

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diacomit 250 mg kova kapseli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 250 mg stiripentolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

0,16 mg natriumia kapselia kohti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Koon 2 vaaleanpunainen kapseli, johon on painettu ”Diacomit 250 mg”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Diacomit on tarkoitettu yhteiskäyttöön klobatsaamin ja valproaatin kanssa vaikeahoitoisten, yleistyneiden toonis-kloonisten epileptisten kohtausten hoidossa vaikeaa varhaislapsuuden myoklonista epilepsiaa sairastavilla potilailla (SMEI, Dravetin oireyhtymä), joiden epileptisiä kohtauksia ei pystytä hallitsemaan riittävästi klobatsaamilla ja valproaatilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Diacomit-lääkettä saa antaa vain lasten epilepsioiden diagnosointiin ja hoitoon perehtyneiden lastentautien tai lastenneurologian erikoislääkäreiden valvonnassa.

Annostus

Pediatriset potilaat

Stiripentoliannos lasketaan milligrammoina painokiloa kohti.

Vuorokausiannos voidaan jakaa 2 tai 3 annokseen.

Liitännäishoito stiripentolilla täytyy aloittaa vähitellen suurentamalla annosta asteittain suositeltuun 50 mg/kg:n vuorokausiannokseen, joka annetaan yhdessä klobatsaamin ja valproaatin kanssa.

Stiripentoliannosta täytyy suurentaa asteittain aloittaen 20 mg/kg:n päiväannoksesta 1 viikon ajan ja sen jälkeen 30 mg/kg:n päiväannoksesta 1 viikon ajan. Tämän jälkeen annoksen suurentaminen riippuu iästä:

- alle 6 vuoden ikäisten lasten annosta nostetaan vielä 20 mg/kg/vrk kolmannella viikolla, jolloin suositeltu 50 mg/kg:n vuorokausiannos saavutetaan kolmessa viikossa;
- lasten, joiden ikä vaihtelee 6 vuodesta alle 12 vuoteen, annosta nostetaan joka viikko 10 mg/kg/vrk, jolloin suositeltu 50 mg/kg:n vuorokausiannos saavutetaan neljässä viikossa;
- vähintään 12 vuoden ikäisten lasten ja nuorten annosta nostetaan joka viikko 5 mg/kg/vrk, kunnes saavutetaan kliiniseen arviointiin perustuva optimaalinen annos.

Suositteltu 50 mg/kg:n vuorokausiannos perustuu saatavilla oleviin kliinisiin tutkimuslöydöksiin. Se on ainoa Diacomit-annos, jonka käyttöä tutkittiin lääkkeen käyttöönnoton kannalta keskeisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1).

Stiripentoli pitää aina ottaa ruuan kanssa, sillä se hajoaa nopeasti happamassa ympäristössä (esim. tyhjässä mahassa altistuessaan vatsahapolle). Stiripentolia ei pidä ottaa maidon tai maitotuotteiden kanssa (jogurtti, sulatejuusto jne.), hiilihappopitoisten juomien, hedelmämehujen ja kofeiinia ja teofylliiniä sisältävien juomien kanssa.

Alle 3-vuotiaat lapset

Keskeiset stiripentoli -lääkettä koskevat kliiniset tutkimukset on tehty 3- vuotiailla ja sitä vanhemmilla vaikeaa varhaislapsuuden myoklonista epilepsiaa sairastavilla potilailla. Alle 3-vuotiailla vaikeaa varhaislapsuuden myoklonista epilepsiaa sairastavilla potilailla päätös stiripentoli -hoidon aloittamisesta on tehtävä mahdollinen kliininen hyöty ja riskit huomioiden. Tässä nuoremmassa potilasryhmässä liitännäishoito stiripentolilla on aloitettava vasta kun vaikean varhaislapsuuden myoklonisen epilepsian diagnoosi on varmistettu kliinisesti (ks. kohta 5.1). Alle 12 kuukauden ikäisillä lapsilla tietoa stiripentoli -lääkkeen käytöstä on niukasti. Näille lapsille stiripentolin käyttö tapahtuu lääkärin tarkassa valvonnassa.

Vähintään 18-vuotiaat potilaat

Pitkän aikavälin tietoja riittävän monelta aikuiselta ei ole saatavilla hoitovasteen pysyvyyden vahvistamiseksi tässä populaatiossa. Hoitoa voi jatkaa niin pitkään kuin teho säilyy.

Stiripentolin kanssa samanaikaisesti käytettävien muiden epilepsialääkkeiden annoksen muuttaminen
Vaikka täydelliset farmakologiset tiedot mahdollisista lääkkeiden yhteisvaikutuksista puuttuvatkin, annetaan seuraavat, kliiniseen kokemukseen perustuvat ohjeet samanaikaisesti stiripentolin kanssa annosteltavien muiden epilepsialääkkeiden annosten muuttamisesta ja annosväleistä.

- Klobatsaami

Keskeisissä tutkimuksissa stiripentoli-hoitoa aloitettaessa klobatsaamin vuorokausiannos oli 0,5 mg/kg/vrk, tavallisesti annosteltuna jaettuina annoksina, kahdesti vuorokaudessa. Jos ilmeni kliinisiä haittavaikutuksia tai klobatsaamin yliannostusta (pienillä lapsilla esim. uneliaisuutta, hypotoniaa ja ärtyisyyttä), päivittäistä annosta pienennettiin viikoittain 25 %:lla. Dravetin oireyhtymää sairastavilla lapsilla on kuvattu stiripentolin yhteiskäytön aikana klobatsaamin plasmapitoisuuden suurenemista kaksin- tai kolminkertaiseksi ja norklobatsaamin plasmapitoisuuden suurenemista viisinkertaiseksi.

- Valproaatti

Stiripentolin ja valproaatin metabolisten yhteisvaikutusten mahdollisuutta pidetään vähäisenä, eikä valproaattiannosta sen vuoksi tarvinne muuttua, kun stiripentoli lisätään hoitoon, paitsi kliinisistä turvallisuussyistä. Keskeisissä tutkimuksissa ruuansulatuselimistön haittavaikutusten, kuten ruokahaluttomuuden ja painonlaskun ilmetessä valproaatin vuorokausiannosta vähennettiin viikoittain noin 30 %.

Poikkeavat laboratoriolöydökset

Jos verenkuvassa tai maksan toimintakokeissa ilmenee poikkeavuuksia, päätös hoidon jatkamisesta tai stiripentolin ja samanaikaisesti annosteltavan klobatsaamin ja valproaatin annosten muuttamisesta on tehtävä yksilöllisesti ottaen huomioon mahdollinen kliininen hyöty ja riskit (ks. kohta 4.4).

Lääkemuodon vaikutus

Annosjauheen C_{max} -arvo on hieman korkeampi kuin kapseleiden, minkä vuoksi nämä lääkemuo-dot eivät ole biologisesti samanarvoisia. Jos lääkemuo-toa täytyy vaihtaa, se on suositeltavaa tehdä kliinisessä seurannassa siltä varalta, että siedettävyydessä ilmenee ongelmia (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Stiripentolia ei suositella annettavaksi potilaille, joilla on maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Suun kautta

Kapseli pitää niellä kokonaisena aterian yhteydessä ja juoda samalla lasillinen vettä.

Kapseleita ei saa pureskella.

Jos kaipaat tietoja stiripentolin yhteisvaikutuksesta ruoan kanssa, katso kappaletta 4.5.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisemmat psykoottiset deliriumjaksot.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Karbamatsepiini, fenytoiini ja fenobarbitaali

Näitä aineita ei pidä käyttää samanaikaisesti stiripentolin kanssa Dravetin oireyhtymän hoidossa. Klobatsaamin ja/tai valproaatin vuorokausiannosta on pienennettävä, jos haittavaikutuksia ilmenee stiripentolihoiton aikana (ks. kohta 4.2).

Lasten kasvu

Ottaen huomioon stiripentoli- ja valproaattihoiton aiheuttamien ruuansulatuselimistön haittavaikutusten esiintymistiheys (ruokahaluttomuus, ruokahalun väheneminen, pahoinvointi ja oksentelu), lasten kasvua on seurattava huolellisesti tätä yhdistelmähoitoa käytettäessä.

Verenkuv

Stiripentoli-, klobatsaami- ja valproaattihoitoon voi liittyä neutropeniaa. Verenkuv on tutkittava ennen stiripentolihoiton aloittamista. Ellei muista kliinisistä syistä ole aihetta tutkia verenkuvaa, se on tutkittava 6 kuukauden välein.

Maksan toiminta

Maksan toiminta on tutkittava ennen stiripentolihoiton aloittamista. Ellei muista kliinisistä syistä ole aihetta tutkia maksan toimintaa, se on tutkittava 6 kuukauden välein.

Maksan tai munuaisten toimintahäiriöt

Koska ei ole saatavissa kliinisiä tietoja stiripentolin vaikutuksista potilaille, joilla on maksan ja/tai munuaisten vajaatoimintaa, sitä ei suositella annettavaksi potilaille, joilla on maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta (katso kappaletta 4.2).

Aineet, jotka vaikuttavat CYP-entsyymeihin

Stiripentoli on CYP2C19-, CYP3A4- ja CYP2D6-entsyymien estäjä ja saattaa suurentaa huomattavasti näiden entsyymien metaboloimien aineiden plasmapitoisuuksia ja suurentaa haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5). *In vitro*-tutkimukset viittaavat siihen, että CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4 sekä mahdollisesti muut entsyymit katalysoivat stiripentolin faasin 1 metaboliaa. Suosittelemme varovaisuutta yhdistettäessä stiripentoli muihin aineisiin, jotka inhiboivat tai indusoivat yhtä tai useampia näistä entsyymeistä.

Lapsipotilaat

Keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana alle 3-vuotiaita lapsia. Sen vuoksi on suositeltavaa, että lapsia, joiden ikä on välillä 6 kk ja 3 vuotta, seurataan tarkkaan stiripentolihoiton aikana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mahdolliset stiripentoliin vaikuttavat lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset

Muiden epilepsialääkkeiden vaikutuksia stiripentolin farmakokinetiikkaan ei ole selvitetty hyvin.

Makrolidien ja atsolisienilääkkeiden, jotka ovat CYP3A4-entsyymien estäjiä ja samalla sen substraatteja, vaikutuksia stiripentolin metaboliaan ei tunneta. Vastaavasti ei myöskään tunneta stiripentolin vaikutuksia niiden metaboliaan.

In vitro-tutkimukset viittaavat siihen, että CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4 sekä mahdollisesti muut entsyymit katalysoivat stiripentolin faasin 1 metaboliaa. Suosittelemme varovaisuutta yhdistettäessä stiripentolia muihin aineisiin, jotka inhiboivat tai indusoivat yhtä tai useampia näistä entsyymeistä.

Stiripentolin vaikutus sytokromi P450-entsyymeihin.

Monet näistä yhteisvaikutuksista on osittain vahvistettu *in vitro* -tutkimuksissa ja kliinisissä kokeissa. Pitoisuuksien suureneminen vakaassa tilassa on samanlaista sekä aikuisilla että lapsilla stiripentolin, valproaatin ja klobatsaamin yhteiskäytön aikana, vaikka yksilöiden välillä esiintyy huomattavaa vaihtelua.

Stiripentoli estää terapeuttisina pitoisuuksina merkittävästi useita CYP450-isoentsyymejä. Näitä ovat esim. CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4. Tämän seurauksena on odotettavissa metaboliaan perustuvia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa. Nämä yhteisvaikutukset voivat johtaa vaikuttavien aineiden suurentuneisiin systeemiin pitoisuuksiin ja voivat sen vuoksi vahvistaa niiden farmakologisia vaikutuksia ja lisätä haittavaikutuksia.

On noudatettava varovaisuutta, jos on tarpeen käyttää stiripentolia samanaikaisesti CYP2C19-entsyymien välityksellä metaboloituvien aineiden (esim. sitalopraami ja omepratsoli) tai CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden (esim. monet HIV-proteaasin estäjät, antihistamiinit, kuten astemitsoli ja kloorifeniramiini, kalsiumsalpaajat, statiinit, oraaliset ehkäisyvalmisteet ja kodeiini) kanssa sillä haittavaikutusten riski suurenee (ks. jäljempänä epilepsialääkkeitä käsittelevä kohta). Plasmapitoisuuksien ja sivuvaikutusten tarkkailua suositellaan. Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Alhaisen terapeuttisen indeksin omaavien CYP3A4-substraattien samanaikaista antoa pitää välttää, sillä vakavien haittavaikutusten riski on huomattavasti suurentunut.

CYP1A2-entsyymien mahdollista estoa koskeva tieto on vähäistä, minkä vuoksi yhteisvaikutuksia teofylliinin ja kofeiinin kanssa ei voida sulkea pois. Teofylliinin ja kofeiinin pitoisuuden kohoaminen plasmassa voi aiheutua niiden maksametabolian estymisestä, mikä voi aiheuttaa toksisuutta. Käyttöä stiripentolin kanssa ei suositella. Tämä varoitus ei koske ainoastaan lääkevalmisteita, vaan lukuisia lapsille tarkoitettuja ruoka-aineita ja ravintovalmisteita. Potilas ei saa juoda kolajuomia, jotka sisältävät huomattavia määriä kofeiinia, tai suklaata, joka sisältää vähäisiä määriä teofylliiniä (katso kappaletta 4.2).

Koska stiripentoli estää CYP2D6-entsyymiä *in vitro* pitoisuuksina, jotka saavutetaan hoidon aikana plasmassa, aineilla, jotka metaboloituvat tämän isoentsyymien välityksellä, kuten beetasalpaajat (propranololi, karvediloli, timololi), masennuslääkkeet (fluoksetiini, paroksetiini, sertraliini, imipramiini, klomipramiini), psykoosilääkkeet (haloperidoli), analgeetit (kodeiini, deksametorfaani, tramadoli), voi ilmetä yhteisvaikutuksia stiripentolin kanssa. CYP2D6-entsyymien välityksellä metaboloituvien aineiden annoksen muuttaminen voi olla tarpeen. Annos pitää säätää yksilöllisesti.

Stiripentolin mahdolliset yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Koska kliinisiä tietoja ei ole saatavilla, on noudatettava varovaisuutta seuraavien, kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten välttämiseksi stiripentolin kanssa:

Sopimattomat yhdistelmähoidot (joita on vältettävä, paitsi silloin kun ne ovat ehdottoman välttämättömiä).

- Ergotalkaloidit (esim. ergotamiini ja dihydroergotamiini)

Torajyvämyrkytys, johon voi liittyä raajanekroosi (ergotalkaloidin eliminaation estyminen maksassa)

- Sisapridi, halofantriini, pimotsidi, kinidiini, bepridiili

Sydämen rytmihäiriöiden suurentunut riski ja varsinkin kääntyvien kärkien takykardia.

- Immunosuppressantit (takrolimuusi, siklosporiini ja sirolimuusi)

Veren immunosuppressanttipitoisuuden suureneminen (maksametabolian heikkeneminen).

- Statiinit (atorvastatiini, simvastatiini jne.)

Annoksen suuruudesta riippuvien haittavaikutusten riski, kuten rabdomyolyysi (kolesterolipitoisuutta alentavan lääkevalmisteiden heikentynyt metabolia maksassa)

Varotoimia edellyttävä lääkevalmisteiden yhteiskäyttö

- *Midatsolaami, triatsolaami, alpratsolaami*

Plasman bentsodiatsepiinipitoisuudet saattavat suurentua vähentyneen maksassa tapahtuvan metabolian vuoksi, mikä saattaa johtaa liialliseen sedaatioon.

- *Klooripromatsiini*

Stiripentoli voimistaa klooripromatsiinin aiheuttamaa keskushermostoa lamaavaa vaikutusta.

- *Vaikutukset muihin epilepsialääkkeisiin*

CYP450-isoentsyymien CYP2C19 ja CYP3A4 esto voi aiheuttaa farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia (maksametabolian esto) fenobarbitaalin, primidonin, fenytoiinin, karbamatsepiinin, klobatsaamin (ks. kohta 4.2), valproaatin (ks. kohta 4.2), diatsepaamin (voimistunut lihasrelaksaatio), etosuksimidin ja tiagabiinin kanssa. Seurauksena on näiden antikonvulsanttien suurentunut pitoisuus plasmassa ja yliannoksen riski. On suositeltavaa seurata muiden antikonvulsanttien plasmapitoisuuksia ja tarpeen mukaan muuttaa niiden annostusta, kun niitä annetaan samanaikaisesti stiripentolin kanssa.

- *Topiramaatti*

Eräissä ranskalaisessa hoito-ohjelmassa, jossa käytettiin stiripentolia, hoitoon lisättiin topiramaatti, stiripentolin, klobatsaamin ja valproaatin lisäksi 41 %:lle 230 tapauksesta. Tässä potilasryhmässä suoritettuihin havaintoihin perustuen ei ole viitteitä siitä, että topiramaatin annosta tai annosväliä tarvitsisi muuttaa, kun sitä annetaan samanaikaisesti stiripentolin kanssa.

Katsotaan, että topiramaatin kyseessä ollen CYP2C19-entsyymien mahdollista kompetitiivista estoa ei pitäisi esiintyä, sillä se edellyttää todennäköisesti 5–15-kertaisia plasmapitoisuuksia verrattuna plasmapitoisuuksiin, jotka saavutetaan topiramaatin vakiintuneilla suositelluilla annoksilla ja -annosväleillä.

- *Levetirasetaami*

Levetirasetaami ei metaboloidu maksassa suuressa määrin. Tämän seurauksena ei ole odotettavissa metaboliaan perustuvia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia stiripentolin ja levetirasetaamin välillä.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Epilepsiaan ja epilepsialääkitykseen liittyvät yleiset riskit

On osoitettu, että epilepsiaa sairastavien naisten jälkeläisissä epämuodostumien esiintyvyys on 2–3 kertaa suurempi kuin esiintyvyys väestössä, joka on 3 %. Vaikka syynä voi olla muita myötävaikuttavia tekijöitä, kuten esim. epilepsia, käytettävissä olevan näytön perusteella näyttää siltä,

että aiheuttajana on suuressa määrin hoito. Hoidetussa väestössä on havaittu epämuodostumien määrän lisääntyvän monilääkehoidon aikana.

Tehokasta epilepsialääkitystä ei saa kuitenkaan keskeyttää raskauden aikana, sillä sairauden paheneminen saattaa olla haitallista sekä äidille että sikiölle.

Stiripentoliin liittyvät riskit

Altistuneista raskauksista ei ole tietoja käytettävissä. Eläintutkimuksissa ei ole todettu raskauteen, sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen kohdistuvia suoria tai epäsuoria haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3) annoksilla, jotka eivät aiheuttaneet emoille toksisuutta. Käyttöaihe huomioiden ei ole odotettavissa, että stiripentoli annettaisiin raskauden aikana tai hedelmällisessä iässä oleville naisille. Päätös stiripentolihoitosta raskauden aikana on tehtävä yksilöllisesti kunkin potilaan kohdalla mahdollinen kliininen hyöty ja riskit huomioiden. On noudatettava varovaisuutta määrättäessä stiripentolia raskaana oleville naisille. On suositeltavaa käyttää tehokkaita ehkäisy menetelmiä.

Imetys

Koska stiripentolin erittymistä äidinmaitoon ei ole tutkittu ja tietäen, että stiripentoli siirtyy vuoheella vapaasti plasmasta maitoon, imettämistä ei suositella hoidon aikana. Jos stiripentolihoitoa jatketaan imettämisen aikana, äidinmaitoa saavaa lasta on tarkkailtava huolellisesti mahdollisten haittavaikutusten varalta.

Fertiliteetti

Eläintutkimuksissa ei havaittu vaikutusta fertiliteettiin (ks. kohta 5.3). Kliinistä tietoa ei ole käytettävissä. Mahdollisia riskejä ihmisille ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Käytettävissä ei ole tutkimuksia vaikutuksesta autolla ajamiseen tai koneiden käyttämiseen. Jotkin käyttäjät voivat kuitenkin kärsiä heitehuimauksesta ja ataksiasta, joka voi vaikuttaa ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Sen vuoksi stiripentolia saavien potilaiden ei pidä ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Stiripentoliin liittyvät yleisimmät sivuvaikutukset (useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä) ovat ruokahaluttomuus, painonlasku, unettomuus, uneliaisuus, ataksia, hypotonia ja dystonia.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Useimmin ilmenevät haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Esiintymistiheyden perusteella muodostettujen ryhmien sisällä haittavaikutukset luetaan vakavimmasta lievempään.

Järjestelmä/elinryhmä (MedDRA-nimistö)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Veri ja imukudos		Neutropenia		Trombosytopenia *

Järjestelmä/elinryhmä (MedDRA-nimistö)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus, ruokahalun väheneminen, painonlasku			
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Aggressiivisuus, ärtyisyys, käytöshäiriöt, vastusteleva käytös, ylivilkkaus, unihäiriöt		
Hermosto	Uneliaisuus, ataksia, hypotonia, dystonia	Hyperkinesiat		
Silmät			Diplopia	
Ruoansulatus-elimistö		Pahoinvointi, oksentelu		
Iho ja ihonalainen-kudos			Valoherkkyys, ihottuma ihoallergiat, urtikaria	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Väsymys	
Tutkimukset		Kohonnut γ -GT		Epänormaalit maksa-arvot

* Trombositopenia-tiedot on saatu sekä kliinisistä kokeista että myynnin jälkeisistä kokemuksista.

Kuvaus valituista haittavaikutuksista

Monet yllä mainituista haittavaikutuksista aiheutuvat usein muiden antikonvulsivisten lääkevalmisteiden plasmapitoisuuksien suurenemisesta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5), ja ne voivat hävitä, kun näiden lääkevalmisteiden annoksia vähennetään.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia koskevia tietoja ei ole saatavilla. Hoito on elintoimintoja tukevaa (oireenmukainen hoito teho-osastolla).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialäkkeet, muut epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX17

Vaikutusmekanismi

Eläinmalleissa stiripentoli estää sähköiskun, pentetratsolin ja bikukulliinin indusoimia epileptisiä kohtauksia. Eläinmalleissa jyrksijöillä stiripentoli näyttää suurentavan aivojen gamma-aminovoihapon (GABA) pitoisuutta. GABA on imettäväisten aivojen tärkein inhibitorinen neurotransmitteri. Tämä voi tapahtua estämällä GABA:n synaptosomaalista ottoa ja/tai estämällä GABA-transaminaasia. Stiripentolin on myös osoitettu tehostavan GABAA-reseptorin välittämää transmissiota keskenkasvuisen rotan hippokampuksessa ja pidentävän GABAA-reseptorin kloridikanavien keskimääräistä aukioloaikaa (mutta ei tiheyttä) barbituraatin kaltaisen mekanismin välityksellä. Stiripentoli voimistaa muiden antikonvulsanttien (kuten karbamatsepiinin, natriumvalproaatin, fenytoiinin, fenobarbitaalin ja monen bentsodiatsepiinin) tehoa farmakokineettisten yhteisvaikutusten seurauksena. Toinen stiripentolin vaikutus perustuu etupäässä useiden isoentsyymien välittämän metabolian estoon. Näitä ovat varsinkin CYP450 3A4 ja 2C19, jotka osallistuvat muiden epilepsialäkkeiden metaboliaan maksassa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Keskeisissä stiripentolia koskevissa kliinisissä tutkimuksissa kohteina olivat 3-vuotiaat ja sitä vanhemmat vaikeaa varhaislapsuuden myoklonista epilepsiaa sairastavat potilaat.

Eräässä ranskalaisessa tutkimusohjelmassa oli mukana lapsia 6 kuukauden iästä lähtien, sillä Dravetin oireyhtymän diagnoosi voidaan tehdä luotettavasti joillakin potilailla tässä iässä. Alle 3-vuotiailla vaikeaa varhaislapsuuden myoklonista epilepsiaa sairastavilla potilailla päätös Diacomit-hoidon aloittamisesta on tehtävä yksilöllisin perustein mahdollinen kliininen hyöty ja riskit huomioiden (ks. kohta 4.2).

Satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kliinisen kokeen liitännäiskokeessa oli mukana 41 vaikeaa varhaislapsuuden myoklonista epilepsiaa sairastavaa lasta. Yhden kuukauden alkujakson jälkeen valproaatti- ja klobatsaamihoitoon lisättiin joko lume (n=20) tai stiripentoli (n=21) 2 kuukautta kestävänsä kaksoissokkoutetun jakson aikana. Potilaat saivat sen jälkeen stiripentolia avoimesti. Hoitoon vastanneet potilaat määriteltiin siten, että heillä ilmeni 50 % väheneminen kloonisten (tai toonis-kloonisten) kohtausten taajuudessa kaksoissokkoutetun jakson toisen kuukauden aikana verrattuna alkujaksoon. Potilaista 15 (71 %) vastasi stiripentolihoitoon (mukana 9 potilasta, joilla ei esiintynyt lainkaan kloonisia tai toonis-kloonisia kohtauksia), kun taas vain yksi (5 %) sai lumetta (yksikään ei ollut kohtaukseton; stiripentoli, 95 %:n luottamusväli 52,1–90,7 vs lume 0–14,6). Eron 95 %:n luottamusväli oli 42,2–85,7. Muutos lähtötasosta oli suurempi stiripentolilla (–69 %) kuin lumella (+7 %), p<0,0001. Stiripentolia saaneella 21 potilaalla oli kohtalaisia haittavaikutuksia (uneliaisuus, ruokahaluttomuus) verrattuna kahdeksaan lumetta saaneeseen potilaaseen, mutta haittavaikutukset hävisivät, kun samanaikaista lääkitystä vähennettiin 12 potilaalla 21 potilaasta (Chiron et al, Lancet 2000).

Yli 50 mg/kg/vrk suuruisen stiripentoliannosten kliinistä turvallisuutta puoltavia tutkimustuloksia ei ole olemassa.

Kliinisiä tutkimustuloksia, jotka puoltaisivat stiripentolin käyttöä monoterapiana Dravetin oireyhtymässä, ei ole.

5.2 Farmakokinetiikka

Seuraavat stiripentolin farmakokineettiset ominaisuudet on kuvattu terveillä aikuisilla ja aikuispotilailla suoritetuissa tutkimuksissa.

Imeytyminen

Stiripentoli imeytyy nopeasti. Plasman huippupitoisuus saavutetaan noin 1,5 tunnissa. Stiripentolin absoluuttista hyötyosuutta ei tunneta, sillä laskimonsisäistä lääkeainetta ei ole käytettävissä. Se imeytyy hyvin suun kautta annettuna, sillä suurin osa suun kautta annetusta annoksesta erittyy virtsaan.

Suhteellista hyötyosuutta kapseleiden ja annosjauheen (oraalista suspensiota varten) välillä on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla miehillä yksittäisen suun kautta annetun 1 000 milligramman annoksen jälkeen. Lääkemuodot olivat biologisesti samanarvoisia AUC-arvon osalta, mutta eivät C_{max} -arvon osalta. Annosjauheessa C_{max} -arvo oli hieman korkeampi (23 %) kapseliin verrattuna, eikä se täyttänyt biologisen samanarvoisuuden kriteereitä. T_{max} oli samankaltainen kummassakin lääke muodossa. Kliinistä seuranta suositellaan, jos stiripentolikapseleista siirrytään annosjauheeseen oraalista suspensiota varten.

Jakautuminen

Stiripentoli sitoutuu suuressa määrin kiertäviin plasmaproteiineihin (n. 99 %).

Eliminaatio

Systeeminen altistus stiripentolille lisääntyy huomattavasti enemmän kuin suhteessa annokseen. Plasmapuhdistuma pienenee huomattavasti suurilla annoksilla. Se pienenee 40 l/kg/vrk:sta annoksen ollessa 600 mg/vrk, 8 l/kg/vrk:aan annoksen ollessa 2400 mg. Puhdistuma heikkenee stiripentolin toistetun annostelun jälkeen, ilmeisesti sitä metaboloivan sytokromi P450-isoentsyymien eston vuoksi. Eliminaation puoliintumisaika oli 4,5 ja 13 tunnin välillä, pidentyen annoksen suurentuessa.

Biotransformaatio

Stiripentoli metaboloituu suuressa määrin, virtsasta on todettu 13 eri metaboliittia. Pääasialliset metaboliareitit ovat demetylaatio ja glukuronidisaatio, vaikka metaboliaa välittäviä entsyymejä ei ole vielä tunnistettu tarkasti.

In vitro -tutkimusten perusteella tärkeimmät maksan sytokromi-P450-isoentsyymit, jotka osallistuvat faasin 1 metaboliaan, ovat CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4.

Eritys

Suurin osa stiripentolista erittyy munuaisten kautta.

Stiripentolin virtsaan erittyneet metaboliitit muodostivat yhdessä suurimman osan (73 %) suun kautta annetusta kerta-annoksesta, kun taas 13–24 % annoksesta todettiin ulosteissa muuttumattomana aineena.

Populaatiofarmakokineettinen tutkimus lapsipotilailla

Dravetin oireyhtymää sairastaneelle 35 lapsipotilaalle tehtiin populaatiofarmakokineettinen tutkimus. Lapsia hoidettiin stiripentolilla ja kahdella aineella, joiden ei tiedetä vaikuttavan stiripentolin farmakokinetiikkaan (valproaatti ja klobatsaami). Potilaiden mediaani-ikä oli 7,3 vuotta (vaihteluväli: 1–17,6 vuotta) ja stiripentolin päivittäinen mediaaniannos oli 45,4 mg/kg/vrk (vaihteluväli: 27,1–89,3 mg/kg/vrk), jaettuna kahteen tai kolmeen annokseen.

Tulokset sopivat parhaiten yksitilamalliin ja ensimmäisen asteen imeytymis- ja eliminaatioprosesseihin. Arvioitu imeytymisvakio (K_a) populaatiossa oli $2,08 \text{ h}^{-1}$ (satunnaistekijän keskihajonta = 122 %). Puhdistuma ja jakautumistilavuus suhteutettiin kehonpainoon allometrisella mallilla, jossa puhdistuman eksponentti oli 0,433 ja jakautumistilavuuden 1. Kehonpainon noustessa 10 kg:sta 60 kg:aan näennäinen oraalinen puhdistuma suureni arvosta 2,60 l/h arvoon 5,65 l/h ja

näennäinen jakautumistilavuus suureni 32,0 litrasta 191,8 litraan. Tämän seurauksena eliminaation puoliintumisaika piteni 8,5 tunnista (10 kg) 23,5 tuntiin (60 kg).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisuutta koskevista eläintutkimuksista (rotilla, apinoilla ja hiirillä) ei ole todettu johdonmukaista toksisuutta paitsi hepatosellulaariseen hypertrofiaan liittyvää maksan suurenemista, jota ilmeni kun suuria stiripentoliannoksia annettiin sekä jyrsijöille että muille eläimille. Tätä löydöstä pidetään sopeutumisvasteena maksaan kohdistuvalle suurelle metaboliselle rasitukselle.

Stiripentoli ei osoittautunut teratogeeniseksi aineeksi rotilla ja kaniineilla. Yhdessä hiirillä suoritettussa tutkimuksessa, mutta ei useissa muissa samanlaisissa tutkimuksissa, havaittiin pieni kitalakihalkion ilmaantuvuus emolle toksisilla annoksilla (800 mg/kg/vrk). Nämä hiirillä ja kaniineilla suoritettut tutkimukset tehtiin ennen hyvän laboratoriotavan vaatimusten käyttöönottoa. Rotilla suoritetuissa hedelmällisyyttä ja yleistä reproduktiivista suorituskykyä sekä pre- ja postnataalista kehitystä koskevista tutkimuksista ei havaittu mitään erikoista paitsi eloonjäämisen vähäistä laskua poikasilla, joita imettävillä emoilla ilmeni toksinen vaste 800 mg/kg/vrk suuruisilla stiripentoliannoksilla (ks. kohta 4.6).

Genotoksisuutta koskevista tutkimuksista ei ole havaittu mutageenisia tai klastogeenisiä vaikutuksia. Karsinogeenisuustutkimusten tulokset rotilla olivat kielteiset. Hiirillä havaittiin vain vähäistä suurenemista maksa-adenoomien ja karsinoomien ilmaantuvuudessa eläimillä, jolle annettiin stiripentolia 200 tai 600 mg/kg/vrk 78 viikon ajan. Näitä vaikutuksia ei ilmennyt hiirillä, joiden saama annos oli 60 mg/kg/vrk. Koska stiripentolilla ei havaittu genotoksisia vaikutuksia ja kun toisaalta tiedetään, että hiiren maksassa kehittyy helposti kasvaimia maksaentsyymien induktion vaikutuksesta, tätä löydöstä ei pidetä merkinä siitä, että potilailla olisi suurentunut kasvainten riski.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Povidoni (K29/32)

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Magnesiumstearaatti.

Kapselin kuori

Gelatiini

Titaanidioksidi (E171)

Erytrosiini (E127)

Indigotiini (E132)

Painomuste

Sellakka (E904)

Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Sinetöity, polyeenikierrekorkkinen polypropyleenipullo, jossa on 30 tai 90 kapselia.
Lapsiturvallisella, sinetöidyllä polypropyleenikierrekorkilla suljettu läpinäkymätön polyeteenipullo, jossa on 60 kapselia.

Pullot on pakattu pahvilaatikoihin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myytävänä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Ranska.

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/367/001-003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 4. tammikuuta 2007

Viimeinen uudistamispäivämäärä: 24. syyskuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diacomit 500 mg kova kapseli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 500 mg stiripentolia

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

0,32 mg natriumia kapselia kohti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Koon 0 valkoinen kapseli, johon on painetty ”Diacomit 500 mg”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Diacomit on tarkoitettu yhteiskäyttöön klobatsaamin ja valproaatin kanssa vaikeahoitoisten, yleistyneiden toonis-kloonisten epileptisten kohtausten hoidossa vaikeaa varhaislapsuuden myoklonista epilepsiaa sairastavilla potilailla (SMEI, Dravetin oireyhtymä), joiden epileptisiä kohtauksia ei pystytä hallitsemaan riittävästi klobatsaamilla ja valproaatilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Diacomit-lääkettä saa antaa vain lasten epilepsioiden diagnosointiin ja hoitoon perehtyneiden lastentautien tai lastenneurologian erikoislääkäreiden valvonnassa.

Annostus

Pediatriset potilaat

Stiripentolin annos lasketaan milligrammoina painokiloa kohti.

Vuorokausiannos voidaan jakaa 2 tai 3 annokseen.

Liitännäishoito stiripentolilla täytyy aloittaa vähitellen suurentamalla annosta asteittain suositeltuun 50 mg/kg:n vuorokausiannokseen, joka annetaan yhdessä klobatsaamin ja valproaatin kanssa.

Stiripentoliannosta täytyy suurentaa asteittain aloittaen 20 mg/kg:n päiväannoksesta 1 viikon ajan ja sen jälkeen 30 mg/kg:n päiväannoksesta 1 viikon ajan. Tämän jälkeen annoksen suurentaminen riippuu iästä:

- alle 6 vuoden ikäisten lasten annosta nostetaan vielä 20 mg/kg/vrk kolmannella viikolla, jolloin suositeltu 50 mg/kg:n vuorokausiannos saavutetaan kolmessa viikossa;
- lasten, joiden ikä vaihtelee 6 vuodesta alle 12 vuoteen, annosta nostetaan joka viikko 10 mg/kg/vrk, jolloin suositeltu 50 mg/kg:n vuorokausiannos saavutetaan neljässä viikossa;
- vähintään 12 vuoden ikäisten lasten ja nuorten annosta nostetaan joka viikko 5 mg/kg/vrk, kunnes saavutetaan kliiniseen arviointiin perustuva optimaalinen annos.

Suositteltu 50 mg/kg:n vuorokausiannos perustuu saatavilla oleviin kliinisiin tutkimuslöydöksiin. Se on ainoa Diacomit-annos, jonka käyttöä tutkittiin lääkkeen käyttöönnoton kannalta keskeisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1).

Stiripentoli pitää aina ottaa ruuan kanssa, sillä se hajoaa nopeasti happamassa ympäristössä (esim. tyhjässä mahassa altistuessaan vatsahapolle). Stiripentolia ei pidä ottaa maidon tai maitotuotteiden kanssa (jogurtti, sulatejuusto jne.), hiilihappopitoisten juomien, hedelmämeijerijä ja kofeiinia ja teofylliiniä sisältävien juomien kanssa.

Alle 3-vuotiaat lapset

Keskeiset stiripentoli-lääkettä koskevat kliiniset tutkimukset on tehty 3-vuotiailla ja sitä vanhemmilla vaikeaa varhaislapsuuden myoklonista epilepsiaa sairastavilla potilailla. Alle 3-vuotiailla vaikeaa varhaislapsuuden myoklonista epilepsiaa sairastavilla potilailla päätös stiripentoli -hoidon aloittamisesta on tehtävä mahdollinen kliininen hyöty ja riskit huomioiden. Tässä nuoremmassa potilasryhmässä liittänohoito stiripentolilla on aloitettava vasta kun vaikean varhaislapsuuden myoklonisen epilepsian diagnoosi on varmistettu kliinisesti. (ks. kohta 5.1). Alle 12 kuukauden ikäisillä lapsilla tietoa stiripentoli -lääkkeen käytöstä on niukasti. Näille lapsille stiripentolin käyttö tapahtuu lääkärin tarkassa valvonnassa.

Vähintään 18-vuotiaat potilaat

Pitkän aikavälin tietoja riittävän monelta aikuiselta ei ole saatavilla hoitovasteen pysyvyyden vahvistamiseksi tässä populaatiossa. Hoitoa voi jatkaa niin pitkään kuin teho säilyy.

Stiripentolin kanssa samanaikaisesti käytettävien muiden epilepsialääkkeiden annoksen muuttaminen

Vaikka täydelliset farmakologiset tiedot mahdollisista lääkkeiden yhteisvaikutuksista puuttuvatkin, annetaan seuraavat, kliiniseen kokemukseen perustuvat ohjeet samanaikaisesti stiripentolin kanssa annosteltavien muiden epilepsialääkkeiden annosten muuttamisesta ja annosväleistä.

- Klobatsaami

Keskeisissä tutkimuksissa stiripentolihoitoa aloitettaessa klobatsaamin vuorokausiannos oli 0,5 mg/kg/vrk, tavallisesti annosteltuna jaettuina annoksina, kahdesti vuorokaudessa. Jos ilmenee kliinisiä haittavaikutuksia tai klobatsaamin yliannostusta (pienillä lapsilla esim. uneliaisuutta, hypotoniaa ja ärtyisyyttä), päivittäistä annosta pienennettiin viikoittain 25 %:lla. Dravetin oireyhtymää sairastavilla lapsilla on kuvattu stiripentolin yhteiskäytön aikana klobatsaamin plasmapitoisuuden suurenemista kaksin- tai kolminkertaiseksi ja norklobatsaamin plasmapitoisuuden suurenemista viisinkertaiseksi.

- Valproaatti

Stiripentolin ja valproaatin metabolisten yhteisvaikutusten mahdollisuutta pidetään vähäisenä, eikä valproaattiannosta sen vuoksi tarvinne muuttua, kun stiripentoli lisätään hoitoon, paitsi kliinisistä turvallisuussyistä. Keskeisissä tutkimuksissa ruuansulatuselimistön haittavaikutusten, kuten ruokahaluttomuuden ja painonlaskun ilmetessä valproaatin vuorokausiannosta vähennettiin viikoittain noin 30 %.

Poikkeavat laboratoriolöydökset

Jos verenkuvassa tai maksan toimintakokeissa ilmenee poikkeavia, päätös hoidon jatkamisesta tai stiripentolin ja samanaikaisesti annosteltavan klobatsaamin ja valproaatin annosten muuttamisesta on tehtävä yksilöllisesti ottaen huomioon mahdollinen kliininen hyöty ja riskit (ks. kohta 4.4).

Lääkemuodon vaikutus

Annosjauheen C_{max} -arvo on hieman korkeampi kuin kapsleiden, minkä vuoksi nämä lääkemuo-dot eivät ole biologisesti samanarvoisia. Jos lääkemuo-toa täytyy vaihtaa, se on suositeltavaa tehdä kliinisessä seurannassa siltä varalta, että siedettävyydessä ilmenee ongelmia (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Stiripentolia ei suositella annettavaksi potilaille, joilla on maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Suun kautta

Kapseli pitää niellä kokonaisena ja juoda samalla lasillinen vettä.

Kapseleita ei sa pureskella.

Katso kappaleesta 4.5. stiripentolin yhteisvaikutuksesta ruokien kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisemmat psykoottiset deliriumjaksot.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Karbamatsepiini, fenytoiini ja fenobarbitaali

Näitä aineita ei pidä käyttää samanaikaisesti stiripentolin kanssa Dravetin oireyhtymän hoidossa. Klobatsaamin ja/tai valproaatin vuorokausiannosta on pienennettävä, jos haittavaikutuksia ilmenee stiripentolihoiton aikana (ks. kohta 4.2).

Lasten kasvu

Ottaen huomioon stiripentoli- ja valproaattihoiton aiheuttamien ruuansulatuselimistön haittavaikutusten esiintymistiheys (ruokahaluttomuus, ruokahalun väheneminen, pahoinvointi ja oksentelu), lasten kasvua on seurattava huolellisesti tätä yhdistelmähoitoa käytettäessä.

Verenkuva

Stiripentoli-, klobatsaami- ja valproaattihoitoon voi liittyä neutropeniaa. Verenkuva on tutkittava ennen stiripentolihoiton aloittamista. Ellei muista kliinisistä syistä ole aihetta tutkia verenkuva, se on tutkittava 6 kuukauden välein.

Maksan toiminta

Maksan toiminta on tutkittava ennen stiripentolihoiton aloittamista. Ellei muista kliinisistä syistä ole aihetta tutkia maksan toimintaa, se on tutkittava 6 kuukauden välein.

Maksan tai munuaisten toimintahäiriöt

Koska ei ole saatavissa kliinisiä tietoja stiripentolin vaikutuksista potilaille, joilla on maksan ja/tai munuaisten vajaatoimintaa, sitä ei suositella annettavaksi potilaille, joilla on maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta.

Aineet, jotka vaikuttavat CYP-entsyymeihin

Stiripentoli on CYP2C19-, CYP3A4- ja CYP2D6-entsyymien estäjä ja saattaa suurentaa huomattavasti näiden entsyymien metaboloimien aineiden plasmapitoisuuksia ja suurentaa haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5). *In vitro*-tutkimukset viittaavat siihen, että CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4 sekä mahdollisesti muut entsyymit katalysoivat stiripentolin faasin I metaboliaa. Suosittelemme varovaisuutta yhdistettäessä stiripentoli muihin aineisiin, jotka inhiboivat tai indusoivat yhtä tai useampia näistä entsyymeistä.

