

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Diacomit 100 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 100 mg af stiripentoli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki

Stærð 4, bleikt og hvítt hylki, áprentað með „Diacomit 100 mg“, lengd 14 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Diacomit er ætlað til notkunar ásamt clobazami og valproati sem viðbótarmeðferð gegn erfiðum og víðtækum þankippaflogum (tonic-clonic seizures) hjá sjúklingum með alvarleg vöðvakippaflog í bernsku (SMEI, heilkenni Dravets) þegar meðferð með clobazami og valproati nægir ekki til að halda flogunum niðri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Diacomit skal eingöngu gefið undir eftirliti barnalæknis eða taugasérfræðings barna sem hefur reynslu af greiningu og meðferð flogaveiki hjá ungbörnum og börnum.

Skammtar

Börn

Skammtur af stiripentoli er reiknaður út frá mg/kg líkamsþyngdar.

Dagskammtinn má gefa í 2 eða 3 aðskildum skömmtum.

Hefja skal viðbótarmeðferð með stiripentóli með stighækkun skammts upp í ráðlagðan skammt 50 mg/kg/dag gefinn samhliða klóbazami og valpróati.

Stiripentól skammta skal stighækka og byrjað með 20 mg/kg/dag í 1 viku, síðan 30 mg/kg/dag í 1 viku. Frekari hækkun skammta er háð aldri:

- börn yngri en 6 ára ættu að fá 20 mg/kg/dag til viðbótar í þriðju viku og ná þannig ráðlögðum dagskammti með 50 mg/kg/dag á þremur vikum,
- börn á aldrinum 6 til 12 ára ættu að fá vikulega 10 mg/kg/dag til viðbótar og ná þannig ráðlögðum dagskammti með 50 mg/kg/dag á fjórum vikum,
- börn og unglingar 12 ára og eldri ættu að fá vikulega 5 mg/kg/dag til viðbótar þar til ákjósanlegum skammti er náð samkvæmt klínísku mati.

Ráðlagður skammtur 50 mg/kg/dag byggir á tiltækum niðurstöðum úr klínískum rannsóknum og er eina Diacomit skammtastærðin sem metin var í lykilrannsóknunum (sjá kafla 5.1).

Ávallt skal taka stiripentol með mat þar sem það brotnar hratt niður í súru umhverfi (t.d. við útsetningu fyrir magasýrum á fastandi maga).

Stiripentol skal ekki taka með mjólk eða mjólkurvörum (jógúrt, rjómaosti o.s.frv.), gosdrykkjum ávaxtasafa eða mat og drykk sem inniheldur koffín eða teófyllín.

Börn yngri en 3ja ára:

Klínískt lykilmat á áhrifum stiripentols var gert hjá börnum með SMEI sem voru 3ja ára eða eldri. Klínísk ákvörðun um notkun stiripentols hjá börnum með SMEI sem eru yngri en 3ja ára verður að taka fyrir hvern sjúkling fyrir sig og hafa til hliðsjónar hugsanlegan ávinning og áhættu. Í þessum yngri sjúklingahópi er aðeins unnt að hefja viðbótarmeðferð með stiripentoli þegar SMEI greining hefur verið klínískt staðfest (sjá kafla 5.1). Takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun stiripentols hjá börnum sem eru yngri en 12 mánaða. Hjá þessum sjúklingum er stiripentol notað undir nánu eftirliti læknis.

Sjúklingar á aldrinum ≥ 18 ára

Gögnum yfir lengri tíma hefur ekki verið safnað hjá nægilega mörgum fullorðnum til að staðfesta að verkun viðhaldist hjá þessum hópi. Halda skal meðferð áfram svo lengi sem verkun kemur fram.

Skömmtnun annarra flogaveikilyfja sem eru notuð ásamt stiripentoli

Þrátt fyrir að ekki liggi fyrir nein líflyfjafræðileg heildargögn um hugsanlegar milliverkanir lyfja byggjast eftirfarandi ráðleggingar um stillingu skammtastærðar og skömmtnunarátlanir annarra flogaveikilyfja, sem eru gefin með stiripentoli, á klínískri reynslu.

- Clobazam

Í lykilrannsóknunum, þar sem stiripentol var fyrst notað, var dagskammtur clobazams 0,5 mg/kg/dag og gefinn í tveimur skömmtnum. Ef klínísk teikn komu fram um aukaverkanir eða ofskömmtnun clobazams (þ.e. syfja, slekja (hypotonia) og viðkvæmni hjá ungum börnum) var dagskammturinn minnkaður um 25% vikulega.

Greint hefur verið frá um það bil tvö- til þrefaldri aukningu á styrk clobazams og fimmfaldri aukningu á styrk norclobazams í blóðvökva barna með heilkenni Dravets þegar lyfið er gefið með stiripentoli.

- Valproat

Líkurnar á milliverkunum, milli stiripentols og valproats eru taldar litlar og því ætti ekki að þurfa að breyta skömmtnun valproats þótt stiripentol sé gefið líka nema ástæður er varða klínískt öryggi kalli á breytingu. Ef fram komu í lykilrannsóknunum aukaverkanir, sem tengdust meltingarfærum, svo sem lystarleysi eða þyngdartap, var dagskammtur valproats minnkaður um u.þ.b. 30% vikulega.

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Ef niðurstöður úr blóðkornatalningu eða prófanir á lifrarstarfsemi eru óeðlilegar skal klínísk ákvörðun um áframhaldandi notkun eða breytingu á skömmtnun stiripentols tekin í tengslum við breytingu á skömmtnun clobazams og valproats og fyrir hvern sjúkling um sig þar sem tillit er tekið til hugsanlegs, klíníks ávinnings og hugsanlegrar áhættu (sjá kafla 4.4).

Áhrif lyfjasamsetningar

Lyfjaformið í skammtapökunum leiðir til örlítið hærri hámarksstyrks (C_{max}) en hylkin og því eru lyfjaformin ekki jafngild. Ef þörf er á að skipta um lyfjaform er mælt með því að það sé gert undir klínísku eftirliti, ef upp kæmu vandamál varðandi þol (sjá kafla 5.2).

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

EKKI er mælt með notkun stiripentols fyrir sjúklinga með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

Lyfjagiöf

Til inntöku

Gleypa skal hylkið í heilu lagi með glasi af vatni.

Til að tryggja að sjúklingur taki allt duftið skal ekki opna hylkið. Sjá kafla 4.5 um milliverkanir milli stiripentols og matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi gegn virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1. Saga um geðrof sem lýsir sér með sturlun í köstum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Carbamazepin, fenytoin og fenobarbital

Þessi lyf má ekki nota með stiripentoli í meðferð gegn heilkenni Dravets. Dagskammt clobazams og/eða valproats ætti að minnka eftir því sem aukaverkanir koma fram í meðferð með stiripentoli (sjá kafla 4.2).

Vöxtur barna

Í ljósi þess hve tíðar aukaverkanir frá meltingarfærum eru í meðferð með stiripentoli og valproati (lystarleysi, skert matarlyst, ógleði, uppköst) skal fylgjast stöðugt og vandlega með vaxtarhraða barna sem eru í meðferð og fá þessa samsetningu lyfja.

Blóðkornatalning

Daufkyrningafæð getur tengst meðferð með stiripentoli, clobazami og valproati. Meta skal þörf á blóðkornatalningu áður en meðferð með stiripentoli hefst. Blóðkornatalning skal gerð á 6 mánaða fresti nema aðrar klínískar ástæður kalli á annað.

Lifrarstarfsemi

Hún skal metin áður en meðferð með stiripentoli hefst. Lifrarstarfsemi skal könnuð á 6 mánaða fresti nema aðrar klínískar ástæður kalli á annað.

Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi

Ef ekki liggja fyrir sértæk, klínísk gögn um sjúklinga með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi er ekki mælt með því að stiripentol sé notað fyrir sjúklinga með skerta líkamsstarfsemi af þessu tagi (sjá kafla 4.2).

Efni sem hafa áhrif á CYP ensím

Stiripentol er hemill ensímanna CYP2C19, CYP3A4 og CYP2D6 og getur leitt til verulegrar aukningar í sermisstyrk lyfja sem þessi ensím umbrjóta og aukið hættuna á aukaverkunum (sjá kafla 4.5). Rannsóknir *in vitro* hafa bent til þess að CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og hugsanlega önnur ensím hvati 1. fasa umbrot stiripentols. Mælt er með því að varúðar sé gætt þegar stiripentol er gefið samtímis öðrum lyfjum sem hamla eða örva eitt eða fleiri þessara ensíma.

Börn

Klínísku lykilrannsóknirnar tóku ekki til barna sem voru yngri en 3ja ára. Af því leiðir að mælt er með því að fylgst sé stöðugt með börnum sem eru á aldrinum frá 6 mánaða og til 3ja ára meðan þau eru á stiripentol-meðferð.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Hugsanlegar milliverkanir sem hafa áhrif á stiripentol

Áhrif annarra flogaveikilyfja á lyfjahvarfafræði stiripentols eru ekki vel þekkt.

Áhrif makrólíða og azól-sveppalyfja, sem vitað er að eru hemlar CYP3A4 og hvarfefna sama ensíms, á efnaskipti stiripentols eru ekki þekkt. Áhrif stiripentols á efnaskipti þeirra eru heldur ekki þekkt.

Rannsóknir *in vitro* hafa bent til þess að CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og hugsanlega önnur ensím hvati 1. fasa umbrot stiripentols. Mælt er með því að varúðar sé gætt þegar stiripentol er gefið samtímis öðrum lyfjum sem hamla eða örva eitt eða fleiri þessara ensíma.

Áhrif stiripentols á cýtókróm P450-ensím

Margar þessara milliverkana hafa að hluta verið staðfestar með rannsóknum *in vitro* og í klínískum rannsóknum. Aukning á blóðþéttni við jafnvægi þegar stiripentol, valproat og clobazam eru notuð samhliða er áþekkt bæði hjá fullorðnum og börnum, en verulegur breytileiki er eftir einstaklingum.

Við lækningalega blóðþéttni hamlar stiripentol að verulegu leyti verkun nokkurra CYP450 samsætuensíma: t.d. CYP2C19 og CYP3A4. Af þeim sökum má búast við lyfjahvarfafræðilegum milliverkunum sem tengjast umbrotum annarra lyfja. Þessar milliverkanir geta leitt til aukins styrks þessara virku efna um allan líkamann sem geta valdið auknum líflyfjafræðilegum áhrifum og auknum aukaverkunum.

Varúðar skal gætt ef klínískar aðstæður krefjast þess að stiripentol sé gefið með lyfjum sem umbrotna með CYP2C19 (t.d. citalopram, omeprazol) eða CYP3A4 (t.d. HIV-próteasahömlum, andhistamínnum, s.s. astemizoli og chlorpheniramin, kalsíumgangalokum, statínnum, getnaðarvarnatöflum, kodeini) vegna aukinnar hættu á aukaverkunum (sjá enn fremur í þessum kafla um flogaveikilyf). Mælt er með því að fylgst sé með plasmabéttni og aukaverkunum. Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtun.

Forðast skal samhliða lyfjameðferð með hvarfefnum CYP3A4 sem hafa þröngan lækningalegan stuðul sökum verulegrar aukinnar hættu á alvarlegum aukaverkunum.

Gögn um hugsanlega hömlun CYP1A2 eru takmarkaðar og því er ekki unnt að útiloka milliverkanir við teófyllín og koffín vegna aukins styrks teófyllíns og koffíns í blóði sem getur komið fram við hemlun umbrots þeirra í lifur, sem getur hugsanlega leitt til eituráhrifa. Notkun samhliða stiripentoli er ekki talin ráðleg. Þessi viðvörðun takmarkast ekki við lyf heldur tengist hún líka allmiklum fjölda matvæla (til dæmis: kóki, súkkulaði, kaffi, te og orkudrykkjum) og næringarríkra vara, sem ætluð eru börnum: sjúklingar ættu ekki að drekka kóladyrki, sem innihalda umtalsvert magn koffíns og súkkulaði sem inniheldur örlítið magn af teófyllíni (sjá kafla 4.2).

Þar eð stiripentol reyndist hamla virkni CYP2D6 við rannsóknir *in vitro* í styrk sem næst klínískt í blóðvökva er hugsanlegt að lyf, sem þetta samsætuensím brýtur niður, t.d. beta-blokkar (propranolol, carvedilol, timolol), geðdeyfðarlyf (fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, clomipramin), geðrofslyf (haloperidol), verkjastillandi lyf (kodein, dextromethorphan, tramadol), verði fyrir milliverkunum í efnaskiptum sem tengjast stiripentoli. Nauðsynlegt getur reynst að breyta skömmtun lyfja sem CYP2D6 umbrýtur og sem eru skammtatítruð hvert fyrir sig.

Hugsanlegar milliverkanir stiripentols við önnur lyf

Þar eð klínísk gögn liggja ekki fyrir skal varúðar gætt að því er varðar eftirfarandi milliverkanir við stiripentol sem hafa klíníska þýðingu:

Óæskilegar samsetningar (sem skal forðast nema þær séu algerlega nauðsynlegar)

Korndrjólalóíðar (ergotamin, dihydroergotamin).

Korndrjólalæitrun sem getur leitt til drepis í útlimum (hömlun á eyðingu korndrjólalæiturs (rye ergot) í lifur.

- Cisaprið, halofantrín, pimozið, quinidín, bepridil
Aukin hættu á hjartsláttartruflunum og einkum af þeirri gerð sem kallast „torsades de pointes“.

Ónæmisbælandi efni (tacrolimus, ciclosporín, sirolimus)
Aukinn styrkur ónæmisbælandi efna í blóði (skert efnaskipti lifrar).

- Statín (atorvastatín, simvastatín o.fl.)
Aukin hættu á skammtaháðum aukaverkunum, s.s. rákvöðvalýsa (skert efnaskipti í lifur í tengslum við lyf sem lækka kólesteról)

Samsetningar sem krefjast varúðar

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*
Aukinn styrkur benzodiazepína í blóðvökva getur hlotist af skertum efnaskiptum lifrar sem leiðir til aukinna róandi áhrifa.

- *Chlorpromazin*
Stiripentol eykur virknibælandi áhrif chlorpromazíns.

- *Áhrif á önnur flogaveikilyf*
Hömlun samsætuensíma CYP450, CYP2C19 og CYP3A4, getur vakið lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir (hömlun á efnaskiptum þeirra í lifur) við fenobarbítal, primidon, fenytoín, carbamazepín, clobazam (sjá kafla 4.2), valproat (sjá kafla 4.2), diazepam (aukin vöðvaslökun), ethosuximíd og tiagabín.

Afleiðingarnar eru aukinn styrkur þessara flogaveikilyfja í blóðvökva með hugsanlegri hættu á ofskömmtnun. Mælt er með klínískri vöktun á styrk annarra flogaveikilyfja sem eru notuð ásamt stiripentoli og ef til vill breytingu á skömmtnun.

- *Topiramát*
Í franskri rannsókn þar sem sjúklingar fengu aðgang að stiripentol meðferð (compassionate use program) var topiramati bætt við stiripentol, clobazam og valproat í 41% af 230 tilvikum. Klínískar athuganir á þessum hópi sjúklinga leiddu ekki í ljós neinar vísbendingar þess eðlis að þörf væri á að breyta skömmtnun topiramats eða skömmtnunaráætlun þegar það er gefið með stiripentoli. Að því er varðar topiramát er talið að hugsanleg samkeppnishömlun á CYP2C19 ætti ekki að koma fram þar eð hún krefst að líkindum 5–15-faldrar aukningar sermispéttni umfram þann styrk sem stöðluð, ráðlögð skömmtnun og skömmtnunaráætlun fyrir topiramát kallar fram.

- *Levetiracetam*
Levetiracetam gengur aðeins að litlu leyti inn í efnaskipti lifrar. Af þeim sökum er þess ekki að vænta að lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir komi fram milli stiripentols og levetiracetams.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Hætta sem tengist flogaveiki og flogaveikilyffum almennt

Sýnt hefur verið fram á að algengi vanskapana er tvisvar til þrisvar sinnum meira hjá konum með flogaveiki en konum almennt þar sem algengið er um 3%. Þótt aðrir þættir, t.d. flogaveiki, geti átt hlut að máli, benda fyrirbyggjandi vísbendingar til þess að þessi aukning stafi að miklu leyti af meðferðinni. Í hópnum, sem fær meðferð, hefur aukin tíðni vanskapana verið tengd fjöllyfjameðferð. Ekki skal þó gera hlé á árangursríkri flogaveikimeðferð á meðgöngu þar eð íþynging sjúkdómsins getur orðið til skaða bæði fyrir móður og fóstur.

Áhætta sem tengist stiripentoli

Ekki liggja fyrir nein gögn um áhrif á meðgöngu. Tilraunir á dýrum benda hvorki til beinna né óbeinna, skaðlegra áhrifa að því er varðar meðgöngu, fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu

við þéttni sem veldur ekki eituhrifum hjá móður (sjá kafla 5.3). Með hliðsjón af ábendingunni er þess ekki að vænta að stiripentol sé gefið á meðgöngu eða konum á barneignaraldri. Ákvörðun um klíniska notkun stiripentols hjá konum á meðgöngu verður að taka fyrir hvern sjúkling um sig og hafa hliðsjón af hugsanlegum, klínískum ávinningi og áhættu. Varúð skal viðhöfð þegar ávísað er á þungaðar konur og mælt er með notkun öruggra getnaðarvarna.

Brjóstagjöf

Ekki liggja fyrir rannsóknir á mönnum um útskilnað í brjóstamjólk og í ljósi þess að stiripentol berst auðveldlega úr blóðvökva í mjólk hjá geitum er ráðið frá brjóstagjöf meðan á meðferð stendur. Í tilvikum, þar sem meðferð með stiripentoli er haldið áfram meðan barn er á brjósti, skal fylgjast gaumgæfilega með því með tilliti til hugsanlegra aukaverkana.

Frjósemi

Engin áhrif á frjósemi komu fram í dýrarannskóknum (sjá kafla 5.3). Ekki liggja fyrir neinar klínískar upplýsingar um áhættu fyrir menn.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Stiripentol hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla vegna þess að það getur valdið sundli og hreyfiglöpum. Ráðleggja skal sjúklingum að aka hvorki né nota vélar fyrr en þeir hafa öðlast næga reynslu til að meta hvort það hafi neikvæð áhrif á getu þeirra (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Algengustu aukaverkanir með stiripentoli eru lystarstol, þyngdartap, svefnleysi, svefnhöfði, hreyfiglöp, slekja og vöðvaspennutruflun.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir eru oftast tilgreindar: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), örsjaldan koma fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki unnt að meta út frá fyrirliggjandi gögnum). Í hverjum tíðniflokki eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkur líffæra eða líffærakerfa (flokkun MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar		Daufkyrningafæð		Blóðflagnafæð*	
Efnaskipti og næring	Lystarleysi, skert matarlyst, þyngdartap				
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Árásargirni, pirringur, hegðunartruflanir, ögrandi hegðun, æsingur, svefntruflanir			

Flokkur líffæra eða líffærakerfa (flokkun MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	Syfja, hreyfiglöp, slekja, trufluð vöðvaspenna	Ofhreyfni (Hyperkinesias)			
Augu			Tvísýni		
Meltingarfæri		Ógleði, uppköst			
Húð og undirhúð			Ljósnaemi, útbrot, ofnaemi í húð, ofsakláði		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			Þreyta		
Rannsóknaniðurstöður		Aukinn styrkur γ -GT		Óeðlileg lifrarstarfsemi	
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra					Lungnabólga, ásvelgingarlungnabólga

* Upplýsingar um blóðflagnafæð eru fengnar bæði úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu.

Lýsing á tilteknum aukaverkunum

Margar ofangreindra aukaverkana stafa oft af auknum styrk annarra flogaveikilyfja í sermi (sjá kafla 4.4 og 4.5) og þær geta horfið þegar skammtur þessara lyfja er minnkaður.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun. Meðferðin er stuðningsmeðferð (ráðstafanir á gjörgæsludeild sem ráðast af einkennum).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, önnur flogaveikilyf, ATC flokkur: N03AX17.

Verkunarháttur

Í dýratilraunum verkar stiripentol gegn flogum sem vakin eru með raflosti, pentetrazoli og bicucullini. Í tilraunum á nagdýrum virðist stiripentol auka styrk í heila á gamma-aminósamjörðsýru (GABA) – helsta hamlandi taugaboðefninu í heila spendýra. Þetta gæti stafað af hömlun á upptöku GABA í tilteknum taugamótum (synaptosomal) í heila og/eða hömlun á GABA-transamínasa. Sýnt hefur verið fram á að stiripentol eykur enn fremur viðtakatengdan (receptor-mediated) flutning á drekasvæði í ófullþroska rottum og lengir meðaltímann (en ekki tíðnina) sem klórrásir GABA-viðtakanna eru opnir á svipaðan hátt og á sér stað í barbiturat-gangvirki. Stiripentol eykur virkni annarra krampaleysandi lyfja, s.s. carbamazepins, natrium-valproats, fenytoins, fenobarbitals og margra benzodiazepína, vegna lyfjahvarfafræðilegra milliverkana. Þessi síðarnefndu áhrif stiripentol byggjast einkum á efnaskiptahömlun nokkurra samsætuensíma, fyrst og fremst CYP450 3A4 og 2C19 sem eiga þátt í umbrotum annarra flogaveikilyfja í lifur.

Verkun og öryggi

Klínískt grundvallarmat á áhrifum stiripentols var gert hjá börnum með SMEI sem voru 3ja ára eða eldri.

Frönsk rannsókn þar sem börnum frá 6 mánaða aldri var veittur aðgangur að lyfjum (compassionate use program) þar eð greining á heilkenni Dravets getur farið fram með öryggi á þessum aldri hjá sumum sjúklingum. Ákvörðun um notkun Diacomit hjá börnum með SMEI sem eru yngri en 3ja ára verður að taka fyrir hvert barn um sig og hafa hliðsjón af hugsanlegum, klínískum ávinningi og áhættu. Í þessum yngri sjúklingahópi er aðeins unnt að hefja viðbótarmeðferð með Diacomit þegar SMEI hefur verið staðfest á klínískan hátt.

41 barn með SMEI tóku þátt í lyfleysustýrðri, viðbótartengdri (add-on) slembirannsókn. Eftir eins mánaðar viðmiðunartímabil var lyfleysu (n=20) eða stiripentoli (n=21) bætt við valproat og clobazam í 2ja mánaða tvíblindri tilraun. Sjúklingar fengu síðan stiripentol í opinni rannsókn. Þeir sem sýndu svörun voru skilgreindir þannig að þeir sýndu meira en 50% skerðingu á tíðni vöðvakippafloga (eða þankippafloga) á öðrum mánuði tvíblindra tímabilsins miðað við viðmiðunargildin. Á stiripentoli sýndu 15 sjúklingar (71%) svörun (þ.m.t. níu sem voru lausir við þankippaflog) en aðeins einn (5%) sem var á lyfleysu (enginn var laus við flog; stiripentol 95% vikmörk 52,1–90,7 á móti lyfleysu 0–14,6). 95% vikmörkin fyrir mismuninn voru 42,2–85,7. Hundradshluti breytingar frá viðmiðunargildi var stærri fyrir stiripentol (+69%) en fyrir lyfleysu (+7%), $p < 0.0001$. Alls reyndist 21 sjúklingur hafa fengið vægar aukaverkanir (syfja, missir matarlystar) miðað við átta af þeim sem fengu lyfleysu, en aukaverkanir hurfu þegar skammtur meðlyfjanna (comedication) var minnkaður í 12 af 21 tilvikum (Chiron et al, Lancet, 2000).

Ekki liggja fyrir upplýsingar úr klínískum rannsóknum sem styðja við klínískt öryggi stiripentols sem gefið er í daglegum skömmtum sem eru stærri en 50 mg/kg/dag.

Ekki liggja fyrir upplýsingar úr klínískum rannsóknum sem styðja við notkun stiripentols í einlyfjameðferð við heilkenni Dravets.

5.2 Lyfjahvörf

Upplýsingar um eftirfarandi, lyfjahvarfafræðilega eiginleika stiripentols hafa komið fram í rannsóknum á heilbrigðum, fullorðnum sjálfboðaliðum og fullorðnum sjúklingum.

Frásög

Stiripentol frásogast hratt og hámarksþéttni í sermi kemur fram eftir u.þ.b. 1,5 klst. Raunaðgengi stiripentols er ekki þekkt þar eð samsetning til inngjafar í bláæð er ekki fánleg til prófunar. Það frásogast vel við inntöku þar eð meginhluti inntekins skammts skilst út með þvagi.

Hlutfallslegt aðgengi lyfsins í hylkjum og stofni fyrir mixtúru, dreifu, í skammtapokum hefur verið rannsakað hjá heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum eftir staka 1.000 mg lyfjagjöf til inntöku. Þessi tvö lyfjaform eru jafngild með tilliti til flatarmáls undir ferli (AUC) en ekki með tilliti til hámarksstyrks (C_{max}). Hámarksstyrkur skammtapokans var aðeins meiri (23%) en hylkisins og uppfyllti ekki kröfur

um jafngildi. Hámarkstími (T_{max}) var svipaður hjá báðum lyfjaformunum. Mælt er með klínísku eftirliti ef skipt er á milli stiripentol hylkis og stofns fyrir mixtúru, dreifu, í skammtapokum.

Dreifing

Stiripentol binst í miklum mæli við prótein í sermi (um 99%).

Brotthvarf

Magn stiripentols í líkamanum eykst hlutfallslega meira en sem nemur skammtastærð. Úthreinsun úr sermi minnkar umtalsvert við stóra skammta; hún fellur úr u.þ.b. 40 l/kg/dag við skammtastærðina 600 mg/dag í u.þ.b. 8 l/kg/dag við skammtinn 2400 mg. Úthreinsun minnkar eftir endurtekna gjöf stiripentols, líklega vegna hömlunar á samsætuensímum cýtókróm P450 sem koma að umbrotum þess. Helmingunartími útskilnaðar var á bilinu 4,5 klst. og upp í 13 klst., og jókst með stærð skammta.

Umbrot

Stiripentol umbrotnar að miklu leyti og 13 mismunandi umbrotsefni hafa greinst í þvagi. Helstu umbrotsferlin eru afmetýlering og glúkúroníðun (glucuronidation), þótt nákvæm greining þeirra ensíma sem koma að ferlinu hafi ekki farið fram.

Samkvæmt niðurstöðum rannsókna *in vitro* eru CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 talin vera helstu cýtókróm P450 ísóensímín í lifur sem hvata 1. fasa umbrot.

Útskilnaður

Meginhluti stiripentols skilst út í nýrum.

Umbrotsefni stiripentols í þvagi svöruðu til meginhluta (73%) inntekins skammts en til viðbótar endurheimtust 13–24% sem óbreytt lyf í saur.

Lyfjahvarfarannsókn hjá börnum

Gerð var rannsókn á lyfjahvörfum hjá 35 börnum með Dravet heilkenni sem fengu meðferð með stiripentóli og tveimur lyfjum sem ekki er vitað að hafi áhrif á lyfjahvörf stiripentóls, valproats og clobazams. Miðgildi aldurs var 7,3 ára (aldursbil: 1 til 17,6 ára) og miðgildi dagskammts af stiripentóli var 45,4 mg/kg/dag (á bilinu 27,1 til 89,3 mg/kg/dag) gefinn í tveimur eða þremur skömmtum.

Gögnunum var best lýst með einshólfslíkani og veldisfalli fyrir frásög og brotthvarf. Áætlaður hraðastuðull frásogs, Ka fyrir þetta þýði var 2,08 klst.⁻¹. (staðalfrávik slembilíkans = 122%). Úthreinsun og dreifingarrúmmál tengdust líkamsþyngd með vaxtarlíkani (allometric model) með veldisvísunum 0,433 og 1, hvort um sig: þegar líkamsþyngd jókst úr 10 í 60 kg, jókst úthreinsun eftir inntöku úr 2,60 í 5,65 l/klst. og dreifingarrúmmál stækkaði úr 32,0 í 191,8 l. Þar af leiðandi lengdist helmingunartími brotthvarfs úr 8,5 klst. (fyrir 10 kg) í 23,5 klst. (fyrir 60 kg).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á eiturhrifum í dýrum (rottum, öpum eða músum) hafa ekki leitt í ljós neitt einkennandi eiturhrifamynstur ef frá er skilin lifrarstækkun sem tengist stækkun lifrarfrumna og kom fram þegar stórir skammtar stiripentols voru gefnir í tilraunum bæði með nagdýrum og öðrum dýrum. Þessar niðurstöður benda til aðlögunarsvörunar við miklu efnaskiptaálagi á lifrina.

Stiripentol reyndist ekki kalla fram vansköpun þegar það var prófað á músum og kanínum. Í einni rannsókn, en ekki í nokkrum öðrum áþekktum rannsóknum, á músum kom fram lítil tíðni tilvika með klofnum göm við skammt sem kallaði fram eiturhrif hjá mæðrum (800 mg/kg/dag). Þessar rannsóknir á músum og kanínum voru gerðar áður en kröfur um góða starfshætti á rannsóknarstofum voru innleiddar. Rannsóknir á rottum að því er varðar frjósemi og almenna hæfni til tímgunar og á þroskun fyrir og eftir fæðingu voru eins og við mátti búast ef undan er skilin örhlítið minni lifun unga á spena sem sýndu eitursvörun við stiripentol við skammtastærðina 800 mg/kg/dag (sjá kafla 4.6).

Rannsóknir á erfðaeiturhrifum hafa ekki leitt í ljós neina verkun sem veldur stökkbreytingum eða litningabrenslun.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum á rottur leiddu ekki í ljós nein slík áhrif. Í músum kom fram aðeins örlítill aukning á tíðni kirtilæxla og þekjuvefskrabbameina í lifur dýra sem fengu 200 eða 600 mg/kg/dag í 78 vikur, en ekki í lifur þeirra sem fengu 60 mg/kg/dag. Þar eð stiripentol reynist ekki búa yfir erfðaeiturhrifum og vegna þess að vel er þekkt að krabbamein myndast mjög auðveldlega í lifur músa við örvun lifrarensíma (hepatic enzyme induction) er ekki lítið svo á að þessar niðurstöður bendi til hættu á æxlismyndun hjá sjúklingum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kjarni hylkis

Povidon
Natríumsterkjuglýkólat
Magnesíumsterat (E470b)

Hylkisskel

Gelatín
Títandíoxíð (E171)
Erythrosin (E127)
Indigotin (E132)

Prentblek

Gljálakk (E904)
Svart járnóxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pólýetýlen lyfjaglas með öruggu innsigli og pólýprópýlen skruftappa með barnalæsingum og öruggu innsigli.

Lyfjaglös með 100 hylkjum í pappböskjum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Biocodex, 22 rue des Aqueducs 94250 Gentilly, Frakklandi.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/367/013

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. janúar 2007

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. september 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Diacomit 250 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 250 mg af stiripentoli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki

Stærð 2, bleikt hylki, áprentað með „Diacomit 250 mg“.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Diacomit er ætlað til notkunar ásamt clobazami og valproati sem viðbótarmeðferð gegn erfðum og víðtækum þankippaflogum (tonic-clonic seizures) hjá sjúklingum með alvarleg vöðvakippaflog í bernsku (SMEI, heilkenni Dravets) þegar meðferð með clobazami og valproati nægir ekki til að halda flogunum niðri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Diacomit skal eingöngu gefið undir eftirliti barnalæknis eða taugasérfræðings barna sem hefur reynslu af greiningu og meðferð flogaveiki hjá ungbörnum og börnum.

Skammtar

Börn

Skammtur af stiripentoli er reiknaður út frá mg/kg líkamsþyngdar.

Dagskammtinn má gefa í 2 eða 3 aðskildum skömmtum.

Hefja skal viðbótarmeðferð með stiripentóli með stighækkun skammts upp í ráðlagðan skammt 50 mg/kg/dag gefinn samhliða klóbazami og valpróati.

Stiripentól skammta skal stighækka og byrjað með 20 mg/kg/dag í 1 viku, síðan 30 mg/kg/dag í 1 viku. Frekari hækkun skammta er háð aldri:

- börn yngri en 6 ára ættu að fá 20 mg/kg/dag til viðbótar í þriðju viku og ná þannig ráðlögðum dagskammti með 50 mg/kg/dag á þremur vikum,
- börn á aldrinum 6 til 12 ára ættu að fá vikulega 10 mg/kg/dag til viðbótar og ná þannig ráðlögðum dagskammti með 50 mg/kg/dag á fjórum vikum,
- börn og unglingar 12 ára og eldri ættu að fá vikulega 5 mg/kg/dag til viðbótar þar til ákjósanlegum skammti er náð samkvæmt klínísku mati.

Ráðlagður skammtur 50 mg/kg/dag byggir á tiltækum niðurstöðum úr klínískum rannsóknum og er eina Diacomit skammtastærðin sem metin var í lykilrannsóknunum (sjá kafla 5.1).

Ávallt skal taka stiripentol með mat þar sem það brotnar hratt niður í súru umhverfi (t.d. við útsetningu fyrir magasýrum á fastandi maga).

Stiripentol skal ekki taka með mjólk eða mjólkurvörum (jógúrt, rjómaosti o.s.frv.), gosdrykkjum ávaxtasafa eða mat og drykk sem inniheldur koffín eða teófyllín.

Börn yngri en 3ja ára:

Klínískt lykilmat á áhrifum stiripentols var gert hjá börnum með SMEI sem voru 3ja ára eða eldri. Klínísk ákvörðun um notkun stiripentols hjá börnum með SMEI sem eru yngri en 3ja ára verður að taka fyrir hvern sjúkling fyrir sig og hafa til hliðsjónar hugsanlegan ávinning og áhættu. Í þessum yngri sjúklingahópi er aðeins unnt að hefja viðbótar meðferð með stiripentoli þegar SMEI greining hefur verið klínískt staðfest (sjá kafla 5.1). Takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun stiripentols hjá börnum sem eru yngri en 12 mánaða. Hjá þessum sjúklingum er stiripentol notað undir nánu eftirliti læknis.

Sjúklingar á aldrinum ≥ 18 ára

Gögnum yfir lengri tíma hefur ekki verið safnað hjá nægilega mörgum fullorðnum til að staðfesta að verkun viðhaldist hjá þessum hópi. Halda skal meðferð áfram svo lengi sem verkun kemur fram.

Skömmtnun annarra flogaveikilyfja sem eru notuð ásamt stiripentoli

Þrátt fyrir að ekki liggi fyrir nein líflyfjafræðileg heildargögn um hugsanlegar milliverkanir lyfja byggjast eftirfarandi ráðleggingar um stillingu skammtastærðar og skömmtnunarátlanir annarra flogaveikilyfja, sem eru gefin með stiripentoli, á klínískri reynslu.

- Clobazam

Í lykilrannsóknunum, þar sem stiripentol var fyrst notað, var dagskammtur clobazams 0,5 mg/kg/dag og gefinn í tveimur skömmtnum. Ef klínísk teikn komu fram um aukaverkanir eða ofskömmtnun clobazams (þ.e. syfja, slekja (hypotonia) og viðkvæmni hjá ungum börnum) var dagskammturinn minnkaður um 25% vikulega.

Greint hefur verið frá um það bil tvö- til þrefaldri aukningu á styrk clobazams og fimmfaldri aukningu á styrk norclobazams í blóðvökva barna með heilkenni Dravets þegar lyfið er gefið með stiripentoli.

- Valproat

Líkurnar á milliverkunum, milli stiripentols og valproats eru taldar litlar og því ætti ekki að þurfa að breyta skömmtnun valproats þótt stiripentol sé gefið líka nema ástæður er varða klínískt öryggi kalli á breytingu. Ef fram komu í lykilrannsóknunum aukaverkanir, sem tengdust meltingarfærum, svo sem lystarleysi eða þyngdartap, var dagskammtur valproats minnkaður um u.þ.b. 30% vikulega.

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Ef niðurstöður úr blóðkornatalningu eða prófanir á lifrarstarfsemi eru óeðlilegar skal klínísk ákvörðun um áframhaldandi notkun eða breytingu á skömmtnun stiripentols tekin í tengslum við breytingu á skömmtnun clobazams og valproats og fyrir hvern sjúkling um sig þar sem tillit er tekið til hugsanlegs, klíníks ávinnings og hugsanlegrar áhættu (sjá kafla 4.4).

Áhrif lyfjasamsetningar

Lyfjaformið í skammtapökunum leiðir til örlítið hærri hámarksstyrks (C_{max}) en hylkin og því eru lyfjaformin ekki jafngild. Ef þörf er á að skipta um lyfjaform er mælt með því að það sé gert undir klínísku eftirliti, ef upp kæmu vandamál varðandi þol (sjá kafla 5.2).

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

EKKI er mælt með notkun stiripentols fyrir sjúklinga með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf

Til inntöku

Gleypa skal hylkið í heilu lagi með glasi af vatni.

Til að tryggja að sjúklingur taki allt duftið skal ekki opna hylkið. Sjá kafla 4.5 um milliverkanir milli stiripentols og matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi gegn virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1. Saga um geðrof sem lýsir sér með sturlun í köstum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Carbamazepin, fenytoin og fenobarbital

Þessi lyf má ekki nota með stiripentoli í meðferð gegn heilkenni Dravets. Dagskammt clobazams og/eða valproats ætti að minnka eftir því sem aukaverkanir koma fram í meðferð með stiripentoli (sjá kafla 4.2).

Vöxtur barna

Í ljósi þess hve tíðar aukaverkanir frá meltingarfærum eru í meðferð með stiripentoli og valproati (lystarleysi, skert matarlyst, ógleði, uppköst) skal fylgjast stöðugt og vandlega með vaxtarhraða barna sem eru í meðferð og fá þessa samsetningu lyfja.

Blóðkornatalning

Daufkyrningafæð getur tengst meðferð með stiripentoli, clobazami og valproati. Meta skal þörf á blóðkornatalningu áður en meðferð með stiripentoli hefst. Blóðkornatalning skal gerð á 6 mánaða fresti nema aðrar klínískar ástæður kalli á annað.

Lifrarstarfsemi

Hún skal metin áður en meðferð með stiripentoli hefst. Lifrarstarfsemi skal könnuð á 6 mánaða fresti nema aðrar klínískar ástæður kalli á annað.

Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi

Ef ekki liggja fyrir sértæk, klínísk gögn um sjúklinga með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi er ekki mælt með því að stiripentol sé notað fyrir sjúklinga með skerta líkamsstarfsemi af þessu tagi (sjá kafla 4.2).

Efni sem hafa áhrif á CYP ensím

Stiripentol er hemill ensímanna CYP2C19, CYP3A4 og CYP2D6 og getur leitt til verulegrar aukningar í sermisstyrk lyfja sem þessi ensím umbrjóta og aukið hættuna á aukaverkunum (sjá kafla 4.5). Rannsóknir *in vitro* hafa bent til þess að CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og hugsanlega önnur ensím hvati 1. fasa umbrot stiripentols. Mælt er með því að varúðar sé gætt þegar stiripentol er gefið samtímis öðrum lyfjum sem hamla eða örva eitt eða fleiri þessara ensíma.

Börn

Klínísku lykilrannsóknirnar tóku ekki til barna sem voru yngri en 3ja ára. Af því leiðir að mælt er með því að fylgst sé stöðugt með börnum sem eru á aldrinum frá 6 mánaða og til 3ja ára meðan þau eru á stiripentol-meðferð.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Hugsanlegar milliverkanir sem hafa áhrif á stiripentol

Áhrif annarra flogaveikilyfja á lyfjahvarfafræði stiripentols eru ekki vel þekkt.

Áhrif makrólíða og azól-sveppalyfja, sem vitað er að eru hemlar CYP3A4 og hvarfefna sama ensíms, á efnaskipti stiripentols eru ekki þekkt. Áhrif stiripentols á efnaskipti þeirra eru heldur ekki þekkt.

Rannsóknir *in vitro* hafa bent til þess að CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og hugsanlega önnur ensím hvati 1. fasa umbrot stiripentols. Mælt er með því að varúðar sé gætt þegar stiripentol er gefið samtímis öðrum lyfjum sem hamla eða örva eitt eða fleiri þessara ensíma.

Áhrif stiripentols á cýtókróm P450-ensím

Margar þessara milliverkana hafa að hluta verið staðfestar með rannsóknum *in vitro* og í klínískum rannsóknum. Aukning á blóðþéttni við jafnvægi þegar stiripentol, valproat og clobazam eru notuð samhliða er áþekkt bæði hjá fullorðnum og börnum, en verulegur breytileiki er eftir einstaklingum.

Við lækningalega blóðþéttni hamlar stiripentol að verulegu leyti verkun nokkurra CYP450 samsætuensíma: t.d. CYP2C19 og CYP3A4. Af þeim sökum má búast við lyfjahvarfafræðilegum milliverkunum sem tengjast umbrotum annarra lyfja. Þessar milliverkanir geta leitt til aukins styrks þessara virku efna um allan líkamann sem geta valdið auknum líflyfjafræðilegum áhrifum og auknum aukaverkunum.

Varúðar skal gætt ef klínískar aðstæður krefjast þess að stiripentol sé gefið með lyfjum sem umbrotna með CYP2C19 (t.d. citalopram, omeprazol) eða CYP3A4 (t.d. HIV-próteasahömlum, andhistamínnum, s.s. astemizoli og chlorpheniramin, kalsíumgangalokum, statínnum, getnaðarvarnatöflum, kodeini) vegna aukinnar hættu á aukaverkunum (sjá enn fremur í þessum kafla um flogaveikilyf). Mælt er með því að fylgst sé með plasmabéttni og aukaverkunum. Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtun.

Forðast skal samhliða lyfjameðferð með hvarfefnum CYP3A4 sem hafa þröngan lækningalegan stuðul sökum verulegrar aukinnar hættu á alvarlegum aukaverkunum.

Gögn um hugsanlega hömlun CYP1A2 eru takmarkaðar og því er ekki unnt að útiloka milliverkanir við teófyllín og koffín vegna aukins styrks teófyllíns og koffíns í blóði sem getur komið fram við hemlun umbrots þeirra í lifur, sem getur hugsanlega leitt til eituráhrifa. Notkun samhliða stiripentoli er ekki talin ráðleg. Þessi viðvörðun takmarkast ekki við lyf heldur tengist hún líka allmiklum fjölda matvæla (til dæmis: kóki, súkkulaði, kaffi, te og orkudrykkjum) og næringarríkra vara, sem ætluð eru börnum: sjúklingar ættu ekki að drekka kóladyrki, sem innihalda umtalsvert magn koffíns og súkkulaði sem inniheldur örlítið magn af teófyllíni (sjá kafla 4.2).

Þar eð stiripentol reyndist hamla virkni CYP2D6 við rannsóknir *in vitro* í styrk sem næst klínískt í blóðvökva er hugsanlegt að lyf, sem þetta samsætuensím brýtur niður, t.d. beta-blokkar (propranolol, carvedilol, timolol), geðdeyfðarlyf (fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, clomipramin), geðrofslyf (haloperidol), verkjastillandi lyf (kodein, dextromethorphan, tramadol), verði fyrir milliverkunum í efnaskiptum sem tengjast stiripentoli. Nauðsynlegt getur reynst að breyta skömmtun lyfja sem CYP2D6 umbrýtur og sem eru skammtatítruð hvert fyrir sig.

Hugsanlegar milliverkanir stiripentols við önnur lyf

Þar eð klínísk gögn liggja ekki fyrir skal varúðar gætt að því er varðar eftirfarandi milliverkanir við stiripentol sem hafa klíníska þýðingu:

Óæskilegar samsetningar (sem skal forðast nema þær séu algerlega nauðsynlegar)

Korndrjólalóíðar (ergotamin, dihydroergotamin)

Korndrjólalæitrun sem getur leitt til drepis í útlimum (hömlun á eyðingu korndrjólalæiturs (rye ergot) í lifur.

- Cisaprið, halofantrín, pimozið, quinidín, bepridil
Aukin hættu á hjartsláttartruflunum og einkum af þeirri gerð sem kallast „torsades de pointes“.

Ónæmisbælandi efni (tacrolimus, ciclosporín, sirolimus)
Aukinn styrkur ónæmisbælandi efna í blóði (skert efnaskipti lifrar).

- Statín (atorvastatín, simvastatín o.fl.)
Aukin hættu á skammtaháðum aukaverkunum, s.s. rákvöðvalýsa (skert efnaskipti í lifur í tengslum við lyf sem lækka kólesteról)

Samsetningar sem krefjast varúðar

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*
Aukinn styrkur benzodiazepína í blóðvökva getur hlotist af skertum efnaskiptum lifrar sem leiðir til aukinna róandi áhrifa.

- *Chlorpromazin*
Stiripentol eykur virknibælandi áhrif chlorpromazíns.

- *Áhrif á önnur flogaveikilyf*
Hömlun samsætuensíma CYP450, CYP2C19 og CYP3A4, getur vakið lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir (hömlun á efnaskiptum þeirra í lifur) við fenobarbítal, primidon, fenytoín, carbamazepín, clobazam (sjá kafla 4.2), valproat (sjá kafla 4.2), diazepam (aukin vöðvaslökun), ethosuximíd og tiagabín.

Afleiðingarnar eru aukinn styrkur þessara flogaveikilyfja í blóðvökva með hugsanlegri hættu á ofskömmtnun. Mælt er með klínískri vöktun á styrk annarra flogaveikilyfja sem eru notuð ásamt stiripentoli og ef til vill breytingu á skömmtnun.

- *Topiramát*
Í franskri rannsókn þar sem sjúklingar fengu aðgang að stiripentol meðferð (compassionate use program) var topiramati bætt við stiripentol, clobazam og valproat í 41% af 230 tilvikum. Klínískar athuganir á þessum hópi sjúklinga leiddu ekki í ljós neinar vísbendingar þess eðlis að þörf væri á að breyta skömmtnun topiramats eða skömmtnunaráætlun þegar það er gefið með stiripentoli. Að því er varðar topiramát er talið að hugsanleg samkeppnishömlun á CYP2C19 ætti ekki að koma fram þar eð hún krefst að líkindum 5–15-faldrar aukningar sermispéttni umfram þann styrk sem stöðluð, ráðlögð skömmtnun og skömmtnunaráætlun fyrir topiramát kallar fram.

- *Levetiracetam*
Levetiracetam gengur aðeins að litlu leyti inn í efnaskipti lifrar. Af þeim sökum er þess ekki að vænta að lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir komi fram milli stiripentols og levetiracetams.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Hætta sem tengist flogaveiki og flogaveikilyffum almennt

Sýnt hefur verið fram á að algengi vanskapana er tvisvar til þrisvar sinnum meira hjá konum með flogaveiki en konum almennt þar sem algengið er um 3%. Þótt aðrir þættir, t.d. flogaveiki, geti átt hlut að máli, benda fyrirbyggjandi vísbendingar til þess að þessi aukning stafi að miklu leyti af meðferðinni. Í hópnum, sem fær meðferð, hefur aukin tíðni vanskapana verið tengd fjöllyfjameðferð. Ekki skal þó gera hlé á árangursríkri flogaveikimeðferð á meðgöngu þar eð íþynging sjúkdómsins getur orðið til skaða bæði fyrir móður og fóstur.

Áhætta sem tengist stiripentoli

Ekki liggja fyrir nein gögn um áhrif á meðgöngu. Tilraunir á dýrum benda hvorki til beinna né óbeinna, skaðlegra áhrifa að því er varðar meðgöngu, fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu

við þéttni sem veldur ekki eituhrifum hjá móður (sjá kafla 5.3). Með hliðsjón af ábendingunni er þess ekki að vænta að stiripentol sé gefið á meðgöngu eða konum á barneignaraldri. Ákvörðun um klíniska notkun stiripentols hjá konum á meðgöngu verður að taka fyrir hvern sjúkling um sig og hafa hliðsjón af hugsanlegum, klínískum ávinningi og áhættu. Varúð skal viðhöfð þegar ávísað er á þungaðar konur og mælt er með notkun öruggra getnaðarvarna.

Brjóstagjöf

Ekki liggja fyrir rannsóknir á mönnum um útskilnað í brjóstamjólki og í ljósi þess að stiripentol berst auðveldlega úr blóðvökva í mjólk hjá geitum er ráðið frá brjóstagjöf meðan á meðferð stendur. Í tilvikum, þar sem meðferð með stiripentoli er haldið áfram meðan barn er á brjósti, skal fylgjast gaumgæfilega með því með tilliti til hugsanlegra aukaverkana.

Frjósemi

Engin áhrif á frjósemi komu fram í dýrarannskóknum (sjá kafla 5.3). Ekki liggja fyrir neinar klínískar upplýsingar um áhættu fyrir menn.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Stiripentol hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla vegna þess að það getur valdið sundli og hreyfiglöpum. Ráðleggja skal sjúklingum að aka hvorki né nota vélar fyrr en þeir hafa öðlast næga reynslu til að meta hvort það hafi neikvæð áhrif á getu þeirra (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Algengustu aukaverkanir með stiripentoli eru lystarstol, þyngdartap, svefnleysi, svefnhöfði, hreyfiglöp, slekja og vöðvaspennutruflun.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir eru oftast tilgreindar: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), örsjaldan koma fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki unnt að meta út frá fyrirliggjandi gögnum). Í hverjum tíðniflokki eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkur líffæra eða líffærakerfa (flokkun MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar		Daufkyrningafæð		Blóðflagnafæð*	
Efnaskipti og næring	Lystarleysi, skert matarlyst, þyngdartap				
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Árásargirni, pirringur, hegðunartruflanir, ögrandi hegðun, æsingur, svefntruflanir			

Flokkur líffæra eða líffærakerfa (flokkun MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	Syfja, hreyfiglöp, slekja, trufluð vöðvaspenna	Ofhreyfni (Hyperkinesias)			
Augu			Tvísýni		
Meltingarfæri		Ógleði, uppköst			
Húð og undirhúð			Ljósnaemi, útbrot, ofnaemi í húð, ofsakláði		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			Þreyta		
Rannsóknaniðurstöður		Aukinn styrkur γ -GT		Óeðlileg lifrarstarfsemi	
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra					Lungnabólga, ásvelgingarlungnabólga

* Upplýsingar um blóðflagnafæð eru fengnar bæði úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu.

Lýsing á tilteknum aukaverkunum

Margar ofangreindra aukaverkana stafa oft af auknum styrk annarra flogaveikilyfja í sermi (sjá kafla 4.4 og 4.5) og þær geta horfið þegar skammtur þessara lyfja er minnkaður.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá.

4.9 Ofskömmun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun. Meðferðin er stuðningsmeðferð (ráðstafanir á gjörgæsludeild sem ráðast af einkennum).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, önnur flogaveikilyf, ATC flokkur: N03AX17.

Verkunarháttur

Í dýratilraunum verkar stiripentol gegn flogum sem vakín eru með raflosti, pentetrazoli og bicucullíni. Í tilraunum á nagdýrum virðist stiripentol auka styrk í heila á gamma-ámínósmjörksýru (GABA) – helsta hamlandi taugaboðefninu í heila spendýra. Þetta gæti stafað af hömlun á upptöku GABA í tilteknum taugamótum (synaptosomal) í heila og/eða hömlun á GABA-transamínasa. Sýnt hefur verið fram á að stiripentol eykur enn fremur viðtakatengdan (receptor-mediated) flutning á drekasvæði í ófullþroska rottum og lengir meðaltímann (en ekki tíðnina) sem klórrásir GABA-viðtakanna eru opnir á svipaðan hátt og á sér stað í barbiturat-gangvirki. Stiripentol eykur virkni annarra krampaleysandi lyfja, s.s. carbamazepíns, natrium-valproats, fenytoíns, fenobarbitals og margra benzodíazepína, vegna lyfjahvarfafræðilegra milliverkana. Þessi síðarnefndu áhrif stiripentol byggjast einkum á efnaskiptahömlun nokkurra samsætuensíma, fyrst og fremst CYP450 3A4 og 2C19 sem eiga þátt í umbrotum annarra flogaveikilyfja í lifur.

Verkun og öryggi

Klínískt grundvallarmat á áhrifum stiripentols var gert hjá börnum með SMEI sem voru 3ja ára eða eldri.

Frönsk rannsókn þar sem börnum frá 6 mánaða aldri var veittur aðgangur að lyfjum (compassionate use program) þar eð greining á heilkenni Dravets getur farið fram með öryggi á þessum aldri hjá sumum sjúklingum. Ákvörðun um notkun Diacomit hjá börnum með SMEI sem eru yngri en 3ja ára verður að taka fyrir hvert barn um sig og hafa hliðsjón af hugsanlegum, klínískum ávinningi og áhættu. Í þessum yngri sjúklingahópi er aðeins unnt að hefja viðbótarmeðferð með Diacomit þegar SMEI hefur verið staðfest á klínískan hátt.

41 barn með SMEI tóku þátt í lyfleysustýrðri, viðbótartengdri (add-on) slembirannsókn. Eftir eins mánaðar viðmiðunartímabil var lyfleysu (n=20) eða stiripentoli (n=21) bætt við valproat og clobazam í 2ja mánaða tvíblindri tilraun. Sjúklingar fengu síðan stiripentol í opinni rannsókn. Þeir sem sýndu svörun voru skilgreindir þannig að þeir sýndu meira en 50% skerðingu á tíðni vöðvakippafloga (eða þankippafloga) á öðrum mánuði tvíblindra tímabilsins miðað við viðmiðunargildin. Á stiripentoli sýndu 15 sjúklingar (71%) svörun (þ.m.t. níu sem voru lausir við þankippaflog) en aðeins einn (5%) sem var á lyfleysu (enginn var laus við flog; stiripentol 95% vikmörk 52,1–90,7 á móti lyfleysu 0–14,6). 95% vikmörkin fyrir mismuninn voru 42,2–85,7. Hundradshluti breytingar frá viðmiðunargildi var stærri fyrir stiripentol (+69%) en fyrir lyfleysu (+7%), $p < 0.0001$. Alls reyndist 21 sjúklingur hafa fengið vægar aukaverkanir (syfja, missir matarlystar) miðað við átta af þeim sem fengu lyfleysu, en aukaverkanir hurfu þegar skammtur meðlyfjanna (comedication) var minnkaður í 12 af 21 tilvikum (Chiron et al, Lancet, 2000).

Ekki liggja fyrir upplýsingar úr klínískum rannsóknum sem styðja við klínískt öryggi stiripentols sem gefið er í daglegum skömmtum sem eru stærri en 50 mg/kg/dag.

Ekki liggja fyrir upplýsingar úr klínískum rannsóknum sem styðja við notkun stiripentols í einlyfjameðferð við heilkenni Dravets.

5.2 Lyfjahvörf

Upplýsingar um eftirfarandi, lyfjahvarfafræðilega eiginleika stiripentols hafa komið fram í rannsóknum á heilbrigðum, fullorðnum sjálfboðaliðum og fullorðnum sjúklingum.

Frásög

Stiripentol frásogast hratt og hámarksþéttni í sermi kemur fram eftir u.þ.b. 1,5 klst. Raunaðgengi stiripentols er ekki þekkt þar eð samsetning til inngjafar í bláæð er ekki fánleg til prófunar. Það frásogast vel við inntöku þar eð meginhluti inntekins skammts skilst út með þvagi.

Hlutfallslegt aðgengi lyfsins í hylkjum og stofni fyrir mixtúru, dreifu, í skammtapokum hefur verið rannsakað hjá heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum eftir staka 1.000 mg lyfjagjöf til inntöku. Þessi tvö lyfjaform eru jafngild með tilliti til flatarmáls undir ferli (AUC) en ekki með tilliti til hámarksstyrks (C_{max}). Hámarksstyrkur skammtapokans var aðeins meiri (23%) en hylkisins og uppfyllti ekki kröfur

um jafngildi. Hámarkstími (T_{max}) var svipaður hjá báðum lyfjaformunum. Mælt er með klínísku eftirliti ef skipt er á milli stiripentol hylkis og stofns fyrir mixtúru, dreifu, í skammtapokum.

Dreifing

Stiripentol binst í miklum mæli við prótein í sermi (um 99%).

Brotthvarf

Magn stiripentols í líkamanum eykst hlutfallslega meira en sem nemur skammtastærð. Úthreinsun úr sermi minnkar umtalsvert við stóra skammta; hún fellur úr u.þ.b. 40 l/kg/dag við skammtastærðina 600 mg/dag í u.þ.b. 8 l/kg/dag við skammtinn 2400 mg. Úthreinsun minnkar eftir endurtekna gjöf stiripentols, líklega vegna hömlunar á samsætuensímum cýtókróm P450 sem koma að umbrotum þess. Helmingunartími útskilnaðar var á bilinu 4,5 klst. og upp í 13 klst., og jókst með stærð skammta.

Umbrot

Stiripentol umbrotnar að miklu leyti og 13 mismunandi umbrotsefni hafa greinst í þvagi. Helstu umbrotsferlin eru afmetýlering og glúkúroníðun (glucuronidation), þótt nákvæm greining þeirra ensíma sem koma að ferlinu hafi ekki farið fram.

Samkvæmt niðurstöðum rannsókna *in vitro* eru CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 talin vera helstu cýtókróm P450 ísóensímín í lifur sem hvata 1. fasa umbrot.

Útskilnaður

Meginhluti stiripentols skilst út í nýrum.

Umbrotsefni stiripentols í þvagi svöruðu til meginhluta (73%) inntekins skammts en til viðbótar endurheimtust 13–24% sem óbreytt lyf í saur.

Lyfjahvarfarannsókn hjá börnum

Gerð var rannsókn á lyfjahvörfum hjá 35 börnum með Dravet heilkenni sem fengu meðferð með stiripentóli og tveimur lyfjum sem ekki er vitað að hafi áhrif á lyfjahvörf stiripentóls, valproats og clobazams. Miðgildi aldurs var 7,3 ára (aldursbil: 1 til 17,6 ára) og miðgildi dagskammts af stiripentóli var 45,4 mg/kg/dag (á bilinu 27,1 til 89,3 mg/kg/dag) gefinn í tveimur eða þremur skömmtum.

Gögnunum var best lýst með einshólfslíkani og veldisfalli fyrir frásog og brotthvarf. Áætlaður hraðastuðull frásogs, K_a fyrir þetta þýði var 2,08 klst.⁻¹. (staðalfrávik slembilíkans = 122%). Úthreinsun og dreifingarrúmmál tengdust líkamsþyngd með vaxtarlíkani (allometric model) með veldisvísunum 0,433 og 1, hvort um sig: þegar líkamsþyngd jókst úr 10 í 60 kg, jókst úthreinsun eftir inntöku úr 2,60 í 5,65 l/klst. og dreifingarrúmmál stækkaði úr 32,0 í 191,8 l. Þar af leiðandi lengdist helmingunartími brotthvarfs úr 8,5 klst. (fyrir 10 kg) í 23,5 klst. (fyrir 60 kg).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á eiturhrifum í dýrum (rottum, öpum eða músum) hafa ekki leitt í ljós neitt einkennandi eiturhrifamynstur ef frá er skilin lifrarstækkun sem tengist stækkun lifrarfrumna og kom fram þegar stórir skammtar stiripentols voru gefnir í tilraunum bæði með nagdýrum og öðrum dýrum. Þessar niðurstöður benda til aðlögunarsvörunar við miklu efnaskiptaálagi á lifrina.

Stiripentol reyndist ekki kalla fram vansköpun þegar það var prófað á músum og kanínum. Í einni rannsókn, en ekki í nokkrum öðrum áþekktum rannsóknum, á músum kom fram lítil tíðni tilvika með klofnum göm við skammt sem kallaði fram eiturhrif hjá mæðrum (800 mg/kg/dag). Þessar rannsóknir á músum og kanínum voru gerðar áður en kröfur um góða starfshætti á rannsóknarstofum voru innleiddar. Rannsóknir á rottum að því er varðar frjósemi og almenna hæfni til tímgunar og á þroskun fyrir og eftir fæðingu voru eins og við mátti búast ef undan er skilin örhlítið minni lifun unga á spena sem sýndu eitursvörun við stiripentol við skammtastærðina 800 mg/kg/dag (sjá kafla 4.6).

Rannsóknir á erfðaeiturhrifum hafa ekki leitt í ljós neina verkun sem veldur stökkbreytingum eða litningabrenslun.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum á rottur leiddu ekki í ljós nein slík áhrif. Í músum kom fram aðeins örlítill aukning á tíðni kirtilæxla og þekjuvefskrabbameina í lifur dýra sem fengu 200 eða 600 mg/kg/dag í 78 vikur, en ekki í lifur þeirra sem fengu 60 mg/kg/dag. Þar eð stiripentol reynist ekki búa yfir erfðaeiturhrifum og vegna þess að vel er þekkt að krabbamein myndast mjög auðveldlega í lifur músa við örvun lifrarensíma (hepatic enzyme induction) er ekki lítið svo á að þessar niðurstöður bendi til hættu á æxlismyndun hjá sjúklingum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kjarni hylkis

Povidon
Natríumsterkjuglýkólat
Magnesíumsterat (E470b)

Hylkisskel

Gelatín
Títandíoxíð (E171)
Erythrosin (E127)
Indigotin (E132)

Prentblek

Gljálakk (E904)
Svart járnóxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pólýprópýlen lyfjaglas með öruggu innsigli og pólýetýlen skrufloki sem inniheldur 30 og 90 hylki. Ógegnsett pólýetýlen lyfjaglas lokað með pólýprópýlen skrufloppi með barnalæsingum og öruggu innsigli sem inniheldur 60 hylki.

Lyfjaglösum er pakkað í pappaðöskjur.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.
Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Biocodex, 22 rue des Aqueducs 94250 Gentilly, Frakklandi.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/367/001-3

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. janúar 2007

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. september 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Diacomit 500 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 500 mg af stiripentoli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki

Stærð 0, hvítt hylki, áprentað með „Diacomit 500 mg“.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Diacomit er ætlað til notkunar ásamt clobazami og valproati sem viðbótarmeðferð gegn erfðum og víðtækum þankippaflogum (tonic-clonic seizures) hjá sjúklingum með alvarleg vöðvakippaflog í bernsku (SMEI, heilkenni Dravets) þegar meðferð með clobazami og valproati nægir ekki til að halda flogunum niðri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Diacomit skal eingöngu gefið undir eftirliti barnalæknis eða taugasérfræðings barna sem hefur reynslu af greiningu og meðferð flogaveiki hjá ungbörnum og börnum.

Skammtar

Börn

Skammtur af stiripentoli er reiknaður út frá mg/kg líkamsþyngdar.

Dagskammtinn má gefa í 2 eða 3 aðskildum skömmtum.

Hefja skal viðbótarmeðferð með stiripentóli með stighækkun skammts upp í ráðlagðan skammt 50 mg/kg/dag gefinn samhliða klóbazami og valpróati.

Stiripentól skammta skal stighækka og byrjað með 20 mg/kg/dag í 1 viku, síðan 30 mg/kg/dag í 1 viku. Frekari hækkun skammta er háð aldri:

- börn yngri en 6 ára ættu að fá 20 mg/kg/dag til viðbótar í þriðju viku og ná þannig ráðlögðum dagskammti með 50 mg/kg/dag á þremur vikum,
- börn á aldrinum 6 til 12 ára ættu að fá vikulega 10 mg/kg/dag til viðbótar og ná þannig ráðlögðum dagskammti með 50 mg/kg/dag á fjórum vikum,
- börn og unglingar 12 ára og eldri ættu að fá vikulega 5 mg/kg/dag til viðbótar þar til ákjósanlegum skammti er náð samkvæmt klínísku mati.

Ráðlagður skammtur 50 mg/kg/dag byggir á tiltækum niðurstöðum úr klínískum rannsóknum og er eina Diacomit skammtastærðin sem metin var í lykilrannsóknunum (sjá kafla 5.1).

Ávallt skal taka stiripentol með mat þar sem það brotnar hratt niður í súru umhverfi (t.d. við útsetningu fyrir magasýrum á fastandi maga).

Stiripentol skal ekki taka með mjólk eða mjólkurvörum (jógúrt, rjómaosti o.s.frv.), gosdrykkjum ávaxtasafa eða mat og drykk sem inniheldur koffín eða teófyllín.

Börn yngri en 3ja ára:

Klínískt lykilmat á áhrifum stiripentols var gert hjá börnum með SMEI sem voru 3ja ára eða eldri. Klínísk ákvörðun um notkun stiripentols hjá börnum með SMEI sem eru yngri en 3ja ára verður að taka fyrir hvern sjúkling fyrir sig og hafa til hliðsjónar hugsanlegan ávinning og áhættu. Í þessum yngri sjúklingahópi er aðeins unnt að hefja viðbótar meðferð með stiripentoli þegar SMEI greining hefur verið klínískt staðfest (sjá kafla 5.1). Takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun stiripentols hjá börnum sem eru yngri en 12 mánaða. Hjá þessum sjúklingum er stiripentol notað undir nánu eftirliti læknis.

Sjúklingar á aldrinum ≥ 18 ára

Gögnum yfir lengri tíma hefur ekki verið safnað hjá nægilega mörgum fullorðnum til að staðfesta að verkun viðhaldist hjá þessum hópi. Halda skal meðferð áfram svo lengi sem verkun kemur fram.

Skömmtnun annarra flogaveikilyfja sem eru notuð ásamt stiripentoli

Þrátt fyrir að ekki liggi fyrir nein líflyfjafræðileg heildargögn um hugsanlegar milliverkanir lyfja byggjast eftirfarandi ráðleggingar um stillingu skammtastærðar og skömmtnunaráætlanir annarra flogaveikilyfja, sem eru gefin með stiripentoli, á klínískri reynslu.

- Clobazam

Í lykilrannsóknunum, þar sem stiripentol var fyrst notað, var dagskammtur clobazams 0,5 mg/kg/dag og gefinn í tveimur skömmtnum. Ef klínísk teikn komu fram um aukaverkanir eða ofskömmtnun clobazams (þ.e. syfja, slekja (hypotonia) og viðkvæmni hjá ungum börnum) var dagskammturinn minnkaður um 25% vikulega.

Greint hefur verið frá um það bil tvö- til þrefaldri aukningu á styrk clobazams og fimmfaldri aukningu á styrk norclobazams í blóðvökva barna með heilkenni Dravets þegar lyfið er gefið með stiripentoli.

- Valproat

Líkurnar á milliverkunum, milli stiripentols og valproats eru taldar litlar og því ætti ekki að þurfa að breyta skömmtnun valproats þótt stiripentol sé gefið líka nema ástæður er varða klínískt öryggi kalli á breytingu. Ef fram komu í lykilrannsóknunum aukaverkanir, sem tengdust meltingarfærum, svo sem lysterleysi eða þyngdartap, var dagskammtur valproats minnkaður um u.þ.b. 30% vikulega.

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Ef niðurstöður úr blóðkornatalningu eða prófanir á lifrarstarfsemi eru óeðlilegar skal klínísk ákvörðun um áframhaldandi notkun eða breytingu á skömmtnun stiripentols tekin í tengslum við breytingu á skömmtnun clobazams og valproats og fyrir hvern sjúkling um sig þar sem tillit er tekið til hugsanlegs, klíníks ávinnings og hugsanlegrar áhættu (sjá kafla 4.4).

Áhrif lyfjasamsetningar

Lyfjaformið í skammtapökunum leiðir til örlítið hærri hámarksstyrks (C_{max}) en hylkin og því eru lyfjaformin ekki jafngild. Ef þörf er á að skipta um lyfjaform er mælt með því að það sé gert undir klínísku eftirliti, ef upp kæmu vandamál varðandi þol (sjá kafla 5.2).

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

EKKI er mælt með notkun stiripentols fyrir sjúklinga með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf

Til inntöku

Gleypta skal hylkið í heilu lagi með glasi af vatni.

Til að tryggja að sjúklingur taki allt duftið skal ekki opna hylkið. Sjá kafla 4.5 um milliverkanir milli stiripentols og matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi gegn virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1. Saga um geðrof sem lýsir sér með sturlun í köstum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Carbamazepin, fenytoin og fenobarbital

Þessi lyf má ekki nota með stiripentoli í meðferð gegn heilkenni Dravets. Dagskammt clobazams og/eða valproats ætti að minnka eftir því sem aukaverkanir koma fram í meðferð með stiripentoli (sjá kafla 4.2).

Vöxtur barna

Í ljósi þess hve tíðar aukaverkanir frá meltingarfærum eru í meðferð með stiripentoli og valproati (lystarleysi, skert matarlyst, ógleði, uppköst) skal fylgjast stöðugt og vandlega með vaxtarhraða barna sem eru í meðferð og fá þessa samsetningu lyfja.

Blóðkornatalning

Daufkyrningafæð getur tengst meðferð með stiripentoli, clobazami og valproati. Meta skal þörf á blóðkornatalningu áður en meðferð með stiripentoli hefst. Blóðkornatalning skal gerð á 6 mánaða fresti nema aðrar klínískar ástæður kalli á annað.

Lifrarstarfsemi

Hún skal metin áður en meðferð með stiripentoli hefst. Lifrarstarfsemi skal könnuð á 6 mánaða fresti nema aðrar klínískar ástæður kalli á annað.

Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi

Ef ekki liggja fyrir sértæk, klínísk gögn um sjúklinga með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi er ekki mælt með því að stiripentol sé notað fyrir sjúklinga með skerta líkamsstarfsemi af þessu tagi (sjá kafla 4.2).

Efni sem hafa áhrif á CYP ensím

Stiripentol er hemill ensímanna CYP2C19, CYP3A4 og CYP2D6 og getur leitt til verulegrar aukningar í sermisstyrk lyfja sem þessi ensím umbrjóta og aukið hættuna á aukaverkunum (sjá kafla 4.5). Rannsóknir *in vitro* hafa bent til þess að CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og hugsanlega önnur ensím hvati 1. fasa umbrot stiripentols. Mælt er með því að varúðar sé gætt þegar stiripentol er gefið samtímis öðrum lyfjum sem hamla eða örva eitt eða fleiri þessara ensíma.

Börn

Klínísku lykilrannsóknirnar tóku ekki til barna sem voru yngri en 3ja ára. Af því leiðir að mælt er með því að fylgst sé stöðugt með börnum sem eru á aldrinum frá 6 mánaða og til 3ja ára meðan þau eru á stiripentol-meðferð.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Hugsanlegar milliverkanir sem hafa áhrif á stiripentol

Áhrif annarra flogaveikilyfja á lyfjahvarfafræði stiripentols eru ekki vel þekkt.

Áhrif makrólíða og azól-sveppalyfja, sem vitað er að eru hemlar CYP3A4 og hvarfefna sama ensíms, á efnaskipti stiripentols eru ekki þekkt. Áhrif stiripentols á efnaskipti þeirra eru heldur ekki þekkt.

Rannsóknir *in vitro* hafa bent til þess að CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og hugsanlega önnur ensím hvati 1. fasa umbrot stiripentols. Mælt er með því að varúðar sé gætt þegar stiripentol er gefið samtímis öðrum lyfjum sem hamla eða örva eitt eða fleiri þessara ensíma.

Áhrif stiripentols á cýtókróm P450-ensím

Margar þessara milliverkana hafa að hluta verið staðfestar með rannsóknum *in vitro* og í klínískum rannsóknum. Aukning á blóðþéttni við jafnvægi þegar stiripentol, valproat og clobazam eru notuð samhliða er áþekkt bæði hjá fullorðnum og börnum, en verulegur breytileiki er eftir einstaklingum.

Við lækningalega blóðþéttni hamlar stiripentol að verulegu leyti verkun nokkurra CYP450 samsætuensíma: t.d. CYP2C19 og CYP3A4. Af þeim sökum má búast við lyfjahvarfafræðilegum milliverkunum sem tengjast umbrotum annarra lyfja. Þessar milliverkanir geta leitt til aukins styrks þessara virku efna um allan líkamann sem geta valdið auknum líflyfjafræðilegum áhrifum og auknum aukaverkunum.

Varúðar skal gætt ef klínískar aðstæður krefjast þess að stiripentol sé gefið með lyfjum sem umbrotna með CYP2C19 (t.d. citalopram, omeprazol) eða CYP3A4 (t.d. HIV-próteasahömlum, andhistamínum, s.s. astemizoli og chlorpheniramin, kalsíumgangalokum, statínum, getnaðarvarnatöflum, kodeini) vegna aukinnar hættu á aukaverkunum (sjá enn fremur í þessum kafla um flogaveikilyf). Mælt er með því að fylgst sé með plasmabéttni og aukaverkunum. Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtun.

Forðast skal samhliða lyfjameðferð með hvarfefnum CYP3A4 sem hafa þröngan lækningalegan stuðul sökum verulegrar aukinnar hættu á alvarlegum aukaverkunum.

Gögn um hugsanlega hömlun CYP1A2 eru takmarkaðar og því er ekki unnt að útiloka milliverkanir við teófillín og koffín vegna aukins styrks teófillíns og koffíns í blóði sem getur komið fram við hemlun umbrots þeirra í lifur, sem getur hugsanlega leitt til eituráhrifa. Notkun samhliða stiripentoli er ekki talin ráðleg. Þessi viðvörðun takmarkast ekki við lyf heldur tengist hún líka allmiklum fjölda matvæla (til dæmis: kóki, súkkulaði, kaffi, te og orkudrykkjum) og næringarríkra vara, sem ætluð eru börnum: sjúklingar ættu ekki að drekka kóladyrki, sem innihalda umtalsvert magn koffíns og súkkulaði sem inniheldur örlítið magn af teófillíni (sjá kafla 4.2).

Þar eð stiripentol reyndist hamla virkni CYP2D6 við rannsóknir *in vitro* í styrk sem næst klínískt í blóðvökva er hugsanlegt að lyf, sem þetta samsætuensím brýtur niður, t.d. beta-blokkar (propranolol, carvedilol, timolol), geðdeyfðarlyf (fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, clomipramin), geðrofslyf (haloperidol), verkjastillandi lyf (kodein, dextromethorphan, tramadol), verði fyrir milliverkunum í efnaskiptum sem tengjast stiripentol. Nauðsynlegt getur reynst að breyta skömmtun lyfja sem CYP2D6 umbrýtur og sem eru skammtatítruð hvert fyrir sig.

Hugsanlegar milliverkanir stiripentols við önnur lyf

Þar eð klínísk gögn liggja ekki fyrir skal varúðar gætt að því er varðar eftirfarandi milliverkanir við stiripentol sem hafa klíníska þýðingu:

Óæskilegar samsetningar (sem skal forðast nema þær séu algerlega nauðsynlegar)

Korndrjólalóíðar (ergotamin, dihydroergotamin)

Korndrjólalæitrun sem getur leitt til dreps í útlimum (hömlun á eyðingu korndrjólalæiturs (rye ergot) í lifur.

- Cisaprið, halofantrín, pimozið, quinidín, bepridil
Aukin hætta á hjartsláttartruflunum og einkum af þeirri gerð sem kallast „torsades de pointes“.

Ónæmisbælandi efni (tacrolimus, ciclosporín, sirolimus)
Aukinn styrkur ónæmisbælandi efna í blóði (skert efnaskipti lifrar).

- Statín (atorvastatín, simvastatín o.fl.)
Aukin hætta á skammtaháðum aukaverkunum, s.s. rákvöðvalýsa (skert efnaskipti í lifur í tengslum við lyf sem lækka kólesteról)

Samsetningar sem krefjast varúðar

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*
Aukinn styrkur benzodiazepína í blóðvökva getur hlotist af skertum efnaskiptum lifrar sem leiðir til aukinna róandi áhrifa.

- *Chlorpromazin*
Stiripentol eykur virknibælandi áhrif chlorpromazins.

- *Áhrif á önnur flogaveikilyf*
Hömlun samsætuensíma CYP450, CYP2C19 og CYP3A4, getur vakið lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir (hömlun á efnaskiptum þeirra í lifur) við fenobarbítal, primidon, fenytoín, carbamazepín, clobazam (sjá kafla 4.2), valproat (sjá kafla 4.2), diazepam (aukin vöðvaslökun), ethosuxímíð og tiagabín.

Afleiðingarnar eru aukinn styrkur þessara flogaveikilyfja í blóðvökva með hugsanlegri hættu á ofskömmtun. Mælt er með klínískri vöktun á styrk annarra flogaveikilyfja sem eru notuð ásamt stiripentoli og ef til vill breytingu á skömmtun.

- *Topiramat*
Í franskri rannsókn þar sem sjúklingar fengu aðgang að stiripentol meðferð (compassionate use program) var topiramati bætt við stiripentol, clobazam og valproat í 41% af 230 tilvikum. Klínískar athuganir á þessum hópi sjúklinga leiddu ekki í ljós neinar vísbendingar þess eðlis að þörf væri á að breyta skömmtun topiramats eða skömmtunaráætlun þegar það er gefið með stiripentoli. Að því er varðar topiramat er talið að hugsanleg samkeppnishömlun á CYP2C19 ætti ekki að koma fram þar eð hún krefst að líkindum 5–15-faldrar aukningar sermispéttni umfram þann styrk sem stöðluð, ráðlögð skömmtun og skömmtunaráætlun fyrir topiramat kallar fram.

- *Levetiracetam*
Levetiracetam gengur aðeins að litlu leyti inn í efnaskipti lifrar. Af þeim sökum er þess ekki að vænta að lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir komi fram milli stiripentols og levetiracetams.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Hætta sem tengist flogaveiki og flogaveikilyffum almennt

Sýnt hefur verið fram á að algengi vanskapana er tvisvar til þrisvar sinnum meira hjá konum með flogaveiki en konum almennt þar sem algengið er um 3%. Þótt aðrir þættir, t.d. flogaveiki, geti átt hlut að máli, benda fyrirbyggjandi vísbendingar til þess að þessi aukning stafi að miklu leyti af meðferðinni. Í hópnum, sem fær meðferð, hefur aukin tíðni vanskapana verið tengd fjöllyfjameðferð. Ekki skal þó gera hlé á árangursríkri flogaveikimeðferð á meðgöngu þar eð íþynging sjúkdómsins getur orðið til skaða bæði fyrir móður og fóstur.

Áhætta sem tengist stiripentoli

Ekki liggja fyrir nein gögn um áhrif á meðgöngu. Tilraunir á dýrum benda hvorki til beinna né óbeinna, skaðlegra áhrifa að því er varðar meðgöngu, fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu við þéttni sem veldur ekki eitruhrifum hjá móður (sjá kafla 5.3). Með hliðsjón af ábendingunni er þess

ekki að vænta að stiripentol sé gefið á meðgöngu eða konum á barneignaraldri. Ákvörðun um klíniska notkun stiripentols hjá konum á meðgöngu verður að taka fyrir hvern sjúkling um sig og hafa hliðsjón af hugsanlegum, klínískum ávinningi og áhættu. Varúð skal viðhöfð þegar ávísað er á þungaðar konur og mælt er með notkun öruggra getnaðarvarna.

Brjóstagjöf

Ekki liggja fyrir rannsóknir á mönnum um útskilnað í brjóstamjólk og í ljósi þess að stiripentol berst auðveldlega úr blóðvökva í mjólk hjá geitum er ráðið frá brjóstagjöf meðan á meðferð stendur. Í tilvikum, þar sem meðferð með stiripentoli er haldið áfram meðan barn er á brjósti, skal fylgjast gaumgæfilega með því með tilliti til hugsanlegra aukaverkana.

Frjósemi

Engin áhrif á frjósemi komu fram í dýrarannskóknum (sjá kafla 5.3). Ekki liggja fyrir neinar klínískar upplýsingar um áhættu fyrir menn.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Stiripentol hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla vegna þess að það getur valdið sundli og hreyfiglöpum. Ráðleggja skal sjúklingum að aka hvorki né nota vélar fyrr en þeir hafa öðlast næga reynslu til að meta hvort það hafi neikvæð áhrif á getu þeirra (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Algengustu aukaverkanir með stiripentoli eru lystarstol, þyngdartap, svefnleysi, svefnhöfði, hreyfiglöp, slekja og vöðvaspennutrúflun.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir eru oftast tilgreindar: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), örsjaldan koma fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki unnt að meta út frá fyrirliggjandi gögnum). Í hverjum tíðniflokki eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkur líffæra eða líffærakerfa (flokkun MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar		Daufkyrningafæð		Blóðflagnafæð*	
Efnaskipti og næring	Lystarleysi, skert matarlyst, þyngdartap				
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Árásargirni, pirringur, hegðunartruflanir, ögrandi hegðun, æsingur, svefntruflanir			

Flokkur líffæra eða líffærakerfa (flokkun MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	Syfja, hreyfiglöp, slekja, trufluð vöðvaspenna	Ofhreyfni (Hyperkinesias)			
Augu			Tvísýni		
Meltingarfæri		Ógleði, uppköst			
Húð og undirhúð			Ljósnaemi, útbrot, ofnaemi í húð, ofsakláði		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			Þreyta		
Rannsóknaniðurstöður		Aukinn styrkur γ -GT		Óeðlileg lifrarstarfsemi	
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra					Lungnabólga, ásvelgingarlungnabólga

* Upplýsingar um blóðflagnafæð eru fengnar bæði úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu.

Lýsing á tilteknum aukaverkunum

Margar ofangreindra aukaverkana stafa oft af auknum styrk annarra flogaveikilyfja í sermi (sjá kafla 4.4 og 4.5) og þær geta horfið þegar skammtur þessara lyfja er minnkaður.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtnun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun. Meðferðin er stuðningsmeðferð (ráðstafanir á gjörgæsludeild sem ráðast af einkennum).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, önnur flogaveikilyf, ATC flokkur: N03AX17.

Verkunarháttur

Í dýratilraunum verkar stiripentol gegn flogum sem vakin eru með raflosti, pentetrazoli og bicucullini. Í tilraunum á nagdýrum virðist stiripentol auka styrk í heila á gamma-ámínósmjörksýru (GABA) – helsta hamlandi taugaboðefninu í heila spendýra. Þetta gæti stafað af hömlun á upptöku GABA í tilteknum taugamótum (synaptosomal) í heila og/eða hömlun á GABA-transamínasa. Sýnt hefur verið fram á að stiripentol eykur enn fremur viðtakatengdan (receptor-mediated) flutning á drekasvæði í ófullþroska rottum og lengir meðaltímann (en ekki tíðnina) sem klórrásir GABA-viðtakanna eru opnir á svipaðan hátt og á sér stað í barbiturat-gangvirki. Stiripentol eykur virkni annarra krampaleysandi lyfja, s.s. carbamazepins, natrium-valproats, fenytoins, fenobarbitals og margra benzodiazepína, vegna lyfjahvarfafræðilegra milliverkana. Þessi síðarnefndu áhrif stiripentol byggjast einkum á efnaskiptahömlun nokkurra samsætuensíma, fyrst og fremst CYP450 3A4 og 2C19 sem eiga þátt í umbrotum annarra flogaveikilyfja í lifur.

Verkun og öryggi

Klínískt grundvallarmat á áhrifum stiripentols var gert hjá börnum með SMEI sem voru 3ja ára eða eldri.

Frönsk rannsókn þar sem börnum frá 6 mánaða aldri var veittur aðgangur að lyfjum (compassionate use program) þar eð greining á heilkenni Dravets getur farið fram með öryggi á þessum aldri hjá sumum sjúklingum. Ákvörðun um notkun Diacomit hjá börnum með SMEI sem eru yngri en 3ja ára verður að taka fyrir hvert barn um sig og hafa hliðsjón af hugsanlegum, klínískum ávinningi og áhættu. Í þessum yngri sjúklingahópi er aðeins unnt að hefja viðbótarmeðferð með Diacomit þegar SMEI hefur verið staðfest á klínískan hátt.

41 barn með SMEI tóku þátt í lyfleysustýrðri, viðbótartengdri (add-on) slembirannsókn. Eftir eins mánaðar viðmiðunartímabil var lyfleysu (n=20) eða stiripentoli (n=21) bætt við valproat og clobazam í 2ja mánaða tvíblindri tilraun. Sjúklingar fengu síðan stiripentol í opinni rannsókn. Þeir sem sýndu svörun voru skilgreindir þannig að þeir sýndu meira en 50% skerðingu á tíðni vöðvakippafloga (eða þankippafloga) á öðrum mánuði tvíblinda tímabilsins miðað við viðmiðunargildin. Á stiripentoli sýndu 15 sjúklingar (71%) svörun (þ.m.t. níu sem voru lausir við þankippaflog) en aðeins einn (5%) sem var á lyfleysu (enginn var laus við flog; stiripentol 95% vikmörk 52,1–90,7 á móti lyfleysu 0–14,6). 95% vikmörkin fyrir mismuninn voru 42,2–85,7. Hundraðshluti breytingar frá viðmiðunargildi var stærri fyrir stiripentol (+69%) en fyrir lyfleysu (+7%), $p < 0.0001$. Alls reyndist 21 sjúklingur hafa fengið vægar aukaverkanir (syfja, missir matarlystar) miðað við átta af þeim sem fengu lyfleysu, en aukaverkanir hurfu þegar skammtur meðlyfjanna (comedication) var minnkaður í 12 af 21 tilvikum (Chiron et al, Lancet, 2000).

Ekki liggja fyrir upplýsingar úr klínískum rannsóknum sem styðja við klínískt öryggi stiripentols sem gefið er í daglegum skömmtum sem eru stærri en 50 mg/kg/dag.

Ekki liggja fyrir upplýsingar úr klínískum rannsóknum sem styðja við notkun stiripentols í einlyfjameðferð við heilkenni Dravets.

5.2 Lyfjahvörf

Upplýsingar um eftirfarandi, lyfjahvarfafræðilega eiginleika stiripentols hafa komið fram í rannsóknum á heilbrigðum, fullorðnum sjálfboðaliðum og fullorðnum sjúklingum.

Frásög

Stiripentol frásogast hratt og hámarksþéttni í sermi kemur fram eftir u.þ.b. 1,5 klst. Raunaðgengi stiripentols er ekki þekkt þar eð samsetning til inngjafar í bláæð er ekki fæanleg til prófunar. Það frásogast vel við inntöku þar eð meginhluti inntekins skammts skilst út með þvagi.

Hlutfallslegt aðgengi lyfsins í hylkjum og stofni fyrir mixtúru, dreifu, í skammtapökum hefur verið rannsakað hjá heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum eftir staka 1.000 mg lyfjagjöf til inntöku. Þessi tvö lyfjaform eru jafngild með tilliti til flatarmáls undir ferli (AUC) en ekki með tilliti til hámarksstyrks

(C_{max}). Hámarksstyrkur skammtapokans var aðeins meiri (23%) en hylkisins og uppfyllti ekki kröfur um jafngildi. Hámarkstími (T_{max}) var svipaður hjá báðum lyfjaformunum. Mælt er með klínísku eftirliti ef skipt er á milli stiripentol hylkis og stofns fyrir mixtúru, dreifu, í skammtapokum.

Dreifing

Stiripentol binst í miklum mæli við prótein í sermi (um 99%).

Brotthvarf

Magn stiripentols í líkamanum eykst hlutfallslega meira en sem nemur skammtastærð. Úthreinsun úr sermi minnkar umtalsvert við stóra skammta; hún fellur úr u.þ.b. 40 l/kg/dag við skammtastærðina 600 mg/dag í u.þ.b. 8 l/kg/dag við skammtinn 2400 mg. Úthreinsun minnkar eftir endurtekna gjöf stiripentols, líklega vegna hömlunar á samsætuensímum cýtókróm P450 sem koma að umbrotum þess. Helmingunartími útskilnaðar var á bilinu 4,5 klst. og upp í 13 klst., og jókst með stærð skammta.

Umbrot

Stiripentol umbrotnar að miklu leyti og 13 mismunandi umbrotsefni hafa greinst í þvagi. Helstu umbrotsferlin eru afmetýlering og glúkúroníðun (glucuronidation), þótt nákvæm greining þeirra ensíma sem koma að ferlinu hafi ekki farið fram.

Samkvæmt niðurstöðum rannsókna *in vitro* eru CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 talin vera helstu cýtókróm P450 ísóensímín í lifur sem hvata 1. fasa umbrot.

Útskilnaður

Meginhluti stiripentols skilst út í nýrum.

Umbrotsefni stiripentols í þvagi svöruðu til meginhluta (73%) inntekins skammts en til viðbótar endurheimtust 13–24% sem óbreytt lyf í saur.

Lyfjahvarfarannsókn hjá börnum

Gerð var rannsókn á lyfjahvörfum hjá 35 börnum með Dravet heilkenni sem fengu meðferð með stiripentóli og tveimur lyfjum sem ekki er vitað að hafi áhrif á lyfjahvörf stiripentóls, valproats og clobazams. Miðgildi aldurs var 7,3 ára (aldursbil: 1 til 17,6 ára) og miðgildi dagskammts af stiripentóli var 45,4 mg/kg/dag (á bilinu 27,1 til 89,3 mg/kg/dag) gefinn í tveimur eða þremur skömmtum.

Gögnunum var best lýst með einshólfslíkani og veldisfalli fyrir frásog og brotthvarf. Áætlaður hraðastuðull frásogs, K_a fyrir þetta þýði var 2,08 klst.⁻¹. (staðalfrávik slembilíkans = 122%). Úthreinsun og dreifingarrúmmál tengdust líkamsþyngd með vaxtarlíkani (allometric model) með veldisvísunum 0,433 og 1, hvort um sig: þegar líkamsþyngd jókst úr 10 í 60 kg, jókst úthreinsun eftir inntöku úr 2,60 í 5,65 l/klst. og dreifingarrúmmál stækkaði úr 32,0 í 191,8 l. Þar af leiðandi lengdist helmingunartími brotthvarfs úr 8,5 klst. (fyrir 10 kg) í 23,5 klst. (fyrir 60 kg).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á eiturhrifum í dýrum (rottum, öpum eða músunum) hafa ekki leitt í ljós neitt einkennandi eiturhrifamynstur ef frá er skilin lifrarstækkun sem tengist stækkun lifrarfrumna og kom fram þegar stórir skammtar stiripentols voru gefnir í tilraunum bæði með nagdýrum og öðrum dýrum. Þessar niðurstöður benda til aðlögunarsvörunar við miklu efnaskiptaálagi á lifrina. Stiripentol reyndist ekki kalla fram vansköpun þegar það var prófað á músunum og kanínunum. Í einni rannsókn, en ekki í nokkrum öðrum áþekktum rannsóknum, á músunum kom fram lítil tíðni tilvika með klofnum góm við skammt sem kallaði fram eiturhrif hjá mæðrum (800 mg/kg/dag). Þessar rannsóknir á músunum og kanínunum voru gerðar áður en kröfur um góða starfshætti á rannsóknarstofum voru innleiddar. Rannsóknir á rottum að því er varðar frjósemi og almenna hæfni til tímgunar og á þroskun fyrir og eftir fæðingu voru eins og við mátti búast ef undan er skilin örlítið minni lifun unga á spena sem sýndu eitursvörun við stiripentol við skammtastærðina 800 mg/kg/dag (sjá kafla 4.6). Rannsóknir á erfðaeitursvörun hafa ekki leitt í ljós

neina verkun sem veldur stökkbreytingum eða litningabrenglun. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum á rottur leiddu ekki í ljós nein slík áhrif. Í músum kom fram aðeins örlítill aukning á tíðni kirtilæxla og þekjuvefskrabbameina í lifur dýra sem fengu 200 eða 600 mg/kg/dag í 78 vikur, en ekki í lifur þeirra sem fengu 60 mg/kg/dag. Þar eð stiripentol reynist ekki búa yfir erfðaeiturhrifum og vegna þess að vel er þekkt að krabbamein myndast mjög auðveldlega í lifur músa við örvun lifrarensíma (hepatic enzyme induction) er ekki litið svo á að þessar niðurstöður bendi til hættu á æxlismyndun hjá sjúklingum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kjarni hylkis

Povidon
Natríumsterkjuglýkólat
Magnesíumsterat (E470b)

Hylkisskel

Gelatín
Títandíoxíð (E171)

Prentblek

Gljálakk (E904)
Svart járnóxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð fláts og innihald

Pólýprópýlen lyfjaglas með öruggu innsigli og pólýetýlen skrúfloki sem inniheldur 30 og 90 hylki. Ógegnsætt pólýetýlen lyfjaglas lokað með pólýprópýlen skrúftappa með barnalæsingum og öruggu innsigli sem inniheldur 60 hylki. Lyfjaglösum er pakkað í pappaöskjur. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.
Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Biocodex, 22 rue des Aqueducs 94250 Gentilly, Frakklandi.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/367/004-6

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. janúar 2007

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. september 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Diacomit 250 mg mixtúrúduft, dreifa í skammtapoka

2. INNIHALDSLÝSING

Hver skammtapoki inniheldur 250 mg af stiripentoli.

Hjálparefni með þekktra verkun:

Hver skammtapoki inniheldur 2,5 mg af aspartami, 500 mg af glúkósalausn og 2,4 mg af sorbitóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúrúduft, dreifa

Fölbleikt, kristallað duft

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Diacomit er ætlað til notkunar ásamt clobazami og valproati sem viðbótarmeðferð gegn erfiðum og víðtækum þankippaflogum (tonic-clonic seizures) hjá sjúklingum með alvarleg vöðvakippaflog í bernsku (SMEI, heilkenni Dravets) þegar meðferð með clobazami og valproati nægir ekki til að halda flogunum niðri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Diacomit skal eingöngu gefið undir eftirliti barnalæknis eða taugasérfræðings barna sem hefur reynslu af greiningu og meðferð flogaveiki hjá ungbörnum og börnum.

Skammtar

Börn

Skammtur af stiripentoli er reiknaður út frá mg/kg líkamsþyngdar.

Dagskammtinn má gefa í 2 eða 3 aðskildum skömmtum.

Hefja skal viðbótarmeðferð með stiripentóli með stighækkun skammts upp í ráðlagðan skammt 50 mg/kg/dag gefinn samhliða klóbazami og valpróati.

Stiripentól skammta skal stighækka og byrjað með 20 mg/kg/dag í 1 viku, síðan 30 mg/kg/dag í 1 viku. Frekari hækkun skammts er háð aldri:

- börn yngri en 6 ára ættu að fá 20 mg/kg/dag til viðbótar í þriðju viku og ná þannig ráðlögðum dagskammti með 50 mg/kg/dag á þremur vikum,
- börn á aldrinum 6 til 12 ára ættu að fá vikulega 10 mg/kg/dag til viðbótar og ná þannig ráðlögðum dagskammti með 50 mg/kg/dag á fjórum vikum,
- börn og unglingar 12 ára og eldri ættu að fá vikulega 5 mg/kg/dag til viðbótar þar til ákjósanlegum skammti er náð samkvæmt klínísku mati.

Ráðlagður skammtur 50 mg/kg/dag byggir á tiltækum niðurstöðum úr klínískum rannsóknum og er eina Diacomit skammtastærðin sem metin var í lykilrannsóknunum (sjá kafla 5.1).

Ávallt skal taka stiripentol með mat þar sem það brotnar hratt niður í súru umhverfi (t.d. við útsetningu fyrir magasýrum á fastandi maga).

Stiripentol skal ekki taka með mjólk eða mjólkurvörum (jógúrt, rjómaosti o.s.frv.), gosdrykkjum ávaxtasafa eða mat og drykk sem inniheldur koffín eða teófyllín.

Börn yngri en 3ja ára:

Klínískt lykilmat á áhrifum stiripentols var gert hjá börnum með SMEI sem voru 3ja ára eða eldri. Klínísk ákvörðun um notkun stiripentols hjá börnum með SMEI sem eru yngri en 3ja ára verður að taka fyrir hvern sjúkling fyrir sig og hafa til hliðsjónar hugsanlegan ávinning og áhættu. Í þessum yngri sjúklingahópi er aðeins unnt að hefja viðbótarmeðferð með stiripentoli þegar SMEI greining hefur verið klínískt staðfest (sjá kafla 5.1). Takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun stiripentols hjá börnum sem eru yngri en 12 mánaða. Hjá þessum sjúklingum er stiripentol notað undir nánu eftirliti læknis.

Sjúklingar á aldrinum ≥ 18 ára

Gögnum yfir lengri tíma hefur ekki verið safnað hjá nægilega mörgum fullorðnum til að staðfesta að verkun viðhaldist hjá þessum hópi. Halda skal meðferð áfram svo lengi sem verkun kemur fram.

Skömmtnun annarra flogaveikilyfja sem eru notuð ásamt stiripentoli

Þrátt fyrir að ekki liggi fyrir nein líflyfjafræðileg heildargögn um hugsanlegar milliverkanir lyfja byggjast eftirfarandi ráðleggingar um stillingu skammtastærðar og skömmtnunaráætlanir annarra flogaveikilyfja, sem eru gefin með stiripentoli, á klínískri reynslu.

- Clobazam

Í lykilrannsóknunum, þar sem stiripentol var fyrst notað, var dagskammtur clobazams 0,5 mg/kg/dag og gefinn í tveimur skömmtnum. Ef klínísk teikn komu fram um aukaverkanir eða ofskömmtnun clobazams (þ.e. syfja, slekja (hypotonia) og viðkvæmni hjá ungum börnum) var dagskammturinn minnkaður um 25% vikulega.

Greint hefur verið frá um það bil tvö- til þrefaldri aukningu á styrk clobazams og fimmfaldri aukningu á styrk norclobazams í blóðvökva barna með heilkenni Dravets þegar lyfið er gefið með stiripentoli.

- Valproat

Líkurnar á milliverkunum milli stiripentols og valproats eru taldar litlar og því ætti ekki að þurfa að breyta skömmtnun valproats þótt stiripentol sé gefið líka nema ástæður er varða klínískt öryggi kalli á breytingu. Ef fram komu í lykilrannsóknunum aukaverkanir, sem tengdust meltingarfærum, svo sem lystarleysi eða þyngdartap, var dagskammtur valproats minnkaður um u.þ.b. 30% vikulega.

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Ef niðurstöður úr blóðkornatalningu eða prófanir á lifrarstarfsemi eru óeðlilegar skal klínísk ákvörðun um áframhaldandi notkun eða breytingu á skömmtnun stiripentols tekin í tengslum við breytingu á skömmtnun clobazams og valproats og fyrir hvern sjúkling um sig þar sem tillit er tekið til hugsanlegs, klíníssks ávinnings og hugsanlegrar áhættu (sjá kafla 4.4).

Áhrif lyfjasamsetningar

Lyfjaformið í skammtapökunum leiðir til örlítið hærri hámarksstyrks (C_{max}) en hylkin og því eru lyfjaformin ekki jafngild. Ef þörf er á að skipta um lyfjaform er mælt með því að það sé gert undir klínísku eftirliti, ef upp kæmu vandamál varðandi þol (sjá kafla 5.2).

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

EKKI er mælt með notkun stiripentols fyrir sjúklinga með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4.).

Lyfjagjöf

Til inntöku

Duftið skal blanda í glas með vatni og skal tekið strax að lokinni blöndun. Sjá kafla 4.5 um milliverkanir milli stiripentols og matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi gegn virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Saga um geðrof sem lýsir sér með sturlun í köstum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Carbamazepin, fenytoin og fenobarbital

Þessi lyf má ekki nota með stiripentoli í meðferð gegn heilkenni Dravets. Dagskammt clobazams og/eða valproats ætti að minnka eftir því sem aukaverkanir koma fram í meðferð með stiripentoli (sjá kafla 4.2).

Vöxtur barna

Í ljósi þess hve tíðar aukaverkanir frá meltingarfærum eru í meðferð með stiripentoli og valproati (lystarleysi, skert matarlyst, ógleði, uppköst) skal fylgjast stöðugt og vandlega með vaxtarhraða barna sem eru í meðferð og fá þessa samsetningu lyfja.

Blóðkornatalning

Daufkyrningafæð getur tengst meðferð með stiripentoli, clobazami og valproati. Meta skal þörf á blóðkornatalningu áður en meðferð með stiripentoli hefst. Blóðkornatalning skal gerð á 6 mánaða fresti nema aðrar klínískar ástæður kalli á annað.

Lifrarstarfsemi

Hún skal metin áður en meðferð með stiripentoli hefst. Lifrarstarfsemi skal könnuð á 6 mánaða fresti nema aðrar klínískar ástæður kalli á annað.

Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi

Ef ekki liggja fyrir sértæk, klínísk gögn um sjúklinga með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi er ekki mælt með því að stiripentol sé notað fyrir sjúklinga með skerta líkamsstarfsemi af þessu tagi (sjá kafla 4.2).

Efni sem hafa áhrif á CYP ensím

Stiripentol er hemill ensímanna CYP2C19, CYP3A4 og CYP2D6 og getur leitt til verulegrar aukningar í sermisstyrk lyfja sem þessi ensím umbrjóta og aukið hættuna á aukaverkunum (sjá kafla 4.5). Rannsóknir *in vitro* hafa bent til þess að CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og hugsanlega önnur ensím hvati 1. fasa umbrot stiripentols. Mælt er með því að varúðar sé gætt þegar stiripentol er gefið samtímis öðrum lyfjum sem hamla eða örva eitt eða fleiri þessara ensíma.

Börn

Klínísku lykilrannsóknirnar tóku ekki til barna sem voru yngri en 3ja ára. Af því leiðir að mælt er með því að fylgst sé stöðugt með börnum sem eru á aldrinum frá 6 mánaða og til 3ja ára meðan þau eru á stiripentol-meðferð.

Stiripentol mixtúruðuft inniheldur aspartam, sem er uppspretta fenýlalaníns í líkamanum. Engin gögn eru fyrirbyggjandi til að meta notkun aspartams handa ungabörnum yngri en 12 vikna, hvorki klínísk né önnur. Það getur því verið skaðlegt þeim sem eru með fenýlketónmigu (PKU). Sjúklingar með glúkósa-galaktósa vanfrásog skulu ekki að taka lyfið þar eð það inniheldur glúkósa. Þar eð bragðefnið inniheldur lítið magn af sorbitóli skulu sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol ekki taka lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammtapoka, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Hugsanlegar milliverkanir sem hafa áhrif á stiripentol

Áhrif annarra flogaveikilyfja á lyfjahvarfafræði stiripentols eru ekki vel þekkt.

Áhrif makróliða og azól-sveppalyfja, sem vitað er að eru hemlar CYP3A4 og hvarfefna sama ensíms, á efnaskipti stiripentols eru ekki þekkt. Áhrif stiripentols á efnaskipti þeirra eru heldur ekki þekkt.

Rannsóknir *in vitro* hafa bent til þess að CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og hugsanlega önnur ensím hvati 1. fasa umbrot stiripentols. Mælt er með því að varúðar sé gætt þegar stiripentol er gefið samtímis öðrum lyfjum sem hamla eða örva eitt eða fleiri þessara ensíma.

Áhrif stiripentols á cytókróm P450-ensím

Margar þessara milliverkana hafa að hluta verið staðfestar með rannsóknum, *in vitro* og í klínískum rannsóknum. Aukning á blóðþéttni við jafnvægi þegar stiripentol, valproat og clobazam eru notuð samhliða er áþekkt bæði hjá fullorðnum og börnum, en verulegur breytileiki er eftir einstaklingum.

Við lækningalega blóðþéttni hamlar stiripentol að verulegu leyti verkun nokkurra CYP450 samsætuensíma: t.d. CYP2C19 og CYP3A4. Af þeim sökum má búast við lyfjahvarfafræðilegum milliverkunum sem tengjast umbrotum annarra lyfja. Þessar milliverkanir geta leitt til aukins styrks þessara virku efna um allan líkamann sem geta valdið auknum líflyfjafræðilegum áhrifum og auknum aukaverkunum.

Varúðar skal gætt ef klínískar aðstæður krefjast þess að stiripentol sé gefið með lyfjum sem umbrotna með CYP2C19 (t.d. citalopram, omeprazol) eða CYP3A4 (t.d. nokkrum HIV-próteasahömlum, andhistamínum, s.s. astemizoli og chlorpheniramin, kalsíumgangalokum, statínum, getnaðarvarnatöflum, kodeini) vegna aukinnar hættu á aukaverkunum (sjá enn fremur í þessum kafla um flogaveikilyf). Mælt er með því að fylgst sé með plasmáþéttni og aukaverkunum. Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtun.

Forðast skal samhliða lyfjameðferð með hvarfefnum CYP3A4 sem hafa þröngan lækningalegan stuðul sökum verulegrar aukinnar hættu á alvarlegum aukaverkunum.

Gögn um hugsanlega hömlun CYP1A2 eru takmarkaðar og því er ekki unnt að útiloka milliverkanir við teófyllín og koffín vegna aukins styrks teófyllíns og koffíns í blóði sem getur komið fram við hemlun umbrots þeirra í lifur, sem getur hugsanlega leitt til eitúráhrifa. Notkun samhliða stiripentoli er ekki talin ráðleg. Þessi viðvörun takmarkast ekki við lyf heldur tengist hún líka allmiklum fjölda matvæla (til dæmis: kóki, súkkulaði, kaffi, te og orkudrykkjum) og næringarríkra vara, sem ætluð eru börnum: sjúklingar ættu ekki að drekka kóladyrki, sem innihalda umtalsvert magn koffíns og súkkulaði sem inniheldur örlítið magn af teófyllíni (sjá kafla 4.2).

Þar eð stiripentol reyndist hamla virkni CYP2D6 við rannsóknir *in vitro* í styrk sem næst klínískt í blóðvökva er hugsanlegt að lyf, sem þetta samsætuensím brýtur niður, t.d. beta-blokkar (propranolol, carvedilol, timolol), geðdeyfðarlyf (fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, clomipramin), geðrofslyf (haloperidol), verkjastillandi lyf (kodein, dextromethorphan, tramadol), verði fyrir milliverkunum í efnaskiptum sem tengjast stiripentoli. Nauðsynlegt getur reynst að breyta skömmtun lyfja sem CYP2D6 umbrýtur og sem eru skammtatítruð hvert fyrir sig.

Hugsanlegar milliverkanir stiripentols við önnur lyf

Þar eð klínísk gögn liggja ekki fyrir skal varúðar gætt að því er varðar eftirfarandi milliverkanir við stiripentol sem hafa klíníska þýðingu:

Óæskilegar samsetningar (sem skal forðast nema þær séu algerlega nauðsynlegar)

Korndrjónaalkalóíðar (ergotamin, dihydroergotamin)

Korndrjónaaitrun sem getur leitt til dregs í útlimum (hömlun á eyðingu korndrjónaaiturs (rye ergot) í lifur.

- Cisaprið, halofantrín, pimozið, quinidín, bepridil

Aukin hætt á hjartsláttartruflunum og einkum af þeirri gerð sem kallast „torsades de pointes“.

- Ónæmisbælandi efni (tacrolimus, ciclosporín, sirolimus)

Aukinn styrkur ónæmisbælandi efna í blóði (skert efnaskipti lifrar).

- Statín (atorvastatín, simvastatín o.fl.)

Aukin hætt á skammtaháðum aukaverkunum, s.s. rákvöðvalýsa (skert efnaskipti í lifur í tengslum við lyf sem lækka kólesteról)

Samsetningar sem krefjast varúðar

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Aukinn styrkur benzodíazepína í blóðvökva getur hlotist af skertum efnaskiptum lifrar sem leiðir til aukinna róandi áhrifa.

- *Chlorpromazin*

Stiripentol eykur virknibælandi áhrif chlorpromazíns.

- *Áhrif á önnur flogaveikilyf*

Hömlun samsætuensíma CYP450, CYP2C19 og CYP3A4, getur vakið lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir (hömlun á efnaskiptum þeirra í lifur) við fenobarbítal, primidón, fenytoín, carbamazepín, clobazam (sjá kafla 4.2), valproat (sjá kafla 4.2), diazepam (aukinn vöðvaslökun), ethosuxímíð og tiagabín. Afleiðingarnar eru aukinn styrkur þessara flogaveikilyfja í blóðvökva með hugsanlegri hættu á ofskömmtun. Mælt er með klínískri vöktun á styrk annarra flogaveikilyfja sem eru notuð ásamt stiripentoli og ef til vill breytingu á skömmtun.

- *Topiramat*

Í franskri rannsókn þar sem sjúklingar fengu aðgang að stiripentol meðferð (compassionate use program) var topiramati bætt við stiripentol, clobazam og valproat í 41 % af 230 tilvikum. Klínískar athuganir á þessum hópi sjúklinga leiddu ekki í ljós neinar vísbendingar þess eðlis að þörf væri á að breyta skömmtun topiramats eða skömmtunaráætlun þegar það er gefið með stiripentoli.

Að því er varðar topiramat er talið að hugsanleg samkeppnishömlun á CYP2C19 ætti ekki að koma fram þar eð hún krefst að líkindum 5–15-faldrar aukningar sermispéttni umfram þann styrk sem stöðluð, ráðlögð skömmtun og skömmtunaráætlun fyrir topiramat kallar fram.

- *Levetiracetam*

Levetiracetam gengur aðeins að litlu leyti inn í efnaskipti lifrar. Af þeim sökum er þess ekki að vænta að lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir komi fram milli stiripentols og levetiracetams.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Hætta sem tengist flogaveiki og flogaveikilyfjum almennt

Sýnt hefur verið fram á að algengi vanskapana er tvisvar til þrisvar sinnum meira hjá konum með flogaveiki en konum almennt þar sem algengið er um 3%. Þótt aðrir þættir, t.d. flogaveiki, geti átt hlut

að máli, benda fyrirbyggjandi vísbendingar til þess að þessi aukning stafi að miklu leyti af meðferðinni. Í hópnum, sem fær meðferð, hefur aukin tíðni vanskapana verið tengd fjöllyfjameðferð. Ekki skal þó gera hlé á árangursríkri flogaveikimeðferð á meðgöngu þar eð íþynging sjúkdómsins getur orðið til skaða bæði fyrir móður og fóstur.

Áhætta sem tengist stiripentoli

Ekki liggja fyrir nein gögn um áhrif á meðgöngu. Tilraunir á dýrum benda hvorki til beinna né óbeinna, skaðlegra áhrifa að því er varðar meðgöngu, fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu við þéttni sem veldur ekki eiturrhifum hjá móður (sjá kafla 5.3). Með hliðsjón af ábendingunni er þess ekki að vænta að stiripentol sé gefið á meðgöngu eða konum á barneignaraldri. Ákvörðun um klíniska notkun stiripentols hjá konum á meðgöngu verður að taka fyrir hvern sjúkling um sig og hafa hliðsjón af hugsanlegum, klínískum ávinningi og áhættu. Varúð skal viðhöfð þegar ávísað er á þungaðar konur og mælt er með notkun örugggra getnaðarvarna.

Brjóstagjöf

Ekki liggja fyrir rannsóknir á mönnum um útskilnað í brjóstamjólki og í ljósi þess að stiripentol berst auðveldlega úr blóðvökva í mjólk hjá geitum er ráðið frá brjóstagjöf meðan á meðferð stendur. Í tilvikum, þar sem meðferð með stiripentoli er haldið áfram meðan barn er á brjósti, skal fylgjast gaumgæfilega með því með tilliti til hugsanlegra aukaverkana.

Frjósemi

Engin áhrif á frjósemi komu fram í dýrarannsóknum (sjá kafla 5.3). Ekki liggja fyrir neinar klínískar upplýsingar um áhættu fyrir menn.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Stiripentol hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla vegna þess að það getur valdið sundli og hreyfiglöpum. Ráðleggja skal sjúklingum að aka hvorki né nota vélar fyrr en þeir hafa öðlast næga reynslu til að meta hvort það hafi neikvæð áhrif á getu þeirra (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Algengustu aukaverkanir með stiripentoli eru lystarstol, þyngdartap, svefnleysi, svefnhöfði, hreyfiglöp, slekja og vöðvaspennutrufun.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir eru oftast tilgreindar: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), örsjaldan koma fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki unnt að meta út frá fyrirbyggjandi gögnum). Í hverjum tíðniflokki eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkur líffæra eða líffærakerfa (flokkun MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar		Daufkyrningafæð		Blóðflagnafæð*	

Flokkur líffæra eða líffærakerfa (flokkun MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Efnaskipti og næring	Lystarleysi, skert matarlyst, þyngdartap				
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Árásargirni, pirringur, hegðunartruflanir, ögrandi hegðun, æsingur, svefntruflanir			
Taugakerfi	Syfja, hreyfiglöp, slekja, trufluð vöðvaspenna	Ofhreyfni (Hyperkinesias)			
Augu			Tvísýni		
Meltingarfæri		Ógleði, uppköst			
Húð og undirhúð			Ljósnaemi, útbrot, ofnaemi í húð, ofsakláði		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			Þreyta		
Rannsóknaniðurstöður		Aukinn styrkur γ -GT		Óeðlileg lifrarstarfsemi	
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra					Lungnabólga, ásvelgingarlungnabólga

* Upplýsingar um blóðflagnafæð eru fengnar bæði úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu.

Lýsing á tilteknum aukaverkunum

Margar ofangreindra aukaverkana stafa oft af auknum styrk annarra flogaveikilyfja í sermi (sjá kafla 4.4 og 4.5) og þær geta horfið þegar skammtur þessara lyfja er minnkaður.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun. Meðferðin er stuðningsmeðferð (ráðstafanir á gjörgæsludeild sem ráðast af einkennum).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, önnur flogaveikilyf, ATC flokkur: N03AX17

Verkunarháttur

Í dýratilraunum verkar stiripentol gegn flogum sem vakin eru með raflosti, pentetrazoli og bicucullini. Í tilraunum á nagdýrum virðist stiripentol auka styrk í heila á gamma-aminósýru (GABA) – helsta hamlandi taugaboðefninu í heila spendýra. Þetta gæti stafað af hömlun á upptöku GABA í tilteknum taugamótum (synaptosomal) í heila og/eða hömlun á GABA-transamínasa. Sýnt hefur verið fram á að stiripentol eykur enn fremur viðtakatengdan (receptor-mediated) flutning á drekasvæði í ófullþroska rottum og lengir meðaltímann (en ekki tíðnina) sem klórrásir GABA-viðtakanna eru opnir á svipaðan hátt og á sér stað í barbiturat-gangvirki. Stiripentol eykur virkni annarra krampaleysandi lyfja, s.s. carbamazepins, natrium-valproats, fenytoins, fenobarbitals og margra benzodiazepína, vegna lyfjahvarfafræðilegra milliverkana. Þessi síðarnefndu áhrif stiripentol byggjast einkum á efnaskiptahömlun nokkurra samsætuensíma, fyrst og fremst CYP450 3A4 og 2C19 sem eiga þátt í umbrotum annarra flogaveikilyfja í lifur.

Verkun og öryggi

Klínískt grundvallarmat á áhrifum stiripentols var gert hjá börnum með SMEI sem voru 3ja ára eða eldri.

Frönsk rannsókn þar sem börnum frá 6 mánaða aldri var veittur aðgangur að lyfjum (compassionate use program) þar eð greining á heilkenni Dravets getur farið fram með öryggi á þessum aldri hjá sumum sjúklingum. Ákvörðun um notkun Diacomit hjá börnum með SMEI sem eru yngri en 3ja ára verður að taka fyrir hvert barn um sig og hafa hliðsjón af hugsanlegum, klínískum ávinningi og áhættu. Í þessum yngri sjúklingahópi er aðeins unnt að hefja viðbótarmeðferð með Diacomit þegar SMEI hefur verið staðfest á klínískan hátt.

41 barn með SMEI tóku þátt í lyfleysustýrðri, viðbótartengdri (add-on) slembirannsókn. Eftir eins mánaðar viðmiðunartímabil var lyfleysu (n=20) eða stiripentoli (n=21) bætt við valproat og clobazam í 2ja mánaða tvíblindri tilraun. Sjúklingar fengu síðan stiripentol í opinni rannsókn. Þeir sem sýndu svörun voru skilgreindir þannig að þeir sýndu meira en 50% skerðingu á tíðni vöðvakippafloga (eða þankippafloga) á öðrum mánuði tvíblinda tímabilsins miðað við viðmiðunargildin. Á stiripentoli sýndu 15 sjúklingar (71%) svörun (þ.m.t. níu sem voru lausir við þankippaflog) en aðeins einn (5%) sem var á lyfleysu (enginn var laus við flog; stiripentol 95% vikmörk 52,1–90,7 á móti lyfleysu 0–14,6). 95% vikmörkin fyrir mismuninn voru 42,2–85,7. Hundradshluti breytingar frá viðmiðunargildi var stærri fyrir stiripentol (+69%) en fyrir lyfleysu (+7%), $p < 0,0001$. Alls reyndist 21 sjúklingur hafa fengið vægar aukaverkanir (syfja, missir matarlystar) miðað við átta af þeim sem fengu lyfleysu, en aukaverkanir hurfu þegar skammtur meðlyfjanna (comedication) var minnkaður í 12 af 21 tilvikum (Chiron et al, Lancet, 2000).

Ekki liggja fyrir upplýsingar úr klínískum rannsóknum sem styðja við klínískt öryggi stiripentols sem gefið er í daglegum skömmtum sem eru stærri en 50 mg/kg/dag.

Ekki liggja fyrir upplýsingar úr klínískum rannsóknum sem styðja við notkun stiripentols í einlyfjameðferð við heilkenni Dravets.

5.2 Lyfjahvörf

Upplýsingar um eftirfarandi, lyfjahvarfafræðilega eiginleika stiripentols hafa komið fram í rannsóknum á heilbrigðum, fullorðnum sjálfboðaliðum og fullorðnum sjúklingum.

Frásog

Stiripentol frásogast hratt og hámarksþéttni í sermi kemur fram eftir u.þ.b. 1,5 klst. Raunaðgengi stiripentols er ekki þekkt þar eð samsetning til inngjafar í bláæð er ekki fáanleg til prófunar. Það frásogast vel við inntöku þar eð meginhluti inntekins skammts skilst út með þvagi.

Hlutfallslegt aðgengi lyfsins í hylkjum og stofni fyrir mixtúru, dreifu, í skammtapokum hefur verið rannsakað hjá heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum eftir staka 1.000 mg lyfjagjöf til inntöku. Þessi tvö lyfjaform eru jafngild með tilliti til flatarmáls undir ferli (AUC) en ekki með tilliti til hámarksstyrks (C_{max}). Hámarksstyrkur skammtapokans var aðeins meiri (23%) en hylkisins og uppfyllti ekki kröfur um jafngildi. Hámarkstími (T_{max}) var svipaður hjá báðum lyfjaformunum. Mælt er með klínísku eftirliti ef skipt er á milli stiripentol hylkis og stofns fyrir mixtúru, dreifu, í skammtapokum.

Dreifing

Stiripentol binst í miklum mæli við prótein í sermi (um 99%).

Brotthvarf

Magn stiripentols í líkamanum eykst hlutfallslega meira en sem nemur skammtastærð. Úthreinsun úr sermi minnkar umtalsvert við stóra skammta; hún fellur úr u.þ.b. 40 l/kg/dag við skammtastærðina 600 mg/dag í u.þ.b. 8 l/kg/dag við skammtinn 2400 mg. Úthreinsun minnkar eftir endurtekna gjöf stiripentols, líklega vegna hömlunar á samsætuensímum cýtókróm P450 sem koma að umbrotum þess. Helmingunartími útskilnaðar var á bilinu 4,5 klst. og upp í 13 klst., og jókst með stærð skammta.

Umbrot

Stiripentol umbrotnar að miklu leyti og 13 mismunandi umbrotsefni hafa greinst í þvagi. Helstu umbrotsferlin eru afmetýlering og glúkúroníðun (glucuronidation), þótt nákvæm greining þeirra ensíma sem koma að ferlinu hafi ekki farið fram. Samkvæmt niðurstöðum rannsókna *in vitro* eru CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 talin vera helstu cýtókróm P450 ísóensímