

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diacomit 100 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 100 mg stiripentol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel

Rosa och vit kapsel storlek 4, märkt med ”Diacomit 100 mg”, längd 14 mm.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Diacomit är indicerat för användning tillsammans med klobazam och valproat som tilläggsbehandling vid refraktära generaliserade tonisk-kloniska anfall hos patienter med allvarlig myoklon epilepsi i barndomen (SMEI, Dravets syndrom), och vars anfall inte kan kontrolleras adekvat med klobazam och valproat.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Diacomit ska endast administreras under överinseende av pediatriker/pediatrik neurolog med erfarenhet av diagnos och behandling av epilepsi hos spädbarn och barn.

#### Dosering

##### *Pediatrik population*

Dosen stiripentol baseras på patientens kroppsvikt och anges i mg/kg kroppsvikt.

Den dagliga dosen kan administreras uppdelad i 2 eller 3 doser.

Initiering av tilläggsbehandling med Stiripentol ska ske genom att dosen trappas upp tills man uppnår den rekommenderade dosen 50 mg/kg/dag och administreras med klobazam och valproat.

Upptrappningen av dosen av Stiripentol ska ske gradvis, inledningsvis 20 mg/kg/dag i en vecka, sedan 30 mg/kg/dag i en vecka. Ytterligare upptrappning av dosen beror på ålder:

- barn yngre än 6 år ska ges ytterligare 20 mg/kg/dag under den tredje veckan, och således uppnå den rekommenderade dosen 50 mg/kg/dag på tre veckor.
- barn mellan 6 och högst 12 år ska ges ytterligare 10 mg/kg/dag varje vecka, och således uppnå den rekommenderade dosen 50 mg/kg/dag på fyra veckor.
- barn och unga från 12 år ska ges ytterligare 5 mg/kg/dag varje vecka tills den optimala dosen uppnåtts baserat på klinisk bedömning.

Den rekommenderade dosen 50 mg/kg/dag är baserad på de tillgängliga kliniska studieresultaten och var den enda dosen av Diacomit som utvärderades i de pivotala studierna (se avsnitt 5.1).

Stiripentol måste alltid tas i samband med måltid eftersom det snabbt bryts ner i en sur miljö (t ex. vid exponering för magsyran i en tom mage).

Stiripentol får inte tas med mjölk eller mjölkprodukter (yoghurt, mjukost osv.) kolsyrade drycker, fruktjuice eller livsmedel och drycker som innehåller koffein eller teofyllin.

#### *Barn under 3 år*

De pivotala kliniska studierna av stiripentol utfördes på barn med SMEI som var 3 år och äldre. Det kliniska beslutet att använda stiripentol till barn med SMEI under 3 års ålder måste fattas utifrån en individuell patientbedömning med hänsyn till potentiella kliniska fördelar kontra risker. Hos barn under 3 år ska tillägsbehandling med stiripentol endast påbörjas efter att SMEI-diagnosen har bekräftats kliniskt (se avsnitt 5.1). Det finns endast begränsade data beträffande användning av stiripentol till barn under 1 år. Till så små barn ska stiripentol endast användas under noggrann övervakning av läkare.

#### *Patienter $\geq 18$ år*

Långtidsdata har inte samlats in i tillräcklig mängd bland vuxna för att bekräfta upprätthållandet av effekten hos denna population. Behandlingen ska fortsätta så länge effektiviteten konstateras.

#### *Dosjusteringar av andra antiepileptika som används i kombination med stiripentol*

Trots frånvaron av tillräckliga farmakologiska data kring potentiella läkemedelsinteraktioner, lämnas följande råd, baserade på klinisk erfarenhet, angående justering av dos och doseringsscheman för andra antiepileptiska läkemedel som administreras tillsammans med stiripentol.

##### **- Klobazam**

I de pivotala studierna var den dagliga dosen klobazam 0,5 mg/kg/dag vanligen administrerad i uppdelade doser två gånger dagligen, då användningen av stiripentol initierades. Vid kliniska tecken på biverkningar eller överdosering av klobazam (dvs. dåsighet, hypotoni och irritabilitet hos yngre barn), minskades denna dagliga dos med 25 % varje vecka. Ungefär två till tre gångers ökning av klobazams respektive fem gångers ökning av norklobazams plasmanivåer har rapporterats vid samtidig administrering av stiripentol hos barn med Dravets syndrom.

##### **- Valproat**

Risken för metabolisk interaktion mellan stiripentol och valproat anses vara ringa och följaktligen ska ingen justering av valproatdosen behövas vid tillägg av stiripentol, förutom av kliniska säkerhetsskäl. Vid gastrointestinala biverkningar såsom aptitförlust eller viktförlust, minskades den dagliga dosen av valproat med ca 30 % varje vecka i de pivotala studierna.

#### *Onormala laboratorieresultat*

Vid onormal blodbild eller onormala leverfunktionsprover, måste det kliniska beslutet att fortsätta behandlingen eller justera dosen av stiripentol i kombination med justering av doserna av klobazam och valproat fattas på individuell patientbasis med hänsyn till kliniska fördelar och risker (se avsnitt 4.4).

#### *Effekter av beredningsform*

Dospåsen ger ett något högre  $C_{max}$  än kapslarna varför beredningsformerna inte är bioekvivalenta. Om ett byte av beredningsform blir nödvändigt, rekommenderas att detta görs under klinisk övervakning i händelse av problem med toleransen (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt njur- och leverfunktion*

Stiripentol bör inte användas till patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion (se avsnitt 4.4).

### Administreringssätt

Oral användning

Kapseln ska sväljas hel med ett glas vatten.

För att säkerställa att patienten intar allt pulver ska kapseln inte öppnas. För stiripentols interaktion med livsmedel, se avsnitt 4.5.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tidigare psykosor i form av deliriumepisoder.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Karbamazepin, fenytoin och fenobarbital

Dessa substanser ska inte användas tillsammans med stiripentol vid behandling av Dravets syndrom. Den dagliga dosen av klobazam och/eller valproat ska minskas då biverkningar uppstår under stiripentolbehandling (se avsnitt 4.2).

#### Tillväxthastighet hos barn

Med hänsyn till frekvensen av gastrointestinala biverkningar vid behandling med stiripentol och valproat (anorexi, aptitförlust, illamående, kräkningar), ska tillväxthastigheten hos barn som får denna kombinationsbehandling noggrant övervakas.

#### Blodbild

Neutropeni kan vara associerad med administrering av stiripentol, klobazam och valproat. Blodbild bör kontrolleras innan behandling med stiripentol påbörjas. Om inte annat är kliniskt indicerat, bör blodbild kontrolleras var 6:e månad.

#### Leverfunktion

Den bör utvärderas innan behandling med stiripentol påbörjas. Om inte annat är kliniskt indicerat, bör leverfunktionen kontrolleras var 6:e månad.

#### Nedsatt lever- eller njurfunktion

På grund av avsaknad av specifika kliniska data på patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion, bör stiripentol inte användas till patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion (se avsnitt 4.2).

#### Substanser som påverkar CYP-enzymerna

Stiripentol hämmar enzymerna CYP2C19, CYP3A4 och CYP2D6 och kan påtagligt öka plasmakoncentrationerna av läkemedel som metaboliseras via dessa enzym och därmed öka risken för biverkningar (se avsnitt 4.5). *In vitro*-undersökningar antyder att stiripentols fas-1 metabolism katalyseras av CYP1A2, CYP2C19 och CYP3A4 samt andra möjliga enzymer. Försiktighet krävs när man kombinerar stiripentol med andra substanser som inhiberar eller inducerar en eller flera av dessa enzymer.

#### Pediatrik population

De pivotala kliniska studierna inkluderade inte barn under 3 års ålder. Följaktligen rekommenderas att barn mellan 6 månader och 3 år övervakas noggrant medan de får behandling med stiripentol.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### Möjliga läkemedelsinteraktioner som påverkar stiripentol

Inverkan av andra antiepileptiska läkemedel på stiripentols farmakokinetik är inte tillräckligt fastställt. Inverkan av makrolider och azol-antimykotika, som är kända hämmare av CYP3A4 och substrat för samma enzym, på stiripentolmetabolism är inte känd. På samma sätt är inte effekten av stiripentol på deras metabolism känd.

*In vitro*-undersökningar antyder att stiripentols fas-1 metabolism katalyseras av CYP1A2, CYP2C19 och CYP3A4 samt andra möjliga enzymer. Försiktighet krävs när man kombinerar stiripentol med andra substanser som inhiberar eller inducerar en eller flera av dessa enzymer.

### Effekt av stiripentol på cytokrom P450-enzym

Många av dessa interaktioner har delvis bekräftats med *in vitro*-studier och i kliniska prövningar. Höjningen av steady state-nivåer vid kombination av stiripentol, valproat och klobazam är likartad hos vuxna och barn, även om den interindividuelle variabiliteten är påtaglig.

Vid terapeutiska koncentrationer ger stiripentol en signifikant hämning av flera CYP450-isoenzymer: exempelvis CYP2C19, CYP2D6 och CYP3A4. Som en följd av detta kan farmakokinetiska interaktioner av metaboliskt ursprung förväntas med andra läkemedel. Dessa interaktioner kan orsaka förhöjda systemiska nivåer av dessa aktiva substanser, vilket kan leda till ökade farmakologiska effekter och fler biverkningar.

Försiktighet måste iaktas om de kliniska omständigheterna kräver kombination av stiripentol med substanser som metaboliseras via CYP2C19 (t.ex. citalopram, omeprazol) eller CYP3A4 (t.ex. HIV-proteashämmare, antihistaminer såsom astemizol och klorfeniramin, kalciumkanalblockare, statiner, orala preventivmedel, kodein) på grund av ökad risk för biverkningar (se längre fram i detta avsnitt för information om antiepileptiska läkemedel). Övervakning av plasmakoncentrationer eller biverkningar rekommenderas. En dosjustering kan vara nödvändig.

Samtidig administrering av CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt index ska undvikas på grund av den påtagligt ökade risken för allvarliga biverkningar.

Data beträffande potentiell hämning av CYP1A2 är begränsade, och därför kan interaktioner med teofyllin och koffein inte uteslutas. Det finns en risk för ökade plasmanivåer av teofyllin och koffein, och därmed potentiell toxicitet, i samband med hämning av substansernas hepatiska metabolism. Användning i kombination med stiripentol rekommenderas inte. Denna varning är inte endast begränsad till läkemedel, utan även ett betydande antal livsmedel (exempelvis: cola, choklad, kaffe, te och energidryck) och näringsprodukter som är ämnade för barn: Patienten ska inte dricka coladrycker, som innehåller betydande mängder koffein, eller choklad, som innehåller spårmängder av teofyllin (se avsnitt 4.2).

Eftersom stiripentol hämmade CYP2D6 *in vitro* vid koncentrationer som uppnås kliniskt i plasma, kan substanser som metaboliseras av detta isoenzym vara föremål för metaboliska interaktioner med stiripentol, såsom: beta-blockare (propranolol, karvedilol, timolol), antidepressiva läkemedel (fluoxetin, paroxetin, sertralín, imipramin, klomipramin), antipsykotika (haloperidol), analgetika (kodein, dextrometorfan, tramadol). Dosjustering kan var nödvändig för substanser som metaboliseras av CYP2D6 och är individuellt dositerade.

### Möjligheten att stiripentol interagerar med andra läkemedel

I frånvaro av tillgängliga kliniska data, bör försiktighet iaktas med avseende på följande kliniskt relevanta interaktioner med stiripentol:

*Icke önskvärda kombinationer (ska undvikas om de inte är absolut nödvändiga)*

- Ergotalkaloider från råg (ergotamin, dihydroergotamin)

Ergotism med möjlig nekros i extremiteterna (hämning av leverutsöndringen av ergot från råg).

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, kinidin, bepridil

Ökad risk för hjärtarytmier och torsades de pointes/"wave burst arrhythmia" i synnerhet.

- Immunsuppressiva medel (takrolimus, cyklosporin, sirolimus)

Förhöjda nivåer i blodet av immunsuppressiva medel (minskad levermetabolism).

- Statiner (atorvastatin, simvastatin etc.)

Ökad risk för dosberoende biverkningar såsom rabdomyolys (minskad levermetabolism av kolesterolsänkande läkemedel).

#### Kombinationer som kräver försiktighetsåtgärder

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Förhöjda bensodiazepinnivåer i plasma kan uppkomma genom minskad levermetabolism, vilket leder till kraftig sedering.

- *Klorpromazin*

Stiripentol ökar den centraldepressiva effekten av klorpromazin.

- *Effekter på andra antiepileptiska läkemedel*

Hämning av CYP450-isoenzymerna CYP2C19 och CYP3A4 kan framkalla farmakokinetiska interaktioner (hämning av deras levermetabolism) med fenobarbital, primidon, fenytoin, karbamazepin, klobazam (se avsnitt 4.2), valproat (se avsnitt 4.2), diazepam (ökad muskelavslappning), etosuximid och tiagabin. Följden blir ökade plasmanivåer av dessa antikonvulsiva medel med potentiell risk för överdosering. Klinisk övervakning av plasmanivåer av andra antikonvulsiva medel bör ske vid kombination med stiripentol, med eventuella dosjusteringar.

- *Topiramamat*

I ett franskt program för licensförskrivning (s.k. compassionate use-program) av stiripentol, adderades topiramamat till stiripentol, klobazam och valproat i 41 % av 230 fall. Baserat på kliniska observationer i denna patientgrupp, finns inga bevis som tyder på att dos eller doseringsschema av topiramamat behöver ändras om det administreras tillsammans med stiripentol.

I fråga om topiramamat anses att eventuell kompetitiv hämning av CYP2C19 inte bör ske, eftersom det troligen kräver plasmakoncentrationer som är 515 gånger högre än de plasmakoncentrationer som uppnås med normal rekommenderad topiramatdos och doseringsschema.

- *Levetiracetam*

Levetiracetam genomgår inte levermetabolism i någon större omfattning. Följaktligen räknar man inte med någon farmakokinetisk metabolisk läkemedelsinteraktion mellan stiripentol och levetiracetam.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

*Risk i samband med epilepsi och antiepileptiska läkemedel i allmänhet*

Man har visat att prevalensen för missbildningar hos barn till kvinnor med epilepsi, är två till tre gånger högre än frekvensen på ca 3 % hos normalpopulationen. Även om andra faktorer, t.ex. epilepsin, kan bidra, tyder

tillgängliga uppgifter på att denna ökning i stor utsträckning orsakas av behandlingen. I den behandlade populationen har ökat antal missbildningar observerats vid polyterapi. Effektiv antiepileptisk behandling ska emellertid inte avbrytas under graviditet, eftersom en förvärrad sjukdom kan vara skadlig för både moder och foster.

#### *Risk i samband med stiripentol*

Det finns inga data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel vid doser som inte är toxiska för modern (se avsnitt 5.3). Med tanke på indikationen förväntas inte att stiripentol administreras under graviditet och till kvinnor i fertil ålder. Det kliniska beslutet att använda stiripentol under graviditet måste fattas på individuell patientbasis, där hänsyn tas till de potentiella kliniska fördelarna och riskerna. Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet och effektiva preventivmetoder bör användas.

#### Amning

På grund av avsaknaden av studier på utsöndring i bröstmjölk hos människa, och med hänsyn till att stiripentol passerar fritt från plasma till mjölk hos get, rekommenderas inte amning under behandling. Om stiripentolbehandling fortsätter under amningen, ska det ammade barnet noggrant observeras med avseende på eventuella biverkningar.

#### Fertilitet

Ingen effekt på fertiliteten har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). Inga kliniska data finns tillgängliga, potentiella risker för människor är okända.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Stiripentol har kraftig påverkan på förmågan att framföra fordon och att använda maskiner, eftersom det kan orsaka yrsel och ataxi. Patienter ska informeras om att de inte ska framföra fordon eller använda maskiner till dess att de har uppnått tillräcklig erfarenhet av att bedöma om det påverkar deras förmåga (se avsnitt 4,8).

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna av stiripentol är anorexi, viktförlust, sömnlöshet, dåsighet, ataxi, hypotoni och dystoni.

#### Tabell över biverkningar

De biverkningar som oftast inträffar är följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), inte känt (kan ej beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

<b>Klassificering av organsystem</b> (MedDRA-terminologi)	<b>Mycket vanliga</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Sällsynta</b>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		Neutropeni		Trombocytopeni*
<b>Metabolism och nutrition</b>	Anorexi, aptitförlust, viktförlust			

<b>Psykiska störningar</b>	Insomni	Aggressivitet, irritabilitet, beteendestörning, oppositionellt beteende, hyperexcitabilitet, sömnstörningar		
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Dåsighet, ataxi, hypotoni, dystoni	Hyperkinesi		
<b>Ögon</b>			Diplopi	
<b>Magtarm-kanalen</b>		Illamående, kräkningar		
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			Ljuskänslighet, hudutslag, hudallergi, urticaria	
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>			Trötthet	
<b>Undersökningar</b>		Förhöjt $\gamma$ -GT		Onormala värden vid leverfunktionstest

\* Uppgifterna om trombocytopeni härrör från både kliniska studier och från erfarenhet efter marknadsintroduktionen.

#### Beskrivning av valda biverkningar

Många av ovanstående biverkningar beror ofta på ökade plasmanivåer av andra antikonvulsiva läkemedel (se avsnitt 4.4 och 4.5) och kan avta när dosen av dessa läkemedel minskas.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

### 4.9 Överdoser

Inga data på klinisk överdosering finns tillgängliga. Behandlingen ska vara stödjande (symtomatiska åtgärder på intensivvårdsavdelningar).

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptiska, övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX17

#### Verkningsmekanism

I djurmodeller motverkar stiripentol anfall som induceras av elektriska stötar, pentetrazol och bikukullin. I gnagarmodeller tycks stiripentol öka nivåerna av gamma-aminosmörsyra (GABA) i hjärnan, vilken är den



viktigaste hämmande neurotransmittorn i mammaliehjärna. Detta kan ske genom hämning av synaptosomalt upptag av GABA och/eller hämning av GABA-transaminas. Stiripentol har även visats öka GABAA-receptormedierad transmission i outvecklad rått hippocampus och öka den genomsnittliga tiden (men inte frekvensen) som GABAA-receptorers kloridkanaler är öppna genom en barbituratliknande mekanism. Stiripentol potentierar effekten av andra antikonvulsiva medel, såsom karbamazepin, natriumvalproat, fenytoin, fenobarbital och många bensodiazepiner, som följd av farmakokinetiska interaktioner. Den andra effekten av stiripentol baseras huvudsakligen på metabolisk hämning av flera isoenzymer, särskilt CYP450 3A4 och 2C19, vilka är involverade i levermetabolismen av andra anti epileptiska mediciner.

### Klinisk effekt och säkerhet

De pivotala kliniska studierna av stiripentol utfördes på barn med SMEI som var 3 år och äldre.

Ett franskt program för licensförskrivning (s.k. compassionate use program) inkluderade barn från 6 månaders ålder, eftersom diagnosen Dravets syndrom kan ställas med säkerhet vid den åldern hos vissa patienter. Det kliniska beslutet att använda Diacomit till barn med SMEI under 3 års ålder måste fattas utifrån en individuell patientbedömning med hänsyn till potentiella kliniska fördelar kontra risker (se avsnitt 4.2).

41 barn med SMEI inkluderades i en randomiserad, placebokontrollerad prövning där stiripentol gavs som tilläggsbehandling. Efter en baslinjeperiod på 1 månad, adderades placebo (n=20) eller stiripentol (n=21) till valproat och klobazam under en dubbelblind period på 2 månader. Patienterna fick därefter stiripentol öppet. Patienter som svarade på behandlingen definierades som de som fick mer än 50 % reduktion av frekvensen kloniska (eller tonisk-kloniska) anfall under den andra månaden av den dubbelblinda perioden jämfört med utgångsvärdet. 15 (71 %) patienter svarade på behandlingen med stiripentol (däribland nio utan kloniska eller tonisk-kloniska anfall), medan endast en (5 %) placebobehandlad patient svarade på behandlingen (ingen var anfallsfri. Stiripentol 95 % KI 52.190.7 mot placebo 014.6). 95 % KI för skillnaden var 42.285.7. Den procentuella skillnaden från utgångsvärdet var högre med stiripentol (69 %) än med placebo (+7 %),  $p < 0,0001$ . 21 patienter som stod på stiripentol fick måttliga biverkningar (dåsighet, aptitförlust) jämfört med åtta som stod på placebo, men biverkningarna försvann när dosen av det samtidiga läkemedlet minskades i 12 av de 21 fallen (Chiron et al, Lancet, 2000).

Det finns inte några kliniska studiedata som bekräftar stiripentols kliniska säkerhet vid administrering i dagliga doser över 50 mg/kg/dag. Det finns inga kliniska studiedata som stöder användningen av stiripentol som monoterapi vid Dravets syndrom.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Följande farmakokinetiska egenskaper hos stiripentol har rapporterats från studier på vuxna friska frivilliga försökspersoner och vuxna patienter.

### Absorption

Stiripentol absorberas snabbt, med en tid till maximal plasmakoncentration på ca 1,5 timmar. Stiripentols absoluta biotillgänglighet är inte känd, eftersom det inte finns någon intravenös beredningsform tillgänglig för test. Det absorberas bra vid oral administrering, eftersom större delen av en oral dos utsöndras i urinen.

Relativ biotillgänglighet mellan kapslar och pulver till oral suspension i dospåsar har undersökts hos friska frivilliga män efter peroral administrering av en engångsdos om 1 000 mg. De två beredningsformerna var bioekvivalenta när det gäller AUC men inte i fråga om  $C_{max}$ . Dospåsens  $C_{max}$  var något högre (23 %) jämfört med kapseln och uppfyllde inte kriterierna för bioekvivalens.  $T_{max}$  var likartat hos båda beredningsformerna. Klinisk övervakning rekommenderas vid byte från stiripentolkapsel till pulver för oral suspension i dospåsar.

## Distribution

Stiripentol binder i stor utsträckning till cirkulerande plasmaproteiner (ca 99 %).

## Eliminering

Systemisk exponering för stiripentol ökar markant, mer än dosproportionellt, vid en ökning av dosen. Plasmaclearance minskar markant vid högre doser. Den sjunker från ca 40 l/kg/dag vid doser på 600 mg/dag till ca 8 l/kg/dag vid dosen 2 400 mg. Clearance sjunker efter upprepad administrering av stiripentol, troligen på grund av hämning av de cytokrom P450-isozymer som svarar för dess metabolism. Elimineringshalveringstiden var 4,5 till 13 timmar och ökade med dosen.

