderate bivirkninger (døsighed, appetitløshed) sammenlignet med 8, der fik placebo. I 12 ud af de 21 tilfælde (Chiron et al, Lancet, 2000) forsvandt bivirkningerne dog, da dosis af det ledsagende præparat blev reduceret.

Der er ingen kliniske studiedata, der understøtter den kliniske sikkerhed ved stiripentol administreret med daglige doser på over 50 mg/kg/dag. Der er ingen kliniske studiedata, der understøtter brugen af stiripentol som monoterapi ved Dravets syndrom.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Følgende farmakokinetiske egenskaber for stiripentol er blevet indberettet fra forsøg på raske, voksne frivillige samt på voksne patienter.

Absorption

Stiripentol absorberes hurtigt. Tiden indtil maksimal plasmakonzentration er cirka 1,5 timer. Den absolutte biotilgængelighed for stiripentol kendes ikke, da en intravenøs formulering ikke findes til klinisk afprøvning. Stiripentol absorberes godt af ved oral administration, da størstedelen af en oral dosis udskilles i urin.

Den relative biotilgængelighed mellem kapsler og pulverformulering til oral suspension i breve er blevet undersøgt hos raske, frivillige mænd efter administration af en enkelt oral dosis på 1.000 mg. De to formuleringer var bioækvivalente med hensyn til AUC, men ikke med hensyn til C_{max} . C_{max} i brevene var let forhøjet (23%) sammenlignet med kapslerne og opfyldte dermed ikke kriteriet for bioækvivalens. T_{max} var identisk med begge formuleringer. Klinisk overvågning anbefales, hvis der skiftes mellem stiripentol kapsler og pulverformulering til oral suspension i breve.

Fordeling

Stiripentol binder sig i omfattende grad til cirkulerende plasmaproteiner (cirka 99%).

Eliminering

Den systemiske eksponering for stiripentol stiger markant sammenlignet med dosisproportionaliteten. Plasmaclearancen falder markant ved høje doser; fra cirka 40 l/kg/dag ved dosis på 600 mg/dag til cirka 8 l/kg/dag ved dosis på 2.400 mg. Clearancen falder efter gentagen administration af stiripentol – sandsynligvis på grund af hæmning af cytokrom P450's isoenzymer, der er ansvarlige for dets metabolisme. Halveringstiden for eliminering var inden for området 4,5 timer til 13 timer og var forøget med stigende dosis.

Biotransformation

Stiripentol metaboliseres i omfattende grad. Der er konstateret 13 forskellige metabolitter i urin. De vigtigste metaboliske processer er demethylation og glucuronidation, selvom de involverede enzymer endnu ikke er nøjagtigt identificeret.

På grundlag af *in vitro* studier anses CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 for at være de mest betydningsfulde cytokromer P450 isoenzymer i leveren, som er involveret i fase 1 metabolisme.

Udskillelse

Størstedelen af stiripentol udskilles via nyrene.

Metabolitter af stiripentol i urinen udgjorde samlet størstedelen (73%) af en oral akut dosis, mens yderligere 13- 24% blev konstateret i fæces som uændret aktiv sustans.

Pædiatrisk farmakokinetisk populationsstudie

En farmakokinetisk populationsundersøgelse blev gennemført på 35 børn med Dravet syndrom, de blev behandlet med stiripentol og to stoffer, der så vidt vides, ikke påvirker stiripentol farmakokinetik, valproate og clobazam. Gennemsnitsalderen var 7,3 år (mellem: 1 og 17,6 år) og den gennemsnitlige daglige dosis stiripentol var 45,4 mg/kg/dag (mellem: 27,1 til 89,3 mg/kg/dag) indtaget i to eller tre opdelte doser.

De mest anvendelige data var med en 1-compartment model med 1. ordens absorbering og eliminationsproces. Populations estimeringen for absorberingsraten konstant K_a var på $2,08 \text{ time}^{-1}$ (standardafvigelse af tilfældig effekt = 122%). Clearance og fordelingsvolumen var relateret til kropsvægten med en allometrisk model med eksponenter på henholdsvis 0,433 og 1: efterhånden som kropsvægten blev øget fra 10 til 60 kg, tydelig oral clearance øget fra 2,60 til 5,65 L/time og tydelig fordelingsvolumen øget fra 32,0 til 191,8 L. Som resultat heraf øges eliminationshalveringstiden fra 8,5 timer (for 10 kg) til 23.5 timer (for 60 kg).

5.3 Præ-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitetsundersøgelser på dyr (rotte, abe, mus) har ikke vist noget vedvarende toksicitetsmønster bortset fra leverforstørrelse, der var forbundet med hepatocellulær hypertrofi, som opstod, da høje doser stiripentol blev indgivet til både gnavere og ikke-gnavere. Disse fund anses for at være en adaptiv reaktion på en høj metabolisk belastning af leveren.

Stiripentol var ikke teratogen, da det blev undersøgt hos rotter og kaniner. I en enkelt undersøgelse på mus (men ikke i adskillige andre lignende undersøgelser) blev en lav forekomst af ganespaltedannelse observeret ved en maternotoksisk dosis (800 mg/kg/dag). Disse studier på mus og kaniner blev gennemført, inden kravene til ”*Good Laboratory Practice*” blev introduceret. Resultaterne af studier i rotter af fertiliteten og den generelle reproduktionsevne og på den præ- og postnatale udvikling var ganske normale, bortset fra et mindre fald i overlevelsen af unger, der døde hos mødre, som udviste toksiske reaktioner på stiripentol ved en dosis på 800 mg/kg/dag (se pkt. 4.6).

Undersøgelser af genotoksiciteten har ikke påvist nogen mutagen eller clastogen aktivitet.

Undersøgelser af karcinogeniciteten gav negative resultater hos rotter. Hos mus var der kun en lille stigning i forekomsten af leveradenomer og -karcinomer hos dyr, der blev behandlet med 200 eller 600 mg/kg/dag i 78 uger, men ikke hos dem, der fik 60 mg/kg/dag. I betragtning af den manglende genotoksicitet ved stiripentol og museleverens velkendte specielle disponering for tumordannelse i

forbindelse med induktion af leverenzymers anses dette fund ikke for at være en indikation på risiko for tumorgenicitet for patienterne.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 liste over hjælpestoffer

Kapselindhold

Providon
Natriumstivelsesglycolat
Magnesiumstearat (E470b)

Kapselskal

Gelatine
Titandioxid (E171)
Erythrosin (E127)
Indigotin (E132)

Trykblæk

Shellak (E904)
Sort jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige forholdsregler ved opbevaring

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

6.5 Emballagetype og paknings indhold

Polypropylenbeholder med berøringssikret forsegling og polyethylenskruelåg.
Beholder med 100 kapsler i papkarton.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse

Ubrugte lægemidler eller affaldsmaterialer skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Biocodex, 22 rue des Aqueducs, F-94250 Gentilly, Frankrig.

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/367/013

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. januar 2007

Dato for seneste fornyelse: 20. september 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Der findes detaljerede oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs websted <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Diacomit 250 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder 250 mg stiripentol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsel, hård

Lyserød kapsel, størrelse 2, der er påtrykt "Diacomit 250 mg".

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Diacomit er indiceret til anvendelse sammen med clobazam og valproat som adjuverende behandling af refraktære, generaliserede tonisk-kloniske kramper hos patienter med Dravet syndrome (*Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy*; SMEI), hvis kramperne ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med clobazam og valproat.

4.2 Dosering og administration

Diacomit må kun administreres under opsyn af en pædiater/pædiatrisk neurolog med erfaring i diagnosticering og behandling af epilepsi hos spædbørn og børn.

Dosering

Dosis af stiripentol beregnes på basis af mg/kg legemsvægt.

Den daglige dosis kan administreres delt i 2 eller 3 doser.

Påbegyndelse af adjuverende behandling med stiripentol bør ske gradvist ved optitrering af dosis for at nå den anbefalede dosis på 50 mg/kg/dag, som indgives sammen med clobazam og valproat.

Titring af stiripentoldosis bør være gradvis, idet der startes med 20 mg/kg/dag i 1 uge efterfulgt af 30 mg/kg/dag i 1 uge. En yderligere dosisstigning er aldersbetinget:

- børn under 6 år bør have yderligere 20 mg/kg/dag i den tredje uge og således nå op på den anbefalede dosis på 50 mg/kg/dag i løbet af tre uger;
- børn fra 6 til under 12 år bør have yderligere 10 mg/kg/dag hver uge og således nå op på den anbefalede dosis på 50 mg/kg/dag i løbet af fire uger;
- børn og unge på 12 år og derover bør have yderligere 5 mg/kg/dag hver uge, indtil den optimale dosis ud fra en klinisk bedømmelse er nået.

Den anbefalede dosis på 50 mg/kg/dag er baseret på tilgængelige resultater fra kliniske studier og var den eneste Diacomitdosis, der blev evalueret i de pivotale forsøg (se punkt 5.1).

Stiripentol skal altid tages sammen med mad, da det hurtigt nedbrydes i et syreholdigt miljø (f.eks. eksponering for mavesyre i en tom mave).

Stiripentol bør ikke tages sammen med mælk eller mælkeprodukter (yoghurt, blød flødeost osv.), kulsyreholdige drikkevarer, frugtjuice eller mad eller drikke indeholdende koffein eller theophyllin.

Børn under 3 år

Den pivotale kliniske evaluering af stiripentol blev foretaget med børn på 3 år og derover, som havde SMEI. Den kliniske beslutning om anvendelse af stiripentol til børn med SMEI på under 3 år skal træffes på individuel patientbasis under hensyntagen til de potentielle kliniske fordele og risici. Hos denne gruppe af yngre patienter bør der kun iværksættes adjuverende behandling med stiripentol, når diagnosen på SMEI er blevet klinisk bekræftet (se pkt. 5.1). Data vedrørende anvendelse af stiripentol til børn under 12 måneder er begrænsede. Anvendelsen af stiripentol til disse børn skal ske under nøje opsyn af lægen.

Patienter i en alder af ≥ 18 år

Der er ikke blevet indsamlet et tilstrækkeligt antal data fra voksne for at bekræfte opretholdelsen af effekten i denne gruppe. Behandlingen bør fortsættes, så længe der observeres en virkning.

Dosisjusteringer af andre antiepileptika, der anvendes i kombination med stiripentol

På trods af manglen på omfattende farmakologiske data for potentielle lægemiddelinteraktioner er det muligt på baggrund af den kliniske erfaring give følgende vejledning vedrørende ændring af dosis og doseringsskemaer for andre antiepileptiske præparater, der indgives samtidig med stiripentol.

- Clobazam

I de pivotale studier var den daglige dosis clobazam, da behandlingen med stiripentol blev iværksat, 0,5 mg/kg/dag, hvilket normalt blev indgivet i inddelte doser to gange dagligt. I tilfælde af kliniske tegn på uønskede hændelser eller overdosering af clobazam (dvs. døsighed, hypotoni og irritabilitet hos små børn) blev denne daglige dosis reduceret med 25% hver uge. I forbindelse med ledsagende administration af stiripentol til børn med Dravets syndrom er der blevet indberettet cirka to- til tredobbelte stigninger i plasmaniveauerne af clobazam og femdobbelte stigninger i plasmaniveauerne af norclobazam.

- Valproat

Muligheden for metabolisk interaktion mellem stiripentol og valproat anses for at være moderat, og der bør derfor ikke være behov for ændring af doseringen af valproat, når stiripentol tilføjes, medmindre det sker af hensyn til den kliniske sikkerhed. I de tilfælde, hvor der optrådte bivirkninger, såsom appetitløshed og vægttab, blev den daglige dosis valproat reduceret med cirka 30% hver uge i de pivotale studier.

Unormale laboratoriefund

I tilfælde af unormale resultater af blodtællinger eller leverfunktionstest skal den kliniske beslutning om fortsat anvendelse eller justering af dosis af stiripentol sammen med justering af dosis af clobazam og valproat træffes på individuel patientbasis under hensyntagen til de potentielle kliniske fordele og risici (se pkt. 4.4).

Virkninger af formuleringen

Formuleringen i brevene har en lidt højere $C_{\max}$ end kapslerne, og derfor har formuleringerne ikke den samme bioækvivalens. Hvis det er nødvendigt at skifte mellem de to formuleringer, anbefales det at gøre det under klinisk supervision i tilfælde af toleranceproblemer (se pkt. 5.2).

Nedsat nyre- og leverfunktion

Stiripentol anbefales ikke til anvendelse til patienter med nedsat lever- og/eller nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Administration

Oral anvendelse

Kapslen skal sluges hel sammen med et glas vand.

For at sikre at hele mængden af pulver indtages af patienten, bør kapslen ikke åbnes. Se pkt. 4.5 vedrørende stiripentols interaktion med mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Tidligere tilfælde af psykoser i form af episoder med delirium.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Carbamazepin, phenytoin og phenobarbital

Disse stoffer bør ikke anvendes sammen med stiripentol i behandlingen af Dravets syndrom. Reduktion af den daglige dosis clobazam og/eller valproat bør ske på baggrund af bivirkningers indtræden under behandlingen med stiripentol (se pkt. 4.2).

Børns vækstrate

I betragtning af hyppigheden af gastrointestinale bivirkninger ved behandlingen med stiripentol og valproat (anoreksi, appetitløshed, kvalme, opkastning), bør vækstraten hos børn i denne behandlingskombination overvåges nøje.

Blodtælling

Der kan opstå neutropeni i forbindelse med administration af stiripentol, clobazam og valproat. Der bør derfor foretages vurderinger af blodtællinger, inden behandlingen med stiripentol påbegyndes. Blodtællingerne bør kontrolleres hver 6. måned, medmindre andet er klinisk indiceret.

Leverfunktion

Den bør vurderes, inden behandlingen med stiripentol påbegyndes. Leverfunktionen bør kontrolleres hver 6. måned, medmindre andet er klinisk indiceret.

Lever- eller nyresvækkelse

Hvis specifikke kliniske data for patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion mangler, frarådes det at anvende stiripentol til patienter med svækket lever- og/eller nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Stoffer som interfererer med CYP enzymer

Stiripentol hæmmer enzymerne CYP2C19 og CYP3A4, CYP2D6 og kan medføre en markant stigning i plasmakoncentrationerne af stoffer, der metaboliseres af disse enzymer, og øge risikoen for uønskede hændelser (se pkt. 4.5). *In vitro* studier peger på en formodning om, at stiripentol fase 1 metabolisme katalyseres af CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og muligvis andre enzymer. Det tilrådes at udvise forsigtighed, når stiripentol kombineres med andre stoffer, som hæmmer eller inducerer en eller flere af disse enzymer.

Pædiatrisk population

De pivotale kliniske forsøg omfattede ikke børn under 3 år. Det anbefales derfor, at børn mellem 6 måneder og 3 år overvåges nøje under behandling med stiripentol.

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. kapsel, dvs. stort set "fri for natrium".

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Potentielle lægemiddelinteraktioner, der påvirker stiripentol

Andre antiepileptiske præparaters påvirkning af farmakokinetikken for stiripentol er ikke fastlagt nøje. Det er ukendt, hvordan makrolider og azolantimykotiske lægemidler, som er kendte hæmmere af CYP3A4 og substrater af samme enzym, indvirker på stiripentols metabolisme. Virkningen af stiripentol på deres metabolisme kendes ligeledes ikke.

In vitro studier peger på en formodning om, at stiripentol fase 1 metabolisme katalyseres af CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og muligvis andre enzymer. Det tilrådes at udvise forsigtighed, når stiripentol kombineres med andre stoffer, som hæmmer eller inducerer en eller flere af disse enzymer.

Virkningen af stiripentol på cytochrom P450-enzym

Mange af disse interaktioner er blevet delvist bekræftet ved forsøg *in vitro* og i kliniske forsøg. Stigningen i steady state-niveauerne ved den kombinerede anvendelse af stiripentol, valproat og clobazam er ens hos voksne og børn, om end variationen fra person til person er udtalt.

I terapeutiske koncentrationer hæmmer stiripentol markant mindst to CYP450-isoenzymer: for eksempel CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4. Farmakokinetiske interaktioner af metabolisk oprindelse med andre præparater må derfor forventes. Disse interaktioner kan medføre forhøjede systemiske niveauer af disse aktive stoffer, som kan føre til forstærkede farmakologiske effekter og til en stigning i bivirkninger.

På grund af den øgede risiko for bivirkninger (se yderligere i dette afsnit vedrørende antiepileptiske lægemidler) skal der udvises forsigtighed, hvis de kliniske omstændigheder kræver, at stiripentol kombineres med stoffer, der metaboliseres af CYP2C19 (fx citalopram, omeprazol) eller CYP3A4 (fx hiv-proteasehæmmere, antihistaminer såsom astemizol og chlorpheniramin, calciumkanalblokkere, statiner, orale antikonceptionsmidler, codein). Det anbefales at overvåge plasmakoncentrationer eller bivirkninger. En dosisjustering kan være påkrævet.

Ledsagende behandling med CYP3A4-substrater med et smalt terapeutisk indeks bør undgås på grund af den markant øgede risiko for alvorlige bivirkninger.

Data vedrørende muligheden for hæmning af CYP1A2 er begrænsede, og interaktioner med theophyllin og koffein kan derfor ikke udelukkes på grund af øgede plasmaniveauer af theophyllin og koffein, som kan opstå via hæmning af deres levermetabolisme, hvilket potentielt kan føre til toksicitet. Anvendelse i kombination med stiripentol anbefales ikke. Denne advarsel er ikke kun begrænset til lægemidler, men gælder også et betydeligt antal fødevarer (f.eks. cola, chokolade, kaffe, te og energidrikke) og næringsprodukter, som er rettet mod børn. Patienten bør ikke drikke coladrikke, der indeholder betydelige mængder koffein, og chokolade, som indeholder spormængder af theophyllin (se pkt. 4.2).

Da stiripentol hæmmede CYP2D6 *in vitro* i koncentrationer, der opnås klinisk i plasma, kan stoffer, som metaboliseres af dette isoenzym, gennemgå metaboliske interaktioner med stiripentol. Disse lægemidler omfatter betablokkere (propranolol, carvedilol, timolol), antidepressiva (fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, clomipramin), antipsykotika (haloperidol), analgetika (codein, dextromethorphan, tramadol). En dosisjustering kan være nødvendig for stoffer, der metaboliseres af CYP2D6, og som dosistitreres individuelt.

Risiko for at stiripentol interagerer med andre lægemidler

På grund af manglende tilgængelige kliniske data skal der udvises forsigtighed i forbindelse med nedenstående klinisk relevante interaktioner med stiripentol:

Uønskede kombinationer (skal undgås, medmindre det er strengt nødvendigt)

- Sekalealkaloïder (ergotamin, dihydroergotamin)

Ergotisme med mulighed for nekrose i ekstremiteterne (hæmning af leverens eliminering af meldrøje fra rug).

- Cisaprid, halofantrin, pimoïd, quinidin, bepridil

Øget risiko for hjerterytmier og især Torsades de Pointes/wave burst-arytmier.

- Immunsupprimerende midler (tacrolimus, cyclosporin, sirolimus)

Forhøjede blodniveauer af immunsupprimerende midler (nedsat levermetabolisme).

- Statiner (atorvastatin, simvastatin osv.)

Øget risiko for dosisafhængige bivirkninger, såsom rhabdomyolyse (nedsat levermetabolisme af kolesterolsænkende lægemiddel).

Kombinationer, hvor forsigtighed er påkrævet

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Øgede plasmaniveauer af benzodiazepin kan opstå på grund af nedsat levermetabolisme, hvilket fører til kraftig sedation.

- *Chlorpromazin*

Stiripentol forstærker chlorpromazins sederende effekt.

- *Virkninger på andre antiepileptiske lægemidler (AED'er)*

Hæmning af CYP450-isoenzym CYP2C19 og CYP3A4 kan fremprovokere farmakokinetiske interaktioner (hæmning af deres levermetabolisme) sammen med phenobarbital, primidon, phenytoin, carbamazepin, clobazam (se pkt. 4.2), valproat (se pkt. 4.2), diazepam (forstærket myorelaxation), ethosuximid og tiagabin. Følgerne er øgede plasmaniveauer af disse antikonvulsiva med potentiel risiko for overdosis. Det anbefales at foretage en klinisk overvågning af plasmaniveauerne af andre antikonvulsiva og eventuelt at justere dosis, når disse kombineres med stiripentol.

- *Topiramat*

I et fransk compassionate use-program for stiripentol blev topiramat tilføjet stiripentol, clobazam og valproat i 41% af 230 tilfælde. På baggrund af de kliniske observationer i denne gruppe patienter er der intet, der tyder på, at en ændring i dosis af topiramat eller i doseringsskemaerne er nødvendig i forbindelse med samtidig administration af stiripentol.

For så vidt angår topiramat mener man ikke, at det er sandsynligt, at potentiel kompetition af hæmningen af CYP2C19 vil opstå, da det sandsynligvis kræver plasmakoncentrationer, som er 5-15 gange højere end de plasmakoncentrationer, der opnås ved den almindelige anbefalede dosis af topiramat og doseringsskemaerne for topiramat.

- *Levetiracetam*

Levetiracetam gennemgår ikke levermetabolisme i større udstrækning. Ingen farmakokinetisk metabolisk lægemiddelinteraktion forventes derfor mellem stiripentol og levetiracetam.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Risici forbundet med epilepsi og antiepileptiske præparater generelt

Det er blevet påvist, at hos børn af kvinder med epilepsi er prævalensen af misdannelser to til tre gange højere end de cirka 3% for den almindelige population. Selvom andre faktorer, fx epilepsien, kan være bidragende, tyder den tilgængelige evidens på, at denne stigning i stor udstrækning skyldes behandlingen. I den behandlede population er en stigning i misdannelser observeret ved polyterapi. En effektiv antiepileptisk behandling bør dog ikke afbrydes under graviditet, da en forværring af sygdommen kan være skadelig for både kvinde og foster.

Risici forbundet med stiripentol

Der foreligger ingen data om eksponerede graviditeter. Dyreforsøg viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger for graviditet, fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling i ikke-maternotoksiske doser (se pkt. 5.3). På grund af indikationen kan det ikke forventes, at stiripentol vil blive anvendt under graviditet eller til fertile kvinder. Den kliniske beslutning om anvendelse af stiripentol under graviditet skal træffes på individuel patientbasis under hensyntagen til de potentielle kliniske fordele og risici. Der bør udvises forsigtighed ved ordinerings til gravide kvinder, og det tilrådes at anvende effektive antikonceptionsmetoder.

Amning

Da der ikke foreligger humane studier vedrørende udskillelse i humanmælk, og da stiripentol passerer frit fra plasma og ind i mælken hos geder, frarådes amning under behandling. Hvis behandlingen med stiripentol fortsættes under amning, bør det ammede spædbarn observeres nøje for eventuelle bivirkninger.

Fertilitet

Dyreforsøg viser ingen indvirkning på fertilitet (se pkt. 5.3). Der foreligger ingen kliniske data, den mulige risiko for mennesker er ukendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Stiripentol har stor indflydelse på evnen til at køre og bruge maskiner, fordi det kan forårsage svimmelhed og ataxi. Patienter bør rådes til ikke at køre eller betjene maskiner, før de har fået tilstrækkelig erfaring til at vurdere om det påvirker deres evner negativt (se afsnit 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

De mest almindelige bivirkninger med stiripentol er anoreksi, vægttab, søvnbesvær, døsighed, ataksi, hypotoni og dystoni.

Liste over bivirkninger anført i tabellen

De bivirkninger, der oftest opstår, er som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorgan-klasse (MedDRA-terminologi)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Hyppighed ikke kendt
Blod- og lymfesystem		Neutropeni.		Trombocytopeni*	
Immunsystemet	Anoreksi, appetitløshed, vægttab				

Systemorgan-klasse (MedDRA-terminologi)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Hyppighed ikke kendt
Psykiske forstyrrelser	Søvnbesvær	Aggressivitet, irritabilitet, adfærdsforstyrrelser, stædighed, hyperirritabilitet, søvnforstyrrelser			
Nervesystemet	Døsighed, ataksi, hypotoni, dystoni	Hyperkinesi			
Øjne			Diplopi		
Mave-tarm-kanalen		Kvalme, opkastninger			
Hud og subkutane væv			Fotosensibilitet, udslæt, hudallergi, urticaria		
Almene Symptomer og reaktioner på administrationsstedet			Træthed		
Undersøgelser		Forhøjet γ GT		Abnorme leverfunktionsprøver	
Infektioner og parasitære sygdomme					Pneumoni, aspirationspneumoni

*Data vedrørende trombocytopeni stammer fra både kliniske forsøg og erfaring efter markedsføring.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Mange af ovenstående bivirkninger skyldes ofte en stigning i plasmaniveauerne af andre antikonvulsiva (se pkt. 4.4 og 4.5), og de kan forsvinde, når dosis af disse præparater reduceres.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen data vedrørende klinisk overdosering. Behandling er supportiv (symptomatiske foranstaltninger på intensivafdeling).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, øvrige antiepileptika, ATC-kode N03AX17

Virkningsmekanisme

Hos dyremodeller antagoniserer stiripentol krampeanfald, der er induceret af elektrisk stød, pentetazol og bicucullin. Hos gnavermodeller er der formodning om, at stiripentol øger niveauerne i hjernen af gamma amino butyric acid (GABA) – den største hæmmende neurotransmitter i pattedyrs hjerne. Dette kan ske ved hæmning af den synaptosomale optagelse af GABA og/eller hæmning af GABA-transaminasen. Stiripentol har desuden vist sig at forstærke GABAA receptor-medieret transmission i den udviklede rotte-hippocampus og øge den gennemsnitlige åben-varighed (men ikke hyppigheden) af GABAA-receptorens chloridkanaler ved en barbiturat-lignende mekanisme. Som følge af farmakokinetiske interaktioner forstærker Stiripentol effekten af andre antikonvulsiva såsom carbamazepin, natriumvalproat, phenytoin, phenobarbital og mange benzodiazepiner. Den anden virkning af stiripentol er hovedsageligt baseret på metabolisk hæmning af adskillige isoenzymer, især CYP450 3A4 og 2C19, der er involveret i levermetabolismen af andre antiepileptiske lægemidler.

Klinisk virkning og sikkerhed

Den pivotale kliniske evaluering af stiripentol blev foretaget med børn på 3 år og derover, som havde SMEI.

I et fransk compassionate use-program deltog børn fra 6 måneder, da diagnosen på Dravets syndrom kan stilles med sikkerhed i den alder hos nogle patienter. Den kliniske beslutning om anvendelse af Diacomit til børn med SMEI på under 3 år skal træffes på individuel patientbasis under hensyntagen til de potentielle kliniske fordele og risici (se pkt. 4.2).

41 børn med SMEI deltog i et randomiseret, placebokontrolleret add-on-forsøg. Efter en baselineperiode på 1 måned blev placebo (n=20) eller stiripentol (n=21) tilføjet til valproat og clobazam i en dobbeltblind periode på 2 måneder. Patienterne fik derefter stiripentol i et åbent design. Respondenter blandt patienterne blev defineret som dem, der havde mere end 50% reduktion i hyppigheden af kloniske (eller tonisk-kloniske) krampeanfald i den anden måned af den dobbeltblinde periode sammenlignet med baseline. 15 (71%) patienter responderede på stiripentol (herunder 9, der var fri for kliniske eller tonisk-kloniske krampeanfald), mens der kun var 1 (5%), der reagerede på placebo (ingen var krampefri; stiripentol 95% CI 52,1-90,7 vs. placebo 0-14,6). Det 95% CI for forskellen var 42,2-85,7. Procentdelen af ændringen fra baseline var højere for stiripentol (-69%) end placebo (+7%), $p < 0,0001$. 21 patienter, der fik stiripentol, havde moderate bivirkninger (døsighed, appetitløshed) sammenlignet med 8, der fik placebo. I 12 ud af de 21 tilfælde (Chiron et al, Lancet, 2000) forsvandt bivirkningerne dog, da dosis af det ledsagende præparat blev reduceret.

Der er ingen kliniske studiedata, der understøtter den kliniske sikkerhed ved stiripentol administreret med daglige doser på over 50 mg/kg/dag.

Der er ingen kliniske studiedata, der understøtter brugen af stiripentol som monoterapi ved Dravets syndrom.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Nedenstående farmakokinetiske egenskaber for stiripentol er blevet indberettet fra forsøg på raske, voksne frivillige samt på voksne patienter.

Absorption

Stiripentol absorberes hurtigt. Tiden indtil maksimal plasmakonzentration er cirka 1,5 timer. Den absolutte biotilgængelighed for stiripentol kendes ikke, da en intravenøs formulering ikke findes til klinisk afprøvning. Stiripentol absorberes godt ved oral administration, da størstedelen af en oral dosis udskilles i urin.

Den relative biotilgængelighed mellem kapsler og pulverformulering til oral suspension i breve er blevet undersøgt hos raske, frivillige mænd efter administration af en enkelt oral dosis på 1.000 mg. De to formuleringer var bioækvivalente med hensyn til AUC, men ikke med hensyn til C_{max} . C_{max} i brevene var let forhøjet (23%) sammenlignet med kapslerne og opfyldte dermed ikke kriteriet for

bioækvivalens. $T_{\max}$ var sammenlignelig i de to formuleringer. Klinisk supervision anbefales, hvis det er nødvendigt at skifte mellem stiripentol kapsler og pulverformulering til oral suspension i breve.

Fordeling

Stiripentol binder sig i omfattende grad til cirkulerende plasmaproteiner (cirka 99%).

Elimination

Den systemiske eksponering for stiripentol stiger markant sammenlignet med dosisproportionaliteten. Plasmaclearancen falder markant ved høje doser; fra cirka 40 l/kg/dag ved dosis på 600 mg/dag til cirka 8 l/kg/dag ved dosis på 2.400 mg. Clearancen falder efter gentagen administration af stiripentol – sandsynligvis på grund af hæmning af cytokrom P450's isoenzymer, der er ansvarlige for dets metabolisme. Halveringstiden for eliminering var inden for området 4,5 timer til 13 timer og var forøget med stigende dosis.

Biotransformation

Stiripentol metaboliseres i omfattende grad. Der er konstateret 13 forskellige metabolitter i urin. De vigtigste metaboliske processer er demethylation og glucuronidation, selvom de involverede enzymer endnu ikke er nøjagtigt identificeret.

På grundlag af *in vitro* studier anses CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 for at være de mest betydningsfulde cytokromer P450 isoenzymer i leveren, som er involveret i fase 1 metabolisme.

Udskillelse

Størstedelen af stiripentol udskilles via nyrerne.

Metabolitter af stiripentol i urinen udgjorde samlet størstedelen (73%) af en oral akut dosis, mens yderligere 13-24% blev konstateret i fæces som uændret aktiv sustans.

Pædiatrisk farmakokinetisk populationsstudie

En farmakokinetisk populationsundersøgelse blev gennemført på 35 børn med Dravet syndrom, de blev behandlet med stiripentol og to stoffer, der så vidt vides, ikke påvirker stiripentol farmakokinetik, valproate og clobazam. Gennemsnitsalderen var 7,3 år (mellem: 1 til 17,6 år) og den gennemsnitlige daglige dosis stiripentol var 45,4 mg/kg/dag (mellem: 27,1 til 89,3 mg/kg/dag) indtaget i to eller tre doser.

De mest anvendelige data var med en 1-compartment model med 1. ordens absorbering og eliminationsproces. Populations estimeringen for absorberingsraten konstant K_a var på 2,08 time⁻¹ (standardafvigelse af tilfældig effekt = 122 %). Clearance og fordelingsvolumen var relateret til kropsvægten med en allometrisk model med eksponenter på henholdsvis 0,433 og 1: efterhånden som kropsvægten blev øget fra 10 til 60 kg, tydelig oral clearance øget fra 2,60 til 5,65 L/time og tydelig fordelingsvolumen øget fra 32,0 til 191,8 L. Som resultat heraf øges eliminationshalveringstiden fra 8,5 timer (for 10 kg) til 23,5 timer (for 60 kg).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitetsundersøgelser på dyr (rotte, abe, mus) har ikke vist noget vedvarende toksicitetsmønster bortset fra leverforstørrelse, der var forbundet med hepatocellulær hypertrofi, som opstod, da høje doser stiripentol blev indgivet til både gnavere og ikke-gnavere. Disse fund anses for at være en adaptiv reaktion på en høj metabolisk belastning af leveren.

Stiripentol var ikke teratogen, da det blev undersøgt hos rotter og kaniner. I en enkelt undersøgelse på mus (men ikke i adskillige andre lignende undersøgelser) blev en lav forekomst af ganespaltedannelse observeret ved en maternotoksisk dosis (800 mg/kg/dag). Disse studier på mus og kaniner blev gennemført, inden kravene til Good Laboratory Practice blev introduceret. Resultaterne af studier i rotter af fertiliteten og den generelle reproduktionsevne og på den præ- og postnatale udvikling var

ganske normale, bortset fra et mindre fald i overlevelsen af unger, der døde hos mødre, som udviste toksiske reaktioner på stiripentol ved en dosis på 800 mg/kg/dag (se pkt. 4.6).

Undersøgelser af genotoksiciteten har ikke påvist nogen mutagen eller clastogen aktivitet.

Undersøgelser af karcinogeniciteten gav negative resultater hos rotter. Hos mus var der kun en lille stigning i forekomsten af leveradenomer og -karcinomer hos dyr, der blev behandlet med 200 eller 600 mg/kg/dag i 78 uger, men ikke hos dem, der fik 60 mg/kg/dag. I betragtning af den manglende genotoksicitet ved stiripentol og museleverens velkendte specielle disponering for tumordannelse i forbindelse med induktion af leverenzymers anses dette fund ikke for at være en indikation på risiko for tumorgenicitet for patienterne.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Povidon

Natriumstivelseglycolat

Magnesiumstearat (E470b)

Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E171)

Erythrosin (E127)

Indigotin (E132)

Trykblæk

Shellac (E904)

Sort jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Polypropylenflaske med berøringssikret forsegling og polyethylenskruelåg indeholdende 30 og 90 kapsler.

En uigennemsigtig polyethylenflaske lukket med et børnesikkert polypropylenskruelåg indeholdende 60 kapsler.

Flaskerne pakkes i papkartoner.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Biocodex, 22 rue des Aqueducs, 94250 Gentilly, Frankrig.

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/367/001-003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. januar 2007

Dato for seneste fornyelse: 20. september 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Diacomit 500 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder 500 mg stiripentol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsel, hård

Hvid kapsel, størrelse 0, som er påtrykt "Diacomit 500 mg".

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Diacomit er indiceret til anvendelse sammen med clobazam og valproat som adjuverende behandling af refraktær generaliserede tonisk-kloniske kramper hos patienter med Dravet syndrome (*Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy*; SMEI), hvis kramperne ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med clobazam og valproat.

4.2 Dosering og administration

Diacomit må kun administreres under opsyn af en pædiater/pædiatrisk neurolog med erfaring i diagnosticering og behandling af epilepsi hos spædbørn og børn.

Dosering

Dosis af stiripentol beregnes på basis af mg/kg legemsvægt.

Den daglige dosis kan administreres i 2 delt 3 inddelte doser.

Påbegyndelse af adjuverende behandling med stiripentol bør ske gradvist ved optitrering af dosis for at nå den anbefalede dosis på 50 mg/kg/dag, som indgives sammen med clobazam og valproat.

Titring af stiripentoldosis bør være gradvis, idet der startes med 20 mg/kg/dag i 1 uge efterfulgt af 30 mg/kg/dag i 1 uge. En yderligere dosisstigning er aldersbetinget:

- børn under 6 år bør have yderligere 20 mg/kg/dag i den tredje uge og således nå op på den anbefalede dosis på 50 mg/kg/dag i løbet af tre uger;
- børn fra 6 til under 12 år bør have yderligere 10 mg/kg/dag hver uge og således nå op på den anbefalede dosis på 50 mg/kg/dag i løbet af fire uger;
- børn og unge på 12 år og derover bør have yderligere 5 mg/kg/dag hver uge, indtil den optimale dosis ud fra en klinisk bedømmelse er nået.

Den anbefalede dosis på 50 mg/kg/dag er baseret på tilgængelige resultater fra kliniske studier og var den eneste Diacomitdosis, der blev evalueret i de pivotale forsøg (se punkt 5.1).

Stiripentol skal altid tages sammen med mad, da det nedbrydes hurtigt i et syreholdigt miljø (f.eks. eksponering for mavesyre på tom mave).

Stiripentol må ikke tages sammen med mælk eller andre mejeriprodukter (yoghurt, smøreoste osv.), kulsyreholdige drikkevarer, frugtjuice eller mad eller drikkevarer, der indeholder koffein eller theophyllin.

Børn under 3 år

Den pivotale kliniske evaluering af stiripentol blev foretaget med børn på 3 år og derover, som havde SMEI. Den kliniske beslutning om anvendelse af stiripentol til børn med SMEI på under 3 år skal træffes på individuel patientbasis under hensyntagen til de potentielle kliniske fordele og risici. Hos denne gruppe af yngre patienter bør der kun iværksættes adjuverende behandling med stiripentol, når diagnosen på SMEI er blevet klinisk bekræftet (se pkt. 5.1). Data vedrørende anvendelse af stiripentol til børn under 12 måneder er begrænsede. Anvendelsen af stiripentol til disse børn skal ske under nøje opsyn af lægen.

Patienter i en alder af ≥ 18 år

Der er ikke blevet indsamlet et tilstrækkeligt antal data fra voksne for at bekræfte opretholdelsen af effekten i denne gruppe. Behandlingen bør fortsættes, så længe der observeres en virkning.

Dosisjusteringer af andre antiepileptika, der anvendes i kombination med stiripentol

På trods af manglen på omfattende farmakologiske data for potentielle lægemiddelinteraktioner er det muligt på baggrund af den kliniske erfaring give følgende vejledning vedrørende ændring af dosis og doseringsskemaer for andre antiepileptiske præparater, der indgives samtidig med stiripentol.

- Clobazam

I de pivotale studier var den daglige dosis clobazam, da behandlingen med stiripentol blev iværksat, 0,5 mg/kg/dag, hvilket normalt blev indgivet i inddelte doser to gange dagligt. I tilfælde af kliniske tegn på uønskede hændelser eller overdosering af clobazam (dvs. døsighed, hypotoni og irritabilitet hos små børn) blev denne daglige dosis reduceret med 25% hver uge. I forbindelse med ledsagende administration af stiripentol til børn med Dravets syndrom er der blevet indberettet cirka to- til tredobbelte stigninger i plasmaniveauerne af clobazam og femdobbelte stigninger i plasmaniveauerne af norclobazam.

- Valproat

Muligheden for metabolisk interaktion mellem stiripentol og valproat anses for at være moderat, og der bør derfor ikke være behov for ændring af doseringen af valproat, når stiripentol tilføjes, medmindre det sker af hensyn til den kliniske sikkerhed. I de tilfælde, hvor der optrådte bivirkninger, såsom appetitløshed og vægttab, blev den daglige dosis valproat reduceret med cirka 30% hver uge i de pivotale studier.

Unormale laboratoriefund

I tilfælde af unormale resultater af blodtællinger eller leverfunktionstest skal den kliniske beslutning om fortsat anvendelse eller justering af dosis af stiripentol sammen med justering af dosis af clobazam og valproat træffes på individuel patientbasis under hensyntagen til de potentielle kliniske fordele og risici (se pkt. 4.4).

Virksomheder af formuleringen

Formuleringen i brevene har en lidt højere $C_{\max}$ end kapslerne, og derfor har formuleringerne ikke den samme bioækvivalens. Hvis det er nødvendigt at skifte mellem de to formuleringer, anbefales det at gøre det under klinisk supervision i tilfælde af toleranceproblemer (se pkt. 5.2).

Nedsat nyre- og leverfunktion

Stiripentol anbefales ikke til anvendelse til patienter med nedsat lever- og/eller nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Administration

Oral anvendelse

Kapslen skal sluges hel sammen med et glas vand.

For at sikre at hele mængden af pulver indtages af patienten, bør kapslen ikke åbnes. Se pkt. 4.5 vedrørende stiripentols interaktion med mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Tidligere tilfælde af psykosier i form af episoder med delirium.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Carbamazepin, phenytoin og phenobarbital

Disse stoffer bør ikke anvendes sammen med stiripentol i behandlingen af Dravets syndrom. Den daglige dosis af clobazam og/eller valproat bør reduceres på baggrund af bivirkningers indtræden under behandlingen med stiripentol (se pkt. 4.2).

Børns vækstrate

I betragtning af hyppigheden af gastrointestinale bivirkninger ved behandlingen med stiripentol og valproat (anoreksi, appetitløshed, kvalme, opkastning), bør vækstraten hos børn i denne behandlingskombination overvåges nøje.

Blodtælling

Der kan opstå neutropeni i forbindelse med administration af stiripentol, clobazam og valproat. Der bør derfor foretages vurderinger af blodtællinger, inden behandlingen med stiripentol påbegyndes. Blodtællingerne bør kontrolleres hver 6. måned, medmindre andet er klinisk indiceret.

Leverfunktion

Leverfunktionen bør vurderes, inden behandlingen med stiripentol påbegyndes. Leverfunktionen bør kontrolleres hver 6. måned, medmindre andet er klinisk indiceret.

Lever- eller nyresvækkelse

Hvis specifikke kliniske data for patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion mangler, frarådes det at anvende stiripentol til patienter med svækket lever- og/eller nyrefunktion (se punkt 4.2).

Stoffer som interfererer med CYP enzymer

Stiripentol hæmmer enzymerne CYP2C19 og CYP3A4, CYP2D6 og kan medføre en markant stigning i plasmakoncentrationerne af præparater, der metaboliseres af disse enzymer, og øge risikoen for bivirkninger (se pkt. 4.5). *In vitro* studier peger på en formodning om, at stiripentol fase 1 metabolisme katalyseres af CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og muligvis andre enzymer. Det tilrådes at udvise forsigtighed, når stiripentol kombineres med andre lægemidler, som hæmmer eller inducerer en eller flere af disse enzymer.

Pædiatrisk population

De pivotale kliniske forsøg omfattede ikke børn under 3 år. Det anbefales derfor, at børn mellem 6 måneder og 3 år overvåges nøje under behandling med stiripentol.

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. kapsel, dvs. stort set "fri for natrium".

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Potentielle lægemiddelinteraktioner, der påvirker stiripentol

Andre antiepileptiske præparaters påvirkning af farmakokinetikken for stiripentol er ikke fastlagt nøje. Det er ukendt, hvordan makrolider og azolantimykotiske lægemidler, som er kendte hæmmere af CYP3A4 og substrater af samme enzym, indvirker på stiripentols metabolisme. Virkningen af stiripentol på deres metabolisme kendes ligeledes ikke.

In vitro studier peger på en formodning om, at stiripentol fase 1 metabolisme katalyseres af CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og muligvis andre enzymer. Det tilrådes at udvise forsigtighed, når stiripentol kombineres med andre stoffer, som hæmmer eller inducerer en eller flere af disse enzymer.

Virkningen af stiripentol på cytochrom P450-enzym

Mange af disse interaktioner er blevet delvist bekræftet ved forsøg *in vitro* og i kliniske forsøg. Stigningen i steady state-niveauerne ved den kombinerede anvendelse af stiripentol, valproat og clobazam er ens hos voksne og børn, om end variationen fra person til person er udtalt.

I terapeutiske koncentrationer hæmmer stiripentol markant mindst to CYP450-isoenzymer: for eksempel CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4. Farmakokinetiske interaktioner af metabolisk oprindelse med andre præparater må derfor forventes. Disse interaktioner kan medføre forhøjede systemiske niveauer af disse aktive stoffer, som kan føre til forstærkede farmakologiske effekter og til en stigning i bivirkninger.

På grund af den øgede risiko for bivirkninger (se yderligere i dette afsnit vedrørende antiepileptiske lægemidler) skal der udvises forsigtighed, hvis de kliniske omstændigheder kræver, at stiripentol kombineres med stoffer, der metaboliseres af CYP2C19 (fx citalopram, omeprazol) eller CYP3A4 (fx hiv-proteasehæmmere, antihistaminer såsom astemizol og chlorpheniramin, calciumkanalblokkere, statiner, orale antikonceptionsmidler, codein). Det anbefales at overvåge plasmakoncentrationer eller bivirkninger. En dosisjustering kan være påkrævet.

Ledsagende behandling med CYP3A4-substrater med et smalt terapeutisk indeks bør undgås på grund af den markant øgede risiko for alvorlige bivirkninger.

Data vedrørende muligheden for hæmning af CYP1A2 er begrænsede, og interaktioner med theophyllin og koffein kan derfor ikke udelukkes på grund af øgede plasmaniveauer af theophyllin og koffein, som kan opstå via hæmning af deres levermetabolisme, hvilket potentielt kan føre til toksicitet. Anvendelse i kombination med stiripentol anbefales ikke. Denne advarsel er ikke kun begrænset til lægemidler, men gælder også et betydeligt antal fødevarer (f.eks. cola, chokolade, kaffe, te og energidrikke) og næringsprodukter, som er rettet mod børn: Patienterne bør ikke drikke coladrikke, der indeholder betydelige mængder koffein, og chokolade, som indeholder spormængder af theophyllin (Se pkt. 4.2).

Da stiripentol hæmmede CYP2D6 *in vitro* i koncentrationer, der opnås klinisk i plasma, kan stoffer, som metaboliseres af dette isoenzym, gennemgå metaboliske interaktioner med stiripentol. Disse lægemidler omfatter betablokkere (propranolol, carvedilol, timolol), antidepressiva (fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, clomipramin), antipsykotika (haloperidol), analgetika (codein, dextromethorphan, tramadol). En dosisjustering kan være nødvendig for stoffer, der metaboliseres af CYP2D6, og som dosistitreres individuelt.

Risiko for at stiripentol interagerer med andre lægemidler

På grund af manglende tilgængelige kliniske data skal der udvises forsigtighed i forbindelse med nedenstående klinisk relevante interaktioner med stiripentol:

Uønskede kombinationer (skal undgås, medmindre det er strengt nødvendigt)

- Sekalealkaloïder(ergotamin, dihydroergotamin)

Ergotisme med mulighed for nekrose i ekstremiteterne (hæmning af leverens eliminering af meldrøje fra rug).

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, quinidin, bepridil

Øget risiko for hjertearytmier og især Torsades de Pointes/wave burst-arytmier.

- Immunsupprimerende midler (tacrolimus, cyclosporin, sirolimus)

Forhøjede blodniveauer af immunsupprimerende midler (nedsat levermetabolisme).

- Statiner (atorvastatin, simvastatin osv.)

Øget risiko for dosisafhængige bivirkninger, såsom rhabdomyolyse (nedsat levermetabolisme af kolesterolsænkende lægemiddel).

Kombinationer, hvor forsigtighed er påkrævet

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Øgede plasmaniveauer af benzodiazepin kan opstå på grund af nedsat levermetabolisme, hvilket fører til kraftig sedation.

- *Chlorpromazin*

Stiripentol forstærker chlorpromazins sederende effekt.

- *Virkninger på andre antiepileptiske lægemidler (AED'er)*

Hæmning af CYP450-isoenzym CYP2C19 og CYP3A4 kan fremprovokere farmakokinetiske interaktioner (hæmning af deres levermetabolisme) sammen med phenobarbital, primidon, phenytoin, carbamazepin, clobazam (se pkt. 4.2), valproat (se pkt. 4.2), diazepam (forstærket myorelaxation), ethosuximid og tiagabin. Følgerne er øgede plasmaniveauer af disse antikonvulsiva med potentiel risiko for overdosis. Det anbefales at foretage en klinisk overvågning af plasmaniveauerne af andre antikonvulsiva og eventuelt at justere dosis, når disse kombineres med stiripentol.

- *Topiramat*

I et fransk compassionate use-program for stiripentol, blev topiramat tilføjet stiripentol, clobazam og valproat i 41% af 230 tilfælde. På baggrund af de kliniske observationer i denne gruppe patienter er der intet, der tyder på, at en ændring i dosis af topiramat eller i doseringsskemaerne er nødvendig i forbindelse med samtidig administration af stiripentol.

For så vidt angår topiramat mener man ikke, at det er sandsynligt, at potentiel kompetition af hæmningen af CYP2C19 vil opstå, da det sandsynligvis kræver plasmakoncentrationer, som er 5-15 gange højere end de plasmakoncentrationer, der opnås ved den almindelige anbefalede dosis af topiramat og doseringsskemaerne for topiramat.

- *Levetiracetam*

Levetiracetam gennemgår ikke levermetabolisme i større udstrækning. Ingen farmakokinetisk metabolisk lægemiddelinteraktion forventes derfor mellem stiripentol og levetiracetam.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Risici forbundet med epilepsi og antiepileptiske præparater generelt

Det er blevet påvist, at hos børn af kvinder med epilepsi er prævalensen af misdannelser to til tre gange højere end de cirka 3% for den almindelige population. Selvom andre faktorer, fx epilepsien, kan være bidragende, tyder den tilgængelige evidens på, at denne stigning i stor udstrækning skyldes behandlingen. I den behandlede population er en stigning i misdannelser observeret ved polyterapi.

En effektiv antiepileptisk behandling bør dog ikke afbrydes under graviditet, da en forværring af sygdommen kan være skadelig for både kvinde og foster.

Risici forbundet med stiripentol

Der foreligger ingen data om eksponerede graviditeter. Dyreforsøg viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger for graviditet, fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling i ikke-maternotoksiske doser (se pkt. 5.3). På grund af indikationen kan det ikke forventes, at stiripentol vil blive anvendt under graviditet eller til fertile kvinder. Den kliniske beslutning om anvendelse af stiripentol under graviditet skal træffes på individuel patientbasis under hensyntagen til de potentielle kliniske fordele og risici. Der bør udvises forsigtighed ved ordinerings til gravide kvinder, og det tilrådes at anvende effektive antikonceptionsmetoder.

Amning

Da der ikke foreligger humane studier vedrørende udskillelse i humanmælk, og da stiripentol passerer frit fra plasma og ind i mælken hos geder, frarådes amning under behandling. Hvis behandlingen med stiripentol fortsættes under amning, bør det ammede spædbarn observeres nøje for eventuelle bivirkninger.

Fertilitet

Dyreforsøg viser ingen indvirkning på fertilitet (se pkt. 5.3). Der foreligger ingen kliniske data, den mulige risiko for mennesker er ukendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Stiripentol har stor indflydelse på evnen til at køre og bruge maskiner, fordi det kan forårsage svimmelhed og ataxi. Patienter bør rådes til ikke at køre eller betjene maskiner, før de har fået tilstrækkelig erfaring til at vurdere om det påvirker deres evner negativt (se afsnit 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

De mest almindelige bivirkninger med stiripentol er anoreksi, vægttab, søvnbesvær, døsighed, ataksi, hypotoni og dystoni.

Liste over bivirkninger anført i tabellen

De bivirkninger, der oftest opstår, er som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorgan-klasse (MedDRA-terminologi)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Hyppighed ikke kendt
Blod- og lymfesystem		Neutropeni		Trombocytopeni*	
Immunsystemet	Anoreksi, appetitløshed, vægttab				

Systemorgan-klasse (MedDRA-terminologi)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Hyppighed ikke kendt
Psykiske forstyrrelser	Søvnbesvær	Aggressivitet, irritabilitet, adfærdsforstyrrelser, stædighed, hyperirritabilitet, søvnforstyrrelser			
Nervesystemet	Døsighed, ataksi, hypotoni, dystoni	Hyperkineses			
Øjne			Diplopi		
Mave-tarm-kanalen		Kvalme, opkastninger			
Hud og subkutane væv			Fotosensibilitet, udslæt, hudallergi, urticaria		
Almene Symptomer og reaktioner på administrationsstedet			Træthed		
Undersøgelser		Forhøjet γ GT		Abnorme leverfunktionsprøver	
Infektioner og parasitære sygdomme					Pneumoni, aspirationspneumoni

*Data vedrørende trombocytopeni stammer fra både kliniske forsøg og erfaring efter markedsføring.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Mange af ovenstående bivirkninger skyldes ofte en stigning i plasmaniveauerne hos andre antikonvulsiva (se pkt.4.4 og 4.5), og de kan forsvinde, når dosis af disse præparater reduceres.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen data vedrørende klinisk overdosering. Behandling er supportiv (symptomatiske foranstaltninger på intensivafdeling).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, øvrige antiepileptika, ATC-kode N03AX17

Virkningsmekanisme

Hos dyremodeller antagoniserer stiripentol krampeanfald, der er induceret af elektrisk stød, pentetazol og bicucullin. Hos gnavermodeller er der formodning om, at stiripentol øger niveauerne i hjernen af gamma amino butyric acid (GABA) – den største hæmmende neurotransmitter i pattedyrs hjerne. Dette kan ske ved hæmning af den synaptosomale optagelse af GABA og/eller hæmning af GABA-transaminasen. Stiripentol har desuden vist sig at forstærke GABAA receptor-medieret transmission i den udviklede rotte-hippocampus og øge den gennemsnitlige åben-varighed (men ikke hyppigheden) af GABAA-receptorens chloridkanaler ved en barbiturat-lignende mekanisme. Som følge af farmakokinetiske interaktioner forstærker Stiripentol effekten af andre antikonvulsiva såsom carbamazepin, natriumvalproat, phenytoin, phenobarbital og mange benzodiazepiner. Den anden virkning af stiripentol er hovedsageligt baseret på metabolisk hæmning af adskillige isoenzymer, især CYP450 3A4 og 2C19, der er involveret i levermetabolismen af andre antiepileptiske lægemidler.

Klinisk virkning og sikkerhed

Den pivotale kliniske evaluering af stiripentol blev foretaget med børn på 3 år og derover, som havde SMEI.

I et fransk compassionate use-program deltog børn fra 6 måneder, da diagnosen på Dravets syndrom kan stilles med sikkerhed i den alder hos nogle patienter. Den kliniske beslutning om anvendelse af Diacomit til børn med SMEI på under 3 år skal træffes på individuel patientbasis under hensyntagen til de potentielle kliniske fordele og risici (se pkt. 4.2).

41 børn med SMEI deltog i et randomiseret, placebokontrolleret add-on-forsøg. Efter en baselineperiode på 1 måned blev placebo (n=20) eller stiripentol (n=21) tilføjet til valproat og clobazam i en dobbeltblind periode på 2 måneder. Patienterne fik derefter stiripentol i et åbent design. Respondenter blandt patienterne blev defineret som dem, der havde mere end 50% reduktion i hyppigheden af kloniske (eller tonisk-kloniske) krampeanfald i den anden måned af den dobbeltblinde periode sammenlignet med baseline. 15 (71%) patienter responderede på stiripentol (herunder 9, der var fri for kliniske eller tonisk-kloniske krampeanfald), mens der kun var 1 (5%), der reagerede på placebo (ingen var krampefri; stiripentol 95% CI 52,1-90,7 vs. placebo 0-14,6). Det 95% CI for forskellen var 42,2-85,7. Procentdelen af ændringen fra baseline var højere for stiripentol (-69%) end placebo (+7%), $p < 0,0001$. 21 patienter, der fik stiripentol, havde moderate bivirkninger (døsighed, appetitløshed) sammenlignet med 8, der fik placebo. I 12 ud af de 21 tilfælde (Chiron et al, Lancet, 2000) forsvandt bivirkningerne dog, da dosis af det ledsagende præparat blev reduceret.

Der er ingen kliniske studiedata, der understøtter den kliniske sikkerhed ved stiripentol administreret med daglige doser på over 50 mg/kg/dag.

Der er ingen kliniske studiedata, der understøtter brugen af stiripentol som monoterapi ved Dravets syndrom.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Nedenstående farmakokinetiske egenskaber for stiripentol er blevet indberettet fra forsøg på raske, voksne frivillige samt på voksne patienter.

Absorption

Stiripentol absorberes hurtigt. Tiden indtil maksimal plasmakonzentration er cirka 1,5 timer. Den absolutte biotilgængelighed for stiripentol kendes ikke, da en intravenøs formulering ikke findes til klinisk afprøvning. Stiripentol absorberes godt ved oral administration, da størstedelen af en oral dosis udskilles i urin.

Den relative biotilgængelighed mellem kapsler og pulverformulering til oral suspension i breve er blevet undersøgt hos raske, frivillige mænd efter administration af en enkelt oral dosis på 1.000 mg. De to formuleringer var bioækvivalente med hensyn til AUC, men ikke med hensyn til C_{max} . C_{max} i brevene var let forhøjet (23%) sammenlignet med kapslerne og opfyldte dermed ikke kriteriet for

bioækvivalens. $T_{\max}$ var sammenlignelig i de to formuleringer. Klinisk supervision anbefales, hvis det er nødvendigt at skifte mellem stiripentol kapsler og pulverformulering til oral suspension i breve.

Fordeling

Stiripentol binder sig i omfattende grad til cirkulerende plasmaproteiner (cirka 99%).

Elimination

Den systemiske eksponering for stiripentol stiger markant sammenlignet med dosisproportionaliteten. Plasmaclearancen falder markant ved høje doser; fra cirka 40 l/kg/dag ved dosis på 600 mg/dag til cirka 8 l/kg/dag ved dosis på 2.400 mg. Clearancen falder efter gentagen administration af stiripentol – sandsynligvis på grund af hæmning af cytokrom P450's isoenzymer, der er ansvarlige for dets metabolisme. Halveringstiden for eliminering var inden for området 4,5 timer til 13 timer og var forøget med stigende dosis.

Biotransformation

Stiripentol metaboliseres i omfattende grad. Der er konstateret 13 forskellige metabolitter i urin. De vigtigste metaboliske processer er demethylation og glucuronidation, selvom de involverede enzymer endnu ikke er nøjagtigt identificeret.

På grundlag af *in vitro* studier anses CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 for at være de mest betydningsfulde cytokromer P450 isoenzymer i leveren, som er involveret i fase 1 metabolisme.

Udskillelse

Størstedelen af stiripentol udskilles via nyrerne.

Metabolitter af stiripentol i urinen udgjorde samlet størstedelen (73%) af en oral akut dosis, mens yderligere 13-24% blev konstateret i fæces som uændret aktiv sustans.

Pædiatrisk farmakokinetisk populationsstudie

En farmakokinetisk populationsundersøgelse blev gennemført på 35 børn med Dravet syndrom, de blev behandlet med stiripentol og to stoffer, der så vidt vides, ikke påvirker stiripentol farmakokinetik, valproate og clobazam. Gennemsnitsalderen var 7,3 år (mellem: 1 til 17,6 år) og den gennemsnitlige daglige dosis stiripentol var 45,4 mg/kg/dag (mellem: 27,1 til 89,3 mg/kg/dag) indtaget i to eller tre dosis.

De mest anvendelige data var med en 1-compartment model med 1. ordens absorbering og eliminationsproces. Populations estimeringen for absorberingsraten konstant K_a var på 2,08 time⁻¹ (standardafvigelse af tilfældig effekt = 122 %). Clearance og fordelingsvolumen var relateret til kropsvægten med en allometrisk model med eksponenter på henholdsvis 0,433 og 1: efterhånden som kropsvægten blev øget fra 10 til 60 kg, tydelig oral clearance øget fra 2,60 til 5,65 L/time og tydelig fordelingsvolumen øget fra 32,0 til 191,8 L. Som resultat heraf øges eliminationshalveringstiden fra 8,5 timer (for 10 kg) til 23,5 timer (for 60 kg).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitetsundersøgelser på dyr (rotte, abe, mus) har ikke vist noget vedvarende toksicitetsmønster bortset fra leverforstørrelse, der var forbundet med hepatocellulær hypertrofi, som opstod, da høje doser stiripentol blev indgivet til både gnavere og ikke-gnavere. Disse fund anses for at være en adaptiv reaktion på en høj metabolisk belastning af leveren.

Stiripentol var ikke teratogen, da det blev undersøgt hos rotter og kaniner. I en enkelt undersøgelse på mus (men ikke i adskillige andre lignende undersøgelser) blev en lav forekomst af ganespaltedannelse observeret ved en maternotoksisk dosis (800 mg/kg/dag). Disse studier på mus og kaniner blev gennemført, inden kravene til Good Laboratory Practice blev introduceret. Resultaterne af studier i rotter af fertiliteten og den generelle reproduktionsevne og på den præ- og postnatale udvikling var

ganske normale, bortset fra et mindre fald i overlevelsen af unger, der døde hos mødre, som udviste toksiske reaktioner på stiripentol ved en dosis på 800 mg/kg/dag (se pkt. 4.6).

Undersøgelser af genotoksiciteten har ikke påvist nogen mutagen eller clastogen aktivitet.

Undersøgelser af karcinogeniciteten gav negative resultater hos rotter. Hos mus var der kun en lille stigning i forekomsten af leveradenomer og -karcinomer hos dyr, der blev behandlet med 200 eller 600 mg/kg/dag i 78 uger, men ikke hos dem, der fik 60 mg/kg/dag. I betragtning af den manglende genotoksicitet ved stiripentol og museleverens velkendte specielle disponering for tumordannelse i forbindelse med induktion af leverenzymers anses dette fund ikke for at være en indikation på risiko for tumorgenicitet for patienterne.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Povidon

Natriumstivelseglycolat

Magnesiumstearat (E470b)

Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E171)

Trykblæk

Shellac (E904)

Sort jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Polypropylenflaske med berøringssikret forsegling og polyethylenskruelåg indeholdende 30 og 90 kapsler.

En uigennemsigtig polyethylenflaske lukket med et børnesikkert polypropylenskruelåg indeholdende 60 kapsler.

Flaskerne pakkes i papkartoner.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Biocodex, 22 rue des Aqueducs, 94250 Gentilly, Frankrig.

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/367/004-006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. januar 2007

Dato for seneste fornyelse: 20. september 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Diacomit 250 mg pulver til mikstur, suspension, i breve.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert brev indeholder 250 mg stiripentol.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert brev indeholder 2,5 mg aspartam, 500 mg spraytørret, flydende glucose, og 2,4 mg sorbitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til oral suspension
Svagt lyserødt krystallinsk pulver

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Diacomit er indiceret til anvendelse sammen med clobazam og valproat som adjuverende behandling af refraktær generaliserede tonisk-kloniske kramper hos patienter med Dravet syndrome (Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy; SMEI), hvis kramperne ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med clobazam og valproat.

4.2 Dosering og administration

Diacomit må kun administreres under opsyn af en pædiater/pædiatrisk neurolog med erfaring i diagnosticering og behandling af epilepsi hos spædbørn og børn.

Dosering

Dosis af stiripentol beregnes på basis af mg/kg legemsvægt.

Den daglige dosis kan administreres i 2 eller 3 inddelte doser.

Påbegyndelse af adjuverende behandling med stiripentol bør ske gradvist ved optitrering af dosis for at nå den anbefalede dosis på 50 mg/kg/dag, som indgives sammen med clobazam og valproat.

Titration af stiripentoldosis bør være gradvis, idet der startes med 20 mg/kg/dag i 1 uge efterfulgt af 30 mg/kg/dag i 1 uge. En yderligere dosisstigning er aldersbetinget:

- børn under 6 år bør have yderligere 20 mg/kg/dag i den tredje uge og således nå op på den anbefalede dosis på 50 mg/kg/dag i løbet af tre uger;
- børn fra 6 til under 12 år bør have yderligere 10 mg/kg/dag hver uge og således nå op på den anbefalede dosis på 50 mg/kg/dag i løbet af fire uger;
- børn og unge på 12 år og derover bør have yderligere 5 mg/kg/dag hver uge, indtil den optimale dosis ud fra en klinisk bedømmelse er nået.

Den anbefalede dosis på 50 mg/kg/dag er baseret på tilgængelige resultater fra kliniske studier og var den eneste Diacomitdosis, der blev evalueret i de pivotale forsøg (se punkt 5.1).

Stiripentol skal altid tages sammen med mad, da det nedbrydes hurtigt i et syreholdigt miljø (f.eks. eksponering for mavesyre på tom mave).

Stiripentol må ikke tages sammen med mælk eller andre mejeriprodukter (yoghurt, smøreoste osv.), kulsyreholdige drikkevarer, frugtjuice eller mad eller drikkevarer, der indeholder koffein eller theophyllin.

Børn under 3 år

Den pivotale kliniske evaluering af stiripentol blev foretaget med børn på 3 år og derover, som havde SMEI. Den kliniske beslutning om anvendelse af stiripentol til børn med SMEI på under 3 år skal træffes på individuel patientbasis under hensyntagen til de potentielle kliniske fordele og risici. Hos denne gruppe af yngre patienter bør der kun iværksættes adjuverende behandling med stiripentol, når diagnosen på SMEI er blevet klinisk bekræftet (se pkt. 5.1). Data vedrørende anvendelse af stiripentol til børn under 12 måneder er begrænsede. Anvendelsen af stiripentol til disse børn skal ske under nøje opsyn af lægen.

Patienter i en alder af ≥ 18 år

Der er ikke blevet indsamlet et tilstrækkeligt antal data fra voksne for at bekræfte opretholdelsen af effekten i denne gruppe. Behandlingen bør fortsættes, så længe der observeres en virkning.

Dosisjusteringer af andre antiepileptika, der anvendes i kombination med stiripentol

På trods af manglen på omfattende farmakologiske data for potentielle lægemiddelinteraktioner er det muligt på baggrund af den kliniske erfaring give følgende vejledning vedrørende ændring af dosis og doseringsskemaer for andre antiepileptiske præparater, der indgives samtidig med stiripentol.

- Clobazam

I de pivotale studier var den daglige dosis clobazam, da behandlingen med stiripentol blev iværksat, 0,5 mg/kg/dag, hvilket normalt blev indgivet i inddelte doser to gange dagligt. I tilfælde af kliniske tegn på uønskede hændelser eller overdosering af clobazam (dvs. døsighed, hypotoni og irritabilitet hos små børn) blev denne daglige dosis reduceret med 25% hver uge. I forbindelse med ledsagende administration af stiripentol til børn med Dravets syndrom er der blevet indberettet cirka to- til tredobbelte stigninger i plasmaniveauerne af clobazam og femdobbelte stigninger i plasmaniveauerne af norclobazam.

- Valproat

Muligheden for metabolisk interaktion mellem stiripentol og valproat anses for at være moderat, og der bør derfor ikke være behov for ændring af doseringen af valproat, når stiripentol tilføjes, medmindre det sker af hensyn til den kliniske sikkerhed. I de tilfælde, hvor der optrådte bivirkninger, såsom appetitløshed og vægttab, blev den daglige dosis valproat reduceret med cirka 30% hver uge i de pivotale studier.

Unormale laboratoriefund

I tilfælde af unormale resultater af blodtællinger eller leverfunktionstest skal den kliniske beslutning om fortsat anvendelse eller justering af dosis af stiripentol sammen med justering af dosis af clobazam og valproat træffes på individuel patientbasis under hensyntagen til de potentielle kliniske fordele og risici (se pkt. 4.4).

Virkninger af formuleringen

Formuleringen i brevene har en lidt højere C_{max} end kapslerne, og derfor har formuleringerne ikke den samme bioækvivalens. Hvis det er nødvendigt at skifte mellem de to formuleringer, anbefales det at gøre det under klinisk supervision i tilfælde af toleranceproblemer (se pkt. 5.2).

Nedsat nyre- og leverfunktion

Stiripentol anbefales ikke til anvendelse til patienter med nedsat lever- og/eller nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Administration

Oral anvendelse

Pulveret skal blandes i et glas vand og indtages umiddelbart efter opblanding.
Se pkt. 4.5 vedrørende stiripentols interaktion med mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
Tidligere tilfælde af psykoser i form af episoder med delirium.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Carbamazepin, phenytoin og phenobarbital

Disse stoffer bør ikke anvendes sammen med stiripentol i behandlingen af Dravets syndrom.
Reduktion af den daglige dosis clobazam og/eller valproat bør ske på baggrund af bivirkningers indtræden under behandlingen med stiripentol (se pkt. 4.2).

Børns vækstrate

I betragtning af hyppigheden af gastrointestinale bivirkninger ved behandlingen med stiripentol og valproat (anoreksi, appetitløshed, kvalme, opkastning), bør vækstraten hos børn i denne behandlingskombination overvåges nøje.

Blodtælling

Der kan opstå neutropeni i forbindelse med administration af stiripentol, clobazam og valproat. Der bør derfor foretages vurderinger af blodtællinger, inden behandlingen med stiripentol påbegyndes.
Blodtællingerne bør kontrolleres hver 6. måned, medmindre andet er klinisk indiceret.

Leverfunktion

Den bør vurderes, inden behandlingen med stiripentol påbegyndes. Leverfunktionen bør kontrolleres hver 6. måned, medmindre andet er klinisk indiceret.

Lever- eller nyresvækkelse

Hvis specifikke kliniske data for patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion mangler, frarådes det at anvende stiripentol til patienter med svækket lever- og/eller nyrefunktion (se punkt 4.2).

Stoffer som interfererer med CYP enzymer

Stiripentol hæmmer enzymerne CYP2C19 og CYP3A4, CYP2D6 og kan medføre en markant stigning i plasmakoncentrationerne af præparater, der metaboliseres af disse enzymer, og øge risikoen for bivirkninger (se pkt. 4.5). *In vitro* studier peger på en formodning om, at stiripentol fase 1 metabolisme katalyseres af CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og muligvis andre enzymer. Det tilrådes at udvise forsigtighed, når stiripentol kombineres med andre lægemidler, som hæmmer eller inducerer en eller flere af disse enzymer.

Pædiatrisk population

De pivotale kliniske forsøg omfattede ikke børn under 3 år. Det anbefales derfor, at børn mellem 6 måneder og 3 år overvåges nøje under behandling med stiripentol.

Stiripentol pulver til oral suspension i breve indeholder aspartam, som er en kilde til phenylalanin.
Hverken ikke-kliniske eller kliniske data er tilgængelige til at vurdere aspartam-brug til børn under 12

uger. Det kan derfor være skadeligt for personer med fenylketonuri. Patienter med glucose-galactose-malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel, da formuleringen indeholder glucose. Da smagsbestanddelen indeholder en lille mængde sorbitol, bør patienter med hereditære problemer med fructoseintolerans ikke tage dette lægemiddel.

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. brev, dvs. stort set "fri for natrium".

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Potentielle lægemiddelinteraktioner, der påvirker stiripentol

Andre antiepileptiske præparaters påvirkning af farmakokinetikken for stiripentol er ikke fastlagt nøje. Det er ukendt, hvordan makrolider og azolantimykotiske lægemidler, som er kendte hæmmere af CYP3A4 og substrater af samme enzym, indvirker på stiripentols metabolisme. Virkningen af stiripentol på deres metabolisme kendes ligeledes ikke.

In vitro studier peger på en formodning om, at stiripentol fase 1 metabolisme katalyseres af CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og muligvis andre enzymer. Det tilrådes at udvise forsigtighed, når stiripentol kombineres med andre stoffer, som hæmmer eller inducerer en eller flere af disse enzymer.

Virkningen af stiripentol på cytochrom P450-enzym

Mange af disse interaktioner er blevet delvist bekræftet ved forsøg *in vitro* og i kliniske forsøg. Stigningen i steady state-niveauerne ved den kombinerede anvendelse af stiripentol, valproat og clobazam er ens hos voksne og børn, om end variationen fra person til person er udtalt.

I terapeutiske koncentrationer hæmmer stiripentol markant mindst to CYP450-isoenzymer: for eksempel CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4. Farmakokinetiske interaktioner af metabolisk oprindelse med andre præparater må derfor forventes. Disse interaktioner kan medføre forhøjede systemiske niveauer af disse aktive stoffer, som kan føre til forstærkede farmakologiske effekter og til en stigning i bivirkninger.

På grund af den øgede risiko for bivirkninger (se yderligere i dette afsnit vedrørende antiepileptiske lægemidler) skal der udvises forsigtighed, hvis de kliniske omstændigheder kræver, at stiripentol kombineres med præparater, der metaboliseres af CYP2C19 (fx citalopram, omeprazol) eller CYP3A4 (fx hiv-proteasehæmmere, antihistaminer såsom astemizol og chlorpheniramin, calciumkanalblokkere, statiner, orale antikonceptionsmidler, codein). Det anbefales at overvåge plasmakoncentrationer eller bivirkninger. En dosisjustering kan være påkrævet.

Ledsagende behandling med CYP3A4-substrater med et smalt terapeutisk indeks bør undgås på grund af den markant øgede risiko for alvorlige bivirkninger.

Data vedrørende muligheden for hæmning af CYP1A2 er begrænsede, og interaktioner med theophyllin og koffein kan derfor ikke udelukkes på grund af øgede plasmaniveauer af theophyllin og koffein, som kan opstå via hæmning af deres levermetabolisme, hvilket potentielt kan føre til toksicitet. Anvendelse i kombination med stiripentol anbefales ikke. Denne advarsel er ikke kun begrænset til lægemidler, men gælder også et betydeligt antal fødevarer (f.eks. cola, chokolade, kaffe, te og energidrikke) og næringsprodukter, som er rettet mod børn: Patienterne bør ikke drikke coladrikke, der indeholder betydelige mængder koffein, og chokolade, som indeholder spormængder af theophyllin (se pkt. 4.2).

Da stiripentol hæmmede CYP2D6 *in vitro* i koncentrationer, der opnås klinisk i plasma, kan stoffer, som metaboliseres af dette isoenzym, gennemgå metaboliske interaktioner med stiripentol. Disse lægemidler omfatter betablokkere (propranolol, carvedilol, timolol), antidepressiva (fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, clomipramin), antipsykotika (haloperidol), analgetika (codein, dextromethorphan, tramadol). En dosisjustering kan være nødvendig for stoffer, der metaboliseres af CYP2D6, og som dosistitreres individuelt.

Risiko for at stiripentol interagerer med andre lægemidler

På grund af manglende tilgængelige kliniske data skal der udvises forsigtighed i forbindelse med nedenstående klinisk relevante interaktioner med stiripentol:

Uønskede kombinationer (skal undgås, medmindre det er strengt nødvendigt)

- Sekalealkaloider (ergotamin, dihydroergotamin)

Ergotisme med mulighed for nekrose i ekstremiteterne (hæmning af leverens eliminering af melldrøje fra rug).

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, quinidin, bepridil

Øget risiko for hjertearytmier og især Torsades de Pointes/wave burst-arytmier.

- Immunsupprimerende midler (tacrolimus, cyclosporin, sirolimus)

Forhøjede blodniveauer af immunsupprimerende midler (nedsat levermetabolisme).

- Statiner (atorvastatin, simvastatin osv.)

Øget risiko for dosisafhængige bivirkninger, såsom rhabdomyolyse (nedsat levermetabolisme af kolesterolsænkende lægemiddel)

Kombinationer, hvor forsigtighed er påkrævet

- Midazolam, triazolam, alprazolam

Øgede plasmaniveauer af benzodiazepin kan opstå på grund af nedsat levermetabolisme, hvilket fører til kraftig sedation.

- Chlorpromazin

Stiripentol forstærker chlorpromazins sederende effekt.

- *Virksomheder på andre antiepileptiske lægemidler (AED'er)*

Hæmning af CYP450-isoenzym CYP2C19 og CYP3A4 kan fremprovokere farmakokinetiske interaktioner (hæmning af deres levermetabolisme) sammen med phenobarbital, primidon, phenytoin, carbamazepin, clobazam (se pkt. 4.2), valproat (se pkt. 4.2), diazepam (forstærket myorelaxation), ethosuximid og tiagabin. Følgerne er øgede plasmaniveauer af disse antikonvulsiva med potentiel risiko for overdosis. Det anbefales at foretage en klinisk overvågning af plasmaniveauerne af andre antikonvulsiva og eventuelt at justere dosis, når disse kombineres med stiripentol.

- Topiramat

I et fransk compassionate use-program for stiripentol blev topiramat tilføjet stiripentol, clobazam og valproat i 41% af 230 tilfælde. På baggrund af de kliniske observationer i denne gruppe patienter er der intet, der tyder på, at en ændring i dosis af topiramat eller i doseringsskemaerne er nødvendig i forbindelse med samtidig administration af stiripentol.

For så vidt angår topiramat mener man ikke, at det er sandsynligt, at potentiel kompetition af hæmningen af CYP2C19 vil opstå, da det sandsynligvis kræver plasmakoncentrationer, som er 5-15 gange højere end de plasmakoncentrationer, der opnås ved den almindelige anbefalede dosis af topiramat og doseringsskemaerne for topiramat.

- Levetiracetam

Levetiracetam gennemgår ikke levermetabolisme i større udstrækning. Ingen farmakokinetisk metabolisk lægemiddelinteraktion forventes derfor mellem stiripentol og levetiracetam.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Risici forbundet med epilepsi og antiepileptiske præparater generelt

Det er blevet påvist, at hos børn af kvinder med epilepsi er prævalensen af misdannelser to til tre gange højere end de cirka 3% for den almindelige population. Selvom andre faktorer, fx epilepsien,

kan være bidragende, tyder den tilgængelige evidens på, at denne stigning i stor udstrækning skyldes behandlingen. I den behandlede population er en stigning i misdannelser observeret ved polyterapi. En effektiv antiepileptisk behandling bør dog ikke afbrydes under graviditet, da en forværring af sygdommen kan være skadelig for både kvinde og foster.

Risici forbundet med stiripentol

Der foreligger ingen data om eksponerede graviditeter. Dyreforsøg viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger for graviditet, fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling i ikke-maternotoksiske doser (se pkt. 5.3). På grund af indikationen kan det ikke forventes, at stiripentol vil blive anvendt under graviditet eller til fertile kvinder. Den kliniske beslutning om anvendelse af stiripentol under graviditet skal træffes på individuel patientbasis under hensyntagen til de potentielle kliniske fordele og risici. Der bør udvises forsigtighed ved ordinerings til gravide kvinder, og det tilrådes at anvende effektive antikonceptionsmetoder.

Amning

Da der ikke foreligger humane studier vedrørende udskillelse i humanmælk, og da stiripentol passerer frit fra plasma og ind i mælken hos geder, frarådes amning under behandling. Hvis behandlingen med stiripentol fortsættes under amning, bør det ammede spædbarn observeres nøje for eventuelle bivirkninger.

Fertilitet

Dyreforsøg viser ingen indvirkning på fertilitet (se pkt. 5.3). Der foreligger ingen kliniske data, den mulige risiko for mennesker er ukendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Stiripentol har stor indflydelse på evnen til at køre og bruge maskiner, fordi det kan forårsage svimmelhed og ataxi. Patienter bør rådes til ikke at køre eller betjene maskiner, før de har fået tilstrækkelig erfaring til at vurdere om det påvirker deres evner negativt (se afsnit 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

De mest almindelige bivirkninger med stiripentol er anoreksi, vægttab, søvnbesvær, døsigthed, ataksi, hypotoni og dystoni.

Liste over bivirkninger anført i tabellen

De bivirkninger, der oftest opstår, er som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorgan-klasse (MedDRA-terminologi)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Hyppighed ikke kendt
Blod- og lymfesystem		Neutropeni		Trombocytopeni*	
Immunsystemet	Anoreksi, appetitløshed, vægttab				

Systemorgan-klasse (MedDRA-terminologi)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Hyppighed ikke kendt
Psykiske forstyrrelser	Søvnbesvær	Aggressivitet, irritabilitet, adfærdsforstyrrelser, stædighed, hyperirritabilitet, søvnforstyrrelser			
Nervesystemet	Døsighed, ataksi, hypotoni, dystoni	Hyperkineses			
Øjne			Diplopi		
Mave-tarm-kanalen		Kvalme, opkastninger			
Hud og subkutane væv			Fotosensibilitet, udslæt, hudallergi, urticaria		
Almene Symptomer og reaktioner på administrationsstedet			Træthed		
Undersøgelser		Forhøjet γ GT		Abnorme leverfunktionsprøver	
Infektioner og parasitære sygdomme					Pneumoni, aspirationspneumoni

*Data vedrørende trombocytopeni stammer fra både kliniske forsøg og erfaring efter markedsføring.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Mange af ovenstående bivirkninger skyldes ofte en stigning i plasmaniveauerne hos andre antikonvulsiva (se pkt. 4.4 og 4.5), og de kan forsvinde, når dosis af disse præparater reduceres.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen data vedrørende klinisk overdosering. Behandling er supportiv (symptomatiske foranstaltninger på intensivafdeling).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, øvrige antiepileptika, ATC-kode N03AX17

Virkningsmekanisme

Hos dyremodeller antagoniserer stiripentol krampeanfald, der er induceret af elektrisk stød, pentetrazol og bicucullin. Hos gnavermodeller er der formodning om, at stiripentol øger niveauerne i hjernen af gamma amino butyric acid (GABA) – den største hæmmende neurotransmitter i pattedyrs hjerne. Dette kan ske ved hæmning af den synaptosomale optagelse af GABA og/eller hæmning af GABA-transaminasen. Stiripentol har desuden vist sig at forstærke GABAA receptor-medieret transmission i den udviklede rotte-hippocampus og øge den gennemsnitlige åben-varighed (men ikke hyppigheden) af GABAA-receptorens chloridkanaler ved en barbiturat-lignende mekanisme. Som følge af farmakokinetiske interaktioner forstærker Stiripentol effekten af andre antikonvulsiva såsom carbamazepin, natriumvalproat, phenytoin, phenobarbital og mange benzodiazepiner. Den anden virkning af stiripentol er hovedsageligt baseret på metabolisk hæmning af adskillige isoenzymer, især CYP450 3A4 og 2C19, der er involveret i levermetabolismen af andre antiepileptiske lægemidler.

Klinisk virkning og sikkerhed

Den pivotale kliniske evaluering af stiripentol blev foretaget med børn på 3 år og derover, som havde SMEI.

I et fransk compassionate use-program deltog børn fra 6 måneder, da diagnosen på Dravets syndrom kan stilles med sikkerhed i den alder hos nogle patienter. Den kliniske beslutning om anvendelse af Diacomit til børn med SMEI på under 3 år skal træffes på individuel patientbasis under hensyntagen til de potentielle kliniske fordele og risici (se pkt. 4.2).

41 børn med SMEI deltog i et randomiseret, placebokontrolleret add-on-forsøg. Efter en baselineperiode på 1 måned blev placebo (n=20) eller stiripentol (n=21) tilføjet til valproat og clobazam i en dobbeltblind periode på 2 måneder. Patienterne fik derefter stiripentol i et åbent design. Respondenter blandt patienterne blev defineret som dem, der havde mere end 50% reduktion i hyppigheden af kloniske (eller tonisk-kloniske) krampeanfald i den anden måned af den dobbeltblinde periode sammenlignet med baseline. 15 (71%) patienter responderede på stiripentol (herunder 9, der var fri for kliniske eller tonisk-kloniske krampeanfald), mens der kun var 1 (5%), der reagerede på placebo (ingen var krampefri; stiripentol 95% CI 52,1-90,7 vs. placebo 0-14,6). Det 95% CI for forskellen var 42,2-85,7. Procentdelen af ændringen fra baseline var højere for stiripentol (-69%) end placebo (+7%), $p < 0,0001$. 21 patienter, der fik stiripentol, havde moderate bivirkninger (døsighed, appetitløshed) sammenlignet med 8, der fik placebo. I 12 ud af de 21 tilfælde (Chiron et al, Lancet, 2000) forsvandt bivirkningerne dog, da dosis af det ledsagende præparat blev reduceret.

Der findes ingen kliniske studiedata, der understøtter den kliniske sikkerhed ved stiripentol indgivet i doser over 50 mg/kg/dag.

Der findes ingen kliniske studiedata, der understøtter anvendelse af stiripentol som monoterapi til Dravets syndrom.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Nedenstående farmakokinetiske egenskaber for stiripentol er blevet indberettet fra forsøg på raske, voksne frivillige samt på voksne patienter.

Absorption

Stiripentol absorberes hurtigt. Tiden indtil maksimal plasmakoncentration er cirka 1,5 timer. Den absolutte biotilgængelighed for stiripentol kendes ikke, da en intravenøs formulering ikke findes til klinisk afprøvning. Stiripentol absorberes godt ved oral administration, da størstedelen af en oral dosis udskilles i urin.

Den relative biotilgængelighed mellem kapsler og pulverformulering til oral suspension i breve er blevet undersøgt hos raske, frivillige mænd efter administration af en enkelt oral dosis på 1.000 mg. De to formuleringer var bioækvivalente med hensyn til AUC, men ikke med hensyn til C_{max} . C_{max} i brevene var let forhøjet (23%) sammenlignet med kapslerne og opfyldte dermed ikke kriteriet for

bioækvivalens. $T_{\max}$ var sammenlignelig i de to formuleringer. Klinisk supervision anbefales, hvis det er nødvendigt at skifte mellem stiripentol kapsler og pulverformulering til oral suspension i breve.

Fordeling

Stiripentol binder sig i omfattende grad til cirkulerende plasmaproteiner (cirka 99%).

Elimination

Den systemiske eksponering for stiripentol stiger markant sammenlignet med dosisproportionaliteten. Plasmaclearancen falder markant ved høje doser; fra cirka 40 l/kg/dag ved dosis på 600 mg/dag til cirka 8 l/kg/dag ved dosis på 2.400 mg. Clearancen falder efter gentagen administration af stiripentol – sandsynligvis på grund af hæmning af cytokrom P450's isoenzymer, der er ansvarlige for dets metabolisme. Halveringstiden for eliminering var inden for området 4,5 timer til 13 timer og var forøget med stigende dosis.

Biotransformation

Stiripentol metaboliseres i omfattende grad. Der er konstateret 13 forskellige metabolitter i urin. De vigtigste metaboliske processer er demethylation og glucuronidation, selvom de involverede enzymer endnu ikke er nøjagtigt identificeret.

På grundlag af *in vitro* studier anses CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 for at være de mest betydningsfulde cytokromer P450 isoenzymer i leveren, som er involveret i fase 1 metabolisme.

Udskillelse

Størstedelen af stiripentol udskilles via nyrerne.

Metabolitter af stiripentol i urinen udgjorde samlet størstedelen (73%) af en oral akut dosis, mens yderligere 13-24% blev konstateret i fæces som uændret aktiv sustans.

Pædiatrisk farmakokinetisk populationsstudie

En farmakokinetisk populationsundersøgelse blev gennemført på 35 børn med Dravet syndrom, de blev behandlet med stiripentol og to stoffer, der så vidt vides, ikke påvirker stiripentol farmakokinetik, valproate og clobazam. Gennemsnitsalderen var 7,3 år (mellem: 1 til 17,6 år) og den gennemsnitlige daglige dosis stiripentol var 45,4 mg/kg/dag (mellem: 27,1 til 89,3 mg/kg/dag) indtaget i to eller tre dosis.

De mest anvendelige data var med en 1-compartment model med 1. ordens absorbering og eliminationsproces. Populations estimeringen for absorberingsraten konstant K_a var på 2,08 time⁻¹ (standardafvigelse af tilfældig effekt = 122 %). Clearance og fordelingsvolumen var relateret til kropsvægten med en allometrisk model med eksponenter på henholdsvis 0,433 og 1: efterhånden som kropsvægten blev øget fra 10 til 60 kg, tydelig oral clearance øget fra 2,60 til 5,65 L/time og tydelig fordelingsvolumen øget fra 32,0 til 191,8 L. Som resultat heraf øges eliminationshalveringstiden fra 8,5 timer (for 10 kg) til 23.5 timer (for 60 kg).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitetsundersøgelser på dyr (rotte, abe, mus) har ikke vist noget vedvarende toksicitetsmønster bortset fra leverforstørrelse, der var forbundet med hepatocellulær hypertrofi, som opstod, da høje doser stiripentol blev indgivet til både gnavere og ikke-gnavere. Disse fund anses for at være en adaptiv reaktion på en høj metabolisk belastning af leveren.

Stiripentol var ikke teratogen, da det blev undersøgt hos rotter og kaniner. I en enkelt undersøgelse på mus (men ikke i adskillige andre lignende undersøgelser) blev en lav forekomst af ganespaltedannelse observeret ved en maternotoksisk dosis (800 mg/kg/dag). Disse studier på mus og kaniner blev gennemført, inden kravene til Good Laboratory Practice blev introduceret. Resultaterne af studier i rotter af fertiliteten og den generelle reproduktionsevne og på den præ- og postnatale udvikling var

ganske normale, bortset fra et mindre fald i overlevelsen af unger, der døde hos mødre, som udviste toksiske reaktioner på stiripentol ved en dosis på 800 mg/kg/dag (se pkt. 4.6).

Undersøgelser af genotoksiciteten har ikke påvist nogen mutagen eller clastogen aktivitet.

Undersøgelser af karcinogeniciteten gav negative resultater hos rotter. Hos mus var der kun en lille stigning i forekomsten af leveradenomer og -karcinomer hos dyr, der blev behandlet med 200 eller 600 mg/kg/dag i 78 uger, men ikke hos dem, der fik 60 mg/kg/dag. I betragtning af den manglende genotoksicitet ved stiripentol og museleverens velkendte specielle disponering for tumordannelse i forbindelse med induktion af leverenzymers anses dette fund ikke for at være en indikation på risiko for tumorgenicitet for patienterne.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Povidon

Natriumstivelsesglycolat

Spraytørret, flydende glucose

Erythrosin (E127)

Titandioxid (E171)

Aspartam (E951)

Tutti frutti-smag (indeholder sorbitol)

Natriumcarboxymethylcellulose

Hydroxyethylcellulose

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Brevene er fremstillet med en film af papir/aluminium/polyethylen.

Kasser med 30, 60 og 90 breve.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Biocodex, 22 rue des Aqueducs, 94250 Gentilly, Frankrig.

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/367/007-009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. januar 2007

Dato for seneste fornyelse: 20. september 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Diacomit 500 mg pulver til mikstur, suspension, i breve.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert brev indeholder 500 mg stiripentol.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert brev indeholder 5 mg aspartam, 1.000 mg spraytørret, flydende glucose og 4,8 mg sorbitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til oral suspension

Svagt lyserødt krystallinsk pulver

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Diacomit er indiceret til anvendelse sammen med clobazam og valproat som adjuverende behandling af refraktær generaliserede tonisk-kloniske kramper hos patienter med Dravet syndrome (*Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy*; SMEI), hvis kramperne ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med clobazam og valproat.

4.2 Dosering og administration

Diacomit må kun administreres under opsyn af en pædiater/pædiatrisk neurolog med erfaring i diagnosticering og behandling af epilepsi hos spædbørn og børn.

Dosering

Dosis af stiripentol beregnes på basis af mg/kg legemsvægt.

Den daglige dosis kan administreres i 2 delt 3 inddelte doser.

Påbegyndelse af adjuverende behandling med stiripentol bør ske gradvist ved optitrering af dosis for at nå den anbefalede dosis på 50 mg/kg/dag, som indgives sammen med clobazam og valproat.

Titration af stiripentoldosis bør være gradvis, idet der startes med 20 mg/kg/dag i 1 uge efterfulgt af 30 mg/kg/dag i 1 uge. En yderligere dosisstigning er aldersbetinget:

- børn under 6 år bør have yderligere 20 mg/kg/dag i den tredje uge og således nå op på den anbefalede dosis på 50 mg/kg/dag i løbet af tre uger;
- børn fra 6 til under 12 år bør have yderligere 10 mg/kg/dag hver uge og således nå op på den anbefalede dosis på 50 mg/kg/dag i løbet af fire uger;
- børn og unge på 12 år og derover bør have yderligere 5 mg/kg/dag hver uge, indtil den optimale dosis ud fra en klinisk bedømmelse er nået.

Den anbefalede dosis på 50 mg/kg/dag er baseret på tilgængelige resultater fra kliniske studier og var den eneste Diacomitdosis, der blev evalueret i de pivotale forsøg (se punkt 5.1).

Stiripentol skal altid tages sammen med mad, da det nedbrydes hurtigt i et syreholdigt miljø (f.eks. eksponering for mavesyre på tom mave).

Stiripentol må ikke tages sammen med mælk eller andre mejeriprodukter (yoghurt, smøreoste osv.), kulsyreholdige drikkevarer, frugtjuice eller mad eller drikkevarer, der indeholder koffein eller theophyllin.

Børn under 3 år

Den pivotale kliniske evaluering af stiripentol blev foretaget med børn på 3 år og derover, som havde SMEI. Den kliniske beslutning om anvendelse af stiripentol til børn med SMEI på under 3 år skal træffes på individuel patientbasis under hensyntagen til de potentielle kliniske fordele og risici. Hos denne gruppe af yngre patienter bør der kun iværksættes adjuverende behandling med stiripentol, når diagnosen på SMEI er blevet klinisk bekræftet (se pkt. 5.1). Data vedrørende anvendelse af stiripentol til børn under 12 måneder er begrænsede. Anvendelsen af stiripentol til disse børn skal ske under nøje opsyn af lægen.

Patienter i en alder af ≥ 18 år

Der er ikke blevet indsamlet et tilstrækkeligt antal data fra voksne for at bekræfte opretholdelsen af effekten i denne gruppe. Behandlingen bør fortsættes, så længe der observeres en virkning.

Dosisjusteringer af andre antiepileptika, der anvendes i kombination med stiripentol

På trods af manglen på omfattende farmakologiske data for potentielle lægemiddelinteraktioner er det muligt på baggrund af den kliniske erfaring give følgende vejledning vedrørende ændring af dosis og doseringsskemaer for andre antiepileptiske præparater, der indgives samtidig med stiripentol.

- Clobazam

I de pivotale studier var den daglige dosis clobazam, da behandlingen med stiripentol blev iværksat, 0,5 mg/kg/dag, hvilket normalt blev indgivet i inddelte doser to gange dagligt. I tilfælde af kliniske tegn på uønskede hændelser eller overdosering af clobazam (dvs. døsighed, hypotoni og irritabilitet hos små børn) blev denne daglige dosis reduceret med 25% hver uge. I forbindelse med ledsagende administration af stiripentol til børn med Dravets syndrom er der blevet indberettet cirka to- til tredobbelte stigninger i plasmaniveauerne af clobazam og femdobbelte stigninger i plasmaniveauerne af norclobazam.

- Valproat

Muligheden for metabolisk interaktion mellem stiripentol og valproat anses for at være moderat, og der bør derfor ikke være behov for ændring af doseringen af valproat, når stiripentol tilføjes, medmindre det sker af hensyn til den kliniske sikkerhed. I de tilfælde, hvor der optrådte bivirkninger, såsom appetitløshed og vægttab, blev den daglige dosis valproat reduceret med cirka 30% hver uge i de pivotale studier.

Unormale laboratoriefund

I tilfælde af unormale resultater af blodtællinger eller leverfunktionstest skal den kliniske beslutning om fortsat anvendelse eller justering af dosis af stiripentol sammen med justering af dosis af clobazam og valproat træffes på individuel patientbasis under hensyntagen til de potentielle kliniske fordele og risici (se pkt. 4.4).

Virkninger af formuleringen

Formuleringen i brevene har en lidt højere $C_{\max}$ end kapslerne, og derfor har formuleringerne ikke den samme bioækvivalens. Hvis det er nødvendigt at skifte mellem de to formuleringer, anbefales det at gøre det under klinisk supervision i tilfælde af toleranceproblemer (se pkt. 5.2).

Nedsat nyre- og leverfunktion

Stiripentol anbefales ikke til anvendelse til patienter med nedsat lever- og/eller nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Administration

Oral anvendelse

Pulveret skal blandes i et glas vand og indtages umiddelbart efter opblanding.
Se pkt. 4.5 vedrørende stiripentols interaktion med mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
Tidligere tilfælde af psykoser i form af episoder med delirium.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Carbamazepin, phenytoin og phenobarbital

Disse stoffer bør ikke anvendes sammen med stiripentol i behandlingen af Dravets syndrom.
Reduktion af den daglige dosis clobazam og/eller valproat bør ske på baggrund af bivirkningers indtræden under behandlingen med stiripentol (se pkt. 4.2).

Børns vækstrate

I betragtning af hyppigheden af gastrointestinale bivirkninger ved behandlingen med stiripentol og valproat (anoreksi, appetitløshed, kvalme, opkastning), bør vækstraten hos børn i denne behandlingskombination overvåges nøje.

Blodtælling

Der kan opstå neutropeni i forbindelse med administration af stiripentol, clobazam og valproat. Der bør derfor foretages vurderinger af blodtællinger, inden behandlingen med stiripentol påbegyndes.
Blodtællingerne bør kontrolleres hver 6. måned, medmindre andet er klinisk indiceret.

Leverfunktion

Den bør vurderes, inden behandlingen med stiripentol påbegyndes. Leverfunktionen bør kontrolleres hver 6. måned, medmindre andet er klinisk indiceret.

Lever- eller nyresvækkelse

Hvis specifikke kliniske data for patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion mangler, frarådes det at anvende stiripentol til patienter med svækket lever- og/eller nyrefunktion.

Stoffer som interfererer med CYP enzymer

Stiripentol hæmmer enzymerne CYP2C19 og CYP3A4, CYP2D6 og kan medføre en markant stigning i plasmakoncentrationerne af stoffer, der metaboliseres af disse enzymer, og øge risikoen for bivirkninger (se pkt. 4.5). *In vitro* studier peger på en formodning om, at stiripentol fase 1 metabolisme katalyseres af CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og muligvis andre enzymer. Det tilrådes at udvise forsigtighed, når stiripentol kombineres med andre stoffer, som hæmmer eller inducerer en eller flere af disse enzymer.

Pædiatrisk population

De pivotale kliniske forsøg omfattede ikke børn under 3 år. Det anbefales derfor, at børn mellem 6 måneder og 3 år overvåges nøje under behandling med Diacomit.

Diacomit pulver til oral suspension i breve indeholder aspartam, som er en kilde til phenylalanin. Hverken ikke-kliniske eller kliniske data er tilgængelige til at vurdere aspartam-brug til børn under 12

uger. Det kan derfor være skadeligt for personer med fenylketonuri. Patienter med glucose-galactose-malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel, da formuleringen indeholder glucose. Da smagsbestanddelen indeholder en lille mængde sorbitol, bør patienter med hereditær fructoseintolerans ikke tage dette lægemiddel.

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. brev, dvs. stort set "fri for natrium".

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Potentielle lægemiddelinteraktioner, der påvirker stiripentol

Andre antiepileptiske præparaters påvirkning af farmakokinetikken for stiripentol er ikke fastlagt nøje. Det er ukendt, hvordan makrolider og azolantimykotiske lægemidler, som er kendte hæmmere af CYP3A4 og substrater af samme enzym, indvirker på stiripentols metabolisme. Virkningen af stiripentol på deres metabolisme kendes ligeledes ikke.

In vitro studier peger på en formodning om, at stiripentol fase 1 metabolisme katalyseres af CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og muligvis andre enzymer. Det tilrådes at udvise forsigtighed, når stiripentol kombineres med andre stoffer, som hæmmer eller inducerer en eller flere af disse enzymer.

Virkningen af stiripentol på cytochrom P450-enzym

Mange af disse interaktioner er blevet delvist bekræftet ved forsøg *in vitro* og i kliniske forsøg. Stigningen i steady state-niveauerne ved den kombinerede anvendelse af stiripentol, valproat og clobazam er ens hos voksne og børn, om end variationen fra person til person er udtalt.

I terapeutiske koncentrationer hæmmer stiripentol markant mindst to CYP450-isoenzymer: for eksempel CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4. Farmakokinetiske interaktioner af metabolisk oprindelse med andre præparater må derfor forventes. Disse interaktioner kan medføre forhøjede systemiske niveauer af disse aktive stoffer, som kan føre til forstærkede farmakologiske effekter og til en stigning i bivirkninger.

På grund af den øgede risiko for bivirkninger (se yderligere i dette afsnit vedrørende antiepileptiske lægemidler) skal der udvises forsigtighed, hvis de kliniske omstændigheder kræver, at stiripentol kombineres med stoffer, der metaboliseres af CYP2C19 (fx citalopram, omeprazol) eller CYP3A4 (fx hiv-proteasehæmmere, antihistaminer såsom astemizol og chlorpheniramin, calciumkanalblokkere, statiner, orale antikonceptionsmidler, codein). Det anbefales at overvåge plasmakoncentrationer eller bivirkninger. En dosisjustering kan være påkrævet.

Ledsagende behandling med CYP3A4-substrater med et smalt terapeutisk indeks bør undgås på grund af den markant øgede risiko for alvorlige bivirkninger.

Data vedrørende muligheden for hæmning af CYP1A2 er begrænsede, og interaktioner med theophyllin og koffein kan derfor ikke udelukkes på grund af øgede plasmaniveauer af theophyllin og koffein, som kan opstå via hæmning af deres levermetabolisme, hvilket potentielt kan føre til toksicitet. Anvendelse i kombination med stiripentol anbefales ikke. Denne advarsel er ikke kun begrænset til lægemidler, men gælder også et betydeligt antal fødevarer (f.eks. cola, chokolade, kaffe, te og energidrikke) og næringsprodukter, som er rettet mod børn. Patienterne bør ikke drikke coladrikke, der indeholder betydelige mængder koffein, og chokolade, som indeholder spormængder af theophyllin (se pkt. 4.2).

Da stiripentol hæmmede CYP2D6 *in vitro* i koncentrationer, der opnås klinisk i plasma, kan stoffer, som metaboliseres af dette isoenzym, gennemgå metaboliske interaktioner med stiripentol. Disse lægemidler omfatter betablokkere (propranolol, carvedilol, timolol), antidepressiva (fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, clomipramin), antipsykotika (haloperidol), analgetika (codein, dextromethorphan, tramadol). En dosisjustering kan være nødvendig for stoffer, der metaboliseres af CYP2D6, og som dosistitreres individuelt.

Risiko for at stiripentol interagerer med andre lægemidler

På grund af manglende tilgængelige kliniske data skal der udvises forsigtighed i forbindelse med nedenstående klinisk relevante interaktioner med stiripentol:

Uønskede kombinationer (skal undgås, medmindre det er strengt nødvendigt)

- Sekalealkaloider(ergotamin, dihydroergotamin)

Ergotisme med mulighed for nekrose i ekstremiteterne (hæmning af leverens eliminering af meldrøje fra rug).

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, quinidin, bepridil

Øget risiko for hjertearytmier og især Torsades de Pointes/wave burst-arytmier.

- Immunsupprimerende midler (tacrolimus, cyclosporin, sirolimus)

Forhøjede blodniveauer af immunsupprimerende midler (nedsat levermetabolisme).

- Statiner (atorvastatin, simvastatin osv.)

Øget risiko for dosisafhængige bivirkninger, såsom rhabdomyolyse (nedsat levermetabolisme af kolesterolsænkende lægemiddel)

Kombinationer, hvor forsigtighed er påkrævet

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Øgede plasmaniveauer af benzodiazepin kan opstå på grund af nedsat levermetabolisme, hvilket fører til kraftig sedation.

- *Chlorpromazin*

Stiripentol forstærker chlorpromazins sederende effekt.

- *Virkninger på andre antiepileptiske lægemidler (AED'er)*

Hæmning af CYP450-isoenzym CYP2C19 og CYP3A4 kan fremprovokere farmakokinetiske interaktioner (hæmning af deres levermetabolisme) sammen med phenobarbital, primidon, phenytoin, carbamazepin, clobazam (se pkt. 4.2), valproat (se pkt. 4.2), diazepam (forstærket myorelaxation), ethosuximid og tiagabin. Følgerne er øgede plasmaniveauer af disse antikonvulsiva med potentiel risiko for overdosis. Det anbefales at foretage en klinisk overvågning af plasmaniveauerne af andre antikonvulsiva og eventuelt at justere dosis, når disse kombineres med stiripentol.

- *Topiramat*

I et fransk compassionate use-program for stiripentol blev topiramat tilføjet stiripentol, clobazam og valproat i 41% af 230 tilfælde. På baggrund af de kliniske observationer i denne gruppe patienter er der intet, der tyder på, at en ændring i dosis af topiramat eller i doseringsskemaerne er nødvendig i forbindelse med samtidig administration af stiripentol.

For så vidt angår topiramat mener man ikke, at det er sandsynligt, at potentiel kompetition af hæmningen af CYP2C19 vil opstå, da det sandsynligvis kræver plasmakoncentrationer, som er 5-15 gange højere end de plasmakoncentrationer, der opnås ved den almindelige anbefalede dosis af topiramat og doseringsskemaerne for topiramat.

- *Levetiracetam*

Levetiracetam gennemgår ikke levermetabolisme i større udstrækning. Ingen farmakokinetisk metabolisk lægemiddelinteraktion forventes derfor mellem stiripentol og levetiracetam.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Risici forbundet med epilepsi og antiepileptiske præparater generelt

Det er blevet påvist, at hos børn af kvinder med epilepsi er prævalensen af misdannelser to til tre gange højere end de cirka 3% for den almindelige population. Selvom andre faktorer, fx epilepsien, kan være bidragende, tyder den tilgængelige evidens på, at denne stigning i stor udstrækning skyldes behandlingen. I den behandlede population er en stigning i misdannelser observeret ved polyterapi. En effektiv antiepileptisk behandling bør dog ikke afbrydes under graviditet, da en forværring af sygdommen kan være skadelig for både kvinde og foster.

Risici forbundet med stiripentol

Der foreligger ingen data om eksponerede graviditeter. Dyreforsøg viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger for graviditet, fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling i ikke-maternotoksiske doser (se pkt. 5.3). På grund af indikationen kan det ikke forventes, at stiripentol vil blive anvendt under graviditet eller til fertile kvinder. Den kliniske beslutning om anvendelse af stiripentol under graviditet skal træffes på individuel patientbasis under hensyntagen til de potentielle kliniske fordele og risici. Der bør udvises forsigtighed ved ordinering til gravide kvinder, og det tilrådes at anvende effektive antikonceptionsmetoder.

Amning

Da der ikke foreligger humane studier vedrørende udskillelse i humanmælk, og da stiripentol passerer frit fra plasma og ind i mælken hos geder, frarådes amning under behandling. Hvis behandlingen med stiripentol fortsættes under amning, bør det ammede spædbarn observeres nøje for eventuelle bivirkninger.

Fertilitet

Dyreforsøg viser ingen indvirkning på fertilitet (se pkt. 5.3). Der foreligger ingen kliniske data, den mulige risiko for mennesker er ukendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Stiripentol har stor indflydelse på evnen til at køre og bruge maskiner, fordi det kan forårsage svimmelhed og ataxi. Patienter bør rådes til ikke at køre eller betjene maskiner, før de har fået tilstrækkelig erfaring til at vurdere om det påvirker deres evner negativt (se afsnit 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

De mest almindelige bivirkninger med stiripentol er anoreksi, vægttab, søvnbesvær, døsighed, ataksi, hypotoni og dystoni.

Liste over bivirkninger anført i tabellen

De bivirkninger, der oftest opstår, er som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældn ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældn ($< 1/10.000$); hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorgan-klasse (MedDRA-terminologi)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Hyppighed ikke kendt
Blod- og lymfesystem		Neutropeni		Trombocytopeni*	
Immunsystemet	Anoreksi, appetitløshed, vægttab				
Psykiske forstyrrelser	Søvnbesvær	Aggressivitet, irritabilitet, adfærdsforstyrrelser, stædighed, hyperirritabilitet, søvnforstyrrelser			
Nervesystemet	Døsighed, ataksi, hypotoni, dystoni	Hyperkineses			
Øjne			Diplopi		
Mave-tarm-kanalen		Kvalme, opkastninger			
Hud og subkutane væv			Fotosensibilitet, udslæt, hudallergi, urticaria		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			Træthed		
Undersøgelser		Forhøjet γ GT		Abnorme leverfunktionsprøver	
Infektioner og parasitære sygdomme					Pneumoni, aspirationspneumoni

*Data vedrørende trombocytopeni stammer fra både kliniske forsøg og erfaring efter markedsføring.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Mange af ovenstående bivirkninger skyldes ofte en stigning i plasmaniveauerne hos andre antikonvulsiva (se pkt. 4.4 og 4.5), og de kan forsvinde, når dosis af disse præparater reduceres.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen data vedrørende klinisk overdosering. Behandling er supportiv (symptomatiske foranstaltninger på intensivafdeling).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, øvrige antiepileptika, ATC-kode N03AX17

Virkningsmekanisme

Hos dyremodeller antagoniserer stiripentol krampeanfald, der er induceret af elektrisk stød, pentetrazol og bicucullin. Hos gnavermodeller er der formodning om, at stiripentol øger niveauerne i hjernen af gamma amino butyric acid (GABA) – den største hæmmende neurotransmitter i pattedyrs hjerne. Dette kan ske ved hæmning af den synaptosomale optagelse af GABA og/eller hæmning af GABA-transaminasen. Stiripentol har desuden vist sig at forstærke GABAA receptor-medieret transmission i den udviklede rotte-hippocampus og øge den gennemsnitlige åben-varighed (men ikke hyppigheden) af GABAA-receptorens chloridkanaler ved en barbiturat-lignende mekanisme. Som følge af farmakokinetiske interaktioner forstærker Stiripentol effekten af andre antikonvulsiva såsom carbamazepin, natriumvalproat, phenytoin, phenobarbital og mange benzodiazepiner. Den anden virkning af stiripentol er hovedsageligt baseret på metabolisk hæmning af adskillige isoenzymer, især CYP450 3A4 og 2C19, der er involveret i levermetabolismen af andre antiepileptiske lægemidler.

Klinisk virkning og sikkerhed

Den pivotale kliniske evaluering af stiripentol blev foretaget med børn på 3 år og derover, som havde SMEI.

I et fransk compassionate use-program deltog børn fra 6 måneder, da diagnosen på Dravets syndrom kan stilles med sikkerhed i den alder hos nogle patienter. Den kliniske beslutning om anvendelse af Diacomit til børn med SMEI på under 3 år skal træffes på individuel patientbasis under hensyntagen til de potentielle kliniske fordele og risici (se pkt. 4.2).

41 børn med SMEI deltog i et randomiseret, placebokontrolleret add-on-forsøg. Efter en baselineperiode på 1 måned blev placebo (n=20) eller stiripentol (n=21) tilføjet til valproat og clobazam i en dobbeltblind periode på 2 måneder. Patienterne fik derefter stiripentol i et åbent design. Responderer blandt patienterne blev defineret som dem, der havde mere end 50% reduktion i hyppigheden af kloniske (eller tonisk-kloniske) krampeanfald i den anden måned af den dobbeltblinde periode sammenlignet med baseline. 15 (71%) patienter responderede på stiripentol (herunder 9, der var fri for kliniske eller tonisk-kloniske krampeanfald), mens der kun var 1 (5%), der reagerede på placebo (ingen var krampefri; stiripentol 95% CI 52,1-90,7 vs. placebo 0-14,6). Det 95% CI for forskellen var 42,2-85,7. Procentdelen af ændringen fra baseline var højere for stiripentol (-69%) end placebo (+7%), $p < 0,0001$. 21 patienter, der fik stiripentol, havde moderate bivirkninger (døsighed, appetitløshed) sammenlignet med 8, der fik placebo. I 12 ud af de 21 tilfælde (Chiron et al, Lancet, 2000) forsvandt bivirkningerne dog, da dosis af det ledsagende præparat blev reduceret.

Der findes ingen kliniske studiedata, der understøtter den kliniske sikkerhed ved stiripentol indgivet i doser over 50 mg/kg/dag.

Der findes ingen kliniske studiedata, der understøtter anvendelse af stiripentol som monoterapi til Dravets syndrom.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Nedenstående farmakokinetiske egenskaber for stiripentol er blevet indberettet fra forsøg på raske, voksne frivillige samt på voksne patienter.

Absorption

Stiripentol absorberes hurtigt. Tiden indtil maksimal plasmakoncentration er cirka 1,5 timer. Den absolutte biotilgængelighed for stiripentol kendes ikke, da en intravenøs formulering ikke findes til

klinisk afprøvning. Stiripentol absorberes godt ved oral administration, da størstedelen af en oral dosis udskilles i urin.

Den relative biotilgængelighed mellem kapsler og pulverformulering til oral suspension i breve er blevet undersøgt hos raske, frivillige mænd efter administration af en enkelt oral dosis på 1.000 mg. De to formuleringer var bioækvivalente med hensyn til AUC, men ikke med hensyn til C_{max} . C_{max} i brevene var let forhøjet (23%) sammenlignet med kapslerne og opfyldte dermed ikke kriteriet for bioækvivalens. T_{max} var sammenlignelig i de to formuleringer. Klinisk supervision anbefales, hvis det er nødvendigt at skifte mellem stiripentol kapsler og pulverformulering til oral suspension i breve.

Fordeling

Stiripentol binder sig i omfattende grad til cirkulerende plasmaproteiner (cirka 99%).

Elimination

Den systemiske eksponering for stiripentol stiger markant sammenlignet med dosisproportionaliteten. Plasmaclearancen falder markant ved høje doser; fra cirka 40 l/kg/dag ved dosis på 600 mg/dag til cirka 8 l/kg/dag ved dosis på 2.400 mg. Clearancen falder efter gentagen administration af stiripentol – sandsynligvis på grund af hæmning af cytokrom P450's isoenzymer, der er ansvarlige for dets metabolisme. Halveringstiden for eliminering var inden for området 4,5 timer til 13 timer og var forøget med stigende dosis.

Biotransformation

Stiripentol metaboliseres i omfattende grad. Der er konstateret 13 forskellige metabolitter i urin. De vigtigste metaboliske processer er demethylation og glucuronidation, selvom de involverede enzymer endnu ikke er nøjagtigt identificeret.

På grundlag af *in vitro* studier anses CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 for at være de mest betydningsfulde cytokromer P450 isoenzymer i leveren, som er involveret i fase 1 metabolisme.

Udskillelse

Størstedelen af stiripentol udskilles via nyrerne.

Metabolitter af stiripentol i urinen udgjorde samlet størstedelen (73%) af en oral akut dosis, mens yderligere 13-24% blev konstateret i fæces som uændret aktiv sustans.

Pædiatrisk farmakokinetisk populationsstudie

En farmakokinetisk populationsundersøgelse blev gennemført på 35 børn med Dravet syndrom, de blev behandlet med stiripentol og to stoffer, der så vidt vides, ikke påvirker stiripentol farmakokinetik, valproate og clobazam. Gennemsnitsalderen var 7,3 år (mellem: 1 til 17,6 år) og den gennemsnitlige daglige dosis stiripentol var 45,4 mg/kg/dag (mellem: 27,1 til 89,3 mg/kg/dag) indtaget i to eller tre doser.

De mest anvendelige data var med en 1-compartment model med 1. ordens absorbering og eliminationsproces. Populations estimeringen for absorberingsraten konstant K_a var på 2,08 time⁻¹ (standardafvigelse af tilfældig effekt = 122 %). Clearance og fordelingsvolumen var relateret til kropsvægten med en allometrisk model med eksponenter på henholdsvis 0,433 og 1: efterhånden som kropsvægten blev øget fra 10 til 60 kg, tydelig oral clearance øget fra 2,60 til 5,65 L/time og tydelig fordelingsvolumen øget fra 32,0 til 191,8 L. Som resultat heraf øges eliminationshalveringstiden fra 8,5 timer (for 10 kg) til 23,5 timer (for 60 kg).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitetsundersøgelser på dyr (rotte, abe, mus) har ikke vist noget vedvarende toksicitetsmønster bortset fra leverforstørrelse, der var forbundet med hepatocellulær hypertrofi, som opstod, da høje

doser stiripentol blev indgivet til både gnavere og ikke-gnavere. Disse fund anses for at være en adaptiv reaktion på en høj metabolisk belastning af leveren.

Stiripentol var ikke teratogen, da det blev undersøgt hos rotter og kaniner. I en enkelt undersøgelse på mus (men ikke i adskillige andre lignende undersøgelser) blev en lav forekomst af ganespaltedannelse observeret ved en maternotoksisk dosis (800 mg/kg/dag). Disse studier på mus og kaniner blev gennemført, inden kravene til Good Laboratory Practice blev introduceret. Resultaterne af studier i rotter af fertiliteten og den generelle reproduktionsevne og på den præ- og postnatale udvikling var ganske normale, bortset fra et mindre fald i overlevelsen af unger, der døde hos mødre, som udviste toksiske reaktioner på stiripentol ved en dosis på 800 mg/kg/dag (se pkt. 4.6).

Undersøgelser af genotoksiciteten har ikke påvist nogen mutagen eller clastogen aktivitet.

Undersøgelser af karcinogeniciteten gav negative resultater hos rotter. Hos mus var der kun en lille stigning i forekomsten af leveradenomer og -karcinomer hos dyr, der blev behandlet med 200 eller 600 mg/kg/dag i 78 uger, men ikke hos dem, der fik 60 mg/kg/dag. I betragtning af den manglende genotoksicitet ved stiripentol og museleverens velkendte specielle disponering for tumordannelse i forbindelse med induktion af leverenzymers anses dette fund ikke for at være en indikation på risiko for tumorgenicitet for patienterne.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Povidon

Natriumstivelsesglycolat

Spraytørret, flydende glucose

Erythrosin (E127)

Titandioxid (E171)

Aspartam (E951)

Tutti frutti-smag (indeholder sorbitol)

Natriumcarboxymethylcellulose

Hydroxyethylcellulose

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Brevene er fremstillet med en film af papir/aluminium/polyethylen.

Kasser med 30, 60 og 90 breve.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Biocodex, 22 rue des Aqueducs, 94250 Gentilly, Frankrig.

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/367/010-12

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. januar 2007

Dato for seneste fornyelse: 20. september 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

BIOCODEX
1 avenue Blaise Pascal,
60000 Beauvais
FRANKRIG

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu..>

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

Risikostyringsplan (RMP)

Indhaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

OPLYSNINGER SOM SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**DEN YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Diacomit 100 mg hårde kapsler
stiripenol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT/AKTIVE STOF(ER)

1 kapsel indeholder 100 mg stiripentol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. KLINISK FORM OG -INDHOLD

100 hårde kapsler

5. ADMINISTRATIONS METODE

Læs indlægssedlen før brug.
Til oral brug.
Disse kapsler bør sluges hele med vand til et måltid. Kapslerne må ikke tygges.

6. SÆRLIG ADVARSEL: LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRNS SYN OG RÆKKEVIDDE

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. ANDEN SÆRLIG ADVARSEL(ER), OM NØDVENDIGT**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSFORHOLD

10. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBENYTTET LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE LÆGEMIDLER, HVIS DET ER RELEVANT

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs F-94250 Gentilly
Frankrig
Tlf.: + 33 1 41 24 30 00
e-mail: medinfo@biocodex.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/367/013 100 hårde kapsler

13. PARTINUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR FORSYNING/LEVERING

15. BRUGSANVISNING

16. OPLYSNINGER I BRAILLE (blindeskrift)

Diacomit 100 mg hårde kapsler

17. UNIK IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

2D-stregkode med den unik identifikator inkluderet.

18. UNIK IDENTIFIKATOR - DATA, DER KAN LÆSES

PC:
SN:
NN:

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN UMIDDELBARE EMBALLAGE**FLASKE TEKST MÆRKAT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Diacomit 100 mg hårde kapsler
stiripentol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT/AKTIVE STOF(ER)

1 kapsel indeholder 100 mg stiripentol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. KLINISK FORM OG -INDHOLD

100 hårde kapsler

5. ADMINISTRATIONS METODE

Læs indlægssedlen før brug.
Til oral brug.
Disse kapsler bør sluges hele med vand til et måltid. Kapslerne må ikke tygges.

6. SÆRLIG ADVARSEL: LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRNS SYN OG RÆKKEVIDDE

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. ANDEN SÆRLIG ADVARSEL(ER), OM NØDVENDIGT**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSFORHOLD

10. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBENYTTETE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE LÆGEMIDLER, HVIS DET ER RELEVANT

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs F-94250 Gentilly
Frankrig
Tlf.: + 33 1 41 24 30 00
e-mail: medinfo@biocodex.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/367/013 100 hårde kapsler

13. PARTINUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR FORSYNING/LEVERING

15. BRUGSANVISNING

16. OPLYSNINGER I BRAILLE (blindeskrift)

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Diacomit 250 mg hårde kapsler
stiripentol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 kapsel indeholder 250 mg stiripentol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indlægssedlen indeholder mere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 hårde kapsler
60 hårde kapsler
90 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse.
Disse kapsler skal sluges hele sammen med vand. Kapslerne må ikke tygges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERFRA

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs 94250 Gentilly
Frankrig
Tlf.: + 33 1 41 24 30 00
E-mail: medinfo@biocodex.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/367/001 30 hårde kapsler
EU/1/06/367/002 60 hårde kapsler
EU/1/06/367/003 90 hårde kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Diacomit 250 mg hårde kapsler

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGER**FLASKEETIKET-TEKST****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Diacomit 250 mg hårde kapsler
stiripentol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 kapsel indeholder 250 mg stiripentol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indlægssedlen indeholder mere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 hårde kapsler
60 hårde kapsler
90 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse.
Disse kapsler skal sluges hele sammen med vand. Kapslerne må ikke tygges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERFRA
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs 94250 Gentilly
Frankrig
Tlf.: + 33 1 41 24 30 00
E-mail: medinfo@biocodex.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/367/001 30 hårde kapsler
EU/1/06/367/002 60 hårde kapsler
EU/1/06/367/003 90 hårde kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Diacomit 500 mg hårde kapsler
stiripentol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 kapsel indeholder 500 mg stiripentol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indlægssedlen indeholder mere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 hårde kapsler
60 hårde kapsler
90 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse.
Disse kapsler skal sluges hele sammen med vand. Kapslerne må ikke tygges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERFRA

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs 94250 Gentilly
Frankrig
Tlf.: + 33 1 41 24 30 00
E-mail: medinfo@biocodex.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/367/004 30 hårde kapsler
EU/1/06/367/005 60 hårde kapsler
EU/1/06/367/006 90 hårde kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Diacomit 500 mg hårde kapsler

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE

PC: {nummer} [produktkode]
SN: {nummer} [serienummer]
NN: {nummer} [nationalt refusionsnummer eller andet nationalt nummer, der identificerer lægemidlet]>

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**FLASKEETIKET-TEKST****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Diacomit 500 mg hårde kapsler
stiripentol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 kapsel indeholder 500 mg stiripentol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indlægssedlen indeholder mere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 hårde kapsler
60 hårde kapsler
90 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse.
Disse kapsler skal sluges hele sammen med vand. Kapslerne må ikke tygges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERFRA
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs 94250 Gentilly
Frankrig
Tlf.: + 33 1 41 24 30 00
E-mail: medinfo@biocodex.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/367/004 30 hårde kapsler
EU/1/06/367/005 60 hårde kapsler
EU/1/06/367/006 90 hårde kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Diacomit 250 mg pulver til oral suspension i brev
stiripentol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 brev indeholder 250 mg stiripentol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Aspartam (E951)
Sorbitol
Spraytørret, flydende glucose
Indlægssedlen indeholder mere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til oral suspension i brev
30 breve
60 breve
90 breve

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse.
Pulveret skal blandes i et glas vand og indtages umiddelbart efter opblanding og under måltidet.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERFRA**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs 94250 Gentilly
Frankrig
Tlf.: + 33 1 41 24 30 00
E-mail: medinfo@biocodex.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/367/007 30 breve
EU/1/06/367/008 60 breve
EU/1/06/367/009 90 breve

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Diacomit 250 mg pulver til oral suspension

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC: {nummer} [produktkode]
SN: {nummer} [serienummer]
NN: {nummer} [nationalt refusionsnummer eller andet nationalt nummer, der identificerer lægemidlet]>

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**BREVETIKET-TEKST****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Diacomit 250 mg pulver til oral suspension i brev
stiripentol
Oral anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

250 mg

6. ANDET

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Diacomit 500 mg pulver til oral suspension i brev
stiripentol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 brev indeholder 500 mg stiripentol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Aspartam (E951)
Sorbitol
Spraytørret, flydende glucose
Indlægssedlen indeholder mere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til oral suspension i brev
30 breve
60 breve
90 breve

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse.
Pulveret skal blandes i et glas vand og indtages umiddelbart efter opblanding og under måltidet.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERFRA**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs 94250 Gentilly
Frankrig
Tlf.: + 33 1 41 24 30 00
E-mail: medinfo@biocodex.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/367/010 30 breve
EU/1/06/367/011 60 breve
EU/1/06/367/012 90 breve

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Diacomit 500 mg pulver til oral suspension

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC: {nummer} [produktkode]
SN: {nummer} [serienummer]
NN: {nummer} [nationalt refusionsnummer eller andet nationalt nummer, der identificerer lægemidlet]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**BREVETIKET-TEKST****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Diacomit 500 mg pulver til oral suspension i brev
stiripentol
Oral anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

500 mg

6. ANDET

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Diacomit 100 mg kapsler, hårde stiripenol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dit barn personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som dit barn har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Diacomit
3. Sådan skal du bruge Diacomit
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Stiripenol, som er det aktive stof i Diacomit, tilhører en gruppe lægemidler der kaldes antiepileptika.

Det anvendes sammen med clobazam og valproat (andre antiepileptiske lægemidler) til behandling af en bestemt form for epilepsi, der kaldes alvorlig myoklonic epilepsi i barndommen (Dravets syndrom), som påvirker børn. Dit barns læge har ordineret dette lægemiddel for at hjælpe med at behandle dit barns epilepsi.

2. Det skal du vide, før dit barn begynder at tage Diacomit

Dit barn må IKKE tage Diacomit

- - hvis dit barn er allergisk over for stiripenol eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).
- - hvis dit barn nogensinde har oplevet anfald af delirium (en mental tilstand med forvirring, spænding, rastløshed og hallucinationer).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen apotekspersonalet, før dit barn tager Diacomit

- Hvis dit barn har nyre- eller leverproblemer.
- Dit barns leverfunktion skal vurderes før behandling med Diacomit og kontrolleres hver 6. måned.
- Dit barns blodtælling skal vurderes før behandling med Diacomit og skal kontrolleres hver 6. måned.
- På grund af forekomsten af gastrointestinale (mave/tarm) bivirkninger ved behandling med Diacomit, clobazam og valproat, der kan være anoreksi, mangel på appetit, opkastning, skal dit barns vækst overvåges nøje.

Brug af andre lægemidler sammen med Diacomit

Fortæl dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis dit barn bruger anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Fortæl din læge, om dit barn tager nogen af følgende lægemidler:

- Lægemidler som indeholder:
 - cisapride (anvendes til behandling af natlig halsbrand);
 - Pimozid (anvendes til behandling af symptomerne på Tourette's syndrom, f.eks. vokaludbrud og ukontrollerede, gentagne kropsbevægelser)
 - ergotamin (anvendes til behandling af migræne)
 - dihydroergotamin (anvendes til at lette tegn og symptomer på nedsat mental kapacitet som følge af aldringsprocessen)
 - halofantrin (en antimalaria behandling)
 - kinidin (anvendes til behandling af unormal hjerterytme)
 - bepridil (anvendes til at kontrollere bryst smerter);
 - cyclosporin, tacrolimus, sirolimus (alle tre anvendes til at forhindre afvisninger af lever-, nyre- og hjerte transplantation)
 - statiner (simvastatin og atorvastatin, begge bruges til at reducere mængden af kolesterol i blodet).
- Antiepileptiske lægemidler som indeholder:
phenobarbital, primidone, phenytoin, carbazepin, diazepam.
- Lægemidler som indeholder:
Midazolam eller triazolam (medicin, der bruges til at reducere angst og søvnløshed i kombination med Diacomit kan de gøre dit barn meget søvnig);
klorpromazin (anvendes til mental sygdom som f.eks. psykose).
- Hvis dit barn tager medicin med:
koffein (dette stof er med til at skærpe opmærksomheden) eller theophyllin (dette stof anvendes i tilfælde af astma). Kombinationen med Diacomit bør undgås, da det kan øge koncentration i blodet, hvilket fører til fordøjelsesproblemer, hjertebanken og søvnløshed.
- hvis dit barn får medicin, der er metaboliseret af visse leverenzymmer:
 - citalopram (anvendes til behandling af depressiv tilstand)
 - omeprazol (anvendes i tilfælde af mavesår)
 - hiv-proteinase-inhibitorer (anvendes til behandling af hiv)
 - astemizol, chlorpheniramin (antihistaminer)
 - calciumkanalblokeringer (anvendes til behandling af angst eller problemer med hjerterytmen);
 - orale svangerskabsforebyggende midler
 - propranolol, carvedilol, timolol (anvendes til behandling af højt blodtryk)
 - fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, clomipramin (antidepressiv);
 - haloperidol (antipsykotika)
 - codein, dextrinethorphan, tramadol (anvendes til behandling af smerte).

Brug af Diacomit sammen med mad og drikke

Tag IKKE Diacomit med mælk eller mejeriprodukter (yoghurt, flødeost osv.), frugtsaft, sodavand eller fødevarer og drikkevarer, der indeholder koffein eller theophyllin (f.eks. cola, chokolade, kaffe, te og energidrikke).

Graviditet og amning

Hvis dit barn er gravid eller ammer, har mistanke om, at dit barn er gravid, eller har planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge råds, før dit barn tager dette lægemiddel.

Under graviditeten må effektiv antiepileptisk behandling IKKE stoppes.

Amning anbefales ikke under behandling med denne medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel kan få dit barn til at føle sig søvnig.

Dit barn må ikke bruge værktøj, betjene maskiner eller føre motorkøretøj, hvis evnen til det bliver påvirket. Spørg din børnelæge.

Diacomit indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit

3. Sådan skal du tage Diacomit

Dit barn bør altid tage disse kapsler, præcis som barnets læge har angivet det. Du bør kontakte dit barns læge eller apotekpersonalet, hvis du ikke er sikker.

Dosering

Dosis justeres af lægen i henhold til barnets alder, vægt og tilstand, generelt 50 mg pr. kg legemsvægt og pr. dag.

Hvornår skal du tage Diacomit?

Dit barn bør tage denne medicin to eller tre gange om dagen med regelmæssige mellemrum, som angivet af dit barns læge, f.eks. morgen-middag-sengetid for at dække natten-og-dag perioden.

Dosis regulering

Dosis forøgelserne bør være gradvise, idet de finder sted over et par uger, mens dosis(er) af den eller de andre antiepileptiske lægemidler samtidig reduceres. Dit barns læge vil informere dig om den nye dosis af de andre antiepileptiske lægemidler.

Hvis du har indtryk af, at virkningen af denne medicin er for stærk eller for svag, skal du tale med dit barns læge eller apotekspersonalet. Dosis justeres af lægen i henhold til barnets tilstand.

Der er små forskelle mellem Diacomit-kapsler og pulver til . Hvis dit barn oplever problemer, når dit barn skifter fra at tage kapslerne til granulat til oral opløsning i brev eller *omvendt*, bedes du kontakte dit barns læge. I tilfælde af skift mellem kapsel og pulverformulering skal det gøres under nøje opsyn af dit barns læge.

I tilfælde af opkastning inden for de første få minutter efter indtagelsen, antages det at ingen medicin er blevet optaget, og der bør gives en ny dosis.

Situationen er dog anderledes, hvis opkastning forekommer mere end en time efter indtagelse af medicin, i det at stiripenol hurtigt optages.

I så fald antages det, at en betydelig del af dosis er blevet optaget systemisk igennem fordøjelseskanaalen. Der vil således ikke være behov for en ny indtagelse af en dosis eller justering af den næste dosis.

Sådan tager du Diacomit-kapslerne

For at sikre, at hele mængden af pulver tages af patienten, er det at foretrække ikke at åbne kapslen og at sluge den som en enkelt oral indtagelse. Dit barn bør tage Diacomit med mad, det bør IKKE tages med tom mave. For fødevarer og drikkevarer at undgå skal du se afsnittet "*Diacomit med mad og drikke*" angivet ovenfor.

Hvis dit barn har taget for meget Diacomit

Kontakt dit barns læge, hvis du ved eller tror at dit barn har taget mere medicin end han eller hun burde have gjort.

Hvis dit barn har glemt at tage Diacomit

Det er vigtigt, at dit barn tager denne medicin regelmæssigt på samme tid hver dag. Hvis dit barn glemmer at tage en dosis, bør han eller hun tage den, så snart du husker det, medmindre det er tid til

den næste dosis. I så fald fortsætter med den næste dosis som normalt. Dit barn bør ikke tage en dobbelt dosis for at tage en glemt individuel dosis.

Hvis dit barn holder op med at tage Diacomit

Dit barn må ikke holde op med at tage denne medicin, medmindre lægen beder dig om det. Hvis behandlingen stoppes pludseligt, kan det medføre et udbrud af anfald.

Hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af denne medicin, skal du spørge dit barns læge eller apotekspersonalet.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 10 personer):

- Tab af appetit, vægttab (især i kombination med antiepileptisk medicin natriumvalproat)
- søvnløshed, døsighed
- ataksi (manglende evne til at koordinere muskelbevægelser), hypotoni (lav muskelstyrke), dystoni (ufrivillige muskelsammentrækninger).

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 10 personer):

- forhøjede niveauer af leverenzymmer, især når de gives med en af antiepileptika carbamazepine og natriumvalproat
- aggressivitet, irritabilitet, ophidselse, irritabilitet (usædvanlig irritabilitet);
- søvnforstyrrelser (unormal søvn)
- hyperkinese (overdrevne bevægelser)
- kvalme, opkastning;
- et lavt antal hvide blodlegemer.

Ikke kendte bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 100 personer):

- dobbelt syn ved anvendelse i kombination med antiepileptisk medicin carbamazepine;
- lysfølsomhed;
- udslæt, hudallergi, urticaria (rødme, kløende hævet udslæt på huden);
- fatigue (træthed).

Sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- reduktion af trombocytniveauet i blodet;
- test af unormal leverfunktion.

Ukendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data)

- Pneumoni (infektion i lungerne)

For at dæmpe disse bivirkninger, kan dit barns læge være nødt til at ændre dosis af Diacomit eller en af de andre lægemidler ordineret til dit barn.

Indberetning af bivirkninger

Hvis dit barn får bivirkninger, skal du tale med barnets læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar Diacomit utilgængeligt for børn.

- Dit barn må ikke tage Diacomit efter udløbsdatoen, som er angivet på etiketten efter "EXP". Udløbsdatoen refererer til den sidste dag i den pågældende måned.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Diacomit 100 mg indeholder

- det aktive stof er stiripentol. Hver kapsel indeholder 100 mg stiripentol.
- De øvrige ingredienser i kapslen er povidon, natriumstivelseglycolat og magnesiumstearat (E470b).
- kapselskallen er fremstillet af gelatine, titandioxid (E171), erythrosin (E127), indigotin (E132). Prægeblækket indeholder shellac (E904), sort jernoxid (E172).

Hvordan Diacomit 100 mg ser ud og pakkens indhold

Diacomit 100 mg hård kapsel er hvid/lyserød og trykt med "Diacomit 100 mg". De hårde kapsler leveres i en plastbeholder med 100 kapsler i papæske.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Biocodex, 22 rue des Aqueducs-F-94250 Gentilly-France
Tlf.: + 33 1 41 24 30 00 - e-mail: medinfo@biocodex.com

Fremstiller

Biocodex, 1 avenue Blaise Pascal-F-60000 Beauvais-Frankrig

Hvis du ønsker oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

AT/BE/BG/CY/DK/EL/ES/FR/HR/HU/IE/IS/IT/LU/MT/NL/NO/PL/PT/SE/SI

Biocodex

22 rue des Aqueducs-F-94250 Gentilly

Affiliate ρανция / Γαλλία / France / Francia / Franciaország / Frakland / Francija / Franza / Frankrijk / Francja / Frankrike

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

e-mail: medinfo@biocodex.com

CZ

Desidin Pharma spol.s r.o

Opletalova 25

11121 Prag 1

Tjekkiet

Tlf.: 00420-2-222 45 375

e-mail: desitin@desitin.cz

DE

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

D-22335 Hamborg

Tyskland

Tlf.: +49 (0)40 59101 525

e-mail: epi.info@desitin.de

EE

Biocodex OÜ
Väike-Paala 1
11415 Tallinn
Estland
Tlf.: +372 605 6014
e-mail: info@biocodex.ee

FI

Biocodex Oy
Metsänneidonkuja 4
02130 Espoo
Finland
Tlf.: +358 9 329 59100
e-mail: info@biocodex.fi

LT

Biocodex UAB
Savanorių av. 349
LT-51480 Kaunas
Litauen
Tlf.: +370 37 408681
e-mail: info@biocodex.lt

LV

Biocodex SIA
Kalniņi A, Mārupes nov.
Mārupe, LV-2167
Letland
Tlf.: +371 67 619365
e-mail: info@biocodex.lv

RO

DesiTin Pharma s.r.l
Sevastopol Street, nr. 13-17
Diplomat Business Center, kontor 102
Sector 1, 010991 Bukarest
Rumænien
Tlf.: 004021-252-3481
e-mail: office@desitin.ro

SK

DesiTin Pharma s.r.o.
Trojicné námestie 13
82106 Bratislava
Slovakiet
Tlf.: 00421-2-5556 38 10
e-mail: desitin@desitin.sk

**Denne indlægsseddel blev senest ændret:
Andre informationskilder**

Detaljerede oplysninger om denne medicin findes på det Europæiske Lægemiddelagenturs websted: <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og behandlinger.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Diacomit 250 mg hårde kapsler Diacomit 500 mg hårde kapsler stiripentol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dit barn personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som dit barn har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før dit barn begynder at tage Diacomit
3. Sådan skal dit barn bruge Diacomit
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Stiripentol, den aktive ingrediens i Diacomit, tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes for antiepileptika.

Det anvendes sammen med clobazam og valproat (andre antiepileptiske lægemidler) til behandling af en bestemt form for epilepsi, der kaldes for Dravet syndrom (Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy), som rammer børn. Dit barns læge har ordineret dette lægemiddel til behandling af dit barns epilepsi.

2. Det skal De vide, før dit barn begynder at tage Diacomit

Dit barn må IKKE tage Diacomit

- hvis barnet er allergisk (overfølsom) over for stiripentol eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis barnet nogensinde har haft episoder med delirium (en mental tilstand med konfusion, ophidselse, rastløshed og hallucinationer).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før dit barn tager Diacomit

- hvis dit barn har nyre- eller leverproblemer.
- dit barns leverfunktion bør vurderes, inden behandlingen med Diacomit påbegyndes, og denne leverfunktion bør kontrolleres hver 6. måned.
- dit barns blodtælling bør evalueres, før behandlingen med Diacomit påbegyndes, og kontrolleres hver 6. måned.
- På grund af hyppigheden af gastrointestinale bivirkninger med Diacomit, clobazam og valproat, såsom anoreksi, manglende appetit eller opkastning, bør dit barns vækstrate overvåges meget nøje.

Brug af anden medicin sammen med Diacomit

Fortæl dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis dit barn bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Fortæl det til dit læge, hvis dit barn tager et af følgende lægemidler:

- lægemidler, der indeholder:
 - cisaprid (bruges til behandling af symptomer på halsbrand om natten);
 - pimozid (bruges til behandling af symptomer på Tourettes sygdom, for eksempel udstøden af lyde og ukontrollerede, gentagne kropsbevægelser);
 - ergotamin (bruges til behandling af migræne);
 - dihydroergotamin (bruges til lindring af tegn og symptomer på nedsat mental kapacitet, som skyldes aldringsprocessen);
 - halofantrin (en behandling mod malaria);
 - quinidin (bruges til behandling af unormale hjerterytmmer);
 - bepridil (bruges til behandling af bryst smerter);
 - ciclosporin, tacrolimus, sirolimus (alle tre midler anvendes til at forebygge, at lever-, nyre- og hjertetransplantater afvises);
 - statiner (simvastatin og atorvastatin, der begge bruges til at nedsætte indholdet af kolesterol i blodet).
- antiepileptiske lægemidler, der indeholder:
phenobarbital, primidon, phenytoin, carbamazepin, diazepam.
- lægemidler, der indeholder:
midazolam eller triazolam (lægemidler, der bruges til behandling af angst og søvnløshed – kombineret med Diacomit gør de dit barn meget søvnigt);
chlorpromazin (bruges til psykisk sygdom såsom psykose).
- Hvis dit barn tager lægemidler, der indeholder:
caffein (dette stof er med til at skærpe opmærksomheden) eller theophyllin (dette stof bruges i tilfælde af astma). Kombination med Diacomit bør undgås, da det kan øge dit barns blodniveauer og føre til fordøjelsesproblemer, galoperende hjerte og søvnløshed.
- Hvis dit barn tager lægemidler, der metaboliseres af visse leverenzzymer:
 - citalopram (bruges til behandling af depressive episoder);
 - omeprazol (bruges til behandling af mavesår);
 - HIV-proteasehæmmere (bruges til behandling af HIV);
 - astemizol, chlorpheniramin (antihistaminer);
 - calciumkanalblokkere (bruges til behandling af hjertekramper eller forstyrrelser i hjerterytmten);
 - orale antikonceptionsmidler;
 - propranolol, carvedilol, timolol (bruges til behandling af højt blodtryk);
 - fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, clomipramin (antidepressive midler);
 - haloperidol (antipsykotisk middel);
 - codein, dextromethorphan, tramadol (bruges til behandling af smerter).

Brug af Diacomit sammen med mad, drikke og alkohol

Diacomit må IKKE tages sammen med mælk eller andre mejeriprodukter (yoghurt, smøreoste osv.), frugtjuice, kulsyreholdige drikkevarer eller mad og drikkevarer, der indeholder koffein eller theophyllin (for eksempel cola, chokolade, kaffe, te og energidrikke).

Graviditet og amning

Hvis dit barn er gravid eller ammer, har mistanke om, at hun er gravid eller planlægger at blive gravid, skal De spørge lægen til råds, før dit barn tager dette lægemiddel.

Effektiv antiepileptisk behandling må IKKE standses under graviditet.

Amning anbefales ikke under behandling med dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel kan medføre, at dit barn bliver søvnig.

Hvis barnet påvirkes på denne måde, må barnet ikke bruge værktøj, maskiner, ride eller køre bil. Spørg barnets læge til råds.

DIACOMIT indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal dit barn bruge Diacomit

Dit barn skal altid tage disse kapsler nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Dosering

Lægen justerer dosis alt efter dit barns alder, vægt og tilstand – normalt til 50 mg pr. kg legemsvægt pr. dag.

Hvornår Diacomit skal tages

Dit barn skal tage dette lægemiddel to til tre gange om dagen med regelmæssige intervaller og efter Dit barns læges anvisninger, for eksempel morgen, middag og sengetid for at dække hele døgnet.

Dosisjustering

Dosisstigninger bør ske gradvist og finde sted i løbet af få uger, mens dosis af det eller de øvrige antiepileptiske lægemidler samtidigt reduceres. Dit barns læge vil informere dig om den nye dosis af det eller de andre antiepileptiske lægemidler.

Hvis De har indtryk af, at virkningerne af dette lægemiddel er for kraftige eller for svage, bør du tale med din barns læge eller apoteket om det. Dosissen vil blive justeret af lægen alt efter dit barns tilstand.

Spørg barnets læge til råds i tilfælde af bivirkninger, da lægen muligvis vil være nødt til at justere dosissen af dette lægemiddel og det eller de andre antiepileptiske lægemidler.

Der er en lille forskel mellem Diacomit som kapsler og som breve med pulver til oral suspension. Hvis dit barn oplever problemer ved at skifte mellem kapsler og pulver til oral suspension eller omvendt, skal du kontakte din læge. Hvis der skiftes mellem kapsler og pulverformuleringer, skal det ske under nøje overvågning af barnets læge.

Hvis dit barn kaster op få minutter efter indtagelse af medicinen, formodes det, at ingen medicin er blevet taget og der skal gives en ny dosis.

Situationen er dog anderledes, hvis opkastningen sker over en time efter indtagelse af medicinen, fordi stiripentol absorberes hurtigt.

I så fald formodes det, at en betydelig del af den administrerede dosis er blevet absorberet i kroppen via fordøjelsessystemet. Derfor er det ikke nødvendigt at tage en ny dosis eller justere den næste dosis.

Hvordan Diacomit kapsler skal tages

Disse kapsler skal sluges hele sammen med vand. Kapslerne må ikke tygges. Dit barn skal tage Diacomit sammen med mad og IKKE på tom mave. Se "*Brug af Diacomit sammen med mad, drikke og alkohol*" ovenfor vedrørende oplysninger om mad- og drikkevarer, der skal undgås.

Hvis dit barn har taget for meget Diacomit

Kontakt barnets læge, hvis De ved eller tror, at dit barn har taget mere medicin, end han/hun burde.

Hvis dit barn har glemt at tage Diacomit

Det er vigtigt, at dit barn tager dette lægemiddel regelmæssigt på samme tidspunkt hver dag. Hvis dit barn glemmer at tage en dosis, skal han/hun tage den, så snart De kommer i tanke om det, medmindre

det er på tidspunktet for den næste dosis. I det tilfælde skal barnet fortsætte den normale procedure og tage den næste dosis. Dit barn må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt enkeltdosis.

Hvis dit barn holder op med at tage Diacomit

Dit barn må ikke holde op med at tage dette lægemiddel, medmindre det sker efter lægens anvisning. Et pludseligt ophør i behandlingen kan føre til et udbrud af krampeanfald.

Spørg din barns læge eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 10 personer):

- appetitløshed, vægttab (især ved kombination med det antiepileptiske lægemiddel natriumvalproat);
- søvnløshed (insomni), døsighed;
- manglende evne til at koordinere muskelbevægelser (ataksi), lav muskelstyrke (hypotoni), ufrivillige muskelsammentrækninger (dystoni).

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 10 personer):

- forhøjede niveauer af leverenzymen, især ved indgivelse sammen med de antiepileptiske lægemidler carbamazepin og natriumvalproat;
- aggressivitet, irritabilitet, uro, usædvanlig pirrelighed (hyperexcitabilitet);
- søvnforstyrrelser (unormal søvn);
- overdrevne bevægelser (hyperkinesis);
- kvalme, opkastning;
- et lavt antal af en type hvide blodlegemer.

Ikke-almindelige bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 100 personer):

- dobbeltsyn ved anvendelse i kombination med det antiepileptiske lægemiddel carbamazepin;
- følsomhed over for lys;
- udslæt, allergiske hudreaktioner, nældefeber (røde, kløende, hævede områder på huden);
- træthed.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 1.000 personer):

- Nedsat antal blodplader
- Unormal leverfunktionstest

Ukendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data)

- Pneumoni (infektion i lungerne)

Dit barns læge vil muligvis være nødt til at ændre dosis af Diacomit eller af et af de andre lægemidler for at fjerne disse bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med dit barns læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke Diacomit efter den udløbsdato, der står på etiketten efter ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Diacomit 250 mg indeholder:

- Aktiv stof: stiripentol. Hver hård kapsel indeholder 250 mg stiripentol.
- Øvrige indholdsstoffer i kapslen: povidon, natriumstivelsesglycolat og magnesiumstearat (E470b).
- Kapslens yderside er fremstillet af gelatine, titandioxid (E171), erythrosin (E127), indigotin (E132).
- Trykblækket indeholder shellac (E904), sort jernoxid (E172).

Diacomit 500 mg indeholder:

- Aktivt stof: stiripentol. Hver hård kapsel indeholder 500 mg stiripentol.
- Øvrige indholdsstoffer i kapslen: povidon, natriumstivelsesglycolat og magnesiumstearat (E470b).
- Kapslens yderside er fremstillet af gelatine, titandioxid (E171).
- Trykblækket indeholder shellac (E904), sort jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser Diacomit 250 mg

Diacomit 250 mg hårde kapsler er lyserøde og påtrykt ”Diacomit 250 mg”.

De hårde kapsler leveres i plastbeholder, der indeholder 30, 60 eller 90 kapsler i papkartoner. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Udseende og pakningsstørrelser Diacomit 500 mg

Diacomit 500 mg hårde kapsler er hvide og påtrykt ”Diacomit 500 mg”.

De hårde kapsler leveres i plastbeholder, der indeholder 30, 60 eller 90 kapsler i papkartoner. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Diacomit fås også som 250 mg og 500 mg pulver til oral suspension i breve.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Biocodex
22 rue des Aqueducs – F-94250 Gentilly - Frankrig
Tlf.: + 33 1 41 24 30 00 - E-mail: medinfo@biocodex.com

Fremstiller

Biocodex
1 avenue Blaise Pascal - F-60000 Beauvais - Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

AT/BE/BG/CY/DK/EL/ES/FR/HR/HU/IE/IS/IT/LU/MT/NL/NO/PL/PT/SE/SI

Biocodex

22 rue des Aqueducs- F-94250 Gentilly

Франция/ Γαλλία/ France/ Francia/ Franciaország/ Frakkland/ Francija/ Franza/ Frankrijk/ Francja/
Frankrike

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

e-mail: medinfo@biocodex.com

CZ

Desitin Pharma spol. s r.o

Opletalova 25

11121 Prague 1

Czech Republik

Tel: 00420-2-222 45 375

e-mail: desitin@desitin.cz

DE

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

D-22335 Hamburg

Germany

Tlf.: +49 (0)40 59101 525

e-mail: epi.info@desitin.de

EE

Biocodex OÜ

Väike-Paala 1

11415 Tallinn

Estonia

Tel: +372 605 6014

e-mail: info@biocodex.ee

FI

Biocodex Oy

Metsänneidonkuja 4

02130 Espoo

Finland

Tel: +358 9 329 59100

e-mail: info@biocodex.fi

LT

Biocodex UAB
Savanorių av. 349
LT-51480 Kaunas
Lithuania
Tel: +370 37 408681
e-mail: info@biocodex.lt

LV

Biocodex SIA
Kalniņi A, Mārupes nov.,
Mārupe, LV-2167
Latvia
Tel: +371 67 619365
e-mail: info@biocodex.lv

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret den

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Diacomit 250 mg pulver til mikstur, suspension, i breve **Diacomit 500 mg pulver til mikstur, suspension, i breve** stiripentol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dit barn personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som dit barn har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før dit barn begynder at tage Diacomit
3. Sådan skal dit barn bruge Diacomit
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Stiripentol, den aktive ingrediens i Diacomit, tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes for antiepileptika.

Det anvendes sammen med clobazam og valproat (andre antiepileptiske lægemidler) til behandling af en bestemt form for epilepsi, der kaldes for Dravet syndrome (Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy), som rammer børn. Dit barns læge har ordineret dette lægemiddel til behandling af dit barns epilepsi.

2. Det skal De vide, før dit barn begynder at tage Diacomit

Dit barn må IKKE tage Diacomit

- hvis barnet er allergisk (overfølsom) over for stiripentol eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis barnet nogensinde har haft episoder med delirium (en mental tilstand med konfusion, ophidselse, rastløshed og hallucinationer).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før Deres barn tager Diacomit

- hvis dit barn har nyre- eller leverproblemer.
- dit barns leverfunktion bør vurderes, inden behandlingen med Diacomit påbegyndes, og denne leverfunktion bør kontrolleres hver 6. måned.
- dit barns blodtælling bør vurderes, før behandlingen med Diacomit påbegyndes, og kontrolleres hver 6. måned.
- På grund af hyppigheden af gastrointestinale bivirkninger med Diacomit, clobazam og valproat, såsom anoreksi, manglende appetit eller opkastning, bør dit barns vækstrate overvåges meget nøje.

Hvis dit barn har problemer med visse af indholdsstofferne i Diacomit (for eksempel aspartam, glucose, sorbitol). Se nedenstående: *“Diacomit indeholder aspartam, glukose, sorbitol og natrium”*, hvis det er tilfældet.

Brug af anden medicin sammen med Diacomit

Fortæl dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis dit barn bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Fortæl det til din læge, hvis dit barn tager et af følgende lægemidler:

- lægemidler, der indeholder:
 - cisaprid (bruges til behandling af symptomer på halsbrand om natten);
 - pimozid (bruges til behandling af symptomer på Tourettes sygdom, for eksempel udstøden af lyde og ukontrollerede, gentagne kropsbevægelser);
 - ergotamin (bruges til behandling af migræne);
 - dihydroergotamin (bruges til lindring af tegn og symptomer på nedsat mental kapacitet, som skyldes aldringsprocessen);
 - halofantrin (en behandling mod malaria);
 - quinidin (bruges til behandling af unormale hjerterytmer);
 - bepridil (bruges til behandling af bryst smerter);
 - ciclosporin, tacrolimus, sirolimus (alle tre midler anvendes til at forebygge, at lever-, nyre- og hjertetransplantater afvises);
 - statiner (simvastatin og atorvastatin, der begge bruges til at nedsætte indholdet af kolesterol i blodet).
- antiepileptiske lægemidler, der indeholder:
phenobarbital, primidon, phenytoin, carbamazepin, diazepam.
- lægemidler, der indeholder:
midazolam eller triazolam (lægemidler, der bruges til behandling af angst og søvnløshed – kombineret med Diacomit gør de dit barn meget søvnigt);
chlorpromazin (bruges til psykisk sygdom såsom psykose).
- Hvis dit barn tager lægemidler, der indeholder:
Caffein (dette stof er med til at skærpe opmærksomheden) eller theophyllin (dette stof bruges i tilfælde af astma). Kombination med Diacomit bør undgås, da det kan øge dit barns blodniveauer og føre til fordøjelsesproblemer, galoperende hjerte og søvnløshed.
- Hvis dit barn tager lægemidler, der metaboliseres af visse leverenzymmer:
 - citalopram (bruges til behandling af depressive episoder);
 - omeprazol (bruges til behandling af mavesår);
 - HIV-proteasehæmmere (bruges til behandling af HIV);
 - astemizol, chlorpheniramin (antihistaminer);
 - calciumkanalblokkere (bruges til behandling af hjertekramper eller forstyrrelser i hjerterytmen);
 - orale antikonceptionsmidler;
 - propranolol, carvedilol, timolol (bruges til behandling af højt blodtryk);
 - fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, clomipramin (antidepressive midler);
 - haloperidol (antipsykotisk middel);
 - codein, dextromethorphan, tramadol (bruges til behandling af smerter).

Brug af Diacomit sammen med mad, drikke og alkohol

Diacomit må IKKE tages sammen med mælk eller andre mejeriprodukter (yoghurt, smøreoste osv.), frugtjuice, kulsyreholdige drikkevarer eller mad og drikkevarer, der indeholder caffein eller theophyllin (for eksempel cola, chokolade, kaffe, te og energidrikke).

Graviditet og amning

Graviditet

Hvis dit barn er gravid eller ammer, tror hun er gravid eller planlægger at få et barn, skal du spørge din læge til råds, før dit barn tager dette lægemiddel.

Effektiv antiepileptisk behandling må IKKE standses under graviditet.

Amning anbefales ikke under behandling med dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel kan medføre, at dit barn bliver søvnig.

Hvis barnet påvirkes på denne måde, må barnet ikke bruge værktøj, maskiner, ride eller køre bil. Spørg barnets læge til råds.

Diacomit indeholder aspartam, glukose, sorbitol og natrium

Dette lægemiddel indeholder 2,5 mg aspartam i hvert 250 mg brev og 5 mg i hvert 500 mg brev.

Aspartam er en kilde til phenylalanin. Det kan være skadeligt, hvis De har phenylketonuria (PKU), en sjælden genetisk forstyrrelse, hvor phenylalanin ophobes, fordi kroppen ikke kan fjerne det korrekt.

Dette lægemiddel indeholder sorbitol: 2,4 mg i hvert 250 mg brev og 4,8 mg i hvert 500 mg brev.

Glukose kan være skadelig for tænderne.

Hvis din læge har sagt, at De har intolerans over for visse sukkerarter, skal De kontakte lægen, før dette lægemiddel tages.

Dette lægemiddel indeholder under 1 mmol (23 mg) natrium pr. brev, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal dit barn bruge Diacomit

Dit barn skal altid tage indholdet af hvert brev nøjagtigt efter barnets læges anvisning. Er De i tvivl, så spørg barnets læge eller apotekspersonalet.

Dosering

Lægen justerer dosis alt efter dit barns alder, vægt og tilstand – normalt til 50 mg pr. kg legemsvægt pr. dag.

Hvornår Diacomit skal tages

Dit barn skal tage dette lægemiddel to til tre gange om dagen med regelmæssige intervaller og efter dit barns læges anvisninger: for eksempel morgen, middag og sengetid for at dække hele døgnet.

Dosisjustering

Dosisstigninger bør ske gradvist og finde sted i løbet af få uger, mens dosis af det eller de øvrige antiepileptiske lægemidler samtidigt reduceres. Dit barns læge vil informere dig om den nye dosis af det eller de andre antiepileptiske lægemidler.

Hvis De har indtryk af, at virkningerne af dette lægemiddel er for kraftige eller for svage, bør De tale med dit barns læge eller apoteket om det. Dosisen vil blive justeret af lægen alt efter dit barns tilstand.

Spørg barnets læge til råds i tilfælde af bivirkninger, da lægen muligvis vil være nødt til at justere dosis af dette lægemiddel og det eller de andre antiepileptiske lægemidler.

Der er en lille forskel mellem Diacomit som kapsler og som breve med pulver til oral suspension. Hvis dit barn oplever problemer ved at skifte mellem kapsler og pulver til oral suspension eller omvendt, skal De kontakte din læge. Hvis der skiftes mellem kapsler og pulverformuleringer, skal det ske under nøje overvågning af barnets læge.

Hvis dit barn kaster op få minutter efter indtagelse af medicinen, formodes det, at ingen medicin er blevet taget og der skal gives en ny dosis.

Situationen er dog anderledes, hvis opkastningen sker over en time efter indtagelse af medicinen, fordi stiripentol absorberes hurtigt.

I så fald formodes det, at en betydelig del af den administrerede dosis er blevet absorberet i kroppen via fordøjelsessystemet. Derfor er det ikke nødvendigt at tage en ny dosis eller justere den næste dosis.

Hvordan Diacomit pulver til oral suspension skal tages

Pulveret skal blandes i et glas vand og indtages umiddelbart efter opblanding og under måltidet. Dit barn skal tage Diacomit sammen med mad og ikke på tom mave. Se "*Brug af Diacomit sammen med mad, drikke og alkohol*" ovenfor vedrørende oplysninger om mad- og drikkevarer, der skal undgås.

Hvis dit barn har taget for meget Diacomit

Kontakt barnets læge, hvis du ved eller tror, at dit barn har taget mere medicin, end han/hun burde.

Hvis dit barn har glemt at tage Diacomit

Det er vigtigt, at dit barn tager dette lægemiddel regelmæssigt på samme tidspunkt hver dag. Hvis dit barn glemmer at tage en dosis, skal han/hun tage den, så snart De kommer i tanke om det, medmindre det er på tidspunktet for den næste dosis. I det tilfælde skal barnet fortsætte den normale procedure og tage den næste dosis. Dit barn må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt enkeltdosis.

Hvis dit barn holder op med at tage Diacomit

Dit barn må ikke holde op med at tage dette lægemiddel, medmindre det sker efter lægens anvisning. Et pludseligt ophør i behandlingen kan føre til et udbrud af krampeanfald.

Spørg dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 10 personer):

- appetitløshed, vægttab (især ved kombination med det antiepileptiske lægemiddel natriumvalproat);
- søvnløshed (insomni), døsighed;
- manglende evne til at koordinere muskelbevægelser (ataksi), lav muskelstyrke (hypotoni), ufrivillige muskelsammentrækninger (dystoni).

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 10 personer):

- forhøjede niveauer af leverenzymen, især ved indgivelse sammen med de antiepileptiske lægemidler carbamazepin og natriumvalproat;
- aggressivitet, irritabilitet, uro, usædvanlig pirrelighed (hyperexcitabilitet);
- søvnforstyrrelser (unormal søvn);
- overdrevne bevægelser (hyperkineses);
- kvalme, opkastning;
- et lavt antal af en type hvide blodlegemer.

Ikke-almindelige bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 100 personer):

- dobbeltsyn ved anvendelse i kombination med det antiepileptiske lægemiddel carbamazepin;
- følsomhed over for lys;
- udslæt, allergiske hudreaktioner, nældefeber (røde, kløende, hævede områder på huden);
- træthed.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 1.000 personer):

- Nedsat antal blodplader
- Unormal leverfunktionstest

Ukendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data)

- Pneumoni (infektion i lungerne)

Dit barns læge vil muligvis være nødt til at ændre dosis af Diacomit eller af et af de andre lægemidler for at fjerne disse bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med dit barns læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn
- Brug ikke Diacomit efter den udløbsdato, der står på etiketten efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Diacomit 250 mg indeholder:

- Aktivt stof: stiripentol. Hvert brev indeholder 250 mg stiripentol.
- Øvrige indholdsstoffer i brevet: povidon, natriumstivelsesglycol, flydende glucose (spraytørret), erythrosin (E127), titandioxid (E171), aspartam (E951), tutti frutti-smag (indeholder sorbitol), natriumcarboxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose.

Diacomit 500 mg indeholder:

- Aktivt stof: stiripentol. Hvert brev indeholder 500 mg stiripentol.
- Øvrige indholdsstoffer i brevet: povidon, natriumstivelsesglycol, flydende glucose (spraytørret), erythrosin (E127), titandioxid (E171), aspartam (E951), tutti frutti-smag (indeholder sorbitol), natriumcarboxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose.

Udseende og pakningsstørrelser Diacomit 250 mg

Dette lægemiddel er et svagt lyserødt pulver, der leveres i breve.

Kartonerne indeholder enten 30, 60 eller 90 breve. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Udseende og pakningsstørrelser Diacomit 500 mg

Dette lægemiddel er et svagt lyserødt pulver, der leveres i breve.

Kartonerne indeholder enten 30, 60 eller 90 breve. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Diacomit fås også som 250 mg kapsler og 500 mg kapsler til oral anvendelse.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Biocodex
22 rue des Aqueducs – F-94250 Gentilly - Frankrig
Tlf.: + 33 1 41 24 30 00 - E-mail: medinfo@biocodex.com

Fremstiller

Biocodex
1 avenue Blaise Pascal - F-60000 Beauvais - Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

AT/BE/BG/CY/DK/EL/ES/FR/HR/HU/IE/IS/IT/LU/MT/NL/NO/PL/PT/SE/SI

Biocodex

22 rue des Aqueducs- F-94250 Gentilly

Франция/ Γαλλία/ France/ Francia/ Franciaország/ Frakkland/ Francija/ Franza/ Frankrijk/ Francja/
Frankrike

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

e-mail: medinfo@biocodex.com

CZ

Desitin Pharma spol. s r.o

Opletalova 25

11121 Prague 1

Czech Republik

Tel: 00420-2-222 45 375

e-mail: desitin@desitin.cz

DE

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

D-22335 Hamburg

Germany

Tel: +49 (0)40 59101 525

e-mail: epi.info@desitin.de

EE

Biocodex OÜ

Väike-Paala 1

11415 Tallinn

Estonia

Tel: +372 605 6014

e-mail: info@biocodex.ee

FI

Biocodex Oy

Metsänneidonkuja 4

02130 Espoo

Finland

Tel: +358 9 329 59100

e-mail: info@biocodex.fi

LT

Biocodex UAB

Savanorių av. 349

LT-51480 Kaunas

Lithuania

Tel: +370 37 408681

e-mail: info@biocodex.lt

LV

Biocodex SIA
Kalniņi A, Mārupes nov.,
Mārupe, LV-2167
Latvia
Tel: +371 67 619365
e-mail: info@biocodex.lv

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret den**Andre informationskilder**

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

BILAG IV

**VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF
BETINGELSERNE
FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for stiripentol er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af tilgængelige data om risici fra kliniske forsøg og spontane rapporter anser PRAC at en årsagssammenhæng mellem stiripentol og lungebetændelse i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder stiripentol, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for stiripentol er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende stiripentol forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.