Lapsipotilaat

Keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana alle 3-vuotiaita lapsia. Sen vuoksi on suositeltavaa, että lapsia, joiden ikä on välillä 6 kk ja 3 vuotta, seurataan tarkkaan stiripentoli-hoidon aikana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mahdolliset stiripentoliin vaikuttavat lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset

Muiden epilepsialääkkeiden vaikutuksia stiripentolin farmakokinetiikkaan ei ole selvitetty hyvin. Makrolidien ja atsolisienilääkkeiden, jotka ovat CYP3A4-entsyymien estäjiä ja samalla sen substraatteja, vaikutuksia stiripentolin metaboliaan ei tunneta. Vastaavasti ei myöskään tunneta stiripentolin vaikutuksia niiden metaboliaan.

In vitro-tutkimukset viittaavat siihen, että CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4 sekä mahdollisesti muut entsyymit katalysoivat stiripentolin faasin 1 metaboliaa. Suosittelemme varovaisuutta yhdistettäessä stiripentolia muihin aineisiin, jotka inhiboivat tai indusoivat yhtä tai useampia näistä entsyymeistä.

Stiripentolin vaikutus sytokromi P450-entsyymeihin.

Monet näistä yhteisvaikutuksista on osittain vahvistettu *in vitro* -tutkimuksissa ja kliinisissä kokeissa. Pitoisuuksien suureneminen vakaassa tilassa on samanlaista sekä aikuisilla että lapsilla stiripentolin valproaatin ja klobatsaamin yhteiskäytön aikana, vaikka yksilöiden välillä esiintyy huomattavaa vaihtelua.

Stiripentoli estää terapeuttisina pitoisuuksina merkittävästi useita CYP450-isoentsyymejä. Näitä ovat esim. CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4. Tämän seurauksena on odotettavissa metaboliaan perustuvia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa. Nämä yhteisvaikutukset voivat johtaa vaikuttavien aineiden suurentuneisiin systeemiin pitoisuuksiin ja voivat sen vuoksi vahvistaa niiden farmakologisia vaikutuksia ja lisätä.

On noudatettava varovaisuutta, jos on tarpeen käyttää stiripentolia samanaikaisesti CYP2C19-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden (esim. sitalopraami ja omepratsoli) tai CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden (esim. monet HIV-proteaasin estäjät, antihistamiinit, kuten astemitsoli ja kloorifeniramiini, kalsiumsalpaajat, statiinit, oraaliset ehkäisyvalmisteet ja kodeiini) kanssa sillä haittavaikutusten riski suurenee (ks. jäljempänä epilepsialääkkeitä käsittelevä kohta). Plasmapitoisuuksien ja haitallisten reaktioiden tarkkailua suositellaan. Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Alhaisen terapeuttisen indeksin omaavien CYP3A4-substraattien samanaikaista antoa pitää välttää, sillä vakavien haittavaikutusten on huomattavasti suurentunut.

CYP1A2-entsyymien mahdollista estoa koskeva tieto on vähäistä, minkä vuoksi yhteisvaikutuksia teofylliinin ja kofeiinin kanssa ei voida sulkea pois. Teofylliinin ja kofeiinin pitoisuuden kohoaminen plasmassa voi aiheutua niiden maksametabolian estymisestä, mikä voi aiheuttaa toksisuutta. Käyttöä stiripentolin kanssa ei suositella. Tämä varoitus ei koske ainoastaan lääkevalmisteita, vaan lukuisia lapsille tarkoitettuja ruoka-aineita ja ravintovalmisteita, kuten kolajuomat, jotka sisältävät huomattavia määriä kofeiinia tai suklaata, joka sisältää vähäisiä määriä teofylliiniä (katso kappaletta 4.2).

Koska stiripentoli estää CYP2D6-entsyymiä *in vitro* pitoisuuksina, jotka saavutetaan hoidon aikana plasmassa, aineilla, jotka metaboloituvat tämän isoentsyymien välityksellä, kuten beetasalpaajat (propranololi, karvediloli, timololi), masennuslääkkeet (fluoksetiini, paroksetiini, sertraliini, imipramiini, klomipramiini), psykoosilääkkeet (haloperidoli), analgeetit (kodeiini, dekskrometorfaani, tramadoli), voi ilmetä yhteisvaikutuksia stiripentolin kanssa. CYP2D6-entsyymien välityksellä metaboloituvien aineiden annoksen muuttaminen voi olla tarpeen. Annos pitää säätää yksilöllisesti.

Stiripentolin mahdolliset yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Koska kliinisiä tietoja ei ole saatavilla, on noudatettava varovaisuutta seuraavien, kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten välttämiseksi stiripentolin kanssa:

Sopimattomat yhdistelmähoidot (joita on vältettävä, paitsi silloin kun ne ovat ehdottoman välttämättömiä).

- Ergotalkaloidit (esim. ergotamiini ja dihydroergotamiini)

Torajyvämyrkytys, johon voi liittyä raajanekroosi (ergotalkaloidin eliminaation estyminen maksassa)

- Sisapridi, halofantriini, pimotsidi, kinidiini, bepridiili

Sydämen rytmihäiriöiden suurentunut riski ja varsinkin kääntyvien kärkien takykardia.

- Immunosuppressantit (takrolimuusi, siklosporiini ja sirolimuusi)

Veren immunosuppressanttipitoisuuden suureneminen (maksametabolian heikkeneminen).

- Statiinit (atorvastatiini, simvastatiini jne.)

Annoksen suuruudesta riippuvien haittavaikutusten riski, kuten rabdomyolyyysi (kolesterolipitoisuutta alentavan lääkevalmisteen heikentyneet metabolia maksassa)

Varotoimia edellyttävä lääkevalmisteiden yhteiskäyttö

- Midatsolaami, triatsolaami, alpratsolaami

Plasman bentsodiatsepiinipitoisuudet saattavat suurentua vähentyneen maksassa tapahtuvan metabolian vuoksi, mikä saattaa johtaa liialliseen sedaatioon.

- *Klooripromatsiini*

Stiripentoli voimistaa klooripromatsiinin aiheuttamaa keskushermostoa lamaavaa vaikutusta.

- *Vaikutukset muihin epilepsialääkkeisiin (AED)*

CYP450-isoentsyymien CYP2C19 ja CYP3A4 esto voi aiheuttaa farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia (maksametabolian esto) fenobarbitaalin, primidonin, fenytoiinin, karbamatsepiinin, klobatsaamin (ks. kohta 4.2), valproaatin (ks. kohta 4.2), diatsepaamin (voimistunut lihasrelaksaatio), etosuksimidin ja tiagabiinin kanssa. Seurauksena on näiden antikonvulsanttien suurentunut pitoisuus plasmassa ja yliannoksen riski. On suositeltavaa seurata muiden antikonvulsanttien plasmapitoisuuksia ja tarpeen mukaan muuttaa niiden annostusta, kun niitä annetaan samanaikaisesti stiripentolin kanssa.

- *Topiramaatti*

Eräässä ranskalaisessa hoito-ohjelmassa, jossa käytettiin stiripentolia, hoitoon lisättiin topiramaatti, stiripentolin, klobatsaamin ja valproaatin lisäksi 41 %:lle 230 tapauksesta. Tässä potilasryhmässä suoritettuihin havaintoihin perustuen ei ole viitteitä siitä, että topiramaatin annosta tai annosväliä tarvitsisi muuttaa, kun sitä annetaan samanaikaisesti stiripentolin kanssa.

Katsotaan, että topiramaatin kyseessä ollen CYP2C19-entsyymin mahdollista kompetitiivista estoa ei pitäisi esiintyä, sillä se edellyttää todennäköisesti 5–15-kertaisia plasmapitoisuuksia verrattuna plasmapitoisuuksiin, jotka saavutetaan topiramaatin vakiintuneilla suositelluilla annoksilla ja annosväleillä.

- *Levetirasetaami*

Levetirasetaami ei metaboloidu maksassa suuressa määrin. Tämän seurauksena ei ole odotettavissa metaboliaan perustuvia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia stiripentolin ja levetirasetaamin välillä.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Epilepsiaan ja epilepsialääkitykseen liittyvät yleiset riski

On osoitettu, että epilepsiaa sairastavien naisten jälkeläisissä epämuodostumien esiintyvyys on 2-3 kertaa suurempi kuin esiintyvyys väestössä, joka on 3 %. Vaikka syynä voi olla muita

myötävaikuttavia tekijöitä, kuten esim. epilepsia, käytettävissä olevan näytön perusteella näyttää siltä, että aiheuttajana on suuressa määrin hoito. Hoidetussa väestössä on havaittu epämuodostumien määrän lisääntyvän monilääkehoidon aikana.

Tehokasta epilepsialääkitystä ei saa kuitenkaan keskeyttää raskauden aikana, sillä sairauden paheneminen saattaa olla haitallista sekä äidille että sikiölle.

Stiripentoliin liittyvät riskit

Altistuneista raskauksista ei ole tietoja käytettävissä. Eläintutkimuksissa ei ole todettu raskauteen, sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen kohdistuvia suoria tai epäsuoria haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3) annoksilla, jotka eivät aiheuttaneet emoille toksisuutta. Käyttöaihe huomioiden ei ole odotettavissa, että stiripentolia annettaisiin raskauden aikana tai hedelmällisessä iässä oleville naisille. Päätös stiripentolihoitosta raskauden aikana on tehtävä yksilöllisesti kunkin potilaan kohdalla mahdollinen kliininen hyöty ja riskit huomioiden. On noudatettava varovaisuutta määrättäessä stiripentolia raskaana oleville naisille. On suositeltavaa käyttää tehokkaita ehkäisy menetelmiä.

Imetys

Koska stiripentolin erittymistä äidinmaitoon ei ole tutkittu ja tietäen, että stiripentoli siirtyy vuohella vapaasti plasmasta maitoon, imettämistä ei suositella hoidon aikana. Jos stiripentoli-hoitoa jatketaan imettämisen aikana, äidinmaitoa saavaa lasta on tarkkailtava huolellisesti mahdollisten haittavaikutusten varalta.

Fertiliteetti

Eläintutkimuksissa ei havaittu vaikutusta fertiliteettiin (ks. kohta 5.3). Kliinistä tietoa ei ole käytettävissä. Mahdollisia riskejä ihmisille ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikeaa varhaislapsuuden myoklonista epilepsiaa sairastavien potilaiden ei odoteta ajavan autoa tai käyttävän koneita sairauden luonteen ja antikonvulsanttien pitkäaikaisen annon vaikutusten vuoksi.

Käytettävissä ei ole tutkimuksia vaikutuksesta autolla ajamiseen tai koneiden käyttämiseen. Jotkin potilaat. Jotkin käyttäjät voivat kuitenkin kokea heitehuimausta ja ataksiaa, joka voi vaikuttaa ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Sen vuoksi stiripentolia saavien potilaiden ei pidä ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Diacomitin liittyvät yleisimmät sivuvaikutukset (useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä) ovat ruokahaluttomuus, painonlasku, unettomuus, uneliaisuus, ataksia, hypotonia ja dystonia.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Useimmin ilmenevät haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Esiintymistiheyden perusteella muodostettujen ryhmien sisällä haittavaikutukset luetaan vakavimmasta lievempään.

Järjestelmä/elinryhmä (MedDRA-nimistö)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Veri ja imukudos		Neutropenia		Trombosytopenia *
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus, ruokahalun väheneminen, painonlasku			
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Aggressiivisuus, ärtyisyys, käytöshäiriöt, vastusteleva käytös, ylivilkkaus, unihäiriöt		
Hermosto	Uneliaisuus, ataksia, hypotonia, dystonia	Hyperkinesiat		
Silmät			Diplopia	
Ruoansulatus-elimistö		Pahoinvointi, oksentelu		
Iho ja ihonalainen kudokset			Valoherkkyys, ihottuma, ihoallergiat, urtikaria	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Väsymys	
Tutkimukset		Kohonnut γ -GT		Epänormaalit maksa-arvot

* Trombosytopenia-tiedot on saatu sekä kliinisistä kokeista että myynnin jälkeisistä kokemuksista.

Kuvaus valituista haittavaikutuksista

Monet yllä mainituista haittavaikutuksista aiheutuvat usein muiden antikonvulsivisten lääkevalmisteiden plasmapitoisuuksien suurenemisesta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5), ja ne voivat hävitä, kun näiden lääkevalmisteiden annoksia vähennetään.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia koskevia tietoja ei ole saatavilla. Hoito on elintoimintoja tukevaa (oirenmukainen hoito teho-osastolla).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialäkkeet, muut epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX17

Vaikutusmekanismi

Eläinmalleissa stiripentoli estää sähköiskun, pentetratsolin ja bikukulliinin indusoimia epileptisiä kohtauksia. Eläinmalleissa jrsijöillä stiripentoli näyttää suurentavan aivojen gamma-aminovoihapon (GABA) pitoisuutta. GABA on imettäväisten aivojen tärkein inhibitorinen neurotransmitteri. Tämä voi tapahtua estämällä GABA:n synaptosomaalista ottoa ja/tai estämällä GABA-transaminaasia. Stiripentolin on myös osoitettu tehostavan GABAA-reseptorin välittämää transmissiota keskenkasvuisen rotan hippokampuksessa ja pidentävän GABAA-reseptorin kloridikanavien keskimääräistä aukioloaikaa (mutta ei tiheyttä) barbituraatin kaltaisen mekanismin välityksellä. Stiripentoli voimistaa muiden antikonvulsanttien (kuten karbamatsepiinin, natriumvalproaatin, fenytoiinin, fenobarbitaalin ja monen bentsodiatsepiinin) tehoa farmakokineettisten yhteisvaikutusten seurauksena. Toinen stiripentolin vaikutus perustuu etupäässä useiden isoentsyymien välittämän metabolian estoon. Näitä ovat varsinkin CYP450 3A4 ja 2C19, jotka osallistuvat muiden epilepsialäkkeiden metaboliaan maksassa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Keskeisissä stiripentoli-lääkettä koskevissa kliinisissä tutkimuksissa kohteina olivat 3-vuotiaat ja sitä vanhemmat vaikeaa varhaislapsuuden myoklonista epilepsiaa sairastavat potilaat.

Eräässä ranskalaisessa tutkimusohjelmassa oli mukana lapsia 6 kuukauden iästä lähtien, sillä Dravetin oireyhtymän diagnoosi voidaan tehdä luotettavasti joillakin potilailla tässä iässä. Alle 3-vuotiailla vaikeaa varhaislapsuuden myoklonista epilepsiaa sairastavilla potilailla päätös Diacomit-hoidon aloittamisesta on tehtävä yksilöllisin perustein mahdollinen kliininen hyöty ja riskit huomioiden (ks. kohta 4.2).

Satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kliinisen kokeen liitännäiskokeessa oli mukana 41 vaikeaa varhaislapsuuden myoklonista epilepsiaa sairastavaa lasta. Yhden kuukauden alkujakson jälkeen valproaatti- ja klobatsamihoitoon lisättiin joko lume (n=20) tai stiripentoli (n=21) 2 kuukautta kestävänsä kaksoissokkoutetun jakson aikana. Potilaat saivat sen jälkeen stiripentolia avoimesti. Hoitoon vastanneet potilaat määriteltiin siten, että heillä ilmeni 50 % väheneminen kloonisten (tai toonis-kloonisten) kohtausten taajuudessa kaksoissokkoutetun jakson toisen kuukauden aikana verrattuna alkujaksoon. Potilaista 15 (71 %) vastasi stiripentolihoitoon (mukana 9 potilasta, joilla ei esiintynyt lainkaan kloonisia tai toonis-kloonisia kohtauksia), kun taas vain yksi (5 %) sai lumetta (yksikään ei ollut kohtaukseton; stiripentoli, 95 %:n luottamusväli 52,1–90,7 vs lume 0–14,6). Eron 95 %:n luottamusväli oli 42,2–85,7. Muutos lähtötasosta oli suurempi stiripentolilla (–69 %) kuin lumeella (+7 %), $p < 0,0001$. Stiripentolia saaneella 21 potilaalla oli kohtalaisia haittavaikutuksia (uneliaisuus, ruokahaluttomuus) verrattuna kahdeksaan lumetta saaneeseen potilaaseen, mutta haittavaikutukset hävisivät, kun samanaikaista lääkitystä vähennettiin 12 potilaalla 21 potilaasta (Chiron et al, Lancet 2000).

Yli 50 mg/kg/vrk suuruisien stiripentoliannosten kliinistä turvallisuutta puoltavia tutkimustuloksia ei ole olemassa.

Kliinisiä tutkimustuloksia, jotka puoltaisivat stiripentolin käyttöä monoterapiana Dravetin oireyhtymässä, ei ole.

5.2 Farmakokinetiikka

Seuraavat stiripentolin farmakokineettiset ominaisuudet on kuvattu terveillä aikuisilla ja aikuispotilailla suoritetuissa tutkimuksissa.

Imeytyminen

Stiripentoli imeytyy nopeasti. Plasman huippupitoisuus saavutetaan noin 1,5 tunnissa. Stiripentolin absoluuttista hyötyosuutta ei tunneta, sillä laskimonsisäistä lääkemuotoa ei ole käytettävissä. Se imeytyy hyvin suun kautta annettuna, sillä suurin osa suun kautta annetusta annoksesta erittyy virtsaan.

Suhteellista hyötyosuutta kapseleiden ja annosjauheen (oraalista suspensiota varten) välillä on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla miehillä yksittäisen suun kautta annetun 1 000 milligramman annoksen jälkeen. Lääkemuodot olivat biologisesti samanarvoisia AUC-arvon osalta, mutta eivät C_{max} -arvon osalta. Annosjauheessa C_{max} -arvo oli hieman korkeampi (23 %) kapseliin verrattuna, eikä se täyttänyt biologisen samanarvoisuuden kriteereitä. T_{max} oli samankaltainen kummassakin lääkemuodossa. Kliinistä seuranta suositellaan, jos stiripentolikapseleista siirrytään annosjauheeseen oraalista suspensiota varten.

Jakautuminen

Stiripentoli sitoutuu suuressa määrin kiertäviin plasmaproteiineihin (n. 99 %).

Eliminaatio

Systeeminen altistus stiripentolille lisääntyy huomattavasti enemmän kuin suhteessa annokseen. Plasmapuhdistuma pienenee huomattavasti suurilla annoksilla. Se pienenee 40 l/kg/vrk:sta annoksen ollessa 600 mg/vrk, 8 l/kg/vrk:aan annoksen ollessa 2400 mg. Puhdistuma heikkenee stiripentolin toistetun annostelun jälkeen, ilmeisesti sitä metaboloivan sytokromi P450-isoentsyymien eston vuoksi. Eliminaation puoliintumisaika oli 4,5 ja 13 tunnin välillä, pidentyen annoksen suurentuessa.

Biotransformaatio

Stiripentoli metaboloituu suuressa määrin, virtsasta on todettu 13 eri metaboliittia. Pääasialliset metaboliareitit ovat demetylaatio ja glukuronidisaatio, vaikka metaboliaa välittäviä entsyymejä ei ole vielä tunnistettu tarkasti.

In vitro -tutkimusten perusteella tärkeimmät maksan sytokromi-P450-isoentsyymit, jotka osallistuvat faasin 1 metaboliaan, ovat CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4.

Eritys

Suurin osa stiripentolista erittyy munuaisten kautta.

Stiripentolin virtsaan erittyneet metaboliitit muodostivat yhdessä suurimman osan (73 %) suun kautta annetusta kerta-annoksesta, kun taas 13–24 % annoksesta todettiin ulosteissa muuttumattomana aineena.

Populaatiofarmakokineettinen tutkimus lapsipotilailla

Dravetin oireyhtymää sairastaneelle 35 lapsipotilaalle tehtiin populaatiofarmakokineettinen tutkimus. Lapsia hoidettiin stiripentolilla ja kahdella aineella, joiden ei tiedetä vaikuttavan stiripentolin farmakokinetiikkaan (valproaatti ja klobatsaami). Potilaiden mediaani-ikä oli 7,3 vuotta (vaihteluväli: 1–17,6 vuotta) ja stiripentolin päivittäinen mediaaniannos oli 45,4 mg/kg/vrk (vaihteluväli: 27,1–89,3 mg/kg/vrk), jaettuna kahteen tai kolmeen annokseen.

Tulokset sopivat parhaiten yksitilamalliin ja ensimmäisen asteen imeytymis- ja eliminaatioprosesseihin. Arvioitu imeytymisvakio (K_a) populaatiossa oli $2,08 \text{ h}^{-1}$ (satunnaistekijän keskijointa = 122 %). Puhdistuma ja jakautumistilavuus suhteutettiin kehonpainoon allometrisella mallilla, jossa puhdistuman eksponentti oli 0,433 ja jakautumistilavuuden 1. Kehonpainon noustessa 10 kg:sta 60 kg:aan näennäinen oraalinen puhdistuma suureni arvosta 2,60 l/h arvoon 5,65 l/h ja

näennäinen jakautumistilavuus suureni 32,0 litrasta 191,8 litraan. Tämän seurauksena eliminaation puoliintumisaika piteni 8,5 tunnista (10 kg) 23,5 tuntiin (60 kg).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisuutta koskevilla eläintutkimuksissa (rotilla, apinoilla ja hiirillä) ei ole todettu johdonmukaista toksisuutta paitsi hepatosellulaariseen hypertrofiaan liittyvää maksan suurenemista, jota ilmeni kun suuria stiripentoliannoksia annettiin sekä jyrsijöille että muille eläimille. Tätä löydöstä pidetään sopeutumisvasteena maksaan kohdistuvalle suurelle metaboliselle rasitukselle.

Stiripentoli ei osoittautunut teratogeeniseksi aineeksi rotilla ja kaniineilla. Yhdessä hiirillä suoritettussa tutkimuksessa, mutta ei useissa muissa samanlaisissa tutkimuksissa, havaittiin pieni kitalakihalkion ilmaantuvuus emolle toksisilla annoksilla (800 mg/kg/vrk). Nämä hiirillä ja kaniineilla suoritettut tutkimukset tehtiin ennen hyvän laboratoriotavan vaatimusten käyttöönottoa. Rotilla suoritetuissa hedelmällisyyttä ja yleistä reproduktiivista suorituskkyä sekä pre- ja postnataalista kehitystä koskevilla tutkimuksissa ei havaittu mitään erikoista paitsi eloonjäämisen vähäistä laskua poikasilla, joita imettävillä emoilla ilmeni toksinen vaste 800 mg/kg/vrk suuruisilla stiripentoliannoksilla (ks. kohta 4.6).

Genotoksisuutta koskevilla tutkimuksissa ei ole havaittu mutageenisia tai klastogeenisiä vaikutuksia. Karsinogeenisuustutkimusten tulokset rotilla olivat kielteiset. Hiirillä havaittiin vain vähäistä suurenemista maksa-adenoomien ja karsinoomien ilmaantuvuudessa eläimillä, jolle annettiin stiripentolia 200 tai 600 mg/kg/vrk 78 viikon ajan. Näitä vaikutuksia ei ilmennyt hiirillä, joiden saama annos oli 60 mg/kg/vrk. Koska stiripentolilla ei havaittu genotoksisia vaikutuksia ja kun toisaalta tiedetään, että hiiren maksassa kehittyy helposti kasvaimia maksaentsyymien induktion vaikutuksesta, tätä löydöstä ei pidetä merkinä siitä, että potilailla olisi suurentunut kasvainten riski.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Povidoni (K29/32)

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Magnesiumstearaatti.

Kapselin kuori

Gelatiini

Titaanidioksidi (E171)

Erytrosiini (E127)

Indigotiini (E132)

Painomuste

Sellakka (E904)

Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa, Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Sinetöity, polyeenikierrekorkkinen polypropyleenipullo, jossa on 30 tai 90 kapselia.
Lapsiturvallisella, sinetöidyllä polypropyleenikierrekorkilla suljettu läpinäkymätön polyeteenipullo,
jossa on 60 kapselia.

Pullot on pakattu pahvilaatikoihin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myytävänä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Ranska.

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/367-004-006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 4. tammikuuta 2007

Viimeinen uudistamispäivämäärä: 24. syyskuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diacomit 250 mg jauhe oraalisuspensiota varten, annospussi

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussi sisältää 250 mg stiripentolia

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

0,11 mg natriumia annospussia kohti

Yksi annospussi sisältää 2,5 mg aspartaamia, 500 mg nestemäistä glukoosia sumukuivattuna ja 2,4 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraalisuspensiota varten

Heikosti vaaleanpunainen kiteinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Diacomit on tarkoitettu yhteiskäyttöön klobatsaamin ja valproaatin kanssa vaikeahoitoisten, yleistyneiden toonis-kloonisten epileptisten kohtausten hoidossa vaikeaa varhaislapsuuden myoklonista epilepsiaa sairastavilla potilailla (SMEI, Dravetin oireyhtymä), joiden epileptisiä kohtauksia ei pystytä hallitsemaan riittävästi klobatsaamilla ja valproaatilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Diacomit-lääkettä saa antaa vain lasten epilepsioiden diagnosointiin ja hoitoon perehtyneiden lastentautien tai lastenneurologian erikoislääkäreiden valvonnassa.

Annostus

Pediatriset potilaat

Stiripentolin annos lasketaan milligrammoina painokiloa kohti.

Vuorokausiannos voidaan jakaa 2 tai 3 annokseen.

Liitännäishoito stiripentolilla täytyy aloittaa vähitellen suurentamalla annosta asteittain suositeltuun 50 mg/kg:n vuorokausiannokseen, joka annetaan yhdessä klobatsaamin ja valproaatin kanssa.

Stiripentoliannosta täytyy suurentaa asteittain aloittaen 20 mg/kg:n päiväannoksesta 1 viikon ajan ja sen jälkeen 30 mg/kg:n päiväannoksesta 1 viikon ajan. Tämän jälkeen annoksen suurentaminen riippuu iästä:

- alle 6 vuoden ikäisten lasten annosta nostetaan vielä 20 mg/kg/vrk kolmannella viikolla, jolloin suositeltu 50 mg/kg:n vuorokausiannos saavutetaan kolmessa viikossa;
- lasten, joiden ikä vaihtelee 6 vuodesta alle 12 vuoteen, annosta nostetaan joka viikko 10 mg/kg/vrk, jolloin suositeltu 50 mg/kg:n vuorokausiannos saavutetaan neljässä viikossa;
- vähintään 12 vuoden ikäisten lasten ja nuorten annosta nostetaan joka viikko 5 mg/kg/vrk, kunnes saavutetaan kliiniseen arviointiin perustuva optimaalinen annos.

Suosittelu 50 mg/kg:n vuorokausiannos perustuu saatavilla oleviin kliinisiin tutkimuslöydöksiin. Se on ainoa Diacomit-annos, jonka käyttöä tutkittiin lääkkeen käyttöönnoton kannalta keskeisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1).

Stiripentoli pitää aina ottaa ruuan kanssa, sillä se hajoaa nopeasti happamassa ympäristössä (esim. tyhjässä mahassa altistuessaan vatsahapolle).

Stiripentolia ei pidä ottaa maidon tai meijerituotteiden (esim. jogurtti, sulatejuusto jne.) kanssa eikä hiilihappoa sisältävien juomien, hedelmärehujen tai kofeiinia tai teofylliiniä sisältävien ruokien tai juomien kanssa.

Alle 3-vuotiaat lapset

Keskeiset stiripentoli-lääkettä koskevat kliiniset tutkimukset on tehty 3-vuotiailla ja sitä vanhemmilla vaikeaa varhaislapsuuden myoklonista epilepsiaa sairastavilla potilailla. Alle 3-vuotiailla vaikeaa varhaislapsuuden myoklonista epilepsiaa sairastavilla potilailla päätös stiripentoli -hoidon aloittamisesta on tehtävä mahdollinen kliininen hyöty ja riskit huomioiden. Tässä nuoremmassa potilasryhmässä liitännäishoito stiripentolilla on aloitettava vasta, kun vaikean varhaislapsuuden myoklonisen epilepsian diagnoosi on varmistettu kliinisesti (ks. kohta 5.1). Alle 12 kuukauden ikäisillä lapsilla tietoa stiripentoli -lääkkeen käytöstä on niukasti. Näille lapsille stiripentolin käyttö tapahtuu lääkärin tarkassa valvonnassa.

Vähintään 18-vuotiaat potilaat

Pitkän aikavälin tietoja riittävän monelta aikuiselta ei ole saatavilla hoitovasteen pysyvyyden vahvistamiseksi tässä populaatiossa. Hoitoa voi jatkaa niin pitkään kuin teho säilyy.

Stiripentolin kanssa samanaikaisesti käytettävien muiden epilepsialääkkeiden annoksen muuttaminen

Vaikka täydelliset farmakologiset tiedot mahdollisista lääkkeiden yhteisvaikutuksista puuttuvatkin, annetaan seuraavat, kliiniseen kokemukseen perustuvat ohjeet samanaikaisesti stiripentolin kanssa annosteltavien muiden epilepsialääkkeiden annosten muuttamisesta ja annosväleistä.

- Klobatsaami

Keskeisissä tutkimuksissa stiripentolihoitoa aloitettaessa klobatsaamin vuorokausiannos oli 0,5 mg/kg/vrk, tavallisesti annosteltuna jaettuina annoksina, kahdesti vuorokaudessa. Jos ilmenee kliinisiä haittavaikutuksia tai klobatsaamin yliannostusta (pienillä lapsilla esim. uneliaisuutta, hypotoniaa ja ärtyisyyttä), päivittäistä annosta pienennettiin viikoittain 25 %:lla. Dravetin oireyhtymää sairastavilla lapsilla on kuvattu stiripentolin yhteiskäytön aikana klobatsaamin plasmapitoisuuden suurenemista kaksin- tai kolminkertaiseksi ja norklobatsaamin plasmapitoisuuden suurenemista viisinkertaiseksi.

- Valproaatti

Stiripentolin ja valproaatin metabolisten yhteisvaikutusten mahdollisuutta pidetään vähäisenä, eikä valproaattiannosta sen vuoksi tarvinne muuttua, kun stiripentoli lisätään hoitoon, paitsi kliinisistä turvallisuussyistä. Keskeisissä tutkimuksissa ruuansulatuselimistön haittavaikutusten, kuten ruokahaluttomuuden ja painonlaskun ilmetessä valproaatin vuorokausiannosta vähennettiin viikoittain noin 30 %.

Poikkeavat laboratoriolöydökset

Jos verenkuvassa tai maksan toimintakokeissa ilmenee poikkeavuuksia, päätös hoidon jatkamisesta tai stiripentolin ja samanaikaisesti annosteltavan klobatsaamin ja valproaatin annosten muuttamisesta on tehtävä yksilöllisesti ottaen huomioon mahdollinen kliininen hyöty ja riskit (ks. kohta 4.4).

Lääkemuodon vaikutus

Annosjauheen C_{max} -arvo on hieman korkeampi kuin kapseleiden, minkä vuoksi nämä lääkemuo-dot eivät ole biologisesti samanarvoisia. Jos lääkemuo-toa täytyy vaihtaa, se on suositeltavaa tehdä kliinisessä seurannassa siltä varalta, että siedettävyydessä ilmenee ongelmia (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Stiripentolia ei suositella annettavaksi potilaille, joilla on maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Suun kautta

Jauhe pitää sekoittaa lasilliseen vettä ja nauttia heti sekoittamisen jälkeen aterian yhteydessä. Jos kaipaavat tietoja stiripentolin yhteisvaikutuksesta ruoan kanssa, katso kappaletta 4.5

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisemmat psykoottiset deliriumjaksot.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Karbamatsepiini, fenytoiini ja fenobarbitaali

Näistä aineita ei pidä käyttää samanaikaisesti stiripentolin kanssa Dravetin oireyhtymän hoidossa. Klobatsaamin ja/tai valproaatin vuorokausiannosta on pienennettävä, jos haittavaikutuksia ilmenee stiripentolihoiton aikana (ks. kohta 4.2).

Lasten kasvu

Ottaen huomioon stiripentoli- ja valproaattihoidon aiheuttamien ruuansulatuselimistön haittavaikutusten esiintymistiheys (ruokahaluttomuus, ruokahalun väheneminen, pahoinvointi ja oksentelu), lasten kasvua on seurattava huolellisesti tätä yhdistelmähoitoa käytettäessä.

Verenkuva

Stiripentoli-, klobatsaami- ja valproaattihoidon voi liittyä neutropeniaa. Verenkuva on tutkittava ennen stiripentolihoiton aloittamista. Ellei muista kliinisistä syistä ole aihetta tutkia verenkuvaa, se on tutkittava 6 kuukauden välein.

Maksan toiminta

Maksan toiminta on tutkittava ennen stiripentolihoiton aloittamista. Ellei muista kliinisistä syistä ole aihetta tutkia maksan toimintaa, se on tutkittava 6 kuukauden välein.

Maksan tai munuaisten toimintahäiriöt

Koska ei ole saatavissa kliinisiä tietoja stiripentolin vaikutuksista potilaille, joilla on maksan ja/tai munuaisten vajaatoimintaa, sitä ei suositella annettavaksi potilaille, joilla on maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta (katso kappaletta 4.2)

Aineet, jotka vaikuttavat CYP-entsyymeihin

Stiripentoli on CYP2C19-, CYP3A4- ja CYP2D6-entsyymien estäjä ja saattaa suurentaa huomattavasti näiden entsyymien metaboloimien aineiden plasmapitoisuuksia ja suurentaa haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5). *In vitro*-tutkimukset viittaavat siihen, että CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4 sekä mahdollisesti muut entsyymit katalysoivat stiripentolin faasin 1 metaboliaa. Suosittelemme varovaisuutta yhdistettäessä stiripentoli muihin aineisiin, jotka inhiboivat tai indusoivat yhtä tai useampia näistä entsyymeistä.

Lapsipotilaat

Keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana alle 3-vuotiaita lapsia. Sen vuoksi on suositeltavaa, että lapsia, joiden ikä on välillä 6 kk ja 3 vuotta, seurataan tarkkaan stiripentoli-hoidon aikana.

Stiripentolijauhe oraalista suspensiota varten, sisältää aspartaamia, joka on fenylalaniinin lähtöaine. Alle 12 viikon ikäisille vauvoille ei ole käytettävissä kliinisiä tai ei-kliinisiä tietoja aspartamin käytöstä. Sen vuoksi se voi olla haitallista fenyyliketonuriaa sairastaville henkilöille. Potilaat, joilla on harvinainen glukoosin ja galaktoosin imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä, sillä valmiste sisältää glukoosia. Koska makuaine sisältää pieniä määriä sorbitolia, potilaiden, joilla on perinnöllisiä fruktoosi-intoleranssiongelmia, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mahdolliset stiripentoliin vaikuttavat lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset

Muiden epilepsialääkkeiden vaikutuksia stiripentolin farmakokinetiikkaan ei ole selvitetty hyvin.

Makrolidien ja atsolisienilääkkeiden, jotka ovat CYP3A4-entsyymien estäjiä ja samalla sen substraatteja, vaikutuksia stiripentolin metaboliaan ei tunneta. Vastaavasti ei myöskään tunneta stiripentolin vaikutuksia niiden metaboliaan.

In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, että CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4 sekä mahdollisesti muut entsyymit katalysoivat stiripentolin faasin 1 metaboliaa. Suosittelemme varovaisuutta yhdistettäessä stiripentolia muihin aineisiin, jotka inhiboivat tai indusoivat yhtä tai useampia näistä entsyymeistä.

Stiripentolin vaikutus sytokromi P450-entsyymeihin.

Monet näistä yhteisvaikutuksista on osittain vahvistettu *in vitro* -tutkimuksissa ja kliinisissä kokeissa. Pitoisuuksien suureneminen vakaassa tilassa on samanlaista sekä aikuisilla että lapsilla stiripentolin ja valproaatin ja klobatsaamin yhteiskäytön aikana, vaikka yksilöiden välillä esiintyy huomattavaa vaihtelua.

Stiripentoli estää terapeuttisina pitoisuuksina merkittävästi useita CYP450-isoentsyymejä. Näitä ovat esim. CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4. Tämän seurauksena on odotettavissa metaboliaan perustuvia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa. Nämä yhteisvaikutukset voivat johtaa vaikuttavien aineiden suurentuneisiin systeemiin pitoisuuksiin ja voivat sen vuoksi vahvistaa niiden farmakologisia vaikutuksia ja lisätä haittavaikutuksia.

On noudatettava varovaisuutta, jos on tarpeen käyttää stiripentolia samanaikaisesti CYP2C19-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden (esim. sitalopraami ja omepratsoli) tai CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvien aineiden (esim. monet HIV-proteaasin estäjät, antihistamiinit, kuten astemitsoli ja kloorifeniramiini, kalsiumsalpaajat, statiinit, oraaliset ehkäisyvalmisteet ja kodeiini) kanssa sillä haittavaikutusten riski suurenee (ks. jäljempänä epilepsialääkkeitä käsittelevä kohta). Plasmapitoisuuksien ja sivuvaikutusten tarkkailua suositellaan. Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Alhaisen terapeuttisen indeksin omaavien CYP3A4-substraattien samanaikaista antoa pitää välttää, sillä vakavien haittavaikutusten riski on huomattavasti suurentunut.

CYP1A2-entsyymien mahdollista estoa koskeva tieto on vähäistä, minkä vuoksi yhteisvaikutuksia teofylliinin ja kofeiinin kanssa ei voida sulkea pois. Teofylliinin ja kofeiinin pitoisuuden kohoaminen plasmassa voi aiheutua niiden maksametabolian estymisestä, mikä voi aiheuttaa toksisuutta. Käyttöä stiripentolin kanssa ei suositella. Tämä varoitus ei koske ainoastaan lääkevalmisteita, vaan lukuisia lapsille tarkoitettuja ruoka-aineita ja ravintovalmisteita: Potillan ei tule juoda kolajuomia, jotka sisältävät huomattavia määriä kofeiinia tai suklaata, joka sisältää vähäisiä määriä teofylliiniä (katso kappaletta 4.2).

Koska stiripentoli estii CYP2D6-entsyymiä *in vitro* pitoisuuksina, jotka saavutetaan hoidon aikana plasmassa, aineilla, jotka metaboloituvat tämän isoentsyymin välityksellä, kuten beetasalpaajat (propranololi, karvediloli, timololi), masennuslääkkeet (fluoksetiini, paroksetiini, sertraliini, imipramiini, klomipramiini), psykoosilääkkeet (haloperidoli), analgeetit (kodeiini, dekstrometorfaani, tramadoli), voi ilmetä yhteisvaikutuksia stiripentolin kanssa. CYP2D6-entsyymin välityksellä metaboloituvien aineiden annoksen muuttaminen voi olla tarpeen. Annos pitää säätää yksilöllisesti.

Stiripentolin mahdolliset yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Koska kliinisiä tietoja ei ole saatavilla, on noudatettava varovaisuutta seuraavien, kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten välttämiseksi stiripentolin kanssa:

Sopimattomat yhdistelmähoidot (joita on vältettävä, paitsi silloin kun ne ovat ehdottoman välttämättömiä).

- Ergotalkaloidit (esim. ergotamiini ja dihydroergotamiini)
Torajyvämyrkytys, johon voi liittyä raajanekroosi (ergotalkaloidin eliminaation estyminen maksassa)

- Sisapridi, halofantriini, pimotsidi, kinidiini, bepridiili
sydämen rytmihäiriöiden suurentunut riski ja varsinkin kääntyvien kärkien – takykardia

- Immunosuppressantit (takrolimuusi, siklosporiini ja sirolimuusi)
veren immunosuppressanttipitoisuuden suureneminen (maksametabolian heikkeneminen).

- Statiinit (atorvastatiini, simvastatiini jne.)
annoksen suuruudesta riippuvien haittavaikutusten riski, kuten rbdomyolyysi (kolesterolipitoisuutta alentavan lääkevalmisteen heikentynyt metabolia maksassa)

Varotoimia edellyttävä lääkevalmisteiden yhteiskäyttö

- *Midatsolaami, triatsolaami, alpratsolaami*

Plasman bentsodiatsepiinipitoisuudet saattavat suurentua vähentyneen maksassa tapahtuvan metabolian vuoksi, mikä saattaa johtaa liialliseen sedaatioon.

- *Klooripromatsiini*

Stiripentoli voimistaa klooripromatsiinin aiheuttamaa keskushermostoa lamaavaa vaikutusta.

- *Vaikutukset muihin epilepsialääkkeisiin (AED)*

CYP450-isoentsyymien CYP2C19 ja CYP3A4 esto voi aiheuttaa farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia (maksametabolian esto) fenobarbitaalin, primidonin, fenytoiinin, karbamatsepiinin, klobatsaamin (ks. kohta 4.2), valproaatin (ks. kohta 4.2), diatsepaamin (voimistunut lihasrelaksaatio), etosuksimidin ja tiagabiinin kanssa. Seurauksena on näiden antikonvulsanttien suurentunut pitoisuus plasmassa ja yliannoksen riski. On suositeltavaa seurata muiden antikonvulsanttien plasmapitoisuuksia ja tarpeen mukaan muuttaa niiden annostusta, kun niitä annetaan samanaikaisesti stiripentolin kanssa.

- *Topiramaatti*

Eräässä ranskalaisessa hoito-ohjelmassa, jossa käytettiin stiripentoliaa, hoitoon lisättiin topiramaatti, stiripentolin, klobatsaamin ja valproaatin lisäksi 41 %:lle 230 tapauksesta. Tässä potilasryhmässä suoritettuihin havaintoihin perustuen ei ole viitteitä siitä, että topiramaatin annosta tai annosväliä tarvitsisi muuttaa, kun sitä annetaan samanaikaisesti stiripentolin kanssa.

Katsotaan, että topiramaatin kyseessä ollen CYP2C19-entsyymin mahdollista kompetitiivista estoa ei pitäisi esiintyä, sillä se edellyttää todennäköisesti 5–15-kertaisia plasmapitoisuuksia verrattuna plasmapitoisuuksiin, jotka saavutetaan topiramaatin vakiintuneilla suositelluilla annoksilla ja annosväleillä.

- *Levetirasetaami*

Levetirasetaami ei metaboloitu maksassa suuressa määrin. Tämän seurauksena ei ole odotettavissa metaboliaan perustuvia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia stiripentolin ja levetirasetaamin välillä.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Epilepsiaan ja epilepsialääkitykseen liittyvät yleiset riskit

On osoitettu, että epilepsiaa sairastavien naisten jälkeläisissä epämuodostumien esiintyvyys on 2–3 kertaa suurempi kuin esiintyvyys väestössä, joka on 3 %. Vaikka syynä voi olla muita myötävaikuttavia tekijöitä, kuten esim. epilepsia, käytettävissä olevan näytön perusteella näyttää siltä, että aiheuttajana on suuressa määrin hoito. Hoidetussa väestössä on havaittu epämuodostumien määrän lisääntyvän monilääkehoidon aikana.

Tehokasta epilepsialääkitystä ei saa kuitenkaan keskeyttää raskauden aikana, sillä sairauden paheneminen saattaa olla haitallista sekä äidille että sikiölle.

Stiripentoliin liittyvät riskit

Altistuneista raskauksista ei ole tietoja käytettävissä. Eläintutkimuksissa ei ole todettu raskauteen, sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen kohdistuvia suoria tai epäsuoria haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3) annoksilla, jotka eivät aiheuttaneet emoilte toksisuutta. Käyttöaihehuomioiden ei ole odotettavissa, että stiripentolia annettaisiin raskauden aikana tai hedelmällisessä iässä oleville naisille. Päätös stiripentoli-hoidosta raskauden aikana on tehtävä yksilöllisesti kunkin potilaan kohdalla mahdollinen kliininen hyöty ja riskit huomioiden. On noudatettava varovaisuutta määrättäessä stiripentolia raskaana oleville naisille. On suositeltavaa käyttää tehokkaita ehkäisy menetelmiä.

Imetys

Koska stiripentolin erittymistä äidinmaitoon ei ole tutkittu ja tietäen, että stiripentoli siirtyy vuoheella vapaasti plasmasta maitoon, imettämistä ei suositella hoidon aikana. Jos stiripentoli-hoitoa jatketaan imettämisen aikana, äidinmaitoa saavaa lasta on tarkkailtava huolellisesti mahdollisten haittavaikutusten varalta.

Fertilitteetti

Eläintutkimuksissa ei havaittu vaikutusta fertilitettiin (ks. kohta 5.3). Kliinistä tietoa ei ole käytettävissä. Mahdollisia riskejä ihmisille ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Käytettävissä ei ole tutkimuksia vaikutuksesta autolla ajamiseen tai koneiden käyttämiseen. Jotkin potilaat. Jotkin käyttäjät voivat kuitenkin kokea heitehuimausta ja ataksiaa, joka voi vaikuttaa ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Sen vuoksi stiripentolia saavien potilaiden ei pidä ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Stiripentoliin liittyvät yleisimmät sivuvaikutukset ovat ruokahaluttomuus, painonlasku, unettomuus, uneliaisuus, ataksia, hypotonia ja dystonia.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Useimmin ilmenevät haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Esiintymistiheyden perusteella muodostettujen ryhmien sisällä haittavaikutukset luetaan vakavimmasta lievempään.

Järjestelmä/elinryhmä (MedDRA-nimistö)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Veri ja imukudos		Neutropenia		Trombosytopenia *
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus, ruokahalun väheneminen, painonlasku			
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Aggressiivisuus, ärtyisyys, käytöshäiriöt, vastusteleva käytös, ylivilkkaus, unihäiriöt		
Hermosto	Uneliaisuus, ataksia, hypotonia, dystonia	Hyperkinesiat		
Silmät			Diplopia	
Ruoansulatus-elimistö		Pahoinvointi, oksentelu		
Iho ja ihonalainen kudokset			Valoherkkyys, ihottuma, ihoallergiat, urtikaria	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Väsytys	
Tutkimukset		Kohonnut γ -GT		Epänormaalit maksa-arvot

*Trombosytopenia-tiedot on saatu sekä kliinisistä kokeista että myynnin jälkeisistä kokemuksista.

Kuvaus valituista haittavaikutuksista

Monet yllä mainituista haittavaikutuksista aiheutuvat usein muiden antikonvulsivisten lääkevalmisteiden plasmapitoisuuksien suurenemisesta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5), ja ne voivat hävitä, kun näiden lääkevalmisteiden annoksia vähennetään.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia koskevia tietoja ei ole saatavilla. Hoito on elintoimintoja tukevaa (oireenmukainen hoito teho-osastolla).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialäkkeet, muut epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX17

Vaikutusmekanismi

Eläinmalleissa stiripentoli estää sähköiskun, pentetratsolin ja bikukulliinin indusoimia epileptisiä kohtauksia. Eläinmalleissa stiripentoli näyttää suurentavan aivojen gamma-aminovoihapon (GABA) pitoisuutta. GABA on imettäväisten aivojen tärkein inhibitorinen neurotransmitteri. Tämä voi tapahtua estämällä GABA:n synaptosomaalista ottoa ja/tai estämällä GABA-transaminaasia. Stiripentolin on myös osoitettu tehostavan GABAA-reseptorin välittämää transmissiota keskenkasvuisen rotan hippokampuksessa ja pidentävän GABAA-reseptorin kloridikanavien keskimääräistä aukioloaikaa (mutta ei tiheyttä) barbituraatin kaltaisen mekanismin välityksellä. Stiripentoli voimistaa muiden antikonvulsanttien (kuten karbamatsepiinin, natriumvalproaatin, fenytoiinin, fenobarbitaalin ja monen bentsodiatsepiinin) tehoa farmakokineettisten yhteisvaikutusten seurauksena. Toinen stiripentolin vaikutus perustuu etupäässä useiden isoentsyymien välittämän metabolian estoon. Näitä ovat varsinkin CYP450 3A4 ja 2C19, jotka osallistuvat muiden epilepsialäkkeiden metaboliaan maksassa.

Kliininen tehokkuus ja turvallisuus

Keskeisissä stiripentolilääkettä koskevissa kliinisissä tutkimuksissa kohteina olivat 3-vuotiaat ja sitä vanhemmat vaikeaa varhaislapsuuden myoklonista epilepsiaa sairastavat potilaat.

Eräässä ranskalaisessa tutkimusohjelmassa oli mukana lapsia 6 kuukauden iästä lähtien, sillä Dravetin oireyhtymän diagnoosi voidaan tehdä luotettavasti joillakin potilailla tässä iässä. Alle 3-vuotiailla vaikeaa varhaislapsuuden myoklonista epilepsiaa sairastavilla potilailla päätös Diacomit-hoidon aloittamisesta on tehtävä yksilöllisin perustein mahdollinen kliininen hyöty ja riskit huomioiden (ks. kohta 4.2).

Satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kliinisen kokeen liitännäiskokeessa oli mukana 41 vaikeaa varhaislapsuuden myoklonista epilepsiaa sairastavaa lasta. Yhden kuukauden alkujakson jälkeen valproaatti- ja klobatsaamihoitoon lisättiin joko lume (n=20) tai stiripentoli (n=21) 2 kuukautta kestävästä kaksoissokkoutetun jakson aikana. Potilaat saivat sen jälkeen stiripentolia avoimesti. Hoitoon vastanneet potilaat määriteltiin siten, että heillä ilmeni 50 % väheneminen kloonisten (tai toonis-kloonisten) kohtausten taajuudessa kaksoissokkoutetun jakson toisen kuukauden aikana verrattuna alkujaksoon. Potilaista 15 (71 %) vastasi stiripentolihoitoon (mukana 9 potilasta, joilla ei esiintynyt lainkaan kloonisia tai toonis-kloonisia kohtauksia), kun taas vain yksi (5 %) sai lumetta (yksikään ei ollut kohtaukseton; stiripentoli, 95 %:n luottamusväli 52,1–90,7 vs lume 0–14,6). Eron 95 %:n luottamusväli oli 42,2–85,7. Muutos lähtötasosta oli suurempi stiripentolilla (–69 %) kuin lumeella (+7 %), $p < 0,0001$. Stiripentolia saaneella 21 potilaalla oli kohtalaisia haittavaikutuksia (uneliaisuus, ruokahaluttomuus) verrattuna kahdeksaan lumetta saaneeseen potilaaseen, mutta haittavaikutukset hävisivät, kun samanaikaista lääkitystä vähennettiin 12 potilaalla 21 potilaasta (Chiron et al, Lancet 2000).

Yli 50 mg/kg/vrk suuruisien stiripentoliannosten kliinistä turvallisuutta puoltavia tutkimustuloksia ei ole olemassa.

Kliinisiä tutkimustuloksia, jotka puoltaisivat stiripentolin käyttöä monoterapiana Dravetin oireyhtymässä, ei ole.

5.2 Farmakokinetiikka

Seuraavat stiripentolin farmakokineettiset ominaisuudet on kuvattu terveillä aikuisilla ja aikuispotilailla suoritetuissa tutkimuksissa.

Imeytyminen

Stiripentoli imeytyy nopeasti. Plasman huippupitoisuus saavutetaan noin 1,5 tunnissa. Stiripentolin absoluuttista hyötyosuutta ei tunneta, sillä laskimonsisäistä lääkemuotoa ei ole käytettävissä. Se imeytyy hyvin suun kautta annettuna, sillä suurin osa suun kautta annetusta annoksesta erittyy virtsaan.

Suhteellista hyötyosuutta kapseleiden ja annosjauheen (oraalista suspensiota varten) välillä on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla miehillä yksittäisen suun kautta annetun 1 000 milligramman annoksen jälkeen. Lääkemuodot olivat biologisesti samanarvoisia AUC-arvon osalta, mutta eivät C_{max} -arvon osalta. Annosjauheessa C_{max} -arvo oli hieman korkeampi (23 %) kapseliin verrattuna, eikä se täyttänyt biologisen samanarvoisuuden kriteereitä. T_{max} oli samankaltainen kummassakin lääkemudossa. Kliinistä seuranta suositellaan, jos stiripentolikapseleista siirrytään annosjauheeseen oraalista suspensiota varten.

Jakautuminen

Stiripentoli sitoutuu suuressa määrin kiertäviin plasmaproteiineihin (n. 99 %).

Eliminaatio

Systeeminen altistus stiripentolille lisääntyy huomattavasti enemmän kuin suhteessa annokseen. Plasmapuhdistuma pienenee huomattavasti suurilla annoksilla. Se pienenee 40 l/kg/vrk:sta annoksen ollessa 600 mg/vrk, 8 l/kg/vrk:aan annoksen ollessa 2400 mg. Puhdistuma heikkenee stiripentolin toistetun annostelun jälkeen, ilmeisesti sitä metaboloivan sytokromi P450-isoentsyymien eston vuoksi. Eliminaation puoliintumisaika oli 4,5 ja 13 tunnin välillä, pidentyen annoksen suurentuessa.

Biotransformaatio

Stiripentoli metaboloituu suuressa määrin, virtsasta on todettu 13 eri metaboliittia. Pääasialliset metaboliareitit ovat demetylaatio ja glukuronidisaatio, vaikka metaboliaa välittäviä entsyymejä ei ole vielä tunnistettu tarkasti.

In vitro -tutkimusten perusteella tärkeimmät maksan sytokromi-P450-isoentsyymit, jotka osallistuvat faasin 1 metaboliaan, ovat CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4.

Eritys

Suurin osa stiripentolista erittyy munuaisten kautta.

Stiripentolin virtsaan erittyneet metaboliitit muodostivat yhdessä suurimman osan (73 %) suun kautta annetusta kerta-annoksesta, kun taas 13–24 % annoksesta todettiin ulosteissa muuttumattomana aineena.

Populaatiofarmakokineettinen tutkimus lapsipotilailla

Dravetin oireyhtymää sairastaneelle 35 lapsipotilaalle tehtiin populaatiofarmakokineettinen tutkimus. Lapsia hoidettiin stiripentolilla ja kahdella aineella, joiden ei tiedetä vaikuttavan stiripentolin farmakokinetiikkaan (valproaatti ja klobatsaami). Potilaiden mediaani-ikä oli 7,3 vuotta (vaihteluväli: 1–17,6 vuotta) ja stiripentolin päivittäinen mediaaniannos oli 45,4 mg/kg/vrk (vaihteluväli: 27,1–89,3 mg/kg/vrk), jaettuna kahteen tai kolmeen annokseen.

Tulokset sopivat parhaiten yksitilamalliin ja ensimmäisen asteen imeytymis- ja eliminaatioprosesseihin. Arvioitu imeytymisvakio (K_a) populaatiossa oli $2,08 \text{ h}^{-1}$ (satunnaistekijän keskihajonta = 122 %). Puhdistuma ja jakautumistilavuus suhteutettiin kehonpainoon allometrisella mallilla, jossa puhdistuman eksponentti oli 0,433 ja jakautumistilavuuden 1. Kehonpainon noustessa 10 kg:sta 60 kg:aan näennäinen oraalinen puhdistuma suureni arvosta 2,60 l/h arvoon 5,65 l/h ja

näennäinen jakautumistilavuus suureni 32,0 litrasta 191,8 litraan. Tämän seurauksena eliminaation puoliintumisaika piteni 8,5 tunnista (10 kg) 23,5 tuntiin (60 kg).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisuutta koskevilla eläintutkimuksissa (rotilla, apinoilla ja hiirillä) ei ole todettu johdonmukaista toksisuutta paitsi hepatosellulaariseen hypertrofiaan liittyvää maksan suurenemista, jota ilmeni kun suuria stiripentoliannoksia annettiin sekä jyrsijöille että muille eläimille. Tätä löydöstä pidetään sopeutumisvasteena maksaan kohdistuvalle suurelle metaboliselle rasitukselle.

Stiripentoli ei osoittautunut teratogeeniseksi aineeksi rotilla ja kaniineilla. Yhdessä hiirillä suoritettussa tutkimuksessa, mutta ei useissa muissa samanlaisissa tutkimuksissa, havaittiin pieni kitalakihalkion ilmaantuvuus emolle toksisilla annoksilla (800 mg/kg/vrk). Nämä hiirillä ja kaniineilla suoritettut tutkimukset tehtiin ennen hyvän laboratoriotavan vaatimusten käyttöönottoa. Rotilla suoritetuissa hedelmällisyyttä ja yleistä reproduktiivista suorituskkyä sekä pre- ja postnataalista kehitystä koskevilla tutkimuksissa ei havaittu mitään erikoista paitsi eloonjäämisen vähäistä laskua poikasilla, joita imettävillä emoilla ilmeni toksinen vaste 800 mg/kg/vrk suuruisilla stiripentoliannoksilla (ks. kohta 4.6).

Genotoksisuutta koskevilla tutkimuksissa ei ole havaittu mutageenisia tai klastogeenisiä vaikutuksia. Karsinogeenisuustutkimusten tulokset rotilla olivat kielteiset. Hiirillä havaittiin vain vähäistä suurenemista maksa-adenoomien ja karsinoomien ilmaantuvuudessa eläimillä, joille annettiin stiripentolia 200 tai 600 mg/kg/vrk 78 viikon ajan. Näitä vaikutuksia ei ilmennyt hiirillä, joiden saama annos oli 60 mg/kg/vrk. Koska stiripentolilla ei havaittu genotoksisia vaikutuksia ja kun toisaalta tiedetään, että hiiren maksassa kehittyy helposti kasvaimia maksaentsyymien induktion vaikutuksesta, tätä löydöstä ei pidetä merkinä siitä, että potilailla olisi suurentunut kasvainten riski.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Povidoni (K29/32)
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Glukoosi, nestemäinen, sumukuivattu
Erytrosiini (E127)
Titaanioksidi (E171).
Aspartaami (E951)
Tutti frutti makuaine (sisältää sorbitolia)
Natriumkarmelloosi
Hydroksietyyliselluloosa.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pussit on valmistettu paperi/alumiini/polyeteenikalvohdistelmästä 30, 60 ja 90 kpl kerta-annospussia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myytävänä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Ranska.

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/367/007-009

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 4. tammikuuta 2007

Viimeinen uudistamispäivämäärä: 24. syyskuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diacomit 500 mg jauhe oraalisuspensiota varten, annospussi

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussi sisältää 500 mg stiripentolia

Apuainet, joiden vaikutus tunnetaan:

0,22 mg natriumia annospussia kohti

Yksi annospussi sisältää 5 mg aspartaamia, 1 000 mg nestemäistä glukoosia sumukuivattuna ja 4,8 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraalisuspensiota varten

Heikosti vaaleanpunainen kiteinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Diacomit on tarkoitettu yhteiskäyttöön klobatsaamin ja valproaatin kanssa vaikeahoitoisten, yleistyneiden toonis-kloonisten epileptisten kohtausten hoidossa varhaislapsuuden myoklonista epilepsiaa sairastavilla potilailla (SMEI, Dravetin oireyhtymä), joiden epileptisiä kohtauksia ei pystytä hallitsemaan riittävästi klobatsaamilla ja valproaatilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Diacomit-lääkettä saa antaa vain lasten epilepsioiden diagnosointiin ja hoitoon perehtyneiden lastentautien tai lastenneurologian erikoislääkäreiden valvonnassa.

Annostus

Pediatriset potilaat

Stiripentolin annos lasketaan milligrammoina painokiloa kohti.

Vuorokausiannos voidaan jakaa 2 tai 3 annokseen.

Liitännäishoito stiripentolilla täytyy aloittaa vähitellen suurentamalla annosta asteittain suositeltuun 50 mg/kg:n vuorokausiannokseen, joka annetaan yhdessä klobatsaamin ja valproaatin kanssa.

Stiripentoliannosta täytyy suurentaa asteittain aloittaen 20 mg/kg:n päiväannoksesta 1 viikon ajan ja sen jälkeen 30 mg/kg:n päiväannoksesta 1 viikon ajan. Tämän jälkeen annoksen suurentaminen riippuu iästä:

- alle 6 vuoden ikäisten lasten annosta nostetaan vielä 20 mg/kg/vrk kolmannella viikolla, jolloin suositeltu 50 mg/kg:n vuorokausiannos saavutetaan kolmessa viikossa;
- lasten, joiden ikä vaihtelee 6 vuodesta alle 12 vuoteen, annosta nostetaan joka viikko 10 mg/kg/vrk, jolloin suositeltu 50 mg/kg:n vuorokausiannos saavutetaan neljässä viikossa;
- vähintään 12 vuoden ikäisten lasten ja nurten annosta nostetaan joka viikko 5 mg/kg/vrk, kunnes saavutetaan kliiniseen arviointiin perustuva optimaalinen annos.

Suosittelun 50 mg/kg:n vuorokausiannos perustuu saatavilla oleviin kliinisiin tutkimuslöydöksiin. Se on ainoa Diacomit-annos, jonka käyttöä tutkittiin lääkkeen käyttöönnoton kannalta keskeisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1).

Stiripentoli pitää aina ottaa ruuan kanssa, sillä se hajoaa nopeasti happamassa ympäristössä (esim. tyhjässä mahassa altistuessaan vatsahapolle). Stiripentolia ei pidä ottaa maidon tai maitotuotteiden kanssa (jogurtti, sulatejuusto jne.), hiilihappopitoisten juomien, hedelmämehujen ja kofeiinia ja teofylliiniä sisältävien juomien kanssa.

Alle 3-vuotiaat lapset

Keskeiset stiripentoli-lääkettä koskevat kliiniset tutkimukset on tehty 3-vuotiailla ja sitä vanhemmilla vaikeaa varhaislapsuuden myoklonista epilepsiaa sairastavilla potilailla. Alle 3-vuotiailla vaikeaa varhaislapsuuden myoklonista epilepsiaa sairastavilla potilailla päätös stiripentoli -hoidon aloittamisesta on tehtävä mahdollinen kliininen hyöty ja riskit huomioiden. Tässä nuoremmassa potilasryhmässä liitännäishoito stiripentolilla on aloitettava vasta, kun vaikean varhaislapsuuden myoklonisen epilepsian diagnoosi on varmistettu kliinisesti (ks. kohta 5.1). Alle 12 kuukauden ikäisillä lapsilla tietoa stiripentoli -lääkkeen käytöstä on niukasti. Näille lapsille stiripentolin käyttö tapahtuu lääkärin tarkassa valvonnassa.

Vähintään 18-vuotiaat potilaat

Pitkän aikavälin tietoja riittävän monelta aikuiselta ei ole saatavilla hoitovasteen pysyvyyden vahvistamiseksi tässä populaatiossa. Hoitoa voi jatkaa niin pitkään kuin teho säilyy.

Stiripentolin kanssa samanaikaisesti käytettävien muiden epilepsialääkkeiden annoksen muuttaminen

Vaikka täydelliset farmakologiset tiedot mahdollisista lääkkeiden yhteisvaikutuksista puuttuvatkin, annetaan seuraavat, kliiniseen kokemukseen perustuvat ohjeet samanaikaisesti stiripentolin kanssa annosteltavien muiden epilepsialääkkeiden annosten muuttamisesta ja annosväleistä.

- Klobatsaami

Keskeisissä tutkimuksissa stiripentolihoitoa aloitettaessa klobatsaamin vuorokausiannos oli 0,5 mg/kg/vrk, tavallisesti annosteltuna jaettuina annoksina, kahdesti vuorokaudessa. Jos ilmenee kliinisiä haittavaikutuksia tai klobatsaamin yliannostusta (pienillä lapsilla esim. uneliaisuutta, hypotoniaa ja ärtyisyyttä), päivittäistä annosta pienennettiin viikoittain 25 %:lla. Dravetin oireyhtymää sairastavilla lapsilla on kuvattu stiripentolin yhteiskäytön aikana klobatsaamin plasmapitoisuuden suurenemista kaksin- tai kolminkertaiseksi ja norklobatsaamin plasmapitoisuuden suurenemista viisinkertaiseksi.

- Valproaatti

Stiripentolin ja valproaatin metabolisten yhteisvaikutusten mahdollisuutta pidetään vähäisenä, eikä valproaattiannosta sen vuoksi tarvitse muuttaa, kun stiripentoli lisätään hoitoon, paitsi kliinisistä turvallisuussyistä. Keskeisissä tutkimuksissa ruuansulatuselimistön haittavaikutusten, kuten ruokahaluttomuuden ja painonlaskun ilmetessä valproaatin vuorokausiannosta vähennettiin viikoittain noin 30 %.

Poikkeavat laboratoriolöydökset

Jos verenkuvassa tai maksan toimintakokeissa ilmenee poikkeavuuksia, päätös hoidon jatkamisesta tai stiripentolin ja samanaikaisesti annosteltavan klobatsaamin ja valproaatin annosten muuttamisesta on tehtävä yksilöllisesti ottaen huomioon mahdollinen kliininen hyöty ja riskit (ks. kohta 4.4).

Lääkemuodon vaikutus

Annosjauheen C_{max} -arvo on hieman korkeampi kuin kapseleiden, minkä vuoksi nämä lääkemuo-dot eivät ole biologisesti samanarvoisia. Jos lääkemuo-toa täytyy vaihtaa, se on suositeltavaa tehdä kliinisessä seurannassa siltä varalta, että siedettävyydessä ilmenee ongelmia (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Stiripentolia ei suositella annettavaksi potilaille, joilla on maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Suun kautta

Jauhe sekoittaa lasilliseen vettä ja nauttia heti sekoittamisen jälkeen aterian yhteydessä. Jos kaipaavat tietoja stiripentolin yhteisvaikutuksesta ruoan kanssa, katso kappaletta 4.5.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisemmat psykoottiset deliriumjaksot.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Karbamatsepiini, fenytoiini ja fenobarbitaali

Näistä aineita ei pidä käyttää samanaikaisesti stiripentolin kanssa Dravetin oireyhtymän hoidossa. Klobatsaamin ja/tai valproaatin vuorokausiannosta on pienennettävä, jos haittavaikutuksia ilmenee stiripentolihoiton aikana (ks. kohta 4.2).

Lasten kasvu

Ottaen huomioon stiripentoli- ja valproaattihoiton aiheuttamien ruuansulatuselimistön haittavaikutusten esiintymistiheys (ruokahaluttomuus, ruokahalun väheneminen, pahoinvointi ja oksentelu), lasten kasvua on seurattava huolellisesti tätä yhdistelmähoitoa käytettäessä.

Verenkuva

Stiripentoli-, klobatsaami- ja valproaattihoitoon voi liittyä neutropeniaa. Verenkuva on tutkittava ennen stiripentoli-hoidon aloittamista. Ellei muista kliinisistä syistä ole aihetta tutkia verenkuva, se on tutkittava 6 kuukauden välein.

Maksan toiminta

Se on tutkittava ennen stiripentolihoiton aloittamista. Ellei muista kliinisistä syistä ole aihetta tutkia maksan toimintaa, se on tutkittava 6 kuukauden välein.

Maksan tai munuaisten toimintahäiriöt

Koska ei ole saatavissa kliinisiä tietoja stiripentolin vaikutuksista potilaille, joilla on maksan ja/tai munuaisten vajaatoimintaa, sitä ei suositella annettavaksi potilaille, joilla on maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta (katso kappaletta 4.2).

Aineet, jotka vaikuttavat CYP-entsyymeihin

Stiripentoli on CYP2C19-, CYP3A4- ja CYP2D6-entsyymien estäjä ja saattaa suurentaa huomattavasti näiden entsyymien metaboloimien aineiden plasmapitoisuuksia ja suurentaa haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5). *In vitro*-tutkimukset viittaavat siihen, että CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4 sekä mahdollisesti muut entsyymit katalysoivat stiripentolin faasin I metaboliaa. Suosittelemme varovaisuutta yhdistettäessä stiripentoli muihin aineisiin, jotka inhiboivat tai indusoivat yhtä tai useampia näistä entsyymeistä.

Lapsipotilaat

Keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana alle 3-vuotiaita lapsia. Sen vuoksi on suositeltavaa, että lapsia, joiden ikä on välillä 6 kk ja 3 vuotta, seurataan tarkkaan stiripentoli-hoidon aikana.

Stiripentolijauhe oraalista suspensiota varten, sisältää aspartaamia, joka on fenylalaniinin lähtöaine. Alle 12 viikon ikäisille vauvoille ei ole käytettävissä kliinisiä tai ei-kliinisiä tietoja aspartamin käytöstä. Sen vuoksi se voi olla haitallista fenyyliketonuriaa sairastaville henkilöille. Potilaat, joilla on harvinainen glukoosin ja galaktoosin imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä, sillä valmiste sisältää glukoosia. Koska makuaine sisältää pieniä määriä sorbitolia, potilaiden, joilla on perinnöllisiä fruktoosi-intoleranssiongelmia, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mahdolliset stiripentoliin vaikuttavat lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset

Muiden epilepsialääkkeiden vaikutuksia stiripentolin farmakokinetiikkaan ei ole selvitetty hyvin. Makrolidien ja atsolisienilääkkeiden, jotka ovat CYP3A4-entsyymien estäjiä ja samalla sen substraatteja, vaikutuksia stiripentolin metaboliaan ei tunneta. Vastaavasti ei myöskään tunneta stiripentolin vaikutuksia niiden metaboliaan.

In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, että CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4 sekä mahdollisesti muut entsyymit katalysoivat stiripentolin faasin 1 metaboliaa. Suosittelemme varovaisuutta yhdistettäessä stiripentolia muihin aineisiin, jotka inhiboivat tai indusoivat yhtä tai useampia näistä entsyymeistä.

Stiripentolin vaikutus sytokromi P450-entsyymeihin.

Monet näistä yhteisvaikutuksista on osittain vahvistettu *in vitro* -tutkimuksissa ja kliinisissä kokeissa. Pitoisuuksien suureneminen vakaassa tilassa on samanlaista sekä aikuisilla lapsilla stiripentolin valproaatin ja klobatsaamin yhteiskäytön aikana, vaikka yksilöiden välillä esiintyy huomattavaa vaihtelua.

Stiripentoli estää terapeuttisina pitoisuuksina merkittävästi useita CYP450-isoentsyymejä. Näitä ovat esim. CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4. Tämän seurauksena on odotettavissa metaboliaan perustuvia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa. Nämä yhteisvaikutukset voivat johtaa vaikuttavien aineiden suurentuneisiin systeemiin pitoisuuksiin ja voivat sen vuoksi vahvistaa niiden farmakologisia vaikutuksia ja lisätä haittavaikutuksia.

On noudatettava varovaisuutta, jos on tarpeen käyttää stiripentolia samanaikaisesti CYP2C19-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden (esim. sitalopraami ja omepratsoli) tai CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvien aineiden (esim. monet HIV-proteasien estäjät, antihistamiinit, kuten astemitsoli ja kloorifeniramiini, kalsiumsalpaajat, statiinit, oraaliset ehkäisyvalmisteet ja kodeiini) kanssa sillä haittavaikutusten riski suurenee (ks. jäljempänä epilepsialääkkeitä käsittelevä kohta). Plasmapitoisuuksien ja sivuvaikutusten tarkkailua suositellaan. Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Alhaisen terapeuttisen indeksin omaavien CYP3A4-substraattien samanaikaista antoa pitää välttää, sillä vakavien haittavaikutusten riski on huomattavasti suurentunut.

CYP1A2-entsyymien mahdollista estoa koskeva tieto on vähäistä, minkä vuoksi yhteisvaikutuksia teofylliinin ja kofeiinin kanssa ei voida sulkea pois. Teofylliinin ja kofeiinin kasvanut pitoisuuden kohoaminen plasmassa voi aiheutua niiden maksametabolian estymisestä, mikä voi aiheuttaa toksisuutta. Käyttöä stiripentolin kanssa ei suositella. Tämä varoitus ei koske ainoastaan lääkevalmisteita, vaan lukuisia lapsille tarkoitettuja ruoka-aineita ja ravintovalmisteita: Potilaan ei tule juoda kolajuomia, jotka sisältävät huomattavia määriä kofeiinia, tai suklaata, joka sisältää vähäisiä määriä teofylliiniä (katso kappaletta 4.2).

Koska stiripentoli estii CYP2D6-entsyymiä *in vitro* pitoisuuksina, jotka saavutetaan hoidon aikana plasmassa, aineilla, jotka metaboloituvat tämän isoentsyymin välityksellä, kuten beetasalpaajat (propranololi, karvediloli, timololi), masennuslääkkeet (fluoksetiini, paroksetiini, sertraliini, imipramiini, klomipramiini), psykoosilääkkeet (haloperidoli), analgeetit (kodeiini, dekstrometorfaani, tramadoli), voi ilmetä yhteisvaikutuksia stiripentolin kanssa. CYP2D6-entsyymin välityksellä metaboloituvien lääkkeiden annoksen muuttaminen voi olla tarpeen. Annos pitää säätää yksilöllisesti.

Stiripentolin mahdolliset yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Koska kliinisiä tietoja ei ole saatavilla, on noudatettava varovaisuutta seuraavien, kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten välttämiseksi stiripentolin kanssa:

Sopimattomat yhdistelmähoidot (joita on vältettävä, paitsi silloin kun ne ovat ehdottoman välttämättömiä).

- Ergotalkaloidit (esim. ergotamiini ja dihydroergotamiini)

Torajyvämyrkytys, johon voi liittyä raajanekroosi (ergotalkaloidin eliminaation estyminen maksassa)

- Sisapridi, halofantriini, pimotsidi, kinidiini, bepridiili

Sydämen rytmihäiriöiden suurentunut riski ja varsinkin kääntyvien kärkien takykardia.

- Immunosuppressantit (takrolimuusi, siklosporiini ja sirolimuusi)

Veren immunosuppressanttipitoisuuden suureneminen (maksametabolian heikkeneminen).

- Statiinit (atorvastatiini, simvastatiini jne.)

Annoksen suuruudesta riippuvien haittavaikutusten riski, kuten rabdomyolyysi (kolesterolipitoisuutta alentavan lääkevalmisteen heikentynyt metabolia maksassa)

Varoimia edellyttävä lääkevalmisteiden yhteiskäyttö

- *Midatsolaami, triatsolaami, alpratsolaami*

Plasman bentsodiatsepiinipitoisuudet saattavat suurentua vähentyneen maksassa tapahtuvan metabolian vuoksi, mikä saattaa johtaa liialliseen sedaatioon.

- *Klooripromatsiini*

Stiripentoli voimistaa klooripromatsiinin aiheuttamaa keskushermostoa lamaavaa vaikutusta.

- *Vaikutukset muihin epilepsialääkkeisiin (AED)*

CYP450-isoentsyymien CYP2C19 ja CYP3A4 esto voi aiheuttaa farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia (maksametabolian esto) fenobarbitaalin, primidonin, fenytoiinin, karbamatsepiinin, klobatsaamin (ks. kohta 4.2), valproaatin (ks. Kohta 4.2), diatsepaamin (voimistunut lihasrelaksaatio), etosuksimidin ja tiagabiinin kanssa. Seurauksena on näiden antikonvulsanttien suurentunut pitoisuus plasmassa ja yliannoksen riski. On suositeltavaa seurata muiden antikonvulsanttien plasmapitoisuuksia ja tarpeen mukaan muuttaa niiden annostusta, kun niitä annetaan samanaikaisesti stiripentolin kanssa.

- Topiramaatti

Eräissä ranskalaisessa hoito-ohjelmassa, jossa käytettiin stiripentolia, hoitoon lisättiin topiramaatti, stiripentoolin, klobatsaamin ja valproaatin lisäksi 41 %:lle 230 tapauksesta. Tässä potilasryhmässä suoritettuihin havaintoihin perustuen ei ole viitteitä siitä, että topiramaatin annosta tai tarvitsisi muuttaa, kun sitä annetaan samanaikaisesti stiripentolin kanssa.

Katsotaan, että topiramaatin kyseessä ollen CYP2C19-entsyymin mahdollista kompetitiivista estoa ei pitäisi esiintyä, sillä se edellyttää todennäköisesti 5–15-kertaisia plasmapitoisuuksia verrattuna plasmapitoisuuksiin, jotka saavutetaan topiramaatin vakiintuneilla suositelluilla annoksilla ja annosväleillä.

- Levetirasetaami

Levetirasetaami ei metaboloitu maksassa suuressa määrin. Tämän seurauksena ei ole odotettavissa metaboliaan perustuvia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia stiripentolin ja levetirasetaamin välillä.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Epilepsiaan ja epilepsialääkitykseen liittyvät yleiset riskit

On osoitettu, että epilepsiaa sairastavien naisten jälkeläisissä epämuodostumien esiintyvyys on 2–3 kertaa suurempi kuin esiintyvyys väestössä, joka on 3 %. Vaikka syynä voi olla muita myötävaikuttavia tekijöitä, kuten esim. epilepsia, käytettävissä olevan näytön perusteella näyttää siltä, että aiheuttajana on suuressa määrin hoito. Hoidetussa väestössä on havaittu epämuodostumien määrän lisääntyvän monilääkehoidon aikana.

Tehokasta epilepsialääkitystä ei saa kuitenkaan keskeyttää raskauden aikana, sillä sairauden paheneminen saattaa olla haitallista sekä äidille että sikiölle.

Stiripentoliin liittyvät riskit

Altistuneista raskauksista ei ole tietoja käytettävissä. Eläintutkimuksissa ei ole todettu raskauteen, sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen kohdistuvia suoria tai epäsuoria haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3) annoksilla, jotka eivät aiheuttaneet emoilte toksisuutta. Käyttöaihe huomioiden ei ole odotettavissa, että stiripentolia annettaisiin raskauden aikana tai hedelmällisessä iässä oleville naisille. Päätös stiripentolihoitosta raskauden aikana on tehtävä yksilöllisesti kunkin potilaan kohdalla mahdollinen kliininen hyöty ja riskit huomioiden. On noudatettava varovaisuutta määrättäessä stiripentolia raskaana oleville naisille. On suositeltavaa käyttää tehokkaita ehkäisy menetelmiä.

Imetys

Koska stiripentolin erittymistä äidinmaitoon ei ole tutkittu ja tietäen, että stiripentoli siirtyy vuoheella vapaasti plasmasta maitoon, imettämistä ei suositella hoidon aikana. Jos stiripentolihoitoa jatketaan imettämisen aikana, äidinmaitoa saavaa lasta on tarkkailtava huolellisesti mahdollisten haittavaikutusten varalta.

Fertilitteetti

Eläintutkimuksissa ei havaittu vaikutusta fertilitteettiin (ks. kohta 5.3). Kliinistä tietoa ei ole käytettävissä. Mahdollisia riskejä ihmisille ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Käytettävissä ei ole tutkimuksia vaikutuksesta autolla ajamiseen tai koneiden käyttämiseen. Jotkin potilaat. Jotkin käyttäjät voivat kuitenkin kokea heitehuimausta ja ataksiaa, joka voi vaikuttaa ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Sen vuoksi stiripentolia saavien potilaiden ei pidä ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Diacomitiiin liittyvät yleisimmät sivuvaikutukset (useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä) ovat ruokahaluttomuus, painonlasku, unettomuus, uneliaisuus, ataksia, hypotonia ja dystonia.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Useimmin ilmenevät haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Esiintymistiheyden perusteella muodostettujen ryhmien sisällä haittavaikutukset luetaan vakavimmasta lievempään.

Järjestelmä/elinryhmä (MedDRA-nimistö)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Veri ja imukudos		Neutropenia		Trombosytopenia*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus, ruokahalun väheneminen, painonlasku			
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Aggressiivisuus, ärtyisyys, käytöshäiriöt, vastusteleva käytös, ylivilkkaus, unihäiriöt		
Hermosto	Uneliaisuus, ataksia, hypotonia, dystonia	Hyperkinesiat		
Silmät			Diplopia	
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi, oksentelu		
Iho ja ihonalainen kudokset			Valoherkkyys, ihottuma, ihoallergiat, urtikaria	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Väsymys	
Tutkimukset		Kohonnut γ -GT		Epänormaalit maksa-arvot

*Trombosytopenia-tiedot on saatu sekä kliinisistä kokeista että myynnin jälkeisistä kokemuksista.

Kuvaus valituista haittavaikutuksista

Monet yllä mainituista haittavaikutuksista aiheutuvat usein muiden antikonvulsivisten lääkevalmisteiden plasmapitoisuuksien suurenemisesta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5), ja ne voivat hävitä, kun näiden lääkevalmisteiden annoksia vähennetään.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia koskevia tietoja ei ole saatavilla. Hoito on elintoimintoja tukevaa (oireenmukainen hoito teho-osastolla).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialäkkeet, muut epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX17

Vaikutusmekanismi

Eläinmalleissa stiripentoli estää sähköiskun, pentetratsolin ja bikukulliinin indusoimia epileptisiä kohtauksia. Eläinmalleissa jyrksijöillä stiripentoli näyttää suurentavan aivojen gamma-aminovoihapon (GABA) pitoisuutta. GABA on imettäväisten aivojen tärkein inhibitorinen neurotransmitteri. Tämä voi tapahtua estämällä GABA:n synaptosomaalista ottoa ja/tai estämällä GABA-transaminaasia. Stiripentolin on myös osoitettu tehostavan GABAA-reseptorin välittämää transmissiota keskenkasvuisen rotan hippokampuksessa ja pidentävän GABAA-reseptorin kloridikanavien keskimääräistä aukioloaikaa (mutta ei tiheyttä) barbituraatin kaltaisen mekanismin välityksellä. Stiripentoli voimistaa muiden antikonvulsanttien (kuten karbamatsepiinin, natriumvalproaatin, fenytoiinin, fenobarbitaalin ja monen bentsodiatsepiinin) tehoa farmakokineettisten yhteisvaikutusten seurauksena. Toinen stiripentolin vaikutus perustuu etupäässä useiden isoentsyymien välittämän metabolian estoon. Näitä ovat varsinkin CYP450 3A4 ja 2C19, jotka osallistuvat muiden epilepsialäkkeiden metaboliaan maksassa.

Kliininen tehokkuus ja turvallisuus

Keskeisissä stiripentoli-lääkettä koskevissa kliinisissä tutkimuksissa kohteina olivat 3-vuotiaat ja sitä vanhemmat vaikeaa varhaislapsuuden myoklonista epilepsiaa sairastavat potilaat.

Eräässä ranskalaisessa tutkimusohjelmassa oli mukana lapsia 6 kuukauden iästä lähtien, sillä Dravetin oireyhtymän diagnoosi voidaan tehdä luotettavasti joillakin potilailla tässä iässä. Alle 3-vuotiailla vaikeaa varhaislapsuuden myoklonista epilepsiaa sairastavilla potilailla päätös Diacomit-hoidon aloittamisesta on tehtävä yksilöllisin perustein mahdollinen kliininen hyöty ja riskit huomioiden (ks. kohta 4.2).

Satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kliinisen kokeen liitännäiskokeessa oli mukana 41 vaikeaa varhaislapsuuden myoklonista epilepsiaa sairastavaa lasta. Yhden kuukauden alkujakson jälkeen valproaatti- ja klobatsaamihoitoon lisättiin joko lume (n=20) tai stiripentoli (n=21) 2 kuukautta kestävänsä kaksoissokkoutetun jakson aikana. Potilaat saivat sen jälkeen stiripentolia avoimesti. Hoitoon vastanneet potilaat määriteltiin siten, että heillä ilmeni 50 % väheneminen kloonisten (tai toonis-kloonisten) kohtausten taajuudessa kaksoissokkoutetun jakson toisen kuukauden aikana verrattuna alkujaksoon. Potilaista 15 (71 %) vastasi stiripentolihoitoon (mukana 9 potilasta, joilla ei esiintynyt lainkaan kloonisia tai toonis-kloonisia kohtauksia), kun taas vain yksi (5 %) sai lumetta (yksikään ei ollut kohtaukseton; stiripentoli, 95 %:n luottamusväli 52,1–90,7 vs lume 0–14,6). Eron 95 %:n luottamusväli oli 42,2–85,7. Muutos lähtötasosta oli suurempi stiripentolilla (–69 %) kuin lumella (+7 %), p<0,0001. Stiripentolia saaneella 21 potilaalla oli kohtalaisia haittavaikutuksia (uneliaisuus, ruokahaluttomuus) verrattuna kahdeksaan lumetta saaneeseen potilaaseen, mutta haittavaikutukset hävisivät, kun samanaikaista lääkitystä vähennettiin 12 potilaalla 21 potilaasta (Chiron et al, Lancet 2000).

Yli 50 mg/kg/vrk suuruisien stiripentoliannosten kliinistä turvallisuutta puoltavia tutkimustuloksia ei ole olemassa.

Kliinisiä tutkimustuloksia, jotka puoltaisivat stiripentolin käyttöä monoterapiana Dravetin oireyhtymässä, ei ole.

5.2 Farmakokinetiikka

Seuraavat stiripentolin farmakokineettiset ominaisuudet on kuvattu terveillä aikuisilla ja aikuispotilailla suoritetuissa tutkimuksissa.

Imeytyminen

Stiripentoli imeytyy nopeasti. Plasman huippupitoisuus saavutetaan noin 1,5 tunnissa. Stiripentolin absoluuttista hyötyosuutta ei tunneta, sillä laskimonsisäistä lääkemuotoa ei ole käytettävissä. Se imeytyy hyvin suun kautta annettuna, sillä suurin osa suun kautta annetusta annoksesta erittyy virtsaan.

Suhteellista hyötyosuutta kapseleiden ja annosjauheen (oraalista suspensiota varten) välillä on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla miehillä yksittäisen suun kautta annetun 1 000 milligramman annoksen jälkeen. Lääkemuodot olivat biologisesti samanarvoisia AUC-arvon osalta, mutta eivät C_{max} -arvon osalta. Annosjauheessa C_{max} -arvo oli hieman korkeampi (23 %) kapseliin verrattuna, eikä se täyttänyt biologisen samanarvoisuuden kriteereitä. T_{max} oli samankaltainen kummassakin lääkemuodossa. Kliinistä seuranta suositellaan, jos stiripentolikapseleista siirrytään annosjauheeseen oraalista suspensiota varten.

Jakautuminen

Stiripentoli sitoutuu suuressa määrin kiertäviin plasmaproteiineihin (n. 99 %).

Eliminaatio

Systeeminen altistus stiripentolille lisääntyy huomattavasti enemmän kuin suhteessa annokseen. Plasmapuhdistuma pienenee huomattavasti suurilla annoksilla. Se pienenee 40 l/kg/vrk:sta annoksen ollessa 600 mg/vrk, 8 l/kg/vrk:aan annoksen ollessa 2400 mg. Puhdistuma heikkenee stiripentolin toistetun annostelun jälkeen, ilmeisesti sitä metaboloivan sytokromi P450-isoentsyymien eston vuoksi. Eliminaation puoliintumisaika oli 4,5 ja 13 tunnin välillä, pidentyen annoksen suurentuessa.

Biotransformaatio

Stiripentoli metaboloituu suuressa määrin, virtsasta on todettu 13 eri metaboliittia. Pääasialliset metaboliareitit ovat demetylaatio ja glukuronidisaatio, vaikka metaboliaa välittäviä entsyymejä ei ole vielä tunnistettu tarkasti.

In vitro -tutkimusten perusteella tärkeimmät maksan sytokromi-P450-isoentsyymit, jotka osallistuvat faasin 1 metaboliaan, ovat CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4.

Eritys

Suurin osa stiripentolista erittyy munuaisten kautta.

Stiripentolin virtsaan erittyneet metaboliitit muodostivat yhdessä suurimman osan (73 %) suun kautta annetusta kerta-annoksesta, kun taas 13–24 % annoksesta todettiin ulosteissa muuttumattomana aineena.

Populaatiofarmakokineettinen tutkimus lapsipotilailla

Dravetin oireyhtymää sairastaneelle 35 lapsipotilaalle tehtiin populaatiofarmakokineettinen tutkimus. Lapsia hoidettiin stiripentolilla ja kahdella aineella, joiden ei tiedetä vaikuttavan stiripentolin farmakokinetiikkaan (valproaatti ja klobatsaami). Potilaiden mediaani-ikä oli 7,3 vuotta (vaihteluväli: 1–17,6 vuotta) ja stiripentolin päivittäinen mediaaniannos oli 45,4 mg/kg/vrk (vaihteluväli: 27,1–89,3 mg/kg/vrk), jaettuna kahteen tai kolmeen annokseen.

Tulokset sopivat parhaiten yksitilamalliin ja ensimmäisen asteen imeytymis- ja eliminaatioprosesseihin. Arvioitu imeytymisvakio (K_a) populaatiossa oli $2,08 \text{ h}^{-1}$ (satunnaistekijän keskihajonta = 122 %). Puhdistuma ja jakautumistilavuus suhteutettiin kehonpainoon allometrisella mallilla, jossa puhdistuman eksponentti oli 0,433 ja jakautumistilavuuden 1. Kehonpainon noustessa 10 kg:sta 60 kg:aan näennäinen oraalinen puhdistuma suureni arvosta 2,60 l/h arvoon 5,65 l/h ja

näennäinen jakautumistilavuus suureni 32,0 litrasta 191,8 litraan. Tämän seurauksena eliminaation puoliintumisaika piteni 8,5 tunnista (10 kg) 23,5 tuntiin (60 kg).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisuutta koskevista eläintutkimuksista (rotilla, apinoilla ja hiirillä) ei ole todettu johdonmukaista toksisuutta paitsi hepatosellulaariseen hypertrofiaan liittyvää maksan suurenemista, jota ilmeni kun suuria stiripentoliannoksia annettiin sekä jyrsijöille että muille eläimille. Tätä löydöstä pidetään sopeutumisvasteena maksaan kohdistuvalle suurelle metaboliselle rasitukselle.

Stiripentoli ei osoittautunut teratogeeniseksi aineeksi rotilla ja kaniineilla. Yhdessä hiirillä suoritettua tutkimuksessa, mutta ei useissa muissa samanlaisissa tutkimuksissa, havaittiin pieni kitalakihalkion ilmaantuvuus emolle toksisilla annoksilla (800 mg/kg/vrk). Nämä hiirillä ja kaniineilla suoritettut tutkimukset tehtiin ennen hyvän laboratoriotavan vaatimusten käyttöönottoa. Rotilla suoritetuissa hedelmällisyyttä ja yleistä reproduktiivista suorituskkyä sekä pre- ja postnataalista kehitystä koskevista tutkimuksista ei havaittu mitään erikoista paitsi eloonjäämisen vähäistä laskua poikasilla, joita imettävillä emoilla ilmeni toksinen vaste 800 mg/kg/vrk suuruisilla stiripentoliannoksilla (ks. kohta 4.6).

Genotoksisuutta koskevista tutkimuksista ei ole havaittu mutageenisia tai klastogeenisiä vaikutuksia. Karsinogeenisuustutkimusten tulokset rotilla olivat kielteiset. Hiirillä havaittiin vain vähäistä suurenemista maksa-adenoomien ja karsinoomien ilmaantuvuudessa eläimillä, joille annettiin stiripentolia 200 tai 600 mg/kg/vrk 78 viikon ajan. Näitä vaikutuksia ei ilmennyt hiirillä, joiden saama annos oli 60 mg/kg/vrk. Koska stiripentolilla ei havaittu genotoksisia vaikutuksia ja kun toisaalta tiedetään, että hiiren maksassa kehittyy helposti kasvaimia maksaentsyymien induktion vaikutuksesta, tätä löydöstä ei pidetä merkinä siitä, että potilailla olisi suurentunut kasvainten riski.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Povidoni (K29/32)
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Glukoosi, nestemäinen, sumukuivattu
Erytrosiini (E127)
Titaanioksidi (E171).
Aspartaami (E951)
Tutti frutti makuaine (sisältää sorbitolia)
Natriumkarmelloosi
Hydroksietyyliselluloosa

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytetä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pussit on valmistettu paperi/alumiini/polyeteenikalvohdistelmästä 30, 60 ja 90 kpl kerta-annospussia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myytävänä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Ranska.

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/367/010-12

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 4. tammikuuta 2007

Viimeinen uudistamispäivämäärä: 24. syyskuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta

<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

BIOCODEX
1 avenue Blaise Pascal
F-60000 Beauvais
RANSKA

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy ehto ja rajoitus (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT - PAHVIRASIA

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diacomit 250 mg kapseli, kova
stiripentoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 kapseli sisältää 250 mg stiripentolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumia

Ks. lisätiedot pakkausohjeesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kovaa kapselia

60 kovaa kapselia

90 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI(ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

Suun kautta.

Kapseli pitää niellä kokonaisena veden kanssa. Kapseleita ei saa pureksella.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN NÄKYVILTÄ JA ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
F-94250 Gentilly
Ranska
Puh: + 33 1 41 24 30 00
Sähköposti: medinfo@biocodex.com

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/367/001 30 kovaa kapselia
EU/1/06/367/002 60 kovaa kapselia
EU/1/06/367/003 90 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Diacomit 250 mg kova kapseli

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero} [tuotekoodi]
SN: {numero} [sarjanumero]
NN: {numero} [lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT

PULLON ETIKETIN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diacomit 250 mg kapseli, kova
stiripentoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 kapseli sisältää 250 mg stiripentolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumia

Ks. lisätiedot pakkausohjeesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kovaa kapselia
60 kovaa kapselia
90 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI(ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

Suun kautta.

Kapseli pitää niellä kokonaisena veden kanssa. Kapseleita ei saa pureskella.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
NÄKYVILTÄ JA ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
F-94250 Gentilly
Ranska
Puh: + 33 1 41 24 30 00
Sähköposti: medinfo@biocodex.com

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/367/001 30 kovaa kapselia
EU/1/06/367/002 60 kovaa kapselia
EU/1/06/367/003 90 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT - PAHVIRASIA

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diacomit 500 mg kapseli, kova
stiripentoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 kapseli sisältää 500 mg stiripentolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

0 Sisältää natriumia

Ks. lisätiedot pakkausohjeesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kovaa kapselia
60 kovaa kapselia
90 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI(ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Suun kautta.
Kapseli pitää niellä kokonaisena veden kanssa. Kapseleita ei saa pureskella.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
NÄKYVILTÄ JA ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
F-94250 Gentilly
Ranska
Puh: + 33 1 41 24 30 00
Sähköposti: medinfo@biocodex.com

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/367/004 30 kovaa kapselia
EU/1/06/367/005 60 kovaa kapselia
EU/1/06/367/006 90 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Diacomit 500 mg kova kapseli

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero} [tuotekoodi]
SN: {numero} [sarjanumero]
NN: {numero} [lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT

PULLON ETIKETIN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diacomit 500 mg kapseli, kova
stiripentoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 kapseli sisältää 500 mg stiripentolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumia

Ks. lisätiedot pakkausohjeesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kovaa kapselia

60 kovaa kapselia

90 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI(ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

Suun kautta.

Kapseli pitää niellä kokonaisena veden kanssa. Kapseleita ei saa pureskella.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
NÄKYVILTÄ JA ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
F-94250 Gentilly
Ranska
Puh: + 33 1 41 24 30 00
Sähköposti: medinfo@biocodex.com

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/367/004 30 kapselia
EU/1/06/367/005 60 kapselia
EU/1/06/367/006 90 kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT - PAHVIRASIA

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diacomit 250 mg jauhe annospussissa oraalisuspensiota varten
stiripentoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 annospussi sisältää 250 mg stiripentolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

aspartaami (E951)
sorbitoli
glukoosi, nestemäinen, sumukuivattu
Sisältää natriumia

Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Jauhe oraalista suspensiota varten
30 annospussia
60 annospussia 90 annospussia

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI(ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Suun kautta.
Jauhe pitää sekoittaa lasilliseen vettä ja ottaa heti sekoittamisen jälkeen aterian aikana.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
NÄKYVILTÄ JA ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
F-94250 Gentilly
Ranska
Puh: + 33 1 41 24 30 00
Sähköposti: medinfo@biocodex.com

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Diacomit 250 mg jauhe oraalisuspensiota varten

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero} [tuotekoodi]

SN: {numero} [sarjanumero]

NN: {numero} [lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT
ANNOSPUSSIN ETIKETIN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Diacomit 250 mg jauhe annospussissa oraalisuspensiota varten
stiripentoli
Suun kautta.

2. ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

250 mg

6. MUUTA

Säilytetä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT - PAHVIRASIA

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diacomit 500 mg jauhe annospussissa oraalisuspensiota varten
stiripentoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 annospussi sisältää 500 mg stiripentolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

aspartaami (E951)
sorbitoli
glukoosi, nestemäinen, sumukuivattu
Sisältää natriumia

Ks. lisätiedot pakkausohjeesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Jauhe oraalista suspensiota varten
30 annospussia
60 annospussia
90 annospussia

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI(ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Suun kautta.
Jauhe pitää sekoittaa lasilliseen vettä ja ottaa heti sekoittamisen jälkeen aterian aikana.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
NÄKYVILTÄ JA ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytetä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
F-94250 Gentilly
Ranska
Puh: + 33 1 41 24 30 00
Sähköposti: medinfo@biocodex.com

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Diacomit 500 mg jauhe oraalisuspensiota varten

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero} [tuotekoodi]

SN: {numero} [sarjanumero]

NN: {numero} [lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT
ANNOSPUSSIN ETIKETIN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Diacomit 500 mg jauhe annospussissa oraalisuspensiota varten
stiripentoli
Suun kautta.

2. ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

500 mg

6. MUUTA

Säilytetä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Diacomit 250 mg, kova kapseli

Diacomit 500 mg, kova kapseli

stiripentoli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin lapsesi aloittaa tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lapsesi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain lapsellesi eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos lapsesi saa haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Diacomit on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun tulee tietää, ennen kuin lapsesi ottaa Diacomit-valmistetta
3. Miten Diacomit-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Diacomit-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Diacomit on ja mihin sitä käytetään

Stiripentoli, Diacomitin vaikuttava aine, kuuluu epilepsialääkkeiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään.

Sitä käytetään yhdessä (tai muiden epilepsialääkkeiden) kanssa hoidettaessa erästä lapsilla esiintyvää epilepsian muotoa, jota kutsutaan vaikeaksi varhaislapsuuden myokloniseksi epilepsiaksi (Dravetin oireyhtymäksi). Lapsesi lääkäri on määrännyt tätä lääkettä lapsesi epilepsian hoitamiseksi. Sitä pitää aina ottaa yhdessä lääkärin määräämien klobatsaamin ja valproaatin kanssa lääkärin antamien ohjeiden mukaisesti.

2. Mitä sinun tulee tietää, ennen kuin lapsesi ottaa Diacomit-valmistetta

Lapsesi EI SAA ottaa Diacomit-valmistetta

- jos lapsesi on allerginen stiripentolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos lapsellasi on joskus ollut sekavuuskohtauksia (tila, jossa on sekavuutta, kiihtymistä, rauhattomuutta ja aistiharhoja)

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lapsesi lääkärin kanssa ennen Diacomit-lääkkeen ottamista

- jos lapsellasi on munuaisten tai maksan toimintaan liittyviä ongelmia.
- Lapsesi maksan toiminta on tutkittava ennen Diacomit-lääkityksen aloittamista ja se on tarkastettava 6 kuukauden välein.
- Lapsesi verenkuvaa on arvioitava ennen Diacomit-lääkityksen aloittamista.
- Koska Diacomit, klobatsaami ja valproaatti aiheuttavat usein ruoansulatuselimistön sivuvaikutuksia, kuten anoreksiaa, ruokahalun menetystä ja oksennusta, lapsesi kasvua on seurattava huolellisesti.

Muut lääkevalmisteet ja Diacomit

Kerro lapsesi lääkärille tai apteekkarille, jos lapsi käyttää, on äskettäin käyttänyt tai voi käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille, jos lapsesi ottaa seuraavia lääkkeitä:

- lääkkeitä, jotka sisältävät:
 - sisapridia (yöllisen närästyksen hoitoon)
 - pimotsidia (Touretten oireyhtymän hoitoon, jossa esiintyy äännähdyksiä ja hallitsemattomia kehon liikkeitä);
 - ergotamiinia (migreenin hoitoon);
 - dihydroergotamiinia (vanhenemiseen liittyvän heikentyneen henkisen toimintakyvyn aiheuttamien merkkien ja oireiden lievittämiseen);
 - halofantriinia (malarian hoitoon);
 - kinidiiniä (sydämen rytmihäiriöiden hoitoon);
 - bepridiiliä (rintakivun hoitoon);
 - sykloporiinia, takrolimuusia, sirolimuusia (maksan-, munuais- ja sydänsiirteiden hylkimisreaktioiden ehkäisyyn);
 - statiineja (simvastatiini ja atorvastatiini; veren kolesterolipitoisuuden pienentämiseen).
- epilepsialääkkeitä, jotka sisältävät:
 - fenobarbitaalia, primidonia, karbamatsepiinia, diatsepaamia.
- lääkkeitä, jotka sisältävät:
 - midatsolaamia tai triatsolaamia (ahdistuneisuutta ja unettomuutta lievittäviä lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa lapselle voimakasta uneliaisuutta, jos niitä käytetään samanaikaisesti Diacomit-lääkkeen kanssa);
 - klooripromatsiinia (mielenterveysongelmien, kuten psykoosin hoitoon).
- Jos lapsesi ottaa lääkkeitä, juomia ja ruokia, jotka sisältävät:
 - kofeiinia (piriste) tai teofylliinia (astman hoitoon). Näiden käyttöä on syytä välttää Diacomit-lääkityksen yhteydessä, sillä Diacomit saattaa suurentaa niiden pitoisuuksia veressä, mikä aiheuttaa ruoansulatusvaivoja, sydämentykytystä ja unettomuutta.
- Jos lapsesi käyttää lääkkeitä, joita tietyt maksaentsyymit metaboloivat:
 - sitalopraami (masennuksen hoidossa);
 - omepratsoli (vatsahaavan hoitoon);
 - HIV-proteasasin estäjät (HIV:n hoitoon);
 - astemitsoli, klorfeniramiini (antihistamiineja);
 - kalsiumkanavasalpaajia (rasitusrintakivun ja sydämen rytmihäiriöiden hoitoon);
 - ehkäisytabletteja;
 - propranololi, karvediloli, timololi (korkean verenpaineen hoitoon);
 - fluoksetiini, paroksetiini, sertraliini, imipramiini, klomipramiini (masennuslääkkeitä),
 - haloperidoli (psykoosilääke);
 - kodeiini, dekstrometorfaani, tramadoli (kivun hoitoon).

Diacomit ruuan ja juoman kanssa

ÄLÄ ota Diacomit-lääkettä maidon tai meijerituotteiden (esim. jogurtti, pehmeä tuorejuusto jne.) kanssa tai hedelmärehujen, hiilihappoa sisältävien juomien tai kofeiinia tai teofylliiniä sisältävien ruokien tai juomien kanssa (esim. kolajuomat, suklaa, kahvi, tee ja energiajuomat).

Raskaus ja imetys

Jos lapsesi on raskaana tai imettää, tai suunnittelee lapsen hankkimista, kysy lapsesi lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Raskauden aikana tehokasta epilepsialääkitystä EI saa lopettaa. Imetystä ei suositella tämän lääkityksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö:

Tämä lääke voi aiheuttaa lapsessasi uneliaisuutta.

Lapsesi ei pidä käyttää työkaluja, koneita, ajaa pyörällä tai autoa, jos hän on unelias. Kysy asiaa lapsesi lääkäriltä.

Diacomit sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Diacomit-valmistetta otetaan

Lapsesi pitää aina ottaa näitä kapseleita juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lapsesi lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annostus

Lääkäri mukauttaa annosta lapsen iän, painon ja terveydentilan mukaan tavallisesti 50 mg:aan painokiloa kohti vuorokaudessa.

Milloin Diacomit-lääkettä otetaan

Lapsesi pitää ottaa tätä lääkettä 2–3 kertaa vuorokaudessa säännöllisin välein lääkärin määräämällä tavalla esimerkiksi aamulla, keskipäivällä ja nukkumaan mentäessä.

Annoksen säätäminen

Annosta on säädettävä asteittain muutaman viikon kuluessa, kun muiden epilepsialääkkeiden annoksia samanaikaisesti pienennetään. Lapsen lääkäri ilmoittaa muiden epilepsialääkkeiden uuden annoksen.

Jos sinusta tuntuu, että tämän lääkkeen vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lapsesi lääkärille tai apteekkiin. Lääkäri muuttaa annostusta lapsesi tilan perusteella.

Kysy neuvoa lapsesi lääkäriltä, jos ilmenee mitä tahansa haittavaikutuksia, sillä lääkärin on mahdollisesti muutettava tämän lääkkeen ja muiden epilepsialääkkeiden annostusta.

Diacomit-kapselien ja -jauheen (oraalista suspensiota varten) välillä on pieniä eroja. Jos lapsellesi ilmaantuu oireita, kun siirrytään kapseleiden käytöstä jauheeseen oraalisuspensiota varten (tai päinvastoin), on otettava yhteyttä lääkäriin. Vaihdon kapselien ja jauheen välillä on tapahduttava lapsesi lääkärin tarkassa valvonnassa.

Jos lapsesi oksentaa muutaman minuutin kuluessa lääkkeen ottamisesta, voi olettaa, että lääke ei ole imeytynyt ja on annettava uusi annos.

Tilanne on kuitenkin toinen, jos oksentelu tapahtuu yli tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta, sillä stiripentoli imeytyy nopeasti.

Tässä tapauksessa oletetaan, että merkittävä osa lääkkeestä on jo imeytynyt ruoansulatuskanavasta eikä siten ole tarvetta ottaa uutta annosta tai säätää seuraavaa annosta.

Miten Diacomit-kapseleita otetaan

Kapseli pitää niellä kokonaisena ja juoda samalla vettä. Kapseleita ei saa pureskella. Lapsesi tulee ottaa Diacomit –lääkitys ruoan kanssa, sitä EI saa ottaa tyhjään vatsaan. Vältettävät juomat ja ruuat on lueteltu edellä kohdassa "*Diacomit ruuan ja juoman kanssa*".

Jos lapsesi ottaa enemmän Diacomit-lääkettä kuin hänen pitäisi:

Ota yhteys lapsesi lääkäriin, jos olet varma siitä tai epäilet, että lapsesi on ottanut enemmän lääkettä kuin hänen pitäisi.

Jos lapsesi unohtaa ottaa Diacomit-lääkettä

On tärkeää, että lapsesi ottaa tätä lääkettä säännöllisesti samaan aikaan joka päivä. Jos lapsesi unohtaa ottaa yhden annoksen, hänen pitäisi ottaa se niin nopeasti kuin muistat ellei jo ole aika ottaa seuraava annos. Siinä tapauksessa seuraava annos otetaan normaaliin tapaan. Lapsesi ei pidä ottaa kaksinkertaista annosta korvatakseen unohtamansa annos.

Jos lapsesi lopettaa Diacomit-lääkkeen ottamisen

Lapsesi ei saa lopettaa tämän lääkkeen ottamista ellei lääkäri näin määrää. Hoidon äkillinen lopettaminen saattaa johtaa epileptisten kohtausten alkamiseen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

- ruokahaluttomuus, painonlasku (varsinkin annettaessa samanaikaisesti natriumvalproaattia sisältävän epilepsialääkkeen kanssa);
- unettomuus, uneliaisuus;
- ataksia (kyvyttömyys hallita lihasten aiheuttamia liikkeitä), hypotonia (heikentynyt lihasvoima), dystonia (tahdonvastaisia lihaskrampeja).

Yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- maksaentsyymipitoisuuksien suureneminen, varsinkin, kun niitä annetaan samaan aikaan karbamatsepiinia ja natriumvalproaattia sisältävien epilepsialääkkeiden kanssa;
- aggressiivisuus, ärtyisyys, levottomuus, poikkeuksellinen kiihtymys;
- unihäiriöt;
- hyperkinesia (liioiteltu liikehdintä);
- pahoinvointi, oksentelu;
- veren valkosolujen lukumäärän väheneminen.

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- kaksoiskuvat käytettäessä samanaikaisesti epilepsialääkkeisiin kuuluvan karbamatsepiinin kanssa;
- valoherkkyys;
- ihottuma, ihoallergia, nokkosrokko (vaaleanpunaisia, kutiavia paukamia iholla);
- väsymys.

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta):

- Verihiutaleiden määrän lasku veressä
- Poikkeavat maksan toimintatestit.

Näiden sivuvaikutusten poistamiseksi lapsesi lääkärin pitää ehkä muuttaa Diacomit-lääkkeen tai jonkin muun lapsellesi määrätyn lääkkeen annostusta.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos lapsesi saa haittavaikutuksia, kerro niistä lapsesi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Diacomit -valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Lapsesi ei saa ottaa Diacomit-lääkettä etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Diacomit 250 mg sisältää

- Vaikuttava aine on stiripentoli. Kova kapseli sisältää 250 mg stiripentolia.
- Muut aineet kapselissa ovat povidoni K29/32, tyypin A natriumtärkkelysglykolaatti ja magnesiumstearaatti.
- Kapselin kuori on valmistettu gelatiinista, titaanioksidista (E171), erytrosiinista (E127) ja indigotiinista (E132).
- Painomuste sisältää sellakkaa (E904), mustaa rautaoksidia (E172).

Mitä Diacomit 500 mg sisältää

- Vaikuttava aine on stiripentoli. Kapseli sisältää 500 mg stiripentolia.
- Muut aineet kapselissa ovat povidoni K29/32, tyypin A natriumtärkkelysglykolaatti ja magnesiumstearaatti.
- Kapselin kuori on valmistettu gelatiinista ja titaanioksidista (E171).
- Painomuste sisältää sellakkaa (E904), mustaa rautaoksidia (E172).

Miltä Diacomit 250 mg näyttää ja mitä pakkaus sisältää

Diacomit 250 mg kova kapseli on vaaleanpunainen, johon on painettu ”Diacomit 250 mg”. Kovat kapselit toimitetaan 30, 60 tai 90 kapselia sisältävissä muovipulloissa, jotka on pakattu pahvirasioihin. Kaikkia pakkaukokoja ei välttämättä ole myytävänä.

Miltä Diacomit 500 mg näyttää ja mitä pakkaus sisältää

Diacomit 500mg kova kapseli on valkoinen, johon on painettu ”Diacomit 500 mg”. Kovat kapselit toimitetaan 30, 60 tai 90 kapselia sisältävissä muovipulloissa, jotka on pakattu pahvirasioihin. Kaikkia pakkaukokoja ei välttämättä ole myytävänä.

Diacomit-lääkettä on myös saatavana 250 mg ja 500 mg:n jauheena oraalisuspensiota varten annospusseissa.

Myyntiluvan haltija

Biocodex

7 avenue Gallieni - F-94250 Gentilly - Ranska

Puh: + 33 1 41 24 30 00 - Sähköposti: medinfo@biocodex.com

Valmistaja

Biocodex

1 avenue Blaise Pascal - F-60000 Beauvais - Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Biocodex

7 avenue Gallieni - F-94250 Gentilly

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

Tél/Tel/Тел/Τηλ/Sími: + 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 Republic

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**DK**

Biocodex Oy

Metsänneidonkuja 8

02130 Espoo

Finland

Tel: +358 9 329 59100

e-mail: info@biocodex.fi**EE**

Biocodex OÜ

Väike-Paala 1

11415 Tallinn

Estonia

Tel: +372 605 6014

e-mail: info@biocodex.ee**FI**

Biocodex Oy

Metsänneidonkuja 8

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

NO
Biocodex AS
C/O regus Lysaker
Lysaker Torg 5, 3 etg
NO-1366 Lysaker
Norway
Tel: +47 66 90 55 66
e-mail: info@biocodex.no

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

SE
Biocodex AB
Knarrnäsgratan 7
164 40 Kista
Sweden
Tel: +46 8 615 2760
e-mail: info@biocodex.se

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

Tämä seloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Diacomit 250 mg jauhe oraalisuspensiota varten, annospussi Diacomit 500 mg jauhe oraalisuspensiota varten, annospussi stiripentoli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin lapsesi aloittaa tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lapsesi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain lapsellesi eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos lapsesi saa haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Diacomit on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun tulee tietää, ennen kuin lapsesi ottaa Diacomit-valmistetta
3. Miten Diacomit-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Diacomit -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Diacomit on ja mihin sitä käytetään

Stiripentoli, Diacomitin vaikuttava aine, kuuluu epilepsialääkkeiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään.

Sitä käytetään yhdessä klobatsaamin ja valproaatin (tai muiden epilepsialääkkeiden) kanssa hoidettaessa erästä lapsilla esiintyvää epilepsian muotoa, jota kutsutaan varhaislapsuuden myokloniseksi epilepsiaksi (Dravetin oireyhtymäksi). Lapsesi lääkäri on määrännyt tätä lääkettä lapsesi epilepsian hoitamiseksi. Sitä pitää aina ottaa yhdessä muiden lääkärin määräämien klobatsaamin ja valproaatin kanssa lääkärin antamien ohjeiden mukaisesti.

2. Mitä sinun tulee tietää, ennen kuin lapsesi ottaa Diacomit-valmistetta

Lapsesi EI SAA ottaa Diacomit-valmistetta

- jos lapsesi on allerginen stiripentolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos lapsellasi on joskus ollut sekavuuskohtauksia (tila, jossa on sekavuutta, kiihtymistä, rauhattomuutta ja aistiharhoja)

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lapsesi lääkärin kanssa ennen Diacomit-lääkkeen ottamista

- jos lapsellasi on munuaisten tai maksan toimintaan liittyviä ongelmia.
- Lapsesi maksan toiminta on tutkittava ennen Diacomit-lääkityksen aloittamista ja se on tarkastettava 6 kuukauden välein.
- Lapsesi verenkova on arvioitava ennen Diacomit-lääkityksen aloittamista ja se on tarkastettava 6 kuukauden välein.
- Koska Diacomit, klobatsaami ja valproaatti aiheuttavat usein ruoansulatuselimistön sivuvaikutuksia, kuten anoreksiaa, ruokahalun menetystä ja oksennusta, lapsesi kasvua on seurattava huolellisesti.

Jos lapsellasi on tiettyjen Diacomit-lääkkeen sisältämien aineiden (esim. aspartaami, glukoosi, sorbitoli) aiheuttamia ongelmia. Tässä tapauksessa ks. alla: "*Diacomit sisältää aspartamia, glukoosia, sorbitolia ja natriumia.*"

Muut lääkevalmisteet ja Diacomit

Kerro lapsesi lääkärille tai apteekkarille, jos lapsi käyttää, on äskettäin käyttänyt tai voi käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille, jos lapsesi ottaa seuraavia lääkkeitä:

- lääkkeitä, jotka sisältävät:
 - sisapridia (yöllisen närästyksen hoitoon)
 - pimotsidia (Touretten oireyhtymän hoitoon, jossa esiintyy äännähdyksiä ja hallitsemattomia kehon liikkeitä);
 - ergotamiinia (migreenin hoitoon);
 - dihydroergotamiinia (vanhenemiseen liittyvän heikentyneen henkisen toimintakyvyn aiheuttamien merkkien ja oireiden lievittämiseen);
 - halofantriinia (malarian hoitoon);
 - kinidiiniä (sydämen rytmihäiriöiden hoitoon);
 - bepridiiliä (rintakivun hoitoon);
 - sykloporiinia, takrolimuusia, sirolimuusia (maksaa-, munuais- ja sydänsiirteiden hylkimisreaktioiden ehkäisyyn);
 - statiineja (simvastatiini ja atorvastatiini; veren kolesterolipitoisuuden pienentämiseen).
- epilepsialääkkeitä, jotka sisältävät:
 - fenobarbitaalia, primidonia, karbamatsepiinia, diatsepaamia.
- lääkkeitä, jotka sisältävät:
 - midatsolaamia tai triatsolaamia (ahdistuneisuutta ja unettomuutta lievittäviä lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa lapselle voimakasta uneliaisuutta, jos niitä käytetään samanaikaisesti Diacomit-lääkkeen kanssa);
 - klooripromatsiinia (mielenterveysongelmien, kuten psykoosin hoitoon).
- Jos lapsesi ottaa lääkkeitä, juomia ja ruokia, jotka sisältävät:
 - kofeiinia (piriste) tai teofylliinia (astman hoitoon). Näiden käyttöä on syytä välttää Diacomit-lääkityksen yhteydessä, sillä Diacomit saattaa suurentaa niiden pitoisuuksia veressä, mikä aiheuttaa ruuansulatusvaivoja, sydämentykytystä ja unettomuutta.
- Jos lapsesi käyttää lääkkeitä, joita tietyt maksaentsyymit metaboloivat:
 - sitalopraami (masennuksen hoidossa);
 - omepratsoli (vatsahaavan hoitoon);
 - HIV-proteaasin estäjät (HIV:n hoitoon);
 - astemitsoli, klorfeniramiini (antihistamiineja);
 - kalsiumkanavasalpaajia (rasitusrintakivun ja sydämen rytmihäiriöiden hoitoon),
 - ehkäisytabletteja;
 - propranololi, karvediloli, timololi (korkean verenpaineen hoitoon);
 - fluoksetiini, paroksetiini, sertraliini, imipramiini, klomipramiini (masennuslääkkeitä);
 - haloperidoli (psykoosilääke);
 - kodeiini, dekstrometorfaani, tramadoli (kivun hoitoon).

Diacomit ruuan ja juoman kanssa

ÄLÄ ota Diacomit-lääkettä maidon tai meijerituotteiden (esim. jogurtti, pehmeä tuorejuusto jne.) kanssa tai hedelmämehujen, hiilihappoa sisältävien juomien tai kofeiinia tai teofylliiniä sisältävien ruokien tai juomien kanssa (esim. kolajuomat, suklaa, kahvi, tee ja energijuomat).

Raskaus ja imetys

Jos lapsesi on raskaana tai imettää, tai suunnittelee lapsen hankkimista, kysy lapsesi lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Raskauden aikana tehokasta epilepsialääkitystä EI saa lopettaa. Imetystä ei suositella tämän lääkityksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö:

Tämä lääke voi aiheuttaa lapsessasi uneliaisuutta.

Lapsesi ei pidä käyttää työkaluja, koneita, ajaa pyörällä tai autoa, jos hän on unelias. Kysy asiaa lapsesi lääkäriltä.

Diacomit sisältää aspartamia, glukoosia, sorbitolia ja natriumia

Tämä lääke sisältää 2,5 mg aspartamia jokaista 250 mg pussia kohti ja 5 mg jokaista 500 mg pussia kohti. Aspartaami on fenyylialaniinin lähde. Se voi olla haitallista, jos potilas kärsii fenyyliketonuriasta (PKU), joka on harvinainen geneettinen sairaus, jossa fenyylialaniinia kertyy kehoon, koska elimistö ei poista sitä tehokkaasti.

Tämä lääke sisältää sorbitolia: 2,4 mg jokaista 250 mg pussia kohti ja 4,8 mg jokaista 500 mg pussia kohti.

Glukoosi voi olla haitallista hampaille.

Jos lääkäri on kertonut, että kärsit joidenkin sokerien intoleranssista, ota yhteyttä lääkäriin ennen tämän lääkkeen ottamista.

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) pussia kohti, eli se on käynnössä "natriumiton".

3. Miten Diacomit-valmistetta otetaan

Lapsesi pitää aina ottaa näitä annospusseja juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lapsesi lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annostus

Lääkäri mukauttaa annosta lapsen iän, painon ja terveydentilan mukaan tavallisesti 50 mg:aan painokiloa kohti vuorokaudessa.

Milloin Diacomit-lääkettä otetaan

Lapsesi pitää ottaa tätä lääkettä 2–3 kertaa vuorokaudessa säännöllisin välein lääkärin määräämällä tavalla: esimerkiksi aamulla, keskipäivällä ja nukkumaan mentäessä.

Annoksen säätäminen

Annosta on säädettävä asteittain muutaman viikon kuluessa, kun muiden epilepsialääkkeiden annoksia samanaikaisesti pienennetään. Lapsen lääkäri ilmoittaa muiden epilepsialääkkeiden uuden annoksen.

Jos sinusta tuntuu, että tämän lääkkeen vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lapsesi lääkärille tai apteekkiin. Lääkäri muuttaa annostusta lapsesi tilan perusteella.

Kysy neuvoa lapsesi lääkäriltä, jos ilmenee mitä tahansa haittavaikutuksia, sillä lääkärin on mahdollisesti muutettava tämän lääkkeen ja muiden epilepsialääkkeiden annostusta.

Diacomit -kapselien ja -jauheen (oraalista suspensiota varten) välillä on pieniä eroja. Jos lapsellesi ilmaantuu oireita, kun siirrytään kapseleiden käytöstä jauheeseen oraalisuspensiota varten (tai päinvastoin), on otettava yhteyttä lääkäriin. Vaihdon kapselien ja jauheen välillä on tapahduttava lääkärin tarkassa valvonnassa.

Jos lapsesi oksentaa muutaman minuutin kuluessa lääkkeen ottamisesta, voi olettaa, että lääke ei ole imeytynyt ja on annettava uusi annos.

Tilanne on kuitenkin toinen, jos oksentelu tapahtuu yli tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta, sillä stiripentoli imeytyy nopeasti.

Tässä tapauksessa oletetaan, että merkittävä osa lääkkeestä on jo imeytynyt ruoansulatuskanavasta eikä siten ole tarvetta ottaa uutta annosta tai säätää seuraavaa annosta.

Miten Diacomit-jauhetta oraalisuspensiota varten otetaan

Jauhe pitää sekoittaa lasilliseen vettä ja ottaa heti sekoittamisen jälkeen aterian aikana. Vältettävät juomat ja ruuat on lueteltu edellä kohdassa "*Diacomit ruuan ja juoman kanssa*".

Jos lapsesi ottaa enemmän Diacomit-lääkettä kuin hänen pitäisi:

Ota yhteys lapsesi lääkäriin, jos olet varma siitä tai epäilet, että lapsesi on ottanut enemmän lääkettä kuin hänen pitäisi.

Jos lapsesi unohtaa ottaa Diacomit-lääkkeen

On tärkeää, että lapsesi ottaa tätä lääkettä säännöllisesti samaan aikaan joka päivä. Jos lapsesi unohtaa ottaa yhden annoksen, hänen pitäisi ottaa se niin nopeasti kuin muistat ellei jo ole aika ottaa seuraava annos. Siinä tapauksessa seuraava annos otetaan normaaliin tapaan. Lapsesi ei pidä ottaa kaksinkertaista annosta korvatakseen unohtamansa annos.

Jos lapsesi lopettaa Diacomit-lääkkeen ottamisen

Lapsesi ei saa lopettaa tämän lääkkeen ottamista ellei lääkäri näin määrää. Hoidon äkillinen lopettaminen saattaa johtaa epileptisten kohtausten alkamiseen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

- ruokahaluttomuus, painonlasku (varsinkin annettaessa samanaikaisesti natriumvalproaattia sisältävän epilepsialääkkeen kanssa);
- unettomuus, uneliaisuus;
- ataksia (kyvyttömyys hallita lihasten aiheuttamia liikkeitä), hypotonia (heikentynyt lihasvoima), dystonia (tahdonvastaisia lihaskrampeja).

Yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- maksaentsyymipitoisuuksien suureneminen, varsinkin, kun niitä annetaan samaan aikaan karbamatsepiinia ja natriumvalproaattia sisältävien epilepsialääkkeiden kanssa;
- aggressiivisuus, ärtyisyys, levottomuus, poikkeuksellinen kiihtymys;
- unihäiriöt;
- hyperkinesia (liioiteltu liikehdintä);
- pahoinvointi, oksentelu;
- veren valkosolujen lukumäärän väheneminen.

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- kaksoiskuvat käytettäessä samanaikaisesti epilepsialääkkeisiin kuuluvan karbamatsepiinin kanssa;
- valoherkkyys;
- ihottuma, ihoallergia, nokkosrokko (vaaleanpunaisia, kutiavia paukamia iholla);
- väsymys.

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta):

- Verihiutaleiden määrän lasku veressä
- Poikkeavat maksan toimintatestit.

Näiden sivuvaikutusten poistamiseksi lapsesi lääkärin pitää ehkä muuttaa Diacomit-lääkkeen tai jonkin muun lapsellesi määrätyn lääkkeen annostusta.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos lapsesi saa haittavaikutuksia, kerro niistä lapsesi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Diacomit -valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Lapsesi ei saa ottaa Diacomit-lääkettä etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Diacomit 250 mg sisältää

- Vaikuttava aine on stiripentoli. Annospussi sisältää 250 mg stiripentolia.
- Muut pussin sisältämät aineet ovat povidoni K29/32, natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A, glukoosi, nestemäinen (sumukuivattu), erytrosiini (E127), titaanidioksidi (E171), aspartaami (E951), tutti frutti -makuaine (sisältää sorbitolia), natriumkarmelloosi, hydroksietyyliselluloosa.

Mitä Diacomit 500 mg sisältää

- Vaikuttava aine on stiripentoli. Annospussi sisältää 500 mg stiripentolia.
- Muut pussin sisältämät aineet ovat povidoni K29/32, natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A, glukoosi, nestemäinen (sumukuivattu), erytrosiini (E127), titaanidioksidi (E171), aspartaami (E951), tutti frutti -makuaine (sisältää sorbitolia), natriumkarmelloosi, hydroksietyyliselluloosa.

Miltä Diacomit 250 mg näyttää ja mitä pakkaus sisältää

Tämä lääke on kalpean vaaleanpunainen annospusseihin pakattu jauhe.

Rasiat sisältävät 30, 60 tai 90 annospussia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myytävänä.

Miltä Diacomit 500 mg näyttää ja mitä pakkaus sisältää

Tämä lääke on kalpean vaaleanpunainen annospusseihin pakattu jauhe.

Rasiat sisältävät 30, 60 tai 90 annospussia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myytävänä.

Diacomit- lääke on myös saatavana 250 mg ja 500 mg:n kapselina suun kautta.

Myyntiluvan haltija

Biocodex

7 avenue Gallieni - F-94250 Gentilly - Ranska

Puh: + 33 1 41 24 30 00 - Sähköposti: medinfo@biocodex.com

Valmistaja:

Biocodex

1 avenue Blaise Pascal - F-60000 Beauvais - Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Biocodex

7 avenue Gallieni - F-94250 Gentilly

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

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 Republic

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

DK

Biocodex Oy

Metsänneidonkuja 8

02130 Espoo

Finland

Tel: +358 9 329 59100

e-mail: info@biocodex.fi

EE

Biocodex OÜ

Väike-Paala 1

11415 Tallinn

Estonia

Tel: +372 605 6014

e-mail: info@biocodex.ee

FI

Biocodex Oy

Metsänneidonkuja 8

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

NO

Biocodex AS
C/O regus Lysaker
Lysaker Torg 5, 3 etg
NO-1366 Lysaker
Norway
Tel: +47 66 90 55 66
e-mail: info@biocodex.no

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

SE

Biocodex AB
Knarrnäsgatan 7
164 40 Kista
Sweden
Tel: +46 8 615 2760
e-mail: info@biocodex.se

SK

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

Tämä seloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.