## Biotransformation

Stiripentol metaboliseras i stor utsträckning. 13 olika metaboliter har återfunnits i urin. De huvudsakliga metaboliska processerna är demetylering och glukuronidering, även om exakt identifiering av inblandade enzymer ännu inte har gjorts.

På basis av *in vitro*-undersökningar kan man anse att cytokrom P450 isozymer inblandade i fas1 metabolism som förekommer mest i levern är CYP1A2, CYP2C19 och CYP3A4.

## Utsöndring

Stiripentol utsöndras till största delen via njurarna.

Urinmetaboliter av stiripentol utgör tillsammans den största delen (73 %) av en oral akut dos, medan ytterligare 1324% återfanns i feces som oförändrad substans.

## Farmakokinetisk undersökning av barnpopulationen

En farmakokinetisk undersökning av populationen har genomförts på 35 barn med Dravets syndrom där man behandlade barnen med stiripentol och två substanser som inte är kända för att påverka stiripentolens farmakokinetik, nämligen valproat och klobazam. Medianåldern var 7,3 år (omfång: från 1 till 17,6 år) och den dagliga mediantosen av stiripentol var 45,4 mg/kg/dag (omfång: 27,1 till 89,3 mg/kg/dag) som administrerades i två eller tre deldoser.

Datan har tillämpats på lämpligaste vis genom att använda ett klassificeringsområde med första ordningens absorption och elimineringsprocesser. Populationsberäkningen för absorberingshastighetskonstanten  $K_a$  var 2,08 timmar<sup>-1</sup> (standardavvikelse av slumpmässig effekt = 122 %). Distributionens clearance och volym stod i relation till kroppsvikt enligt en allometrisk modell med exponenter på 0,433 respektive 1: då kroppsvikten ökade från 10 till 60 kg, den apparenta orala clearancen ökade från 2,60 till 5,65 l/timme, medan den apparenta distributionsvolymen ökade från 32,0 till 191,8 l. Som ett resultat av detta, ökade elimineringshalveringstiden från 8,5 timmar (för 10 kg) till 23,5 timmar (för 60 kg).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Toxicitetsstudier på djur (råtta, apa, mus) har inte uppvisat något konsekvent toxicitetsmönster, förutom leverförstoring i samband med hepatocellulär hypertrofi, vilket förekom då höga doser stiripentol administrerades till såväl gnagare som icke-gnagare. Dessa fynd anses vara ett adaptivt svar på kraftig metabolisk belastning av levern.

Stiripentol var inte teratogent då det testades på råtta och kanin. I en studie på mus, men inte i flera andra liknande studier, observerades låg incidens av bildning av gomklyvning vid en dos som var toxisk för modern (800 mg/kg/dag). Dessa studier på mus och kanin skedde före införandet av kraven på god laboratoriesed (GLP, Good Laboratory Practice). Studier på råtta av fertilitet och allmän reproduktionsförmåga samt på pre- och

postnatal utveckling var händelselösa förutom en något minskad överlevnad hos ungar som diade mödrar som uppvisade toxisk respons på stiripentol vid en dos på 800 mg/kg/dag (se avsnitt 4.6).

Genotoxicitetsstudier har inte påvisat någon mutagen eller klastogen aktivitet.

Karcinogenicitetsstudier gav negativa resultat hos råttor. Hos mus förekom endast en något ökad incidens för leveradenom och leverkarcinom hos djur som behandlades med 200 eller 600 mg/kg/dag i 78 veckor, men inte hos dem som fick 60 mg/kg/dag. Med tanke på avsaknaden av genotoxicitet hos stiripentol och den välkända, speciella känsligheten hos muslever för tumöribildning vid leverenzyminduktion, anses detta fynd inte indikera ökad risk för tumorigenes hos patienter.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselkärna

Povidon

Natriumstärkelseglykolat

Magnesiumstearat (E470b)

#### Kapselhölje

Gelatin

Titandioxid (E171)

Erytrosin (E127)

Indigotin (E132)

#### Tryckfärg

Shellack (E904)

Svart järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Inte tillämpligt

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Detta läkemedel kräver inte några särskilda förvaringsförhållanden.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Polyetenburk med säkerhetsförsigling och barnskyddande skruvlock av polypropen.

Burk med 100 kapslar i pappkartonger.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, F-94250 Gentilly, Frankrike.

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/06/367/013

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: den 4 januari 2007

Förnyat godkännande: den 20 september 2018

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu/>

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diacomit 250 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 250 mg stiripentol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel

Rosa kapsel storlek 2, märkt med ”Diacomit 250 mg”.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Diacomit är indicerat för användning tillsammans med klobazam och valproat som tilläggsbehandling vid refraktära generaliserade tonisk-kloniska anfall hos patienter med allvarlig myoklon epilepsi i barndomen (SMEI, Dravets syndrom), och vars anfall inte kan kontrolleras adekvat med klobazam och valproat.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Diacomit skall endast administreras under överinseende av pediatriker/pediatrik neurolog med erfarenhet av diagnos och behandling av epilepsi hos spädbarn och barn.

#### Dosering

##### *Pediatrik population*

Dosen stiripentol baseras på patientens kroppsvikt och anges i mg/kg kroppsvikt.

Den dagliga dosen kan administreras uppdelad i 2 eller 3 doser.

Initiering av tilläggsbehandling med Stiripentol ska ske genom att dosen trappas upp tills man uppnår den rekommenderade dosen 50 mg/kg/dag och administreras med klobazam och valproat.

Upptrappningen av dosen av Stiripentol ska ske gradvis, inledningsvis 20 mg/kg/dag i en vecka, sedan 30 mg/kg/dag i en vecka. Ytterligare upptrappning av dosen beror på ålder:

- barn yngre än 6 år ska ges ytterligare 20 mg/kg/dag under den tredje veckan, och således uppnå den rekommenderade dosen 50 mg/kg/dag på tre veckor;
- barn mellan 6 och högst 12 år ska ges ytterligare 10 mg/kg/dag varje vecka, och således uppnå den rekommenderade dosen 50 mg/kg/dag på fyra veckor;
- barn och unga från 12 år ska ges ytterligare 5 mg/kg/dag varje vecka tills den optimala dosen uppnåtts baserat på klinisk bedömning.

Den rekommenderade dosen 50 mg/kg/dag är baserad på de tillgängliga kliniska studieresultaten och var den enda dosen av Diacomit som utvärderades i de pivotala studierna (se avsnitt 5.1).

Stiripentol måste alltid tas i samband med måltid eftersom det snabbt bryts ner i en sur miljö (t ex. vid exponering för magsyran i en tom mage).

Stiripentol får inte tas med mjölk eller mjölkprodukter (yogurt, mjukost etc.) kolsyrade drycker, fruktjuice eller livsmedel och drycker som innehåller koffein eller teofyllin.

#### *Barn under 3 år*

De pivotala kliniska studierna av stiripentol utfördes på barn med SMEI som var 3 år och äldre. Det kliniska beslutet att använda stiripentol till barn med SMEI under 3 års ålder måste utifrån en individuell patientbedömning med hänsyn till potentiella kliniska fördelar kontra risker. Hos barn under 3 år ska tilläggsbehandling med stiripentol endast påbörjas efter att SMEI-diagnosen har bekräftats kliniskt (se avsnitt 5.1). Det finns endast begränsade data beträffande användningen av stiripentol till barn under 1 år. Till så små barn ska stiripentol endast användas under noggrann övervakning av läkare.

#### *Patienter $\geq$ 18 år*

Långtidsdata har inte samlats in i tillräcklig mängd bland vuxna för att bekräfta upprätthållandet av effekten hos denna population. Behandlingen ska fortsätta så länge effektiviteten konstateras.

#### *Dosjusteringar av andra antiepileptika som används i kombination med stiripentol*

Trots frånvaron av tillräckliga farmakologiska data kring potentiella läkemedelsinteraktioner, lämnas följande råd, baserade på klinisk erfarenhet, angående justering av dos och doseringsscheman för andra antiepileptiska läkemedel som administreras tillsammans med stiripentol.

##### *- Klobazam*

I de pivotala studierna, var den dagliga dosen klobazam 0,5 mg/kg/dag vanligen administrerad i uppdelade doser två gånger dagligen, då användningen av stiripentol initierades. Vid kliniska tecken på biverkningar eller överdos av klobazam (dvs. dåsighet, hypotoni och irritabilitet hos yngre barn), minskades denna dagliga dos med 25 % varje vecka. Ungefär två till tre gångers ökning av klobazams respektive fem gångers ökning av norklobazams plasmanivåer har rapporterats vid samtidig administrering av stiripentol hos barn med Dravets syndrom.

##### *- Valproat*

Risken för metabolisk interaktion mellan stiripentol och valproat anses vara ringa och följaktligen ska ingen justering av valproatdosen behövas vid tillägg av stiripentol, förutom av kliniska säkerhetsskäl. Vid gastrointestinala biverkningar såsom aptitförlust eller viktförlust, minskades den dagliga dosen av valproat med ca 30 % varje vecka i de pivotala studierna.

#### *Onormala laboratorieresultat*

Vid onormal blodbild eller onormala leverfunktionsprover, måste det kliniska beslutet att fortsätta behandlingen eller justera dosen av stiripentol i kombination med justering av doserna av klobazam och valproat fattas på individuell patientbasis med hänsyn till kliniska fördelar och risker (se avsnitt 4.4).

#### *Effekter av beredningsform*

Dospåsen ger ett något högre  $C_{max}$  än kapslarna varför beredningsformerna inte är bioekvivalenta. Om ett byte av beredningsform blir nödvändigt, rekommenderas att detta görs under klinisk övervakning i händelse av problem med toleransen (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt njur- och leverfunktion*

Stiripentol bör inte användas till patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion (se avsnitt 4.4).

#### Administreringssätt

##### Oral användning

Kapseln ska sväljas hel med ett glas vatten.

För att säkerställa att patienten intar allt pulver ska kapseln inte öppnas. För stiripentols interaktion med livsmedel, se avsnitt 4.5.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tidigare psykoser i form av deliriumepisoder.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Karbamazepin, fenytoin och fenobarbital

Dessa substanser skall inte användas tillsammans med stiripentol vid behandling av Dravets syndrom. Den dagliga dosen av klobazam och/eller valproat skall minskas då biverkningar uppstår under stiripentolbehandling (se avsnitt 4.2).

#### Tillväxthastighet hos barn

Med hänsyn till frekvensen av gastrointestinala biverkningar vid behandling med stiripentol och valproat (anorexi, aptitförlust, illamående, kräkningar), skall tillväxthastigheten hos barn som får denna kombinationsbehandling noggrant övervakas.

#### Blodbild

Neutropeni kan vara associerad med administrering av stiripentol, klobazam och valproat. Blodbild bör kontrolleras innan behandling med Diacomit påbörjas. Om inte annat är kliniskt indicerat, bör blodbild kontrolleras var 6:e månad.

#### Leverfunktion

Denna funktion bör utvärderas innan behandling med stiripentol påbörjas. Om inte annat är kliniskt indicerat, bör leverfunktionen kontrolleras var 6:e månad.

#### Nedsatt lever- eller njurfunktion

På grund av avsaknad av specifika kliniska data på patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion, bör stiripentol inte användas till patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion (se avsnitt 4.2).

#### Substanser som påverkar CYP-enzymerna

Stiripentol hämmar enzymerna CYP2C19, CYP3A4 och CYP2D6 och kan påtagligt öka plasmakoncentrationerna av läkemedel som metaboliseras via dessa enzym och därmed öka risken för biverkningar (se avsnitt 4.5). *In vitro*-undersökningar antyder att stiripentols fas-1 metabolism katalyseras av CYP1A2, CYP2C19 och CYP3A4 samt andra möjliga enzymer. Försiktighet krävs när man kombinerar stiripentol med andra substanser som inhiberar eller inducerar en eller flera av dessa enzymer.

#### Pediatrik population

De pivotala kliniska studierna inkluderade inte barn under 3 års ålder. Följaktligen rekommenderas att barn mellan 6 månader och 3 år övervakas noggrant medan de får behandling med stiripentol.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### Möjliga läkemedelsinteraktioner som påverkar stiripentol

Inverkan av andra antiepileptiska läkemedel på stiripentols farmakokinetik är inte tillräckligt fastställt. Inverkan av makrolider och azol-antimykotika, som är kända hämmare av CYP3A4 och substrat för samma enzym, på stiripentolmetabolism är inte känd. På samma sätt är inte effekten av stiripentol på deras metabolism känd.

*In vitro*-undersökningar antyder att stiripentols fas-1 metabolism katalyseras av CYP1A2, CYP2C19 och CYP3A4 samt andra möjliga enzymer. Försiktighet krävs när man kombinerar stiripentol med andra substanser som inhiberar eller inducerar en eller flera av dessa enzymer.

### Effekt av stiripentol på cytokrom P450-enzym

Många av dessa interaktioner har delvis bekräftats med *in vitro*-studier och i kliniska prövningar. Höjningen av steady state-nivåer vid kombination av stiripentol, valproat och klobazam är likartad hos vuxna och barn, även om den interindividuelle variabiliteten är påtaglig.

Vid terapeutiska koncentrationer ger stiripentol en signifikant hämning av flera CYP450-isoenzymer: Exempelvis CYP2C19, CYP2D6 och CYP3A4. Som en följd av detta kan farmakokinetiska interaktioner av metaboliskt ursprung förväntas med andra läkemedel. Dessa interaktioner kan orsaka förhöjda systemiska nivåer av dessa aktiva substanser, vilket kan leda till ökade farmakologiska effekter och fler biverkningar.

Försiktighet måste iaktas om de kliniska omständigheterna kräver kombination av stiripentol med substanser som metaboliseras via CYP2C19 (t.ex. citalopram, omeprazol) eller CYP3A4 (t.ex. HIV-proteashämmare, antihistaminer såsom astemizol och klorfeniramin, kalciumkanalblockare, statiner, orala preventivmedel, kodein) på grund av ökad risk för biverkningar (se längre fram i detta avsnitt för information om antiepileptiska läkemedel). Övervakning av plasmakoncentrationer eller biverkningar rekommenderas. En dosjustering kan vara nödvändig.

Samtidig administrering av CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt index skall undvikas på grund av den påtagligt ökade risken för allvarliga biverkningar.

Data beträffande potentiell hämning av CYP1A2 är begränsade, och därför kan interaktioner med teofyllin och koffein inte uteslutas. Det finns en risk för ökade plasmanivåer av teofyllin och koffein, och därmed potentiell toxicitet, i samband med hämning av substansernas hepatiska metabolism. Användning i kombination med stiripentol rekommenderas inte. Denna varning är inte endast begränsad till läkemedel, utan även ett betydande antal livsmedel (exempelvis: cola, choklad, kaffe, te och energidryck) och näringsprodukter som är ämnade för barn: Patienten ska inte dricka coladrycker, som innehåller betydande mängder koffein och choklad, som innehåller spårmängder av teofyllin (se avsnitt 4.2).

Eftersom stiripentol hämmade CYP2D6 *in vitro* vid koncentrationer som uppnås kliniskt i plasma, kan substanser som metaboliseras av detta isoenzym vara föremål för metaboliska interaktioner med stiripentol, såsom: beta-blockare (propranolol, karvedilol, timolol), antidepressiva läkemedel (fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, klomipramin), antipsykotika (haloperidol), analgetika (kodein, dextrometorfan, tramadol). Dosjustering kan var nödvändig för substanser som metaboliseras av CYP2D6 och är individuellt dositerade.

### Möjligheten att stiripentol interagerar med andra läkemedel

I frånvaro av tillgängliga kliniska data, bör försiktighet iaktas med avseende på följande kliniskt relevanta interaktioner med stiripentol:



### Icke önskvärda kombinationer (ska undvikas om de inte är absolut nödvändiga)

- Ergotalkaloider från råg (ergotamin, dihydroergotamin)

Ergotism med möjlig nekros i extremiteterna (hämning av leverutsöndringen av ergot).

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, kinidin, bepridil

Ökad risk för hjärtarytmier och torsades de pointes/"wave burst arrhythmia" i synnerhet.

- Immunsuppressiva medel (takrolimus, cyklosporin, sirolimus)

Förhöjda nivåer i blodet av immunsuppressiva medel (minskad levermetabolism).

- Statiner (atorvastatin, simvastatin etc.)

Ökad risk för dosberoende biverkningar såsom rabdomyolys (minskad levermetabolism av kolesterolsänkande läkemedel).

### Kombinationer som kräver försiktighetsåtgärder

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Förhöjda bensodiazepinnivåer i plasma kan uppkomma genom minskad levermetabolism, vilket leder till kraftig sedering.

- *Klorpromazin*

Stiripentol ökar den centraldepressiva effekten av klorpromazin.

- *Effekter på andra anti epileptiska läkemedel*

Hämning av CYP450-isoenzymerna CYP2C19 och CYP3A4 kan framkalla farmakokinetiska interaktioner (hämning av levermetabolism) med fenobarbital, primidon, fenytoin, karbamazepin, klobazam (se avsnitt 4.2), valproat (se avsnitt 4.2), diazepam (ökad muskelavslappning), etosuximid och tiagabin. Följden blir ökade plasmanivåer av dessa antikonvulsiva medel med potentiell risk för överdosering. Klinisk övervakning av plasmanivåer av andra antikonvulsiva medel bör ske vid kombination med stiripentol, med eventuella dosjusteringar.

- *Topiramamat*

I ett franskt program för licensförskrivning (s.k. compassionate use-program) av stiripentol, adderades topiramamat till stiripentol, klobazam och valproat i 41 % av 230 fall. Baserat på kliniska observationer i denna patientgrupp, finns inga bevis som tyder på att dos eller doseringsschema av topiramamat behöver ändras om det administreras tillsammans med stiripentol.

I fråga om topiramamat anses att eventuell kompetitiv hämning av CYP2C19 inte bör ske, eftersom det troligen kräver plasmakoncentrationer som är 5–15 gånger högre än de plasmakoncentrationer som uppnås med normal rekommenderad topiramatdos och doseringsschema.

- *Levetiracetam*

Levetiracetam genomgår inte levermetabolism i någon större omfattning. Följaktligen räknar man inte med någon farmakokinetisk metabolisk läkemedelsinteraktion mellan stiripentol och levetiracetam.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

*Risk i samband med epilepsi och anti epileptiska läkemedel i allmänhet*

Man har visat att prevalensen för missbildningar hos barn till kvinnor med epilepsi, är två till tre gånger högre än frekvensen på ca 3 % hos normalpopulationen. Även om andra faktorer, t.ex. epilepsin, kan bidra, tyder

tillgängliga uppgifter på att denna ökning i stor utsträckning orsakas av behandlingen. I den behandlade populationen har ökat antal missbildningar observerats vid polyterapi. Effektiv antiepileptisk behandling skall emellertid inte avbrytas under graviditet, eftersom en förvärrad sjukdom kan vara skadlig för både moder och foster.

#### *Risk i samband med stiripentol*

Det finns inga data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel vid doser som inte är toxiska för modern (se avsnitt 5.3). Med tanke på indikationen förväntas inte att stiripentol administreras under graviditet och till kvinnor i fertil ålder. Det kliniska beslutet att använda stiripentol under graviditet måste fattas på individuell patientbasis, där hänsyn tas till de potentiella kliniska fördelarna och riskerna. Förskrivning till gravida kvinnor skall ske med försiktighet och effektiva preventivmetoder bör användas.

#### Amning

På grund av avsaknaden av studier på utsöndring i bröstmjölk hos människa och med hänsyn till att stiripentol passerar fritt från plasma till mjölk hos get, rekommenderas inte amning under behandling. Om stiripentolbehandling fortsätter under amningen, skall det ammade barnet noggrant observeras med avseende på eventuella biverkningar.

#### Fertilitet

Ingen effekt på fertiliteten har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). Inga kliniska data finns tillgängliga, potentiella risker för människor är okända.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Stiripentol har kraftig påverkan på förmågan att framföra fordon och att använda maskiner, eftersom det kan orsaka yrsel och ataxi. Patienter ska informeras om att de inte ska framföra fordon eller använda maskiner till dess att de har uppnått tillräcklig erfarenhet av att bedöma om det påverkar deras förmåga (se avsnitt 4,8).

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna stiripentol är anorexi, vikt förlust, sömnlöshet, dåsighet, ataxi, hypotoni och dystoni.

#### Tabell över biverkningarna

De biverkningar som oftast inträffar är följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), inte känd (kan ej beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem-klass (MedDRA-terminologi)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		Neutropeni		Trombocytopeni*
<b>Metabolism och nutrition</b>	Anorexi, aptitförlust, vikt förlust			

<b>Psykiska störningar</b>	Insomni	Aggressivitet, irritabilitet, beteendestörning, oppositionellt beteende, hyperexcitabilitet, sömnstörningar		
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Dåsighet, ataxi, hypotoni, dystoni	Hyperkinesi		
<b>Ögon</b>			Diplopi	
<b>Magtarm-kanalen</b>		Illamående, kräkningar		
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			Ljuskänslighet, hudutslag, hudallergi, urticaria	
<b>Allmänna symtom och /eller symtom vid administreringsstället</b>			Trötthet	
<b>Undersökningar</b>		Förhöjt $\gamma$ -GT		Onormala värden vid leverfunktionstest

\* Uppgifterna om trombocytopeni härrör från både kliniska studier och från erfarenhet efter marknadsintroduktionen.

#### Beskrivning av valda biverkningar

Många av ovanstående biverkningar beror ofta på ökade plasmanivåer av andra antikonvulsiva läkemedel (se avsnitt 4.4 och 4.5) och kan avta när dosen av dessa läkemedel minskas.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)**.

### 4.9 Överdoser

Inga data på klinisk överdosering finns tillgängliga. Behandlingen ska vara stödjande (symtomatiska åtgärder på intensivvårdsavdelningar).

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX17

#### Verkningsmekanism

I djurmodeller motverkar stiripentol anfall som induceras av elektriska stötar, pentetrazol och bikukullin. I gnagarmodeller tycks stiripentol öka nivåerna av gamma-aminosmörtsyra (GABA) i hjärnan, vilken är den viktigaste hämmande neurotransmittorn i mammaliejärna. Detta kan ske genom hämning av synaptosomalt upptag av GABA och/eller hämning av GABA-transaminas. Stiripentol har även visats öka GABAA-receptormedierad transmission i outvecklad rått hippocampus och öka den genomsnittliga tiden (men inte frekvensen) som GABAA-receptorers kloridkanaler är öppna genom en barbituratliknande mekanism. Stiripentol potentierar effekten av andra antikonvulsiva medel, såsom karbamazepin, natriumvalproat, fenytoin, fenobarbital och många bensodiazepiner, som följd av farmakokinetiska interaktioner. Den andra effekten av stiripentol baseras huvudsakligen på metabolisk hämning av flera isoenzymer, särskilt CYP450 3A4 och 2C19, vilka är involverade i levermetabolismen av andra antiepileptiska mediciner.

### Klinisk effekt och säkerhet

Den pivotala kliniska utvärderingen av stiripentol skedde på barn som var 3 år eller äldre och hade SMEI.

Ett franskt program för licensförskrivning (s.k. compassionate use program) inkluderade barn från 6 månaders ålder, eftersom diagnosen Dravets syndrom kan ställas med säkerhet vid den åldern hos vissa patienter. Det kliniska beslutet att använda Diacomit till barn yngre än 3 år med SMEI, måste fattas på individuell patientbasis där hänsyn tas till de potentiella kliniska fördelarna och riskerna (se avsnitt 4.2).

41 barn med SMEI inkluderades i en randomiserad, placebokontrollerad prövning där stiripentol gavs som tilläggsbehandling. Efter en baslinjeperiod på 1 månad, adderades placebo (n=20) eller stiripentol (n=21) till valproat och klobazam under en dubbelblind period på 2 månader. Patienterna fick därefter stiripentol på öppet sätt. Patienter som svarade på behandlingen definierades som de som fick mer än 50 % reduktion av frekvensen kloniska (eller tonisk-kloniska) anfall under den andra månaden av den dubbelblinda perioden jämfört med utgångsvärdet. 15 (71 %) patienter svarade på behandlingen med stiripentol (däribland nio utan kloniska eller tonisk-kloniska anfall), medan endast en (5 %) placebobehandlad patient svarade på behandlingen (ingen var anfallsfri; stiripentol 95 % KI 52,1–90,7 mot placebo 0–14,6). 95 % KI för skillnaden var 42,2–85,7. Den procentuella skillnaden från utgångsvärdet var högre med stiripentol (-69 %) än med placebo (+7 %),  $p < 0,0001$ . 21 patienter som stod på stiripentol fick måttliga biverkningar (dåsighet, aptitförlust) jämfört med åtta som stod på placebo, men biverkningarna försvann när dosen av det samtidiga läkemedlet minskades i 12 av de 21 fallen (Chiron et al, Lancet, 2000).

Det finns inte några kliniska studiedata som bekräftar stiripentols kliniska säkerhet vid administrering i dagliga doser över 50 mg/kg/dag. Det finns inga kliniska studiedata som stöder användningen av stiripentol som monoterapi vid Dravets syndrom.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Följande farmakokinetiska egenskaper hos stiripentol har rapporterats från studier på vuxna friska frivilliga försökspersoner och vuxna patienter.

### Absorption

Stiripentol absorberas snabbt, med en tid till maximal plasmakoncentration på ca 1,5 timmar. Stiripentols absoluta biotillgänglighet är inte känd, eftersom det inte finns någon intravenös formulering tillgänglig för test. Det absorberas bra vid oral administrering, eftersom större delen av en oral dos utsöndras i urinen.

Relativ biotillgänglighet mellan kapslar och pulver till oral suspension i dospåsar har undersökts hos friska frivilliga män efter peroral administrering av en engångsdos om 1 000 mg. De två beredningsformerna var bioekvivalenta när det gäller AUC men inte i fråga om  $C_{max}$ . Dospåsens  $C_{max}$  var något högre (23 %) jämfört med

kapseln och uppfyllde inte kriterierna för bioekvivalens.  $T_{\max}$  var likartat hos båda beredningsformerna. Klinisk övervakning rekommenderas vid byte från stiripentolkapseln till pulver till oral suspension i dospåsar.

### Distribution

Stiripentol binder i stor utsträckning till cirkulerande plasmaproteiner (ca 99 %).

### Eliminering

Systemisk exponering för stiripentol ökar markant, mer än dosproportionellt, vid en ökning av dosen. Plasmaclearance minskar markant vid högre doser. Den sjunker från ca 40 l/kg/dag vid doser på 600 mg/dag till ca 8 l/kg/dag vid dosen 2 400 mg. Clearance sjunker efter upprepad administrering av stiripentol, troligen på grund av hämning av de cytokrom P450-isoenzymerna som svarar för dess metabolism. Elimineringshalveringstiden var 4,5 till 13 timmar och ökade med dosen.

### Metabolism

Stiripentol metaboliseras i stor utsträckning. 13 olika metaboliter har återfunnits i urin. De huvudsakliga metaboliska processerna är demetylering och glukuronidering, även om exakt identifiering av inblandade enzymer ännu inte har gjorts.

På basis av *in vitro*-undersökningar kan man anse att cytokrom P450 isoenzymer inblandade i fas-1 metabolism som förekommer mest i levern är CYP1A2, CYP2C19 och CYP3A4.

### Utsöndring

Stiripentol utsöndras till största delen via njurarna.

Urinmetaboliter av stiripentol utgör tillsammans den största delen (73 %) av en oral akut dos, medan ytterligare 13–24 % återfanns i feces som oförändrad substans.

### Farmakokinetisk undersökning av barnpopulationen

En farmakokinetisk undersökning av populationen har genomförts på 35 barn med Dravets syndrome där man behandlade barnen med stiripentol och två substanser som inte är kända för att påverka stiripentolens farmakokinetik, nämligen valproate och klobazam. Medianåldern var 7,3 år (omfång: från 1 till 17,6 år) och den dagliga mediandosen av stiripentol var 45,4 mg/kg/dag (omfång: 27,1 till 89,3 mg/kg/dag) som administrerades i två eller tre deldoser.

Datan har tillämpas på lämpligaste vis genom att använda ett klassificeringsområde med första ordningens absorption och elimineringsprocesser. Populationsberäkningen för absorberingshastighetskonstanten  $K_a$  var 2,08 timmar<sup>-1</sup> (standardavvikelse av slumpmässig effekt = 122 %). Distributionens clearance och volym stod i relation till kroppsvikt enligt en allometrisk modell med exponenter på 0,433 respektive 1: då kroppsvikten ökade från 10 till 60 kg, den apparenta orala clearancen ökade från 2,60 till 5,65 l/tim. medan den apparenta distributionsvolymen ökade från 32,0 till 191,8 l. Som ett resultat av detta, ökade elimineringshalveringstiden från 8,5 tim. (för 10 kg) till 23,5 tim. (för 60 kg).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Toxicitetsstudier på djur (råtta, apa, mus) har inte uppvisat något konsekvent toxicitetsmönster, förutom leverförstoring i samband med hepatocellulär hypertrofi, vilket förekom då höga doser stiripentol administrerades till såväl gnagare som icke-gnagare. Dessa fynd anses vara ett adaptivt svar på kraftig metabolisk belastning av levern.

Stiripentol var inte teratogent då det testades på råtta och kanin. I en studie på mus, men inte i flera andra liknande studier, observerades låg incidens av bildning av gombklyvning vid en dos som var toxisk för modern

(800 mg/kg/dag). Dessa studier på mus och kanin skedde före införandet av kraven på god laboratoriesed (GLP, Good Laboratory Practice). Studier på råttor av fertilitet och allmän reproduktionsförmåga samt på pre- och postnatal utveckling var händelselösa förutom en något minskad överlevnad hos ungar som diade mödrar som uppvisade toxisk respons på stiripentol vid en dos på 800 mg/kg/dag (se avsnitt 4.6).

Genotoxicitetsstudier har inte påvisat någon mutagen eller klastogen aktivitet.

Karcinogenicitetsstudier gav negativa resultat hos råttor. Hos mus förekom endast en något ökad incidens för leveradenom och leverkarcinom hos djur som behandlades med 200 eller 600 mg/kg/dag i 78 veckor, men inte hos dem som fick 60 mg/kg/dag. Med tanke på avsaknaden av genotoxicitet hos stiripentol och den välkända, speciella känsligheten hos muslever för tumörbildning vid leverenzyminduktion, anses detta fynd inte indikera ökad risk för tumorigenes hos patienter.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Kapselkärna*

Povidon  
Natriumstärkelseglykolat  
Magnesiumstearat (E470b)

#### *Kapselhölje*

Gelatin  
Titandioxid (E171)  
Erytrosin (E127)  
Indigotin (E132)

#### *Tryckfärg*

Shellack (E904)  
Svart järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Polypropylenburk med garantiförsegling och skruvlock av polyeten. Innehåller 30 och 90 kapslar.  
Ogenomskinlig polyetylenburk med garantiförsegling och barnsäkert skruvlock av polypropen. Innehåller 60 kapslar.

Burkarna packas i pappkartonger.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, F-94250 Gentilly, Frankrike.

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/06/367/001-3

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 04/01/2007

Förnyat godkännande: 20/09/2018

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diacomit 500 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 500 mg stiripentol.

För fullständig förteckningen över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel

Vit kapsel storlek 0, märkt med ”Diacomit 500 mg”.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Diacomit är indicerat för användning tillsammans med klobazam och valproat som tilläggsbehandling vid refraktära generaliserade tonisk-kloniska anfall hos patienter med allvarlig myoklon epilepsi i barndomen (SMEI, Dravets syndrom), och vars anfall inte kan kontrolleras adekvat med klobazam och valproat.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Diacomit skall endast administreras under överinseende av pediatriker/pediatrik neurolog med erfarenhet av diagnos och behandling av epilepsi hos spädbarn och barn.

#### Dosering

##### *Pediatrik population*

Dosen stiripentol baseras på patientens kroppsvikt och anges i mg/kg kroppsvikt.

Den dagliga dosen kan administreras uppdelad i 2 eller 3 doser.

Initiering av tilläggsbehandling med Stiripentol ska ske genom att dosen trappas upp tills man uppnår den rekommenderade dosen 50 mg/kg/dag och administreras med Klobazam och Valproat.

Upptrappningen av dosen av Stiripentol ska ske gradvis, inledningsvis 20 mg/kg/dag i en vecka, sedan 30 mg/kg/dag i en vecka. Ytterligare upptrappning av dosen beror på ålder:

- barn yngre än 6 år ska ges ytterligare 20 mg/kg/dag under den tredje veckan, och således uppnå den rekommenderade dosen 50 mg/kg/dag på tre veckor;
- barn mellan 6 och högst 12 år ska ges ytterligare 10 mg/kg/dag varje vecka, och således uppnå den rekommenderade dosen 50 mg/kg/dag på fyra veckor;
- barn och unga från 12 år ska ges ytterligare 5 mg/kg/dag varje vecka tills den optimala dosen uppnåtts baserat på klinisk bedömning.

Den rekommenderade dosen 50 mg/kg/dag är baserad på de tillgängliga kliniska studieresultaten och var den enda dosen av Diacomit som utvärderades i de pivotala studierna (se avsnitt 5.1).



Stiripentol måste alltid tas i samband med måltid eftersom det snabbt bryts ner i en sur miljö (t ex. vid exponering för magsyran i en tom mage).

Stiripentol får inte tas med mjölk eller mjölkprodukter (yogurt, mjukost osv.) kolsyrade drycker, fruktjuice eller livsmedel och drycker som innehåller koffein eller teofyllin.

#### *Barn under 3 år*

De pivotala kliniska studierna av stiripentol utfördes på barn med SMEI som var 3 år och äldre. Det kliniska beslutet att använda stiripentol till barn med SMEI under 3 års ålder måste fattas utifrån en individuell patientbedömning med hänsyn till potentiella kliniska fördelar kontra risker. Hos barn under 3 år ska tilläggsbehandling med stiripentol endast påbörjas efter att SMEI-diagnosen har bekräftats kliniskt (se avsnitt 5.1). Det finns endast begränsade data beträffande användning av stiripentol till barn under 1 år. Till så små barn ska stiripentol endast användas under noggrann övervakning av läkare.

#### *Patienter $\geq$ 18 år*

Långtidsdata har inte samlats in i tillräcklig mängd bland vuxna för att bekräfta upprätthållandet av effekten hos denna population. Behandlingen ska fortsätta så länge effektiviteten konstateras.

#### *Dosjusteringar av andra antiepileptika som används i kombination med stiripentol*

Trots frånvaron av tillräckliga farmakologiska data kring potentiella läkemedelsinteraktioner, lämnas följande råd, baserade på klinisk erfarenhet, angående justering av dos och doseringsscheman för andra antiepileptiska läkemedel som administreras tillsammans med stiripentol.

##### *- Klobazam*

I de pivotala studierna, var den dagliga dosen klobazam 0,5 mg/kg/dag vanligen administrerad i uppdelade doser två gånger dagligen, då användningen av stiripentol initierades. Vid kliniska tecken på biverkningar eller överdos av klobazam (dvs. dåsighet, hypotoni och irritabilitet hos yngre barn), minskades denna dagliga dos med 25 % varje vecka. Ungefär två till tre gångers ökning av klobazams respektive fem gångers ökning av norklobazams plasmanivåer har rapporterats vid samtidig administrering av stiripentol hos barn med Dravets syndrom.

##### *- Valproat*

Risken för metabolisk interaktion mellan stiripentol och valproat anses vara ringa och följaktligen ska ingen justering av valproatdosen behövas vid tillägg av stiripentol, förutom av kliniska säkerhetsskäl. Vid gastrointestinala biverkningar såsom aptitförlust eller viktörlust, minskades den dagliga dosen av valproat med ca 30 % varje vecka i de pivotala studierna.

#### *Onormala laboratorieresultat*

Vid onormal blodbild eller onormala leverfunktioner, måste det kliniska beslutet att fortsätta behandlingen eller justera dosen av stiripentol i kombination med justering av doserna av klobazam och valproat fattas på individuell patientbasis med hänsyn till kliniska fördelar och risker (se avsnitt 4.4).

#### *Effekter av beredningsform*

Dospåsens ger ett något högre  $C_{max}$  än kapslarna varför beredningsformerna inte är bioekvivalenta. Om ett byte av beredningsform blir nödvändigt, rekommenderas att detta görs under klinisk övervakning i händelse av problem med tolerabiliteten (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt njur- och leverfunktion*

Stiripentol bör inte användas till patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion (se avsnitt 4.4).

#### Administreringssätt

##### Oral användning

Kapseln ska sväljas hel med ett glas vatten.

För att säkerställa att patienten intar allt pulver ska kapseln inte öppnas. För stiripentols interaktion med livsmedel, se avsnitt 4.5.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tidigare psykosor i form av deliriumepisoder.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Karbamazepin, fenytoin och fenobarbital

Dessa substanser skall inte användas tillsammans med stiripentol vid behandling av Dravets syndrom. Den dagliga dosen av klobazam och/eller valproat skall minskas då biverkningar uppstår under stiripentolbehandling (se avsnitt 4.2).

#### Tillväxthastighet hos barn

Med hänsyn till frekvensen av gastrointestinala biverkningar vid behandling med stiripentol och valproat (anorexi, aptitförlust, illamående, kräkningar), skall tillväxthastigheten hos barn som får denna kombinationsbehandling noggrant övervakas.

#### Blodbild

Neutropeni kan vara associerad med administrering av stiripentol, klobazam och valproat. Blodbild bör kontrolleras innan behandling med stiripentol påbörjas. Om inte annat är kliniskt indicerat, bör blodbild kontrolleras var 6:e månad.

#### Leverfunktion

Leverfunktionen bör utvärderas innan behandling med stiripentol påbörjas. Om inte annat är kliniskt indicerat, bör leverfunktionen kontrolleras var 6:e månad.

#### Nedsatt lever- eller njurfunktion

På grund av avsaknad av specifika kliniska data på patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion, bör stiripentol inte användas till patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion (se avsnitt 4.2).

#### Substanser som påverkar CYP-enzymerna

Stiripentol hämmar enzymerna CYP2C19, CYP3A4 och CYP2D6 och kan påtagligt öka plasmakoncentrationerna av läkemedel som metaboliseras via dessa enzym och därmed öka risken för biverkningar (se avsnitt 4.5). *In vitro*-undersökningar antyder att stiripentols fas-1 metabolism katalyseras av CYP1A2, CYP2C19 och CYP3A4 samt andra möjliga enzymer. Försiktighet krävs när man kombinerar stiripentol med andra substanser som inhiberar eller inducerar en eller flera av dessa enzymer.

#### Pediatrik population

De pivotala kliniska studierna inkluderade inte barn under 3 års ålder. Följaktligen rekommenderas att barn mellan 6 månader och 3 år övervakas noggrant medan de får behandling med stiripentol.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### Möjliga läkemedelsinteraktioner som påverkar stiripentol

Inverkan av andra antiepileptiska läkemedel på stiripentols farmakokinetik är inte tillräckligt fastställt. Inverkan av makrolider och azol-antimykotika, som är kända hämmare av CYP3A4 och substrat för samma enzym, på stiripentolmetabolism är inte känd. På samma sätt är inte effekten av stiripentol på deras metabolism känd.

*In vitro*-undersökningar antyder att stiripentols fas-1 metabolism katalyseras av CYP1A2, CYP2C19 och CYP3A4 samt andra möjliga enzymer. Försiktighet krävs när man kombinerar stiripentol med andra substanser som inhiberar eller inducerar en eller flera av dessa enzymer.

### Effekt av stiripentol på cytokrom P450-enzym

Många av dessa interaktioner har delvis bekräftats med *in vitro*-studier och i kliniska prövningar. Höjningen av steady state-nivåer vid kombination av stiripentol, valproat och klobazam är likartad hos vuxna och barn, även om den interindividuelle variabiliteten är påtaglig.

Vid terapeutiska koncentrationer ger stiripentol en signifikant hämning av flera CYP450-isoenzymer: Exempelvis CYP2C19, CYP2D6 och CYP3A4. Som en följd av detta kan farmakokinetiska interaktioner av metaboliskt ursprung förväntas med andra mediciner. Dessa interaktioner kan orsaka förhöjda systemiska nivåer av dessa aktiva substanser, vilket kan leda till ökade farmakologiska effekter och fler biverkningar.

Försiktighet måste iaktas om de kliniska omständigheterna kräver kombination av stiripentol med substanser som metaboliseras via CYP2C19 (t.ex. citalopram, omeprazol) eller CYP3A4 (t.ex. HIV-proteashämmare, antihistaminer såsom astemizol och klorfeniramin, kalciumkanalblockare, statiner, orala preventivmedel, kodein) på grund av ökad risk för biverkningar (se längre fram i detta avsnitt för information om antiepileptiska mediciner). Övervakning av plasmakoncentrationer eller biverkningar rekommenderas. En dosjustering kan vara nödvändig.

Samtidig administrering av CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt index skall undvikas på grund av den påtagligt ökade risken för allvarliga biverkningar.

Data beträffande potentiell hämning av CYP1A2 är begränsade, och därför kan interaktioner med teofyllin och koffein inte uteslutas. Det finns en risk för ökade plasmanivåer av teofyllin och koffein, och därmed potentiell toxicitet, i samband med hämning av substansernas hepatiska metabolism. Användning i kombination med stiripentol rekommenderas inte. Denna varning är inte endast begränsad till läkemedel, utan även ett betydande antal livsmedel (exempelvis: cola, choklad, kaffe, te och energidryck) och näringsprodukter som är ämnade för barn: Patienten ska inte dricka coladrycker, som innehåller betydande mängder koffein och choklad, som innehåller spårmängder av teofyllin (se avsnitt 4.2).

Eftersom stiripentol hämmade CYP2D6 *in vitro* vid koncentrationer som uppnås kliniskt i plasma, kan substanser som metaboliseras av detta isoenzym vara föremål för metaboliska interaktioner med stiripentol, såsom: beta-blockare (propranolol, karvedilol, timolol), antidepressiva läkemedel (fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, klomipramin), antipsykotika (haloperidol), analgetika (kodein, dextrometofan, tramadol). Dosjustering kan var nödvändig för substanser som metaboliseras av CYP2D6 och är individuellt dositerade.

### Möjligheten att stiripentol interagerar med andra läkemedel

I frånvaro av tillgängliga kliniska data, bör försiktighet iaktas med avseende på följande kliniskt relevanta interaktioner med stiripentol:

### Icke önskvärda kombinationer (ska undvikas om de inte är absolut nödvändiga)

- Ergotalkaloider från råg (ergotamin, dihydroergotamin)

Ergotism med möjlig nekros i extremiteterna (hämning av leverutsöndringen av rågergot).

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, kinidin, bepridil

Ökad risk för hjärtarytmier och torsades de pointes/"wave burst arrhythmia" i synnerhet.

- Immunsuppressiva medel (takrolimus, cyklosporin, sirolimus)

Förhöjda nivåer i blodet av immunsuppressiva medel (minskad levermetabolism).

- Statiner (atorvastatin, simvastatin etc.)

Ökad risk för dosberoende biverkningar såsom rabdomyolys (minskad levermetabolism av kolesterolsänkande läkemedel).

### Kombinationer som kräver försiktighetsåtgärder

- Midazolam, triazolam, alprazolam

Förhöjda bensodiazepinnivåer i plasma kan uppkomma genom minskad levermetabolism, vilket leder till kraftig sedering.

- Klorpromazin

Stiripentol ökar den centraldepressiva effekten av klorpromazin.

- *Effekter på andra antiepileptiska läkemedel*

Hämning av CYP450-isoenzymerna CYP2C19 och CYP3A4 kan framkalla farmakokinetiska interaktioner (hämning av deras levermetabolism) med fenobarbital, primidon, fenytoin, karbamazepin, klobazam (se avsnitt 4.2), valproat (se avsnitt 4.2), diazepam (ökad muskelavslappning), etosuximid och tiagabin. Följden blir ökade plasmanivåer av dessa antikonvulsiva medel med potentiell risk för överdosering. Klinisk övervakning av plasmanivåer av andra antikonvulsiva medel bör ske vid kombination med stiripentol, med eventuella dosjusteringar.

- Topiramamat

I ett franskt program för licensförskrivning (s.k. compassionate use-program) av stiripentol, adderades topiramamat till stiripentol, klobazam och valproat i 41 % av 230 fall. Baserat på kliniska observationer i denna patientgrupp, finns inga bevis som tyder på att dos eller doseringsschema av topiramamat behöver ändras om det administreras tillsammans med stiripentol.

I fråga om topiramamat anses att eventuell kompetitiv hämning av CYP2C19 inte bör ske, eftersom det troligen kräver plasmakoncentrationer som är 5–15 gånger högre än de plasmakoncentrationer som uppnås med normal rekommenderad topiramatdos och doseringsschema.

- Levetiracetam

Levetiracetam genomgår inte levermetabolism i någon större omfattning. Följaktligen räknar man inte med någon farmakokinetisk metabolisk läkemedelsinteraktion mellan stiripentol och levetiracetam.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

*Risk i samband med epilepsi och antiepileptiska läkemedel i allmänhet*

Man har visat att prevalensen för missbildningar hos barn till kvinnor med epilepsi, är två till tre gånger högre än frekvensen på ca 3 % hos normalpopulationen. Även om andra faktorer, t.ex. epilepsin, kan bidra, tyder

tillgängliga uppgifter på att denna ökning i stor utsträckning orsakas av behandlingen. I den behandlade populationen har ökat antal missbildningar observerats vid polyterapi. Effektiv antiepileptisk behandling skall emellertid inte avbrytas under graviditet, eftersom en förvärrad sjukdom kan vara skadlig för både moder och foster.

#### *Risk i samband med Diacomit*

Det finns inga data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel vid doser som inte är toxiska för modern (se avsnitt 5.3). Med tanke på indikationen förväntas inte att stiripentol administreras under graviditet och till kvinnor i fertil ålder. Det kliniska beslutet att använda stiripentol under graviditet måste fattas på individuell patientbasis, där hänsyn tas till de potentiella kliniska fördelarna och riskerna. Förskrivning till gravida kvinnor skall ske med försiktighet och effektiva preventivmetoder bör användas.

#### Amning

På grund av avsaknaden av studier på utsöndring i bröstmjölk hos människa och med hänsyn till att stiripentol passerar fritt från plasma till mjölk hos get, rekommenderas inte amning under behandling. Om stiripentolbehandling fortsätter under amningen, skall det ammade barnet noggrant observeras med avseende på eventuella negativa effekter.

#### Fertilitet

Ingen effekt på fertiliteten har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). Inga kliniska data finns tillgängliga; potentiella risker för människor är okända.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Stiripentol har kraftig påverkan på förmågan att framföra fordon och att använda maskiner, eftersom det kan orsaka yrsel och ataxi. Patienter ska informeras om att de inte ska framföra fordon eller använda maskiner till dess att de har uppnått tillräcklig erfarenhet av att bedöma om det påverkar deras förmåga (se avsnitt 4,8).

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna av stiripentol är anorexi, viktförlust, sömnlöshet, dåsighet, ataxi, hypotoni och dystoni.

#### Tabell över biverkningar

De biverkningar som oftast inträffar är följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), inte känd (kan ej beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

<b>Organsystem-klass</b> (MedDRA-terminologi)	<b>Mycket vanliga</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Sällsynta</b>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		Neutropeni		Trombocytopeni*
<b>Metabolism och nutrition</b>	Anorexi, aptitförlust,			

	vikt förlust			
<b>Psykiska störningar</b>	Insomni	Aggressivitet, irritabilitet, beteendestörning, oppositionellt beteende, hyperexcitabilitet, sömnstörningar		
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Dåsighet, ataxi, hypotoni, dystoni	Hyperkinesi		
<b>Ögon</b>			Diplopi	
<b>Magtarm-kanalen</b>		Illamående, kräkningar		
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			Ljuskänslighet, hudutslag, hudallergi, urticaria	
<b>Allmänna symtom och /eller symtom vid administreringsstället</b>			Trötthet	
<b>Undersökningar</b>		Förhöjt $\gamma$ GT		Onormala värden vid leverfunktionstest

\* Uppgifterna om trombocytopeni härrör från både kliniska studier och från erfarenhet efter marknadsintroduktionen.

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Många av ovanstående biverkningar beror ofta på ökade plasmanivåer av andra antikonvulsiva läkemedel (se avsnitt 4.4 och 4.5) och kan avta när dosen av dessa läkemedel minskas.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)**.

## 4.9 Överdosis

Inga data på klinisk överdosis finns tillgängliga. Behandlingen ska vara stödjande (symtomatiska åtgärder på intensivvårdsavdelningar).

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX17

#### Verkningsmekanism

I djurmodeller motverkar stiripentol anfall som induceras av elektriska stötar, pentetrazol och bikukullin. I gnagarmodeller tycks stiripentol öka nivåerna av gamma-aminosmörtsyra (GABA) i hjärnan, vilken är den viktigaste hämmande neurotransmittorn i mammaliejärna. Detta kan ske genom hämning av synaptosomalt upptag av GABA och/eller hämning av GABA-transaminas. Stiripentol har även visats öka GABAA-receptormedierad transmission i outvecklad rått hippocampus och öka den genomsnittliga tiden (men inte frekvensen) som GABAA-receptorers kloridkanaler är öppna genom en barbituratliknande mekanism. Stiripentol potentierar effekten av andra antikonvulsiva medel, såsom karbamazepin, natriumvalproat, fenytoin, fenobarbital och många bensodiazepiner, som följd av farmakokinetiska interaktioner. Den andra effekten av stiripentol baseras huvudsakligen på metabolisk hämning av flera isoenzymer, särskilt CYP450 3A4 och 2C19, vilka är involverade i levermetabolismen av andra antiepileptiska mediciner.

### Klinisk effekt och säkerhet

Den pivotala kliniska utvärderingen av stiripentol skedde på barn som var 3 år eller äldre och hade SMEI.

Ett franskt program för licensförskrivning (s.k. compassionate use program) inkluderade barn från 6 månaders ålder, eftersom diagnosen Dravets syndrom kan ställas med säkerhet vid den åldern hos vissa patienter. Det kliniska beslutet att använda Diacomit till barn yngre än 3 år med SMEI, måste fattas på individuell patientbasis där hänsyn tas till de potentiella kliniska fördelarna och riskerna (se avsnitt 4.2).

41 barn med SMEI inkluderades i en randomiserad, placebokontrollerad prövning där stiripentol gavs som tilläggsbehandling. Efter en baslinjeperiod på 1 månad, adderades placebo (n=20) eller stiripentol (n=21) till valproat och klobazam under en dubbelblind period på 2 månader. Patienterna fick därefter stiripentol på öppet sätt. Patienter som svarade på behandlingen definierades som de som fick mer än 50 % reduktion av frekvensen kloniska (eller tonisk-kloniska) anfall under den andra månaden av den dubbelblinda perioden jämfört med utgångsvärdet. 15 (71 %) patienter svarade på behandlingen med stiripentol (däribland nio utan kloniska eller tonisk-kloniska anfall), medan endast en (5 %) placebobehandlad patient svarade på behandlingen (ingen var anfallsfri; stiripentol 95 % KI 52,1–90,7 mot placebo 0–14,6). 95 % KI för skillnaden var 42,2–85,7. Den procentuella skillnaden från utgångsvärdet var högre med stiripentol (-69 %) än med placebo (+7 %),  $p < 0,0001$ . 21 patienter som stod på stiripentol fick måttliga biverkningar (dåsighet, aptitförlust) jämfört med åtta som stod på placebo, men biverkningarna försvann när dosen av det samtidiga läkemedlet minskades i 12 av de 21 fallen (Chiron et al, Lancet, 2000).

Det finns inte några kliniska studiedata som bekräftar stiripentols kliniska säkerhet vid administrering i dagliga doser över 50 mg/kg/dag. Det finns inga kliniska studiedata som stöder användningen av stiripentol som monoterapi vid Dravets syndrom.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Följande farmakokinetiska egenskaper hos stiripentol har rapporterats från studier på vuxna friska frivilliga försökspersoner och vuxna patienter.

### Absorption

Stiripentol absorberas snabbt, med en tid till maximal plasmakoncentration på ca 1,5 timmar. Stiripentols absoluta biotillgänglighet är inte känd, eftersom det inte finns någon intravenös formulering tillgänglig för test. Det absorberas bra vid oral administrering, eftersom större delen av en oral dos utsöndras i urinen.

Relativ biotillgänglighet mellan kapslar och pulver till oral suspension i dospåsar har undersökts hos friska frivilliga män efter peroral administrering av en engångsdos om 1 000 mg. De två beredningsformerna var bioekvivalenta när det gäller AUC men inte i fråga om  $C_{max}$ . Dospåsens  $C_{max}$  var något högre (23 %) jämfört med kapseln och uppfyllde inte kriterierna för bioekvivalens.  $T_{max}$  var likartat hos båda beredningsformerna. Klinisk övervakning rekommenderas vid byte från stiripentolkapseln till pulver till oral suspension i dospåsar.

## Distribution

Stiripentol binder i stor utsträckning till cirkulerande plasmaproteiner (ca 99 %).

## Eliminering

Systemisk exponering för stiripentol ökar markant, mer än dosproportionellt, vid en ökning av dosen. Plasmaclearance minskar markant vid högre doser. Den sjunker från ca 40 l/kg/dag vid doser på 600 mg/dag till ca 8 l/kg/dag vid dosen 2 400 mg. Clearance sjunker efter upprepad administrering av stiripentol, troligen på grund av hämning av de cytokrom P450-isoenzymerna som svarar för dess metabolism. Elimineringshalveringstiden var 4,5 till 13 timmar och ökade med dosen.

## Metabolism

Stiripentol metaboliseras i stor utsträckning. 13 olika metaboliter har återfunnits i urin. De huvudsakliga metaboliska processerna är demetylering och glukuronidering, även om exakt identifiering av inblandade enzymer ännu inte har gjorts.

På basis av *in vitro*-undersökningar kan man anse att cytokrom P450 isoenzymer inblandade i fas-1 metabolism som förekommer mest i levern är CYP1A2, CYP2C19 och CYP3A4.

## Utsöndring

Stiripentol utsöndras till största delen via njurarna.

Urinmetaboliter av stiripentol utgör tillsammans den största delen (73 %) av en oral akut dos, medan ytterligare 13–24 % återfanns i feces som oförändrat ämne.

## Farmakokinetisk undersökning av barnpopulationen

En farmakokinetisk undersökning av populationen har genomförts på 35 barn med Dravets syndrom där man behandlade barnen med stiripentol och två substanser som inte är kända för att påverka stiripentolens farmakokinetik, nämligen valproat och klobazam. Medianåldern var 7,3 år (omfång: från 1 till 17,6 år) och den dagliga mediansdosen av stiripentol var 45,4 mg/kg/dag (omfång: 27,1 till 89,3 mg/kg/dag) som administrerades i två eller tre deldoser.

Datan har tillämpas på lämpligaste vis genom att använda ett klassificeringsområde med första ordningens absorption och elimineringprocesser. Populationsberäkningen för absorberingshastighetskonstanten  $K_a$  var  $2,08 \text{ timmar}^{-1}$  (standardavvikelse av slumpmässig effekt = 122%). Distributionens clearance och volym stod i relation till kroppsvikt enligt en allometrisk modell med exponenter på 0,433 respektive 1: då kroppsvikten ökade från 10 till 60 kg, den apparenta orala clearancen ökade från 2,60 till 5,65 l/tim. medan den apparenta distributionsvolymen ökade från 32,0 till 191,8 l. Som ett resultat av detta, ökade elimineringshalveringstiden från 8,5 tim. (för 10 kg) till 23,5 tim. (för 60 kg).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Toxicitetsstudier på djur (råtta, apa, mus) har inte uppvisat något konsekvent toxicitetsmönster, förutom leverförstoring i samband med hepatocellulär hypertrofi, vilket förekom då höga doser stiripentol administrerades till såväl gnagare som icke-gnagare. Dessa fynd anses vara ett adaptivt svar på kraftig metabolisk belastning av levern.

Stiripentol var inte teratogent då det testades på råtta och kanin. I en studie på mus, men inte i flera andra liknande studier, observerades låg incidens av bildning av gombklyvning vid en dos som var toxisk för modern (800 mg/kg/dag). Dessa studier på mus och kanin skedde före införandet av kraven på god laboratorised (GLP, Good Laboratory Practice). Studier på råtta av fertilitet och allmän reproduktionsförmåga samt på pre- och



postnatal utveckling var händelselösa förutom en något minskad överlevnad hos ungar som diade mödrar som uppvisade toxisk respons på stiripentol vid en dos på 800 mg/kg/dag (se avsnitt 4.6).

Genotoxicitetsstudier har inte påvisat någon mutagen eller klastogen aktivitet.

Karcinogenicitetsstudier gav negativa resultat hos råtta. Hos mus förekom endast en något ökad incidens för leveradenom och leverkarcinom hos djur som behandlades med 200 eller 600 mg/kg/dag i 78 veckor, men inte hos dem som fick 60 mg/kg/dag. Med tanke på avsaknaden av genotoxicitet hos stiripentol och den välkända, speciella känsligheten hos muslever för tumörbildning vid leverenzyminduktion, anses detta fynd inte indikera ökad risk för tumorigenes hos patienter.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Kapselkärna*

Povidon  
Natriumstärkelseglykolat  
Magnesiumstearat (E470b)

#### *Kapselhölje*

Gelatin  
Titandioxid (E171)

#### *Tryckfärg*

Shellack (E904)  
Svart järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Polypropylenburk med garantiförsegling och skruvlock av polyeten. Innehåller 30 och 90 kapslar.  
Ogenomskinlig polyetylenburk med garantiförsegling och barnsäkert skruvlock av polypropen. Innehåller 60 kapslar.

Burkarna packas i pappkartonger.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, F-94250 Gentilly, Frankrike.

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/06/367/004-6

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 04/01/2007

Förnyat godkännande: 20/09/2018

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diacomit 250 mg pulver till oral suspension i dospåse.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje dospåse innehåller 250 mg stiripentol.

### Hjälpämne med känd effekt

Varje dospåse innehåller 2,5 mg aspartam, 500 mg spraytorkad flytande glukos och 2,4 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till oral suspension

Blekrosa kristallint pulver

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Diacomit är indicerat för användning tillsammans med klobazam och valproat som tilläggsbehandling vid refraktära generaliserade tonisk-kloniska anfall hos patienter med allvarlig myoklon epilepsi i barndomen (SMEI, Dravets syndrom), och vars anfall inte kan kontrolleras adekvat med klobazam och valproat.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Diacomit skall endast administreras under överinseende av pediatriker/pediatrik neurolog med erfarenhet av diagnos och behandling av epilepsi hos spädbarn och barn.

#### Dosering

##### *Pediatrik population*

Dosen stiripentol baseras på patientens kroppsvikt och anges i mg/kg kroppsvikt.

Den dagliga dosen kan administreras uppdelad i 2 eller 3 doser.

Initiering av tilläggsbehandling med Stiripentol ska ske genom att dosen trappas upp tills man uppnår den rekommenderade dosen 50 mg/kg/dag och administreras med Klobazam och Valproat.

Upptrappningen av dosen av Stiripentol ska ske gradvis, inledningsvis 20 mg/kg/dag i en vecka, sedan 30 mg/kg/dag i en vecka. Ytterligare upptrappning av dosen beror på ålder:

- barn yngre än 6 år ska ges ytterligare 20 mg/kg/dag under den tredje veckan, och således uppnå den rekommenderade dosen 50 mg/kg/dag på tre veckor;

- barn mellan 6 och högst 12 år ska ges ytterligare 10 mg/kg/dag varje vecka, och således uppnå den rekommenderade dosen 50 mg/kg/dag på fyra veckor;

- barn och unga från 12 år ska ges ytterligare 5 mg/kg/dag varje vecka tills den optimala dosen uppnåtts baserat på klinisk bedömning.

Den rekommenderade dosen 50 mg/kg/dag är baserad på de tillgängliga kliniska studieresultaten och var den enda dosen av Diacomit som utvärderades i de pivotala studierna (se avsnitt 5.1).

Stiripentol måste alltid tas i samband med måltid eftersom det snabbt bryts ner i en sur miljö (t ex. vid exponering för magsyran i en tom mage).

Stiripentol får inte tas med mjölk eller mjölkprodukter (yogurt, mjukost osv.) kolsyrade drycker, fruktjuice eller livsmedel och drycker som innehåller koffein eller teofyllin.

#### *Barn under 3 år*

De pivotala kliniska studierna av stiripentol utfördes på barn med SMEI som var 3 år och äldre. Det kliniska beslutet att använda stiripentol till barn med SMEI under 3 års ålder måste fattas utifrån en individuell patientbedömning med hänsyn till potentiella kliniska fördelar kontra risker. Hos barn under 3 år ska tilläggsbehandling med stiripentol endast påbörjas efter att SMEI-diagnosen har bekräftats kliniskt (se avsnitt 5.1). Det finns endast begränsade data beträffande användning av stiripentol till barn under 1 år. Till så små barn ska stiripentol endast användas under noggrann övervakning av läkare.

#### *Patienter $\geq$ 18 år*

Långtidsdata har inte samlats in i tillräcklig mängd bland vuxna för att bekräfta upprätthållandet av effekten hos denna population. Behandlingen ska fortsätta så länge effektiviteten konstateras.

#### *Dosjusteringar av andra antiepileptika som används i kombination med stiripentol*

Trots frånvaron av tillräckliga farmakologiska data kring potentiella läkemedelsinteraktioner, lämnas följande råd, baserade på klinisk erfarenhet, angående justering av dos och doseringsscheman för andra antiepileptiska läkemedel som administreras tillsammans med stiripentol.

##### *- Klobazam*

I de pivotala studierna, var den dagliga dosen klobazam 0,5 mg/kg/dag vanligen administrerad i uppdelade doser två gånger dagligen, då användningen av stiripentol initierades. Vid kliniska tecken på biverkningar eller överdosering av klobazam (dvs. dåsighet, hypotoni och irritabilitet hos yngre barn), minskades denna dagliga dos med 25 % varje vecka. Ungefär två till tre gångers ökning av klobazams respektive fem gångers ökning av norklobazams plasmanivåer har rapporterats vid samtidig administrering av stiripentol hos barn med Dravets syndrom.

##### *- Valproat*

Risken för metabolisk interaktion mellan stiripentol och valproat anses vara ringa och följaktligen ska ingen justering av valproatdosen behövas vid tillägg av stiripentol, förutom av kliniska säkerhetsskäl. Vid gastrointestinala biverkningar såsom aptitförlust eller viktförlust, minskades den dagliga dosen av valproat med ca 30 % varje vecka i de pivotala studierna.

#### *Onormala laboratorieresultat*

Vid onormal blodbild eller onormala leverfunktionsprover, måste det kliniska beslutet att fortsätta behandlingen eller justera dosen av stiripentol i kombination med justering av doserna av klobazam och valproat fattas på individuell patientbasis med hänsyn till kliniska fördelar och risker (se avsnitt 4.4).

#### *Effekter av beredningsform*

Dospåsens ger ett något högre  $C_{max}$  än kapslarna varför beredningsformerna inte är bioekvivalenta. Om ett byte av beredningsform blir nödvändigt, rekommenderas att detta görs under klinisk övervakning i händelse av problem med tolerabiliteten (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt njur- och leverfunktion*

Stiripentol bör inte användas till patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion (se avsnitt 4.4).

## Administreringssätt

### Oral användning

Pulvret ska blandas i ett glas vatten och tas omedelbart efter blandning.  
För stiripentols interaktion med livsmedel, se avsnitt 4.5.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.  
Tidigare psykoser i form av deliriumepisoder.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Carbamazepine, phenytoin and phenobarbital

Dessa substanser skall inte användas tillsammans med stiripentol vid behandling av Dravets syndrom. Den dagliga dosen av klobazam och/eller valproat skall minskas då biverkningar uppstår under stiripentolbehandling (se avsnitt 4.2).

#### Tillväxthastighet hos barn

Med hänsyn till frekvensen av gastrointestinala biverkningar vid behandling med stiripentol och valproat (anorexi, aptitförlust, illamående, kräkningar), skall tillväxthastigheten hos barn som får denna kombinationsbehandling noggrant övervakas.

#### Blodbild

Neutropeni kan vara associerad med administrering av stiripentol, klobazam och valproat. Blodbild bör kontrolleras innan behandling med stiripentol påbörjas. Om inte annat är kliniskt indicerat, bör blodbild kontrolleras var 6:e månad.

#### Leverfunktion

Leverfunktionen bör utvärderas innan behandling med stiripentol påbörjas. Om inte annat är kliniskt indicerat, bör leverfunktionen kontrolleras var 6:e månad.

#### Nedsatt lever- eller njurfunktion

På grund av avsaknad av specifika kliniska data på patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion, bör stiripentol inte användas till patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion (se avsnitt 4.2).

#### Substanser som påverkar CYP-enzymerna

Stiripentol hämmar enzymerna CYP2C19, CYP3A4 och CYP2D6 och kan påtagligt öka plasmakoncentrationerna av läkemedel som metaboliseras via dessa enzym och därmed öka risken för biverkningar (se avsnitt 4.5). *In vitro*-undersökningar antyder att stiripentols fas-I metabolism katalyseras av CYP1A2, CYP2C19 och CYP3A4 samt andra möjliga enzymer. Försiktighet krävs när man kombinerar stiripentol med andra substanser som inhiberar eller inducerar en eller flera av dessa enzymer.

#### Pediatrik population

De pivotala kliniska studierna inkluderade inte barn under 3 års ålder. Följaktligen rekommenderas att barn mellan 6 månader och 3 år övervakas noggrant medan de får behandling med stiripentol.

Stiripentolpulver till oral suspension i dospåsar innehåller aspartam, en fenylalaninkälla. Det finns varken icke-kliniska eller kliniska data för att bedöma användning av aspartam hos barn under 12 veckors ålder. Det kan därför vara skadligt för personer med fenylketonuri. Eftersom formuleringarna innehåller glukos, bör patienter med följande sällsynta tillstånd inte ta detta läkemedel: glukos-galaktosmalabsorption. Eftersom smakämnet innehåller en liten mängd sorbitol, bör patienter med följande ärftliga tillstånd inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dospåse, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

##### Möjliga läkemedelsinteraktioner som påverkar stiripentol

Inverkan av andra antiepileptiska läkemedel på stiripentols farmakokinetik är inte tillräckligt fastställt. Inverkan av makrolider och azol-antimykotika, som är kända hämmare av CYP3A4 och substrat för samma enzym, på stiripentolmetabolism är inte känd. På samma sätt är inte effekten av stiripentol på deras metabolism känd.

*In vitro*-undersökningar antyder att stiripentols fas-1 metabolism katalyseras av CYP1A2, CYP2C19 och CYP3A4 samt andra möjliga enzymer. Försiktighet krävs när man kombinerar stiripentol med andra substanser som inhiberar eller inducerar en eller flera av dessa enzymer.

##### Effekt av stiripentol på cytokrom P450-enzym

Många av dessa interaktioner har delvis bekräftats med *in vitro*-studier och i kliniska prövningar. Höjningen av steady state-nivåer vid kombination av stiripentol, valproat och klobazam är likartad hos vuxna och barn, även om den interindividuella variabiliteten är påtaglig.

Vid terapeutiska koncentrationer ger stiripentol en signifikant hämning av flera CYP450-isoenzymer: Exempelvis CYP2C19, CYP2D6 och CYP3A4. Som en följd av detta kan farmakokinetiska interaktioner av metaboliskt ursprung förväntas med andra läkemedel. Dessa interaktioner kan orsaka förhöjda systemiska nivåer av dessa aktiva substanser, vilket kan leda till ökade farmakologiska effekter och fler biverkningar.

Försiktighet måste iaktas om de kliniska omständigheterna kräver kombination av stiripentol med substanser som metaboliseras via CYP2C19 (t.ex. citalopram, omeprazol) eller CYP3A4 (t.ex. flera HIV-proteashämmare, antihistaminer såsom astemizol och klorfeniramin, kalciumkanalblockare, statiner, orala preventivmedel, kodein) på grund av ökad risk för biverkningar (se längre fram i detta avsnitt för information om antiepileptiska mediciner). Övervakning av plasmakoncentrationer biverkningar rekommenderas. En dosjustering kan vara nödvändig.

Samtidig administrering av CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt index skall undvikas på grund av den påtagligt ökade risken för allvarliga biverkningar.

Data beträffande potentiell hämning av CYP1A2 är begränsade, och därför kan interaktioner med teofyllin och koffein inte uteslutas. Det finns en risk för ökade plasmanivåer av teofyllin och koffein, och därmed potentiell toxicitet, i samband med hämning av substansernas hepatiska metabolism. Användning i kombination med stiripentol rekommenderas inte. Denna varning är inte endast begränsad till läkemedel, utan även ett betydande antal livsmedel (exempelvis: cola, choklad, kaffe, te och energidryck) och näringsprodukter som är ämnade för barn: Patienten ska inte dricka coladrycker, som innehåller betydande mängder koffein och choklad, som innehåller spärmängder av teofyllin (se avsnitt 4.2).

Eftersom stiripentol hämmade CYP2D6 *in vitro* vid koncentrationer som uppnås kliniskt i plasma, kan substanser som metaboliseras av detta isoenzym vara föremål för metaboliska interaktioner med stiripentol, såsom: beta-blockare (propranolol, karvedilol, timolol), antidepressiva läkemedel (fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, klomipramin), antipsykotika (haloperidol), analgetika (kodein, dextrometorfan, tramadol). Dosjustering kan vara nödvändig för substanser som metaboliseras av CYP2D6 och är individuellt dositerade.

#### Möjligheten att stiripentol interagerar med andra läkemedel

I frånvaro av tillgängliga kliniska data, bör försiktighet iakttas med avseende på följande kliniskt relevanta interaktioner med stiripentol:

#### Icke önskvärda kombinationer (ska undvikas om de inte är absolut nödvändiga)

- Ergotalkaloider från råg (ergotamin, dihydroergotamin)

Ergotism med möjlig nekros i extremiteterna (hämning av leverutsöndringen av ergot).

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, kinidin, bepridil

Ökad risk för hjärtarytmier och torsades de pointes/"wave burst arrhythmia" i synnerhet.

- Immunsuppressiva medel (takrolimus, cyklosporin, sirolimus)

Förhöjda nivåer i blodet av immunsuppressiva medel (minskad levermetabolism).

- Statiner (atorvastatin, simvastatin etc.)

Ökad risk för dosberoende biverkningar såsom rhabdomyolys (minskad levermetabolism av kolesterolsänkande läkemedel).

#### Kombinationer som kräver försiktighetsåtgärder

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Förhöjda bensodiazepinnivåer i plasma kan uppkomma genom minskad levermetabolism, vilket leder till kraftig sedering.

- *Klorpromazin*

Stiripentol ökar den centraldepressiva effekten av klorpromazin.

- *Effekter på andra antiepileptiska läkemedel*

Hämning av CYP450-isoenzymerna CYP2C19 och CYP3A4 kan framkalla farmakokinetiska interaktioner (hämning av levermetabolism) med fenobarbital, primidon, fenytoin, karbamazepin, klobazam (se avsnitt 4.2), valproat (se avsnitt 4.2), diazepam (ökad muskelavslappning), etosuximid och tiagabin. Följden blir ökade plasmanivåer av dessa antikonvulsiva medel med potentiell risk för överdosering. Klinisk övervakning av plasmanivåer av andra antikonvulsiva medel bör ske vid kombination med stiripentol, med eventuella dosjusteringar.

- *Topiramater*

I ett franskt program för licensförskrivning (s.k. compassionate use-program) av stiripentol, adderades topiramater till stiripentol, klobazam och valproat i 41 % av 230 fall. Baserat på kliniska observationer i denna patientgrupp, finns inga bevis som tyder på att dos eller doseringsschema av topiramater behöver ändras om det administreras tillsammans med stiripentol.

I fråga om topiramater anses att eventuell kompetitiv hämning av CYP2C19 inte bör ske, eftersom det troligen kräver plasmakoncentrationer som är 5–15 gånger högre än de plasmakoncentrationer som uppnås med normal rekommenderad topiramaterdos och doseringsschema.

- Levetiracetam

Levetiracetam genomgår inte levermetabolism i någon större omfattning. Följaktligen räknar man inte med någon farmakokinetisk metabolisk läkemedelsinteraktion mellan stiripentol och levetiracetam.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

###### *Risk i samband med epilepsi och antiepileptiska läkemedel i allmänhet*

Man har visat att prevalensen för missbildningar hos barn till kvinnor med epilepsi, är två till tre gånger högre än frekvensen på ca 3 % hos normalpopulationen. Även om andra faktorer, t.ex. epilepsin, kan bidra, tyder tillgängliga uppgifter på att denna ökning i stor utsträckning orsakas av behandlingen. I den behandlade populationen har ökat antal missbildningar observerats vid polyterapi.

Effektiv antiepileptisk behandling skall emellertid inte avbrytas under graviditet, eftersom en förvärrad sjukdom kan vara skadlig för både moder och foster.

###### *Risk i samband med stiripentol*

Det finns inga data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel vid doser som inte är toxiska för modern (se avsnitt 5.3). Med tanke på indikationen förväntas inte att stiripentol administreras under graviditet och till kvinnor i fertil ålder. Det kliniska beslutet att använda stiripentol under graviditet måste fattas på individuell patientbasis, där hänsyn tas till de potentiella kliniska fördelarna och riskerna. Förskrivning till gravida kvinnor skall ske med försiktighet och effektiva preventivmetoder bör användas.

##### Amning

På grund av avsaknaden av studier på utsöndring i bröstmjölks hos människa, och med hänsyn till att stiripentol passerar fritt från plasma till mjölk hos get, rekommenderas inte amning under behandling. Om stiripentolbehandling fortsätter under amningen, skall det ammade barnet noggrant observeras med avseende på eventuella biverkningar.

##### Fertilitet

Ingen effekt på fertiliteten har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). Inga kliniska data finns tillgängliga; potentiella risker för människor är okända.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Stiripentol har kraftig påverkan på förmågan att framföra fordon och att använda maskiner, eftersom det kan orsaka yrsel och ataxi. Patienter ska informeras om att de inte ska framföra fordon eller använda maskiner till dess att de har uppnått tillräcklig erfarenhet av att bedöma om det påverkar deras förmåga (se avsnitt 4,8).



## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna av stiripentol är anorexi, viktförlust, sömnlöshet, dåsighet, ataxi, hypotoni och dystoni.

### Tabell över biverkningar

De biverkningar som oftast inträffar är följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), inte känd (kan ej beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem-klass (MedDRA-terminologi)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		Neutropeni		Trombocytopeni*
<b>Metabolism och nutrition</b>	Anorexi, aptitförlust, viktförlust			
<b>Psykiska störningar</b>	Insomni	Aggressivitet, irritabilitet, beteendestörning, oppositionellt beteende, hyperexcitabilitet, sömnstörningar		
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Dåsighet, ataxi, hypotoni, dystoni	Hyperkinesi		
<b>Ögon</b>			Diplopi	
<b>Magtarm-kanalen</b>		Illamående, kräkningar		
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			Ljuskänslighet, hudutslag, hudallergi, urticaria	
<b>Allmänna symtom och /eller symtom vid administreringsstället</b>			Trötthet	
<b>Undersökningar</b>		Förhöjt $\gamma$ GT		Onormala värden vid leverfunktionstest

\* Uppgifterna om trombocytopeni härrör från både kliniska studier och från erfarenhet efter marknadsintroduktionen.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

Många av ovanstående biverkningar beror ofta på ökade plasmanivåer av andra antikonvulsiva läkemedel (se avsnitt 4.4 och 4.5) och kan avta när dosen av dessa läkemedel minskas.

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

### 4.9 Överdosis

Inga data på klinisk överdosis finns tillgängliga. Behandlingen ska vara stödjande (symtomatiska åtgärder på intensivvårdsavdelningar).

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX17

#### Verkningsmekanism

I djurmodeller motverkar stiripentol anfall som induceras av elektriska stötar, pentetrazol och bikukullin. I gnagarmodeller tycks stiripentol öka nivåerna av gamma-aminosmörtsyra (GABA) i hjärnan, vilken är den viktigaste hämmande neurotransmittorn i mammaliejärna. Detta kan ske genom hämning av synaptosomalt upptag av GABA och/eller hämning av GABA-transaminas. Stiripentol har även visats öka GABAA-receptormedierad transmission i outvecklad rått hippocampus och öka den genomsnittliga tiden (men inte frekvensen) som GABAA-receptorns kloridkanaler är öppna genom en barbituratliknande mekanism. Stiripentol potentierar effekten av andra antikonvulsiva medel, såsom karbamazepin, natriumvalproat, fenytoin, fenobarbital och många bensodiazepiner, som följd av farmakokinetiska interaktioner. Den andra effekten av stiripentol baseras huvudsakligen på metabolisk hämning av flera isoenzymer, särskilt CYP450 3A4 och 2C19, vilka är involverade i levermetabolismen av andra antiepileptiska mediciner.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Den pivotala kliniska utvärderingen av stiripentol skedde på barn som var 3 år eller äldre och hade SMEI.

Ett franskt program för licensförskrivning (s.k. compassionate use program) inkluderade barn från 6 månaders ålder, eftersom diagnos på Dravets syndrom kan ställas med säkerhet vid den åldern hos vissa patienter. Det kliniska beslutet att använda Diacomit till barn yngre än 3 år med SMEI, måste fattas på individuell patientbasis där hänsyn tas till de potentiella kliniska fördelarna och riskerna (se avsnitt 4.2).

41 barn med SMEI inkluderades i en randomiserad, placebokontrollerad prövning där stiripentol gavs som tilläggsbehandling. Efter en baslinjeperiod på 1 månad, adderades placebo (n=20) eller stiripentol (n=21) till valproat och klobazam under en dubbelblind period på 2 månader. Patienterna fick därefter stiripentol öppet. Patienter som svarade på behandlingen definierades som de som fick mer än 50 % reduktion av frekvensen kloniska (eller tonisk-kloniska) anfall under den andra månaden av den dubbelblinda perioden jämfört med utgångsvärdet. 15 (71 %) patienter svarade på behandlingen med stiripentol (däribland nio utan kloniska eller tonisk-kloniska anfall), medan endast en (5 %) placebobehandlad patient svarade på behandlingen (ingen var anfallsfri; stiripentol 95 % KI 52,1–90,7 mot placebo 0–14,6). 95 % KI för skillnaden var 42,2–85,7. Den procentuella skillnaden från utgångsvärdet var högre med stiripentol (-69 %) än med placebo (+7 %),  $p < 0,0001$ . 21 patienter som stod på stiripentol fick måttliga biverkningar (dåsighet, aptitförlust) jämfört med åtta som stod på placebo, men biverkningarna försvann när dosen av det samtidiga läkemedlet minskades i 12 av de 21 fallen (Chiron et al, Lancet, 2000).

Det finns inte några kliniska studiedata som bekräftar stiripentols kliniska säkerhet vid administrering i dagliga doser över 50 mg/kg/dag.

Det finns inga kliniska studiedata som stöder användningen av stiripentol som monoterapi vid Dravets syndrom.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Följande farmakokinetiska egenskaper hos stiripentol har rapporterats från studier på vuxna friska frivilliga försökspersoner och vuxna patienter.

### Absorption

Stiripentol absorberas snabbt, med en tid till maximal plasmakoncentration på ca 1,5 timmar. Stiripentols absoluta biotillgänglighet är inte känd, eftersom det inte finns någon intravenös formulering tillgänglig för test. Det absorberas bra vid oral administrering, eftersom större delen av en oral dos utsöndras i urinen.

Relativ biotillgänglighet mellan kapslar och pulver till oral suspension i dospåsar har undersökts hos friska frivilliga män efter peroral administrering av en engångsdos om 1 000 mg. De två beredningsformerna var bioekvivalenta när det gäller AUC men inte i fråga om  $C_{max}$ . Dospåsens  $C_{max}$  var något högre (23 %) jämfört med kapseln och uppfyllde inte kriterierna för bioekvivalens.  $T_{max}$  var likartat hos båda beredningsformerna. Klinisk övervakning rekommenderas vid byte från stiripentolkapseln till pulver till oral suspension i dospåsar.

### Distribution

Stiripentol binder i stor utsträckning till cirkulerande plasmaproteiner (ca 99 %).

### Eliminering

Systemisk exponering för stiripentol ökar markant, mer än dosproportionellt, vid en ökning av dosen. Plasmaclearance minskar markant vid högre doser. Den sjunker från ca 40 l/kg/dag vid doser på 600 mg/dag till ca 8 l/kg/dag vid dosen 2 400 mg. Clearance sjunker efter upprepad administrering av stiripentol, troligen på grund av hämning av de cytokrom P450-isoenzymerna som svarar för dess metabolism. Eliminering  
Elimineringshalveringstiden var 4,5 till 13 timmar och ökade med dosen.

### Metabolism

Stiripentol metaboliseras i stor utsträckning. 13 olika metaboliter har återfunnits i urin. De huvudsakliga metaboliska processerna är demetylering och glukuronidering, även om exakt identifiering av inblandade enzymer ännu inte har gjorts.

På basis av *in vitro*-undersökningar kan man anse att cytokrom P450 isoenzymer inblandade i fas-1 metabolism som förekommer mest i levern är CYP1A2, CYP2C19 och CYP3A4.

### Utsöndring

Stiripentol utsöndras till största delen via njurarna.

Urinmetaboliter av stiripentol utgör tillsammans den största delen (73 %) av en oral akut dos, medan ytterligare 13–24 % återfanns i feces som oförändrat ämne.

### Farmakokinetisk undersökning av barnpopulationen

En farmakokinetisk undersökning av populationen har genomförts på 35 barn med Dravets syndrom där man behandlade barnen med stiripentol och två substanser som inte är kända för att påverka stiripentolens farmakokinetik, nämligen valproate och klobazam. Medianåldern var 7,3 år (omfång: från 1 till 17,6 år) och den

dagliga mediandosen av stiripentol var 45,4 mg/kg/dag (omfång: 27,1 till 89,3 mg/kg/dag) som administrerades i två eller tre deldoser.

Datan har tillämpas på lämpligaste vis genom att använda ett klassificeringsområde med första ordningens absorption och elimineringsprocesser. Populationsberäkningen för absorberingshastighetskonstanten  $K_a$  var 2,08 timmar<sup>-1</sup> (standardavvikelse av slumpmässig effekt = 122%). Distributionens clearance och volym stod i relation till kroppsvikt enligt en allometrisk modell med exponenter på 0,433 respektive 1: då kroppsvikten ökade från 10 till 60 kg, den apparenta orala clearancen ökade från 2,60 till 5.65 l/tim. medan den apparenta distributionsvolymen ökade från 32,0 till 191,8 l. Som ett resultat av detta, ökade elimineringshalveringstiden från 8,5 tim. (för 10 kg) till 23,5 tim. (för 60 kg).

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier på djur (råtta, apa, mus) har inte uppvisat något konsekvent toxicitetsmönster, förutom leverförstoring i samband med hepatocellulär hypertrofi, vilket förekom då höga doser stiripentol administrerades till såväl gnagare som icke-gnagare. Dessa fynd anses vara ett adaptivt svar på kraftig metabolisk belastning av levern.

Stiripentol var inte teratogent då det testades på råtta och kanin. I en studie på mus, men inte i flera andra liknande studier, observerades låg incidens av bildning av gomklyvning vid en dos som var toxisk för modern (800 mg/kg/dag). Dessa studier på mus och kanin skedde före införandet av kraven på god laboratorised (GLP, Good Laboratory Practice). Studier på råtta av fertilitet och allmän reproduktionsförmåga samt på pre- och postnatal utveckling var händelselösa förutom en något minskad överlevnad hos ungar som diade mödrar som uppvisade toxisk respons på stiripentol vid en dos på 800 mg/kg/dag (se avsnitt 4.6).

Genotoxicitetsstudier har inte påvisat någon mutagen eller klastogen aktivitet.

Karcinogenicitetsstudier gav negativa resultat hos råtta. Hos mus förekom endast en något ökad incidens för leveradenom och leverkarcinom hos djur som behandlades med 200 eller 600 mg/kg/dag i 78 veckor, men inte hos dem som fick 60 mg/kg/dag. Med tanke på avsaknaden av genotoxicitet hos stiripentol och den välkända, speciella känsligheten hos muslever för tumörbildning vid leverenzyminduktion, anses detta fynd inte indikera ökad risk för tumorigenes hos patienter.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Povidon  
Natriumstärkelseglykolat  
Spraytorkad flytande glukos  
Erytrosin (E127)  
Titandioxid (E171)  
Aspartam (E951)  
Tutti frutti-smak (innehåller sorbitol)  
Karmellosnatrium  
Hydroxietylcellulosa

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

3 år

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Dospåsarna är tillverkade av en folie sammansatt av papper/aluminium/polyeten.  
Kartonger med 30, 60 och 90 dospåsar.  
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.  
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, F-94250 Gentilly, Frankrike.

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/06/367/007-9

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 04/01/2007  
Förnyat godkännande: 20/09/2018

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diacomit 500 mg pulver till oral suspension i dospåsar.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje dospåse innehåller 500 mg stiripentol.

### Hjälpämne med känd effekt

Varje dospåse innehåller 5 mg aspartam, 1 000 mg spraytorkad flytande glukos och 4,8 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till oral suspension

Blekrosa kristallint pulver

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Diacomit är indicerat för användning tillsammans med klobazam och valproat som tilläggsbehandling vid refraktära generaliserade tonisk-kloniska anfall hos patienter med allvarlig myoklon epilepsi i barndomen (SMEI, Dravets syndrom), och vars anfall inte kan kontrolleras adekvat med klobazam och valproat.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Diacomit skall endast administreras under överinseende av pediatriker/pediatrik neurolog med erfarenhet av diagnos och behandling av epilepsi hos spädbarn och barn.

#### Dosering

##### *Pediatrik population*

Dosen stiripentol baseras på patientens kroppsvikt och anges i mg/kg kroppsvikt.

Den dagliga dosen kan administreras uppdelad i 2 eller 3 doser.

Initiering av tilläggsbehandling med Stiripentol ska ske genom att dosen trappas upp tills man uppnår den rekommenderade dosen 50 mg/kg/dag och administreras med Klobazam och Valproat.

Uppträppningen av dosen av Stiripentol ska ske gradvis, inledningsvis 20 mg/kg/dag i en vecka, sedan 30 mg/kg/dag i en vecka. Ytterligare uppträppning av dosen beror på ålder:

- barn yngre än 6 år ska ges ytterligare 20 mg/kg/dag under den tredje veckan, och således uppnå den rekommenderade dosen 50 mg/kg/dag på tre veckor;

- barn mellan 6 och högst 12 år ska ges ytterligare 10 mg/kg/dag varje vecka, och således uppnå den rekommenderade dosen 50 mg/kg/dag på fyra veckor;

- barn och unga från 12 år ska ges ytterligare 5 mg/kg/dag varje vecka tills den optimala dosen uppnåtts baserat på klinisk bedömning.

Den rekommenderade dosen 50 mg/kg/dag är baserad på de tillgängliga kliniska studieresultaten och var den enda dosen av Diacomit som utvärderades i de pivotala studierna (se avsnitt 5.1).

Stiripentol måste alltid tas i samband med måltid eftersom det snabbt bryts ner i en sur miljö (t ex. vid exponering för magsyran i en tom mage).

Stiripentol får inte tas med mjölk eller mjölkprodukter (yogurt, mjukost osv.) kolsyrade drycker, fruktjuice eller livsmedel och drycker som innehåller koffein eller teofyllin.

#### *Barn under 3 år*

De pivotala kliniska studierna av stiripentol utfördes på barn med SMEI som var 3 år och äldre. Det kliniska beslutet att använda stiripentol till barn med SMEI under 3 års ålder måste fattas utifrån en individuell patientbedömning med hänsyn till potentiella kliniska fördelar kontra risker. Hos barn under 3 år ska tilläggsbehandling med stiripentol endast påbörjas efter att SMEI-diagnosen har bekräftats kliniskt (se avsnitt 5.1). Det finns endast begränsade data beträffande användning av stiripentol till barn under 1 år. Till så små barn ska stiripentol endast användas under noggrann övervakning av läkare.

#### *Patienter $\geq$ 18 år*

Långtidsdata har inte samlats in i tillräcklig mängd bland vuxna för att bekräfta upprätthållandet av effekten hos denna population. Behandlingen ska fortsätta så länge effektiviteten konstateras.

#### *Dosjusteringar av andra antiepileptika som används i kombination med stiripentol*

Trots frånvaron av tillräckliga farmakologiska data kring potentiella läkemedelsinteraktioner, lämnas följande råd, baserade på klinisk erfarenhet, angående justering av dos och doseringsscheman för andra antiepileptiska läkemedel som administreras tillsammans med stiripentol.

##### *- Klobazam*

I de pivotala studierna var den dagliga dosen klobazam 0,5 mg/kg/dag vanligen administrerad i uppdelade doser två gånger dagligen, då användningen av stiripentol initierades. Vid kliniska tecken på biverkningar eller överdos av klobazam (dvs. dåsighet, hypotoni och irritabilitet hos yngre barn), minskades denna dagliga dos med 25 % varje vecka. Ungefär två till tre gångers ökning av klobazams respektive fem gångers ökning av norklobazams plasmanivåer har rapporterats vid samtidig administrering av stiripentol hos barn med Dravets syndrom.

##### *- Valproat*

Risken för metabolisk interaktion mellan stiripentol och valproat anses vara ringa och följaktligen ska ingen justering av valproatdosen behövas vid tillägg av Diacomit, förutom av kliniska säkerhetsskäl. Vid gastrointestinala biverkningar såsom aptitförlust eller viktförlust, minskades den dagliga dosen av valproat med ca 30 % varje vecka i de pivotala studierna.

#### *Onormala laboratorieresultat*

Vid onormal blodbild eller onormala leverfunktionsprover, måste det kliniska beslutet att fortsätta behandlingen eller justera dosen av stiripentol i kombination med justering av doserna av klobazam och valproat fattas på individuell patientbasis med hänsyn till kliniska fördelar och risker (se avsnitt 4.4).

#### *Effekter av beredningsform*

Dospåsens ger ett något högre  $C_{max}$  än kapslarna varför beredningsformerna inte är bioekvivalenta. Om ett byte av beredningsform blir nödvändigt, rekommenderas att detta görs under klinisk övervakning i händelse av problem med tolerabiliteten (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt njur- och leverfunktion*

Stiripentol bör inte användas till patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion (se avsnitt 4.4).

## Administreringsätt

### Oral användning

Pulvret ska blandas i ett glas vatten och tas omedelbart efter blandning.  
För stiripentols interaktion med livsmedel, se avsnitt 4.5.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.  
Tidigare psykoser i form av deliriumepisoder.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Karbamazepin, fenytoin och fenobarbital

Dessa substanser skall inte användas tillsammans med stiripentol vid behandling av Dravets syndrom. Den dagliga dosen av klobazam och/eller valproat skall minskas då biverkningar uppstår under stiripentolbehandling (se avsnitt 4.2).

#### Tillväxthastighet hos barn

Med hänsyn till frekvensen av gastrointestinala biverkningar vid behandling med stiripentol och valproat (anorexi, aptitförlust, illamående, kräkningar), skall tillväxthastigheten hos barn som får denna kombinationsbehandling noggrant övervakas.

#### Blodbild

Neutropeni kan vara associerad med administrering av stiripentol, klobazam och valproat. Blodbild bör kontrolleras innan behandling med Diacomit påbörjas. Om inte annat är kliniskt indicerat, bör blodbild kontrolleras var 6:e månad.

#### Leverfunktion

Denna funktion bör utvärderas innan behandling med stiripentol påbörjas. Om inte annat är kliniskt indicerat, bör leverfunktionen kontrolleras var 6:e månad.

#### Nedsatt lever- eller njurfunktion

På grund av avsaknad av specifika kliniska data på patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion, bör stiripentol inte användas till patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion (se avsnitt 4.2).

#### Substanser som påverkar CYP-enzymerna

Stiripentol hämmar enzymerna CYP2C19, CYP3A4 och CYP2D6 och kan påtagligt öka plasmakoncentrationerna av läkemedel som metaboliseras via dessa enzym och därmed öka risken för biverkningar (se avsnitt 4.5). *In vitro*-undersökningar antyder att stiripentols fas-I metabolism katalyseras av CYP1A2, CYP2C19 och CYP3A4 samt andra möjliga enzymer. Försiktighet krävs när man kombinerar stiripentol med andra substanser som inhiberar eller inducerar en eller flera av dessa enzymer.

#### Pediatrik population

De pivotala kliniska studierna inkluderade inte barn under 3 års ålder. Följaktligen rekommenderas att barn mellan 6 månader och 3 år övervakas noggrant medan de får behandling med stiripentol.



Diacomit pulver till oral suspension i dospåsar innehåller aspartam, en fenylalaninkälla. Det finns varken icke-kliniska eller kliniska data för att bedöma användning av aspartam hos barn under 12 veckors ålder. Det kan därför vara skadligt för personer med fenylketonuri. Eftersom formuleringarna innehåller glukos, bör patienter med följande sällsynta tillstånd inte ta detta läkemedel: glukos-galaktosmalabsorption. Eftersom smakämnet innehåller en liten mängd sorbitol, bör patienter med följande ärftliga tillstånd inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dospåse, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### Möjliga läkemedelsinteraktioner som påverkar stiripentol

Inverkan av andra anti epileptiska medicinska produkter på stiripentols farmakokinetik är inte tillräckligt fastställt.

Inverkan av makrolider och azol-antimykotika, som är kända hämmare av CYP3A4 och substrat för samma enzym, på stiripentolmetabolism är inte känd. På samma sätt är inte effekten av stiripentol på deras metabolism känd.

*In vitro*-undersökningar antyder att stiripentols fas-1 metabolism katalyseras av CYP1A2, CYP2C19 och CYP3A4 samt andra möjliga enzymer. Försiktighet krävs när man kombinerar stiripentol med andra substanser som inhiberar eller inducerar en eller flera av dessa enzymer.

### Effekt av stiripentol på cytokrom P450-enzym

Många av dessa interaktioner har delvis bekräftats med *in vitro*-studier och i kliniska prövningar. Höjningen av steady state-nivåer vid kombination av stiripentol, valproat och klobazam är likartad hos vuxna och barn, även om den interindividuelle variabiliteten är påtaglig.

Vid terapeutiska koncentrationer ger stiripentol en signifikant hämning av flera CYP450-isoenzymer: Exempelvis CYP2C19, CYP2D6 och CYP3A4. Som en följd av detta kan farmakokinetiska interaktioner av metaboliskt ursprung förväntas med andra läkemedel. Dessa interaktioner kan orsaka förhöjda systemiska nivåer av dessa aktiva substanser, vilket kan leda till ökade farmakologiska effekter och fler biverkningar.

Försiktighet måste iaktas om de kliniska omständigheterna kräver kombination av stiripentol med substanser som metaboliseras via CYP2C19 (t.ex. citalopram, omeprazol) eller CYP3A4 (t.ex. flera HIV-proteashämmare, antihistaminer såsom astemizol och klorfeniramin, kalciumkanalblockare, statiner, orala preventivmedel, kodein) på grund av ökad risk för biverkningar (se längre fram i detta avsnitt för information om anti epileptiska mediciner). Övervakning av plasmakoncentrationer eller biverkningar rekommenderas. En dosjustering kan vara nödvändig.

Samtidig administrering av CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt index skall undvikas på grund av den påtagligt ökade risken för allvarliga biverkningar.

Data beträffande potentiell hämning av CYP1A2 är begränsade, och därför kan interaktioner med teofyllin och koffein inte uteslutas. Det finns en risk för ökade plasmanivåer av teofyllin och koffein, och därmed potentiell toxicitet, i samband med hämning av substansernas hepatiska metabolism. Användning i kombination med stiripentol rekommenderas inte. Denna varning är inte endast begränsad till läkemedel, utan även ett betydande antal livsmedel (exempelvis: cola, choklad, kaffe, te och energidryck) och näringsprodukter som är ämnade för barn: Patienten ska inte dricka coladrycker, som innehåller betydande mängder koffein och choklad, som innehåller spår mängder av teofyllin (se avsnitt 4.2).

Eftersom stiripentol hämmade CYP2D6 *in vitro* vid koncentrationer som uppnås kliniskt i plasma, kan substanser som metaboliseras av detta isoenzym vara föremål för metaboliska interaktioner med stiripentol, såsom: beta-blockare (propranolol, karvedilol, timolol), antidepressiva läkemedel (fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, klomipramin), antipsykotika (haloperidol), analgetika (kodein, dextrometorfan, tramadol). Dosjustering kan vara nödvändig för substanser som metaboliseras av CYP2D6 och är individuellt dositerade.

#### Möjligheten att stiripentol interagerar med andra läkemedel

I frånvaro av tillgängliga kliniska data, bör försiktighet iakttas med avseende på följande kliniskt relevanta interaktioner med stiripentol:

*Icke önskvärda kombinationer (ska undvikas om de inte är absolut nödvändiga)*

- Ergotalkaloider från råg (ergotamin, dihydroergotamin)

Ergotism med möjlig nekros i extremiteterna (hämning av leverutsöndringen av ergot).

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, kinidin, bepridil

Ökad risk för hjärtarytmier och torsades de pointes/"wave burst arrhythmia" i synnerhet.

- Immunsuppressiva medel (takrolimus, cyklosporin, sirolimus)

Förhöjda nivåer i blodet av immunsuppressiva medel (minskad levermetabolism).

- Statiner (atorvastatin, simvastatin etc.)

Ökad risk för dosberoende biverkningar såsom rhabdomyolys (minskad levermetabolism av kolesterolsänkande läkemedel).

#### Kombinationer som kräver försiktighetsåtgärder

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Förhöjda bensodiazepinnivåer i plasma kan uppkomma genom minskad levermetabolism, vilket leder till kraftig sedering.

- *Klorpromazin*

Stiripentol ökar den centraldepressiva effekten av klorpromazin.

- *Effekter på andra antiepileptiska läkemedel*

Hämning av CYP450-isoenzymerna CYP2C19 och CYP3A4 kan framkalla farmakokinetiska interaktioner (hämning av levermetabolism) med fenobarbital, primidon, fenytoin, karbamazepin, klobazam (se avsnitt 4.2), valproat (se avsnitt 4.2), diazepam (ökad muskelavslappning), etosuximid och tiagabin. Följden blir ökade plasmanivåer av dessa antikonvulsiva medel med potentiell risk för överdosering. Klinisk övervakning av plasmanivåer av andra antikonvulsiva medel bör ske vid kombination med stiripentol, med eventuella dosjusteringar.

- *Topiramamat*

I ett franskt program för licensförskrivning (s.k. compassionate use-program) av stiripentol, adderades topiramamat till stiripentol, klobazam och valproat i 41 % av 230 fall. Baserat på kliniska observationer i denna patientgrupp, finns inga bevis som tyder på att dos eller doseringsschema av topiramamat behöver ändras om det administreras tillsammans med stiripentol.

I fråga om topiramamat anses att eventuell kompetitiv hämning av CYP2C19 inte bör ske, eftersom det troligen kräver plasmakoncentrationer som är 5–15 gånger högre än de plasmakoncentrationer som uppnås med normal rekommenderad topiramamatdos och doseringsschema.

- Levetiracetam

Levetiracetam genomgår inte levermetabolism i någon större omfattning. Följaktligen räknar man inte med någon farmakokinetisk metabolisk läkemedelsinteraktion mellan stiripentol och levetiracetam.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

###### *Risk i samband med epilepsi och antiepileptiska läkemedel i allmänhet*

Man har visat att prevalensen för missbildningar hos barn till kvinnor med epilepsi, är två till tre gånger högre än frekvensen på ca 3 % hos normalpopulationen. Även om andra faktorer, t.ex. epilepsin, kan bidra, tyder tillgängliga uppgifter på att denna ökning i stor utsträckning orsakas av behandlingen. I den behandlade populationen har ökat antal missbildningar observerats vid polyterapi.

Effektiv antiepileptisk behandling skall emellertid inte avbrytas under graviditet, eftersom en förvärrad sjukdom kan vara skadlig för både moder och foster.

###### *Risk i samband med stiripentol*

Det finns inga data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel vid doser som inte är toxiska för modern (se avsnitt 5.3). Med tanke på indikationen förväntas inte att stiripentol administreras under graviditet och till kvinnor i fertil ålder. Det kliniska beslutet att använda stiripentol under graviditet måste fattas på individuell patientbasis, där hänsyn tas till de potentiella kliniska fördelarna och riskerna. Förskrivning till gravida kvinnor skall ske med försiktighet och effektiva preventivmetoder bör användas.

##### Amning

På grund av avsaknaden av studier på utsöndring i bröstmjölks hos människa, och med hänsyn till att stiripentol passerar fritt från plasma till mjölk hos get, rekommenderas inte amning under behandling. Om stiripentolbehandling fortsätter under amningen, skall det ammade barnet noggrant observeras med avseende på eventuella biverkningar.

##### Fertilitet

Ingen effekt på fertiliteten har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). Inga kliniska data finns tillgängliga; potentiella risker för människor är okända.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Stiripentol har kraftig påverkan på förmågan att framföra fordon och att använda maskiner, eftersom det kan orsaka yrsel och ataxi. Patienter ska informeras om att de inte ska framföra fordon eller använda maskiner till dess att de har uppnått tillräcklig erfarenhet av att bedöma om det påverkar deras förmåga (se avsnitt 4,8).

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna av stiripentol är anorexi, viktförlust, sömnlöshet, dåsighet, ataxi, hypotoni och dystoni.

### Tabell över biverkningar

De biverkningar som oftast inträffar är följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), inte känd (kan ej beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem-klass (MedDRA-terminologi)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		Neutropeni		Trombocytopeni*
<b>Metabolism och nutrition</b>	Anorexi, aptitförlust, viktförlust			
<b>Psykiska störningar</b>	Insomni	Aggressivitet, irritabilitet, beteendestörning, oppositionellt beteende, hyperexcitabilitet, sömnstörningar		
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Dåsighet, ataxi, hypotoni, dystoni	Hyperkinesi		
<b>Ögon</b>			Diplopi	
<b>Magtarm-kanalen</b>		Illamående, kräkningar		
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			Ljuskänslighet, hudutslag, hudallergi, urticaria	
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>			Trötthet	
<b>Undersökningar</b>		Förhöjt $\gamma$ GT		Onormala värden vid leverfunktionstest

\* Uppgifterna om trombocytopeni härrör från både kliniska studier och från erfarenhet efter marknadsintroduktionen.

### Beskrivning av valda biverkningar

Många av ovanstående biverkningar beror ofta på ökade plasmanivåer av andra antikonvulsiva läkemedel (se avsnitt 4.4 och 4.5) och kan avta när dosen av dessa läkemedel minskas.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdosis

Inga data på klinisk överdosering finns tillgängliga. Behandlingen ska vara stödjande (symtomatiska åtgärder på intensivvårdsavdelningar).

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptiska, övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX17

#### Verkningsmekanism

I djurmodeller motverkar stiripentol anfall som induceras av elektriska stötar, pentetrazol och bikukullin. I gnagarmodeller tycks stiripentol öka nivåerna av gamma-aminosmörtsyra (GABA) i hjärnan, vilken är den viktigaste hämmande neurotransmittorn i mammaliejärna. Detta kan ske genom hämning av synaptosomalt upptag av GABA och/eller hämning av GABA-transaminas. Stiripentol har även visats öka GABAA-receptormedierad transmission i outvecklad råttippocampus och öka den genomsnittliga tiden (men inte frekvensen) som GABAA-receptorernas kloridkanaler är öppna genom en barbituratliknande mekanism. Stiripentol potentierar effekten av andra antikonvulsiva medel, såsom karbamazepin, natriumvalproat, fenytoin, fenobarbital och många bensodiazepiner, som följd av farmakokinetiska interaktioner. Den andra effekten av stiripentol baseras huvudsakligen på metabolisk hämning av flera isoenzymer, särskilt CYP450 3A4 och 2C19, vilka är involverade i levermetabolismen av andra antiepileptiska mediciner.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Den pivotala kliniska utvärderingen av stiripentol skedde på barn som var 3 år eller äldre och hade SMEI.

Ett franskt program för licensförskrivning (s.k. compassionate use program) inkluderade barn från 6 månaders ålder, eftersom diagnosen Dravets syndrom kan ställas med säkerhet vid den åldern hos vissa patienter. Det kliniska beslutet att använda Diacomit till barn yngre än 3 år med SMEI, måste fattas på individuell patientbasis där hänsyn tas till de potentiella kliniska fördelarna och riskerna (se avsnitt 4.2).

41 barn med SMEI inkluderades i en randomiserad, placebokontrollerad prövning där stiripentol gavs som tilläggsbehandling. Efter en baslinjeperiod på 1 månad, adderades placebo (n=20) eller stiripentol (n=21) till valproat och klobazam under en dubbelblind period på 2 månader. Patienterna fick därefter stiripentol öppet. Patienter som svarade på behandlingen definierades som de som fick mer än 50 % reduktion av frekvensen kloniska (eller tonisk-kloniska) anfall under den andra månaden av den dubbelblinda perioden jämfört med utgångsvärdet. 15 (71 %) patienter svarade på behandlingen med stiripentol (däribland nio utan kloniska eller tonisk-kloniska anfall), medan endast en (5 %) placebobehandlad patient svarade på behandlingen (ingen var anfallsfri; stiripentol 95 % KI 52,1–90,7 mot placebo 0–14,6). 95 % KI för skillnaden var 42,2–85,7. Den procentuella skillnaden från utgångsvärdet var högre med stiripentol (-69 %) än med placebo (+7 %),  $p < 0,0001$ . 21 patienter som stod på stiripentol fick måttliga biverkningar (dåsighet, aptitförlust) jämfört med åtta som stod på placebo, men biverkningarna försvann när dosen av det samtidiga läkemedlet minskades i 12 av de 21 fallen (Chiron et al, Lancet, 2000).

Det finns inte några kliniska studiedata som bekräftar stiripentols kliniska säkerhet vid administrering i dagliga doser över 50 mg/kg/dag.

Det finns inga kliniska studiedata som stöder användningen av stiripentol som monoterapi vid Dravets syndrom.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Följande farmakokinetiska egenskaper hos stiripentol har rapporterats från studier på vuxna friska frivilliga försökspersoner och vuxna patienter.

### Absorption

Stiripentol absorberas snabbt, med en tid till maximal plasmakoncentration på ca 1,5 timmar. Stiripentols absoluta biotillgänglighet är inte känd, eftersom det inte finns någon intravenös formulering tillgänglig för test. Det absorberas bra vid oral administrering, eftersom större delen av en oral dos utsöndras i urinen.

Relativ biotillgänglighet mellan kapslar och pulver till oral suspension i dospåsar har undersökts hos friska frivilliga män efter peroral administrering av en engångsdos om 1 000 mg. De två beredningsformerna var bioekvivalenta när det gäller AUC men inte i fråga om  $C_{max}$ . Dospåsens  $C_{max}$  var något högre (23 %) jämfört med kapseln och uppfyllde inte kriterierna för bioekvivalens.  $T_{max}$  var likartat hos båda beredningsformerna. Klinisk övervakning rekommenderas vid byte från stiripentolkapseln till pulver till oral suspension i dospåsar.

### Distribution

Stiripentol binder i stor utsträckning till cirkulerande plasmaproteiner (ca 99 %).

### Eliminering

Systemisk exponering för stiripentol ökar markant, mer än dosproportionellt, vid en ökning av dosen. Plasmaclearance minskar markant vid högre doser. Den sjunker från ca 40 l/kg/dag vid doser på 600 mg/dag till ca 8 l/kg/dag vid dosen 2 400 mg. Clearance sjunker efter upprepad administrering av stiripentol, troligen på grund av hämning av de cytokrom P450-isoenzymerna som svarar för dess metabolism. Elimineringshalveringstiden var 4,5 till 13 timmar och ökade med dosen.

### Metabolism

Stiripentol metaboliseras i stor utsträckning. 13 olika metaboliter har återfunnits i urin. De huvudsakliga metaboliska processerna är demetylering och glukuronidering, även om exakt identifiering av inblandade enzymer ännu inte har gjorts.

På basis av *in vitro*-undersökningar kan man anse att cytokrom P450 isoenzymer inblandade i fas-1 metabolism som förekommer mest i levern är CYP1A2, CYP2C19 och CYP3A4.

### Utsöndring

Stiripentol utsöndras till största delen via njurarna.

Urinmetaboliter av stiripentol utgör tillsammans den största delen (73 %) av en oral akut dos, medan ytterligare 13–24 % återfanns i feces som oförändrat ämne.

### Farmakokinetisk undersökning av barnpopulationen

En farmakokinetisk undersökning av populationen har genomförts på 35 barn med Dravets syndrom där man behandlade barnen med stiripentol och två substanser som inte är kända för att påverka stiripentolens farmakokinetik, nämligen valproat och klobazam. Medianåldern var 7,3 år (omfång: från 1 till 17,6 år) och den dagliga mediandosen av stiripentol var 45,4 mg/kg/dag (omfång: 27,1 till 89,3 mg/kg/dag) som administrerades i två eller tre deldoser.

Datan har tillämpas på lämpligaste vis genom att använda ett klassificeringsområde med första ordningens absorption och elimineringsprocesser. Populationsberäkningen för absorberingshastighetskonstanten  $K_a$  var 2,08 timmar<sup>-1</sup> (standardavvikelse av slumpmässig effekt = 122%). Distributionens clearance och volym stod i relation till kroppsvikt enligt en allometrisk modell med exponenter på 0,433 respektive 1: då kroppsvikten ökade från 10 till 60 kg, den apparenta orala clearancen ökade från 2,60 till 5,65 l/tim. medan den apparenta distributionsvolymen ökade från 32,0 till 191,8 l. Som ett resultat av detta, ökade elimineringshalveringstiden från 8,5 tim. (för 10 kg) till 23,5 tim. (för 60 kg).

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier på djur (råtta, apa, mus) har inte uppvisat något konsekvent toxicitetsmönster, förutom leverförstoring i samband med hepatocellulär hypertrofi, vilket förekom då höga doser stiripentol administrerades till såväl gnagare som icke-gnagare. Dessa fynd anses vara ett adaptivt svar på kraftig metabolisk belastning av levern.

Stiripentol var inte teratogent då det testades på råtta och kanin. I en studie på mus, men inte i flera andra liknande studier, observerades låg incidens av bildning av gomklyvning vid en dos som var toxisk för modern (800 mg/kg/dag). Dessa studier på mus och kanin skedde före införandet av kraven på god laboratorised (GLP, Good Laboratory Practice). Studier på råtta av fertilitet och allmän reproduktionsförmåga samt på pre- och postnatal utveckling var händelselösa förutom en något minskad överlevnad hos ungar som diade mödrar som uppvisade toxisk respons på stiripentol vid en dos på 800 mg/kg/dag (se avsnitt 4.6).

Genotoxicitetsstudier har inte påvisat någon mutagen eller klastogen aktivitet.

Karcinogenicitetsstudier gav negativa resultat hos råtta. Hos mus förekom endast en något ökad incidens för leveradenom och leverkarcinom hos djur som behandlades med 200 eller 600 mg/kg/dag i 78 veckor, men inte hos dem som fick 60 mg/kg/dag. Med tanke på avsaknaden av genotoxicitet hos stiripentol och den välkända, speciella känsligheten hos muslever för tumörbildning vid leverenzyminduktion, anses detta fynd inte indikera ökad risk för tumorgenesis hos patienter.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Povidon  
Natriumstärkelseglykolat  
Spraytorkad flytande glukos  
Erytrosin (E127)  
Titandioxid (E171)  
Aspartam (E951)  
Tuttifruktismak (innehåller sorbitol)  
Karmellosnatrium  
Hydroxietylcellulosa

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

3 år

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Dospåsarna är tillverkade av en folie sammansatt av papper/aluminium/polyeten.  
Kartonger med 30, 60 och 90 dospåsar.  
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.  
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, F-94250 Gentilly, Frankrike.

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/06/367/010-12

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 04/01/2007  
Förnyat godkännande: 20/09/2018

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu/>.



## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

BIOCODEX  
1 avenue Blaise Pascal,  
60000 Beauvais  
FRANKRIKE

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTRE KARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Diacomit 100 mg hårda kapslar  
stiripentol

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

1 kapsel innehåller 100 mg stiripentol.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

100 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.  
Dessa kapslar ska sväljas hela med vatten. Kapslarna ska inte tuggas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

BIOCODEX  
7 avenue Gallieni  
94250 Gentilly  
Frankrike  
Tel: + 33 1 41 24 30 00  
e-post: medinfo@biocodex.com

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/06/367/013 100 hårda kapslar

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Diacomit 100 mg hårda kapslar

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM ska FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**TEXT PÅ BURKETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Diacomit 100 mg hårda kapslar  
stiripentol

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

1 kapsel innehåller 100 mg stiripentol.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

100 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.  
Dessa kapslar ska sväljas hela med vatten. Kapslarna ska inte tuggas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

BIOCODEX  
7 avenue Gallieni  
94250 Gentilly  
Frankrike  
Tel: + 33 1 41 24 30 00  
e-post: medinfo@biocodex.com

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/06/367/013 100 hårda kapslar

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**



**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTRE KARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Diacomit 250 mg hårda kapslar  
stiripentol

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

1 kapsel innehåller 250 mg stiripentol.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 hårda kapslar  
60 hårda kapslar  
90 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)**

Läs bipacksedeln före användning.  
För oral användning.  
Dessa kapslar skall sväljas hela med vatten. Kapslarna skall inte tuggas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

BIOCODEX  
7 avenue Gallieni  
94250 Gentilly  
Frankrike  
Tel: + 33 1 41 24 30 00  
e-post: medinfo@biocodex.com

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/06/367/001 30 hårda kapslar  
EU/1/06/367/002 60 hårda kapslar  
EU/1/06/367/003 90 hårda kapslar

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Diacomit 250 mg hårda kapslar

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC: {nummer} [produktkod]  
SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**TEXT PÅ BURKETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Diacomit 250 mg hårda kapslar  
stiripentol

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

1 kapsel innehåller 250 mg stiripentol.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 hårda kapslar  
60 hårda kapslar  
90 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)**

Läs bipacksedeln före användning.  
För oral användning.  
Dessa kapslar skall sväljas hela med vatten. Kapslarna skall inte tuggas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

BIOCODEX  
7 avenue Gallieni  
94250 Gentilly  
Frankrike  
Tel: + 33 1 41 24 30 00  
e-post: medinfo@biocodex.com

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/06/367/001 30 hårda kapslar  
EU/1/06/367/002 60 hårda kapslar  
EU/1/06/367/003 90 hårda kapslar

**13. BATCHNUMMER**

Batch

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTRE KARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Diacomit 500 mg hårda kapslar  
stiripentol

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

1 kapsel innehåller 500 mg stiripentol.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 hårda kapslar  
60 hårda kapslar  
90 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)**

Läs bipacksedeln före användning.  
För oral användning.  
Dessa kapslar skall sväljas hela med vatten. Kapslarna skall inte tuggas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

BIOCODEX  
7 avenue Gallieni  
94250 Gentilly  
Frankrike  
Tel: + 33 1 41 24 30 00  
e-post: medinfo@biocodex.com

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/06/367/004 30 hårda kapslar  
EU/1/06/367/005 60 hårda kapslar  
EU/1/06/367/006 90 hårda kapslar

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Diacomit 500 mg hårda kapslar

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]



**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNER FÖRPACKNINGEN**

**TEXT PÅ BURKETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Diacomit 500 mg hårda kapslar  
stiripentol

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

1 kapsel innehåller 500 mg stiripentol.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 hårda kapslar  
60 hårda kapslar  
90 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)**

Läs bipacksedeln före användning.  
För oral användning.  
Dessa kapslar skall sväljas hela med vatten. Kapslarna skall inte tuggas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

BIOCODEX  
7 avenue Gallieni  
94250 Gentilly  
Frankrike  
Tel: + 33 1 41 24 30 00  
e-post: medinfo@biocodex.com

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/06/367/004 30 hårda kapslar  
EU/1/06/367/005 60 hårda kapslar  
EU/1/06/367/006 90 hårda kapslar

**13. BATCHNUMMER**

Batch

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

## **UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

### **YTTRE KARTONG**

#### **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Diacomit 250 mg pulver till oral suspension i dospåse  
stiripentol

#### **2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

1 dospåse innehåller 250 mg stiripentol.

#### **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Aspartam (E951)  
Sorbitol  
Glukos, flytande, spraytorkad

Se bipacksedel för ytterligare information.

#### **4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till oral suspension i dospåse  
30 dospåsar  
60 dospåsar  
90 dospåsar

#### **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)**

Läs bipacksedeln före användning.  
För oral användning.  
Pulvret skall blandas i ett glas vatten och tas omedelbart efter tillblandning tillsammans med måltid.

#### **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

BIOCODEX  
7 avenue Gallieni  
94250 Gentilly  
Frankrike  
Tel: + 33 1 41 24 30 00  
e-post: medinfo@biocodex.com

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Diacomit 250 mg pulver till oral suspension

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

## 18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**DOSPÅSE, ETIKETTEXT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Diacomit 250 mg pulver till oral suspension i dospåse  
stiripentol  
Oral användning.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

**4. BATCHNUMMER**

Batch

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

250 mg

**6. ÖVRIGT**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

## **UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

### **YTTRE KARTONG**

#### **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Diacomit 500 mg pulver till oral suspension i påse  
stiripentol

#### **2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

1 dospåse innehåller 500 mg stiripentol.

#### **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Aspartam (E951)  
Sorbitol  
Glukos, flytande, spraytorkad

Se bipacksedel för ytterligare information.

#### **4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till oral suspension i dospåse  
30 dospåsar  
60 dospåsar  
90 dospåsar

#### **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)**

Läs bipacksedeln före användning.  
För oral användning.  
Pulvret skall blandas i ett glas vatten och tas omedelbart efter tillblandning tillsammans med måltid.

#### **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

BIOCODEX  
7 avenue Gallieni  
94250 Gentilly  
Frankrike  
Tel: + 33 1 41 24 30 00  
e-post: medinfo@biocodex.com

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Diacomit 500 mg pulver till oral suspension

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.



## 18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**DOSPÅSE, ETIKETTEXT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Diacomit 500 mg pulver till oral suspension i dospåse  
stiripentol  
Oral användning.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

**4. BATCHNUMMER**

Batch

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

500 mg

**6. ÖVRIGT**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till användaren

### Diacomit 100 mg hårda kapslar stiripentol

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan ditt barn börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information. Du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till ditt barns läkare eller till apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats endast åt ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar ditt barns.
- Om ditt barn får biverkningar, tala med ditt barns läkare eller apotekspersonal. Det gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Diacomit är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan ditt barn tar Diacomit
3. Hur ditt barn ska ta Diacomit
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Diacomit ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### 1. Vad Diacomit är och vad det används för

Stiripentol, det aktiva innehållsämnet i Diacomit, tillhör en grupp av läkemedel som kallas antiepileptika.

Det används tillsammans med klobazam och valproat (andra läkemedel mot epilepsi) för behandling av en viss form av epilepsi, som kallas allvarlig myoklon epilepsi i barndomen (Dravets syndrom), vilken drabbar barn. Ditt barns läkare har ordinerat detta läkemedel för behandling av ditt barns epilepsi.

#### 2. Vad du behöver veta innan ditt barn tar Diacomit

##### Ditt barn får INTE ta Diacomit

- om ditt barn är allergiskt mot stiripentol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om ditt barn någon gång har haft attacker av delirium (ett mentalt tillstånd med förvirring, upphetsning, rastlöshet och hallucinationer).

##### Varningar och försiktighet

Tala med ditt barns läkare eller med apotekspersonal innan du administrerar Diacomit om:

- Ditt barn har njur- eller leverproblem.
- Ditt barns leverfunktion ska bedömas innan behandlingen med Diacomit påbörjas och kontrolleras var 6:e månad under behandlingen.
- Ditt barns blodbild bör bedömas innan behandlingen med Diacomit påbörjas och kontrolleras var 6:e månad under behandlingen.
- Ditt barns tillväxthastighet bör övervakas noga under behandlingen med Diacomit, klobazam och valproat, eftersom det är vanligt med mag- och tarmbiverkningar, så som anorexi, aptitförlust och kräkningar.

## Andra läkemedel och Diacomit

Tala om för ditt barns läkare eller apotekspersonalen om ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan ta något annat läkemedel.

Tala om för läkaren om ditt barn tar något av följande läkemedel:

- läkemedel som innehåller:
  - cisaprid (används för att behandla symtom på halsbränna nattetid).
  - pimozid (används för att behandla symtom på Tourettes syndrom t.ex. vokala utbrott och okontrollerade, upprepade kroppsrörelser).
  - ergotamin (används för att behandla migrän).
  - dihydroergotamin (används för att lindra tecken och symtom på minskad mental kapacitet på grund av åldrande).
  - halofantrin (ett medel mot malaria).
  - kinidin (används för att behandla onormal hjärtrytm).
  - bepridil (används för att kontrollera bröstsmärta).
  - ciklosporin, takrolimus, sirolimus (alla tre används för att förhindra avstötning av ny lever, njure eller hjärta efter organtransplantation).
  - statiner (simvastatin och atorvastatin, båda används för att minska mängden kolesterol i blodet).
  - läkemedel mot epilepsi innehållande:  
fenobarbital, primidon, fenytoin, karbamazepin, diazepam.
  - läkemedel som innehåller:  
midazolam eller triazolam (läkemedel som används för att minska ångest och sömnlöshet – i kombination med Diacomit kan de göra ditt barn mycket sömngigt).  
klorpromazin (används vid psykisk sjukdom såsom psykos).
- Om ditt barn tar mediciner som innehåller:  
koffein (denna substans hjälper till att återställa mental vakenhet) eller teofyllin (denna substans används vid astma). Kombination med Diacomit ska undvikas, eftersom det kan öka halterna av koffein/teofyllin i blodet, vilket leder till matsmältningsstörningar, skenande hjärta och sömnlöshet.
- Om ditt barn får mediciner som metaboliseras av vissa leverenzymmer:
  - citalopram (används för att behandla depressioner).
  - omeprazol (används vid magsår).
  - HIV proteasehämmare (används för behandling av HIV).
  - astemizol, klorfeniramin (antihistaminer).
  - kalciumkanalblockerare (används för att behandla hjärt/kärl-problem).
  - perorala preventivmedel (p-piller).
  - propranolol, karvedilol, timolol (används för behandling av högt blodtryck).
  - fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, klomipramin (antidepressiva medel).
  - haloperidol (antipsykotiskt medel).
  - kodein, dextrometorfan, tramadol (används för behandling av smärta).

## Diacomit med mat och dryck

Ta INTE Diacomit tillsammans med mjölk eller mejeriprodukter (yoghurt, mjukost etc.), fruktjuice, kolsyrade drycker eller mat och drycker som innehåller koffein eller teofyllin (till exempel cola, choklad, kaffe, te och energidrycker).

## Graviditet och amning

Om ditt barn är gravid eller ammar, tror att hon kan vara gravid eller planerar att få barn, rådfråga ditt barns läkare innan denna medicin tas.

Under graviditet får en effektiv behandling av epilepsi INTE avbrytas.

Amning rekommenderas inte under behandling med detta läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Detta läkemedel kan göra att ditt barn känner sig sömngigt.

Ditt barn ska inte använda några verktyg, maskiner, cykla eller köra något fordon om det påverkas på detta sätt.

Rådfråga ditt barns läkare.

### **Diacomit innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **3. Hur ditt barn ska ta Diacomit**

Ditt barn ska alltid ta dessa kapslar enligt läkarens anvisningar. Rådfråga ditt barns läkare eller apotekspersonalen om du är osäker.

### **Dosering**

Dosen justeras av läkaren efter ditt barns ålder, vikt och tillstånd, vanligen 50 mg per kg kroppsvikt och dag.

### **När ditt barn ska ta Diacomit**

Ditt barn ska ta detta läkemedel två eller tre gånger om dagen med regelbundna mellanrum enligt läkarens anvisningar, till exempel morgon-middag-kväll för att täcka hela dygnet.

### **Dosjustering**

Dosökning bör ske gradvis och äga rum under några veckor, samtidigt som dosen (doserna) av det (de) andra läkemedlet (läkemedlen) mot epilepsi minskas. Ditt barns läkare kommer att informera om den nya dosen av det (de) andra läkemedel (läkemedlen) mot epilepsi.

Om du upplever att effekten av detta läkemedel är för stark eller för svag, vänd dig till ditt barns läkare eller till apotekspersonalen. Dosen justeras av läkaren utifrån ditt barns tillstånd.

Det föreligger viss skillnad mellan Diacomit i kapsel och pulvret för oral suspension. Om ditt barn får problem vid byte från kapslar till pulver för oral suspension, eller omvänt, ska du tala om det för barnets läkare. Om ditt barn växlar mellan kapslar och pulver ska det göras under nära överinseende av ditt barns läkare.

Vid kräkning inom några minuter efter intag av Diacomit, antar man att läkemedlet inte har absorberats och då ska en ny dos ges.

Situationen är annorlunda om kräkningen inträffar mer än en timme efter intaget, eftersom stiripentol absorberas snabbt.

I sådana fall antar man att en stor del av dosen har absorberats i mag- och tarmkanalen, och någon ny dos (eller justering av nästa dos) är inte nödvändig.

### **Hur man tar Diacomit-kapslar**

För att säkerställa att ditt barn får i sig allt pulver ska kapseln helst sväljas hel och inte öppnas. Ditt barn ska ta Diacomit tillsammans med mat, INTE på fastande mage. För mat och dryck som ska undvikas, se avsnittet "*Diacomit med mat och dryck*" ovan.

### **Om ditt barn har tagit för stor mängd av Diacomit**

Kontakta ditt barns läkare om du vet eller tror att ditt barn har tagit mer läkemedel än han eller hon borde.

### **Om ditt barn har glömt att ta Diacomit**

Det är viktigt att ditt barn tar sin medicin regelbundet, vid samma tid varje dag. Om ditt barn glömmer att ta en dos, ska han eller hon ta den så snart du kommer ihåg det, såvida det inte är tid att ta nästa dos. Fortsätt i så fall med nästa dos som vanligt. Ditt barn ska inte ta dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

### **Om ditt barn slutar att ta Diacomit**

Ditt barn får inte sluta ta detta läkemedel utom på läkarens uppmaning. Plötsligt avbrytande av behandlingen kan leda till epilepsianfall.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta ditt barns läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Mycket vanliga biverkningar** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- aptitförlust, viktörlust (särskilt vid kombination med det antiepileptiska läkemedlet natriumvalproat).
- insomni (sömlöshet), dåsighet.
- ataxi (oförmåga att koordinera muskelrörelser), hypotoni (låg muskelstyrka), dystoni (ofrivilliga muskelsammandragningar).

**Vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- förhöjda nivåer av leverenzym, särskilt när det ges tillsammans med de antiepileptiska läkemedlen karbamazepin och natriumvalproat.
- aggressivitet, irritabilitet, upphetsning, hyperexcitabilitet (tillstånd med osedvanlig lättretlighet).
- sömnstörningar (onormal sömn).
- hyperkinesi (överdrivna rörelser).
- illamående, kräkningar.
- lågt antal av en sorts vita blodkroppar.

**Mindre vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- dubbelseende vid användning i kombination med det antiepileptiska läkemedlet karbamazepin.
- ljuskänslighet.
- hudutslag, allergi, urticaria (rosafärgade, kliande bulor på huden).
- trötthet.

**Sällsynta biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- minskning av blodplättar i blodet.
- onormala värden vid leverfunktionstest.

För att ditt barn ska slippa dessa biverkningar, kan läkaren behöva ändra dosen av Diacomit eller något av de andra läkemedlen som skrivits ut åt ditt barn.

### **Rapportering av biverkningar**

Om ditt barn får biverkningar, tala med ditt barns läkare eller apotekspersonal. Det gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna bipacksedel. Du kan även rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystem som anges i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att ge mer information om säkerheten för detta läkemedel.

## 5. Hur Diacomit ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Ditt barn ska inte ta Diacomit efter det utgångsdatum som anges på etiketten efter ”Utg. dat.” Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör sig av med läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Vad Diacomit 100 mg innehåller

- Den aktiva substansen är stiripentol. Varje hård kapsel innehåller 100 mg stiripentol.
- Övriga innehållsämnen i kapseln är povidon, natriumstärkelseglykolat och magnesiumstearat (E470b).
- Kapselhöljet är gjort av gelatin, titandioxid (E171), erytrosin (E127), indigotin (E132). Tryckfärgen innehåller shellack (E904), svart järnoxid (E172).

### Hur Diacomit 100 mg ser ut och vad förpackningen innehåller

Diacomit 100 mg hård kapsel är vit/rosa och märkt med ”Diacomit 100 mg”.

De hårda kapslarna levereras i plastburkar innehållande 100 kapslar i pappkartonger.

### Innehavare av godkännande för försäljning

Biocodex 7 avenue Gallieni - F-94250 Gentilly - Frankrike

Tel: + 33 1 41 24 30 00 - e-post: [medinfo@biocodex.com](mailto:medinfo@biocodex.com)

### Tillverkare

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

Kontakta det lokala ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Biocodex

7 avenue Gallieni - F-94250 Gentilly

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

Τέλ/Τel/Тел/Τηλ/Σίμι: + 33 (0)1 41 24 30 00

e-post: [medinfo@biocodex.com](mailto:medinfo@biocodex.com)



## Bipacksedel: Information till användaren

**Diacomit 250 mg hårda kapslar**

**Diacomit 500 mg hårda kapslar**

stiripentol

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan ditt barn börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till ditt barns läkare eller till apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar ditt barns.
- Om ditt barn får biverkningar, tala med ditt barns läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Diacomit är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan ditt barn tar Diacomit
3. Hur ditt barn ska ta Diacomit
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Diacomit ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Diacomit är och vad det används för**

Stiripentol, det aktiva innehållsämnet i Diacomit, tillhör en grupp av läkemedel som kallas antiepileptika.

Det används tillsammans med klobazam och valproat (andra läkemedel mot epilepsi) för behandling av en viss form av epilepsi, som kallas allvarlig myoklon epilepsi i barndomen (Dravets syndrom), vilken drabbar barn. Ditt barns läkare har ordinerat detta läkemedel för behandling av ditt barns epilepsi.

### **2. Vad du behöver veta innan ditt barn tar Diacomit**

**Ditt barn får INTE ta Diacomit**

- om ditt barn är allergiskt mot stiripentol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om ditt barn någon gång har haft attacker av delirium (ett mentalt tillstånd med förvirring, upphetsning, rastlöshet och hallucinationer).

### **Varningar och försiktighet**

Tala med ditt barns läkare eller med apotekspersonal innan du administrerar Diacomit om:

- Ditt barn har njur- eller leverproblem.
- Ditt barns leverfunktion ska bedömas innan behandlingen med Diacomit påbörjas och kontrolleras var 6:e månad under behandlingen.
- Ditt barns blodbild bör bedömas innan behandlingen med Diacomit påbörjas och kontrolleras var 6:e månad under behandlingen.
- Ditt barns tillväxthastighet bör övervakas noga under behandlingen med stiripentol, klobazam och valproat, eftersom det är vanligt med mag- och tarmbiverkningar, så som anorexi, aptitförlust och

kräkningar.

## Andra läkemedel och Diacomit

Tala om för ditt barns läkare eller apotekspersonalen om ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan ta något annat läkemedel. Tala om för läkaren om ditt barn tar något av följande läkemedel:

- läkemedel som innehåller:
  - cisaprid (används för att behandla symtom på halsbränna nattetid);
  - pimozid (används för att behandla symtom på Tourettes syndrom t.ex. vokala utbrott och okontrollerade, upprepade kroppsrörelser);
  - ergotamin (används för att behandla migrän);
  - dihydroergotamin (används för att lindra tecken och symtom på minskad mental kapacitet på grund av åldrande);
  - halofantrin (ett medel mot malaria);
  - kinidin (används för att behandla onormal hjärtrytm);
  - bepridil (används för att kontrollera bröstsmärta);
  - ciklosporin, takrolimus, sirolimus (alla tre används för att förhindra avstötning av ny lever-, njure- eller hjärta efter organtransplantation);
  - statiner (simvastatin och atorvastatin, båda används för att minska mängden kolesterol i blodet).
- läkemedel mot epilepsi innehållande:  
fenobarbital, primidon, fenytoin, karbamazepin, diazepam.
- läkemedel som innehåller:  
midazolam eller triazolam (läkemedel som används för att minska ångest och sömnlöshet – i kombination med Diacomit kan de göra ditt barn mycket sömngigt);  
klorpromazin (används vid psykisk sjukdom såsom psykos).
- Om ditt barn tar mediciner som innehåller:  
Koffein (denna substans hjälper till att återställa mental vakenhet) eller teofyllin (denna substans används vid astma). Kombination med Diacomit skall undvikas, eftersom det kan öka halterna av koffein/teofyllin i blodet, vilket leder till matsmältningsstörningar, skenande hjärta och sömnlöshet.
- Om ditt barn tar mediciner som metaboliseras av vissa leverenzzymer:
  - citalopram (används för att behandla depressioner);
  - omeprazol (används vid magsår);
  - HIV proteasehämmare (används för behandling av HIV);
  - astemizol, klorfeniramin (antihistaminer);
  - kalciumkanalblockerare (används för att behandla hjärt/kärl-problem);
  - perorala preventivmedel (p-piller);
  - propranolol, karvedilol, timolol (används för att behandla högt blodtryck);
  - fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, klomipramin (antidepressiva medel);
  - haloperidol (antipsykotiskt medel);
  - kodein, dextrometorfan, tramadol (används för att behandla smärta).

## Diacomit med mat och dryck

Ta INTE Diacomit tillsammans med mjölk eller mejeriprodukter (yoghurt, mjukost etc.), fruktjuice, kolsyrade drycker eller mat och drycker som innehåller koffein eller teofyllin (till exempel cola, choklad, kaffe, te och energidrycker).

## Graviditet och amning

Om ditt barn är gravid eller ammar, tror att hon kan vara gravid eller planerar att få barn, rådfråga ditt barns läkare innan denna medicin tas. Under graviditet får en effektiv behandling av epilepsi INTE avbrytas.

Amning rekommenderas inte under behandling med detta läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Detta läkemedel kan göra att ditt barn känner sig sömnigt.

Ditt barn skall inte använda några verktyg, maskiner, cykla eller köra något fordon om det påverkas på detta sätt.

Rådfråga ditt barns läkare.

### **Diacomit innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **3. Hur ditt barn ska ta Diacomit**

Ditt barn skall alltid ta dessa kapslar enligt läkarens anvisningar. Rådfråga ditt barns läkare eller apotekspersonalen om du är osäker.

### **Dosering**

Dosen justeras av läkaren efter ditt barns ålder, vikt och tillstånd, vanligen 50 mg per kg kroppsvikt och dag.

### **När ditt barn ska ta Diacomit**

Ditt barn skall ta detta läkemedel två eller tre gånger om dagen med regelbundna mellanrum enligt läkarens anvisningar, till exempel morgon-middag-kväll för att täcka hela dygnet.

### **Dosjustering**

Dosökning bör ske gradvis och äga rum under några veckor, samtidigt som dosen (doserna) av det (de) andra läkemedlet (läkemedlen) mot epilepsi minskas. Ditt barns läkare kommer att informera om den nya dosen av det (de) andra läkemedel (läkemedlen) mot epilepsi.

Om du upplever att effekten av detta läkemedel är för stark eller för svag, vänd dig till ditt barns läkare eller till apotekspersonalen. Dosen justeras av läkaren utifrån ditt barns tillstånd.

Rådfråga ditt barns läkare om det uppkommer några biverkningar, eftersom läkaren kan behöva justera dosen av detta läkemedel och de övriga läkemedlen mot epilepsi.

Det föreligger viss skillnad mellan Diacomit kapslarna och pulvret till oral suspension. Om ditt barn får problem vid byte från kapslar till pulver till oral suspension eller omvänt, ska du tala om det för barnets läkare. Om ditt barn växlar mellan kapslar och pulver ska det göras under nära överinseende av ditt barns läkare.

Vid kräkning inom några minuter efter intag av Diacomit, antar man att läkemedlet inte har absorberats och då ska en ny dos ges.

Men situationen är annorlunda om kräkningen inträffar mer än en timme efter intaget, eftersom stiripentol absorberas snabbt. I sådana fall antar man att en stor del av dosen har absorberats i mag- och tarmkanalen, och någon ny dos (eller justering av nästa dos) är inte nödvändig.

### **Hur man tar Diacomit-kapslar**

Dessa kapslar ska sväljas hela med vatten. Kapslarna ska inte tuggas. Ditt barn ska ta Diacomit tillsammans med mat, INTE på fastande mage. För mat och drycker som ska undvikas, se avsnittet "*Diacomit med mat och dryck*" ovan.

### **Om ditt barn har tagit för stor mängd av Diacomit**

Kontakta ditt barns läkare om du vet eller tror att ditt barn har tagit mer läkemedel än han eller hon borde.

### **Om ditt barn har glömt att ta Diacomit**

Det är viktigt att ditt barn tar sin medicin regelbundet, vid samma tid varje dag. Om ditt barn glömmer att ta en dos, ska han eller hon ta den så snart du kommer ihåg det, såvida det inte är tid att ta nästa dos. Fortsätt i så fall med nästa dos som vanligt. Ditt barn skall inte ta dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

### **Om ditt barn slutar att ta Diacomit**

Ditt barn får inte sluta ta detta läkemedel utom på läkarens uppmaning. Plötsligt avbrytande av behandlingen kan leda till epilepsi anfall.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta ditt barns läkare eller apotekspersonal.

## **4. Möjliga biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Mycket vanliga biverkningar** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- aptitförlust, viktörlust (särskilt vid kombination med det antiepileptiska läkemedlet natriumvalproat);
- sömnlöshet, dåsighet;
- ataxi (oförmåga att koordinera muskelrörelser), hypotoni (låg muskelstyrka), dystoni (ofrivilliga muskelsammandragningar).

**Vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- förhöjda nivåer av leverenzym, särskilt när det ges tillsammans med de antiepileptiska läkemedlen karbamazepin och natriumvalproat;
- aggressivitet, irriterbarhet, upphetsning, hyperexcitabilitet (tillstånd med osedvanlig lättretlighet);
- sömnstörningar (onormal sömn);
- hyperkinesi (överdrivna rörelser);
- illamående, kräkningar;
- lågt antal av en sorts vita blodkroppar.

**Mindre vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- dubbelseende vid användning i kombination med det antiepileptiska läkemedlet karbamazepin;
- ljuskänslighet;
- hudutslag, hudallergi, urticaria (rosafärgade, kliande bulor på huden);
- trötthet.

**Sällsynta biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare):

- minskning av blodplättar i blodet;
- onormala värden vid leverfunktionstest.

För att ditt barn ska slippa dessa biverkningar, kan läkaren behöva ändra dosen av Diacomit eller någon av de andra läkemedlen som skrivits ut åt ditt barn.

### **Rapportering av biverkningar**

Om ditt barn får biverkningar, tala med ditt barns läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Diacomit ska förvaras

- Förvaras detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Vad Diacomit 250 mg innehåller

- Den aktiva substansen är stiripentol. Varje hård kapsel innehåller 250 mg stiripentol.
- Övriga innehållsämnen i kapseln är povidon, natriumstärkelseglykolat och magnesiumstearat (E470b).
- Kapselhöljet är gjort av gelatin, titandioxid (E171), erytrosin (E127), indigotin (E132).
- Tryckfärgen innehåller shellack (E904), svart järnoxid (E172).

### Vad Diacomit 500 mg innehåller

- Den aktiva substansen är stiripentol. Varje hård kapsel innehåller 500 mg stiripentol.
- Övriga innehållsämnen i kapseln är povidon, natriumstärkelseglykolat och magnesiumstearat (E470b).
- Kapselhöljet är gjort av gelatin, titandioxid (E171).
- Tryckfärgen innehåller shellack (E904), svart järnoxid (E172).

### Hur Diacomit 250 mg ser ut och vad förpackningen innehåller

Diacomit 250 mg hård kapsel är rosa och märkt med ”Diacomit 250 mg”.

De hårda kapslarna levereras i plastburkar innehållande 30, 60 eller 90 kapslar i pappkartonger. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Hur Diacomit 500 mg ser ut och vad förpackningen innehåller

Diacomit 500 mg hård kapsel är vit och märkt med ”Diacomit 500 mg”.

De hårda kapslarna levereras i plastburkar innehållande 30, 60 eller 90 kapslar i pappkartonger. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Diacomit finns även som 250 mg och 500 mg pulver till oral suspension i dospåsar.

### Innehavare av godkännande för försäljning

Biocodex

7 avenue Gallieni - F-94250 Gentilly - Frankrike

Tel: + 33 1 41 24 30 00 - e-post: [medinfo@biocodex.com](mailto:medinfo@biocodex.com)

### Tillverkare

Biocodex

1 avenue Blaise Pascal - F-60000 Beauvais - Frankrike

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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-post: [medinfo@biocodex.com](mailto: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](mailto: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](mailto:epi.info@desitin.de)

**DK**

Biocodex Oy

Metsänneidonkuja 8

02130 Espoo

Finland

Tel: +358 9 329 59100

e-mail: [info@biocodex.fi](mailto:info@biocodex.fi)

**EE**

Biocodex OÜ

Väike-Paala 1

11415 Tallinn

Estonia

Tel: +372 605 6014

e-mail: [info@biocodex.ee](mailto:info@biocodex.ee)

**FI**

Biocodex Oy

Metsänneidonkuja 8

02130 Espoo

Finland

Tel: +358 9 329 59100

e-mail: [info@biocodex.fi](mailto:info@biocodex.fi)

**LT**

Biocodex UAB

Savanorių av. 349

LT-51480 Kaunas

Lithuania

Tel: +370 37 408681  
e-mail: [info@biocodex.lt](mailto:info@biocodex.lt)

**LV**

Biocodex SIA  
Kalniņi A, Mārupes nov.,  
Mārupe, LV-2167  
Latvia  
Tel: +371 67 619365  
e-mail: [info@biocodex.lv](mailto: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](mailto: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](mailto:office@desitin.ro)

**SE**

Biocodex AB  
Knarnäsgatan 7  
164 40 Kista  
Sweden  
Tel: +46 8 615 2760  
e-mail: [info@biocodex.se](mailto: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](mailto:desitin@desitin.sk)

**UK (NI)**

Alan Pharmaceuticals,  
Acre House, 11-15 William Road,  
London NW1 3ER,  
England  
Tel: +44 (0) 20 7284 2887  
E-post: [info@alanpharmaceuticals.com](mailto:info@alanpharmaceuticals.com).

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.



## Bipacksedel: Information till användaren

**Diacomit 250 mg pulver till oral suspension i dospåsar**  
**Diacomit 500 mg pulver till oral suspension i dospåsar**  
stiripentol

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan ditt barn börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till ditt barns läkare eller till apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats endast åt ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar ditt barns.
- Om ditt barn får biverkningar, tala med ditt barns läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Diacomit är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan ditt barn tar Diacomit
3. Hur ditt barn ska ta Diacomit
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Diacomit ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Diacomit är och vad det används för**

Stiripentol, det aktiva innehållsämnet i Diacomit, tillhör en grupp av läkemedel som kallas antiepileptika.

Det används tillsammans med klobazam och valproat (andra läkemedel mot epilepsi) för behandling av en viss form av epilepsi, som kallas allvarlig myoklon epilepsi i barndomen (Dravets syndrom), vilken drabbar barn. Ditt barns läkare har ordinerat detta läkemedel för behandling av ditt barns epilepsi.

### **2. Vad du behöver veta innan ditt barn tar Diacomit**

**Ditt barn får INTE ta Diacomit**

- om ditt barn är allergiskt mot stiripentol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om ditt barn någon gång har haft attacker av delirium (ett mentalt tillstånd med förvirring, upphetsning, rastlöshet och hallucinationer).

### **Varningar och försiktighet**

Tala med din barnläkare eller apotekare innan du administrerar Diacomit

- Ditt barn har njur- eller leverproblem.
- Ditt barns leverfunktion ska bedömas innan behandlingen med Diacomit påbörjas och kontrolleras var 6:e månad under behandlingen.
- Ditt barns blodbild bör bedömas innan behandlingen med Diacomit påbörjas och kontrolleras var 6:e månad under behandlingen.
- Ditt barns tillväxthastighet bör övervakas noga under behandlingen med stiripentol, klobazam och valproat, eftersom det är vanligt med mag- och tarmbiverkningar, så som anorexi, aptitförlust och kräkningar

Om ditt barn har problem med vissa innehållsämnen i Diacomit (t.ex. aspartam, glukos, sorbitol). I så fall, se nedan: “ *Diacomit innehåller aspartam, glukos, sorbitol och natrium*”.

### **Andra läkemedel och Diacomit**

Tala om för ditt barns läkare eller apotekspersonalen om ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan ta något annat läkemedel. Tala om för läkaren om ditt barn tar något av följande läkemedel:

- läkemedel som innehåller:
  - cisaprid (används för att behandla symtom på halsbränna nattetid);
  - pimozid (används för att behandla symtom på Tourettes syndrom t.ex. vokala utbrott och okontrollerade, upprepade kroppsrörelser);
  - ergotamin (används för att behandla migrän);
  - dihydroergotamin (används för att lindra tecken och symtom på minskad mental kapacitet på grund av åldrande);
  - halofantrin (ett medel mot malaria);
  - kinidin (används för att behandla onormal hjärtrytm);
  - bepridil (används för att kontrollera bröstsmärta);
  - ciklosporin, takrolimus, sirolimus (alla tre används för att förhindra avstötning av ny lever, njure eller hjärta efter organtransplantation);
  - statiner (simvastatin och atorvastatin, båda används för att minska mängden kolesterol i blodet).
- läkemedel mot epilepsi innehållande:  
fenobarbital, primidon, fenytoin, karbamazepin, diazepam.
- läkemedel som innehåller:  
midazolam eller triazolam (läkemedel som används för att minska ångest och sömnlöshet – i kombination med Diacomit kan de göra ditt barn mycket sömngigt);  
klorpromazin (används vid psykisk sjukdom såsom psykos).
- Om ditt barn tar mediciner som innehåller:  
Koffein (denna substans hjälper till att återställa mental vakenhet) eller teofyllin (denna substans används vid astma). Kombination med Diacomit skall undvikas, eftersom det kan öka halterna av koffein/teofyllin i blodet, vilket leder till matsmältningsstörningar, skenande hjärta och sömnlöshet.
- Om ditt barn får mediciner som metaboliseras av vissa leverenzymmer:
  - citalopram (används för att behandla depressioner);
  - omeprazol (används vid magsår);
  - HIV proteasehämmare (används för behandling av HIV);
  - astemizol, klorfeniramin (antihistaminer);
  - kalciumkanalblockerare (används för att behandla hjärt/kärl-problem);
  - perorala preventivmedel (p-piller);
  - propranolol, karvedilol, timolol (används vid behandling av högt blodtryck);
  - fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, klomipramin (antidepressiva medel);
  - haloperidol (antipsykotiskt medel);
  - kodein, dextrometorfan, tramadol (används vid behandling av smärta).

### **Diacomit med mat och dryck**

Ta INTE Diacomit tillsammans med mjölk eller mejeriprodukter (yoghurt, mjukost etc.), fruktjuice, kolsyrade drycker eller mat och drycker som innehåller koffein eller teofyllin (till exempel cola, choklad, kaffe, te och energidrycker).

### **Graviditet och amning**

Om ditt barn är gravid eller ammar, tror att hon kan vara gravid eller planerar att få barn, rådfråga ditt barns läkare innan denna medicin tas. Under graviditet får en effektiv behandling av epilepsi INTE avbrytas.

Amning rekommenderas inte under behandling med detta läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Detta läkemedel kan göra att ditt barn känner sig sömngigt.

Ditt barn skall inte använda några verktyg, maskiner, cykla eller köra något fordon om det påverkas på detta sätt. Rådfråga ditt barns läkare.

### **Diacomit innehåller aspartam, glukos, sorbitol och natrium**

Detta läkemedel innehåller 2,5 mg aspartam per 250 mg dospåse och 5 mg per 500 mg dospåse. Aspartam är en fenylalaninkälla. Det kan vara skadligt för personer med fenylketonuri (PKU), en sällsynt genetisk sjukdom där fenylalanin byggs upp eftersom kroppen inte kan avlägsna det ordentligt.

Detta läkemedel innehåller sorbitol: 2,4 mg per 250 mg dospåse och 4,8 mg per 500 mg dospåse.

Glukos kan vara skadligt för tänderna.

Om din läkare har sagt att du inte tål vissa sockerarter, tala med läkaren innan du tar detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dospåse, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **3. Hur ditt barn ska ta Diacomit**

Ditt barn skall alltid ta dessa innehållet i varje dospåse enligt läkarens anvisningar. Rådfråga ditt barns läkare eller apotekspersonalen om du är osäker.

### **Dosering**

Dosen justeras av läkaren efter ditt barns ålder, vikt och tillstånd, vanligen 50 mg per kg kroppsvikt och dag.

### **När ditt barn ska ta Diacomit**

Ditt barn skall ta detta läkemedel två eller tre gånger om dagen med regelbundna mellanrum enligt läkarens anvisningar, till exempel morgon-middag-kväll för att täcka hela dygnet.

### **Dosjustering**

Dosökning bör ske gradvis och äga rum under några veckor, samtidigt som dosen (doserna) av det (de) andra läkemedlet (läkemedlen) mot epilepsi minskas. Ditt barns läkare kommer att informera om den nya dosen av det (de) andra läkemedel (läkemedlen) mot epilepsi.

Om du upplever att effekten av detta läkemedel är för stark eller för svag, vänd dig till ditt barns läkare eller till apotekspersonalen. Dosen justeras av läkaren utifrån ditt barns tillstånd.

Rådfråga ditt barns läkare om det uppkommer några biverkningar, eftersom läkaren kan behöva justera dosen av detta läkemedel och de övriga läkemedlen mot epilepsi.

Det föreligger viss skillnad mellan Diacomit kapslarna och pulvret till oral suspension. Om ditt barn får problem vid byte från kapslar till pulver till oral suspension eller omvänt, ska du tala om det för barnets läkare. Om ditt barn växlar mellan kapslar och pulver ska detta ske under överinseende av ditt barns läkare.

Vid kräkning inom de första minuterna av intag av Diacomit, antas det att läkemedlet inte har absorberats och då ska en ny dos ges.

Men situationen är annorlunda om kräkningen inträffar mer än en timme efter intaget, eftersom stiripentol absorberas snabbt. I sådana fall antar man att en stor del av dosen har absorberats i mag- och tarmkanalen, och någon ny dos (eller justering av nästa dos) är inte nödvändig.

### **Hur man tar Diacomit-pulver för oral suspension**

Pulvret ska blandas i ett glas vatten och tas omedelbart efter blandning i samband med måltid. Ditt barn ska ta Diacomit med mat och INTE på fastandet mage. För mat och drycker som ska undvikas, se avsnittet "Diacomit med mat och dryck" ovan.

### **Om ditt barn har tagit för stor mängd av Diacomit**

Kontakta ditt barns läkare om du vet eller tror att ditt barn har tagit mer läkemedel än han eller hon borde.

### **Om ditt barn har glömt att ta Diacomit**

Det är viktigt att ditt barn tar sin medicin regelbundet, vid samma tid varje dag. Om ditt barn glömmet att ta en dos, ska han eller hon ta den så snart du kommer ihåg det, såvida det inte är tid att ta nästa dos. Fortsätt i så fall med nästa dos som vanligt. Ditt barn skall inte ta dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

### **Om ditt barn slutar att ta Diacomit**

Ditt barn får inte sluta ta detta läkemedel utom på läkarens uppmaning. Plötsligt avbrytande av behandlingen kan leda till epilepsi anfall.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta ditt barns läkare eller apotekspersonal.

## **4. Möjliga biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Mycket vanliga biverkningar** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- aptitförlust, viktörlust (särskilt vid kombination med det antiepileptiska läkemedlet natriumvalproat);
- sömnlöshet, dåsighet;
- ataxi (oförmåga att koordinera muskelrörelser), hypotoni (låg muskelstyrka), dystoni (ofrivilliga muskelsammandragningar).

**Vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- förhöjda nivåer av leverenzym, särskilt när det ges tillsammans med de antiepileptiska läkemedlen karbamazepin och natriumvalproat;
- aggressivitet, irriterbarhet, upphetsning, hyperexcitabilitet (tillstånd med osedvanlig lättretlighet);
- sömnstörningar (onormal sömn);
- hyperkinesi (överdrivna rörelser);
- illamående, kräkningar;
- lågt antal av en sorts vita blodkroppar.

**Mindre vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- dubbelseende vid användning i kombination med det antiepileptiska läkemedlet karbamazepin;
- ljuskänslighet;
- hudutslag, allergi, urticaria (rosafärgade, kliande bulor på huden);
- trötthet.

**Sällsynta biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare):

- minskning av blodplättar i blodet;
- onormala värden vid leverfunktionstest.

För att ditt barn ska slippa dessa biverkningar, kan läkaren behöva ändra dosen av Diacomit eller någon av de samtidigt läkemedlen som skrivits ut åt ditt barn.

## Rapportering av biverkningar

Om ditt barn får biverkningar, tala med ditt barns läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Diacomit ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Vad Diacomit 250 mg innehåller

- Den aktiva substansen är stiripentol. Varje dospåse innehåller 250 mg stiripentol.
- Övriga innehållsämnen i dospåsen är povidon, natriumstärkelseglykolat, flytande glukos (spraytorkat), erytrosin (E127), titandioxid (E171), aspartam (E951), tuttifruittismak (innehåller sorbitol), karmellosnatrium, hydroxietylcellulosa.

### Vad Diacomit 500 mg innehåller

- Den aktiva substansen är stiripentol. Varje dospåse innehåller 500 mg stiripentol.
- Övriga innehållsämnen i dospåsen är povidon, natriumstärkelseglykolat, flytande glukos (spraytorkat), erytrosin (E127), titandioxid (E171), aspartam (E951), tuttifruittismak (innehåller sorbitol), karmellosnatrium, hydroxietylcellulosa.

### Hur Diacomit 250 mg ser ut och vad förpackningen innehåller

Detta läkemedel är ett blekrosa pulver som levereras i dospåsar.

Kartongerna innehåller antingen 30, 60 eller 90 dospåsar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Hur Diacomit 500 mg ser ut och vad förpackningen innehåller

Detta läkemedel är ett blekrosa pulver som levereras i dospåsar.

Kartongerna innehåller antingen 30, 60 eller 90 dospåsar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Diacomit finns även som 250 mg och 500 mg kapslar för peroral administrering.

## Innehavare av godkännande för försäljning

Biocodex

7 avenue Gallieni - F-94250 Gentilly - Frankrike

Tel: + 33 1 41 24 30 00 - e-post: [medinfo@biocodex.com](mailto:medinfo@biocodex.com)

## Tillverkare

Biocodex

1 avenue Blaise Pascal - F-60000 Beauvais - Frankrike

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Biocodex

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

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

e-post: [medinfo@biocodex.com](mailto:medinfo@biocodex.com)

### **CZ**

Desitin Pharma spol. s r.o

Opletalova 25

11121 Prague 1

Czech Republic

Tel: +420-2-222 45 375

e-mail: [desitin@desitin.cz](mailto: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](mailto:epi.info@desitin.de)

### **DK**

Biocodex Oy

Metsänneidonkuja 8

02130 Espoo

Finland

Tel: +358 9 329 59100

e-mail: [info@biocodex.fi](mailto:info@biocodex.fi)

### **EE**

Biocodex OÜ

Väike-Paala 1

11415 Tallinn

Estonia

Tel: +372 605 6014

e-mail: [info@biocodex.ee](mailto:info@biocodex.ee)

### **FI**

Biocodex Oy

Metsänneidonkuja 8

02130 Espoo

Finland

Tel: +358 9 329 59100

e-mail: [info@biocodex.fi](mailto:info@biocodex.fi)

### **LT**

Biocodex UAB

Savanorių av. 349

LT-51480 Kaunas  
Lithuania  
Tel: +370 37 408681  
e-mail: [info@biocodex.lt](mailto:info@biocodex.lt)

**LV**  
Biocodex SIA  
Kalniņi A, Mārupes nov.,  
Mārupe, LV-2167  
Latvia  
Tel: +371 67 619365  
e-mail: [info@biocodex.lv](mailto: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](mailto: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: +4021-252-3481  
e-mail: [office@desitin.ro](mailto:office@desitin.ro)

**SE**  
Biocodex AB  
Knarrnäs gatan 7  
164 40 Kista  
Sweden  
Tel: +46 8 615 2760  
e-mail: [info@biocodex.se](mailto:info@biocodex.se)

**SK**  
Desitin Pharma s.r.o.  
Trojicné námestie 13  
82106 Bratislava  
Slovakia  
Tel: +421-2-5556 38 10  
e-mail: [desitin@desitin.sk](mailto:desitin@desitin.sk)

**UK (NI)**  
Alan Pharmaceuticals,  
Acre House, 11-15 William Road,  
London NW1 3ER,  
England  
Tel: +44 (0) 20 7284 2887

E-post: [info@alanpharmaceuticals.com](mailto:info@alanpharmaceuticals.com).

**Denna bipacksedel ändrades senast**

### **Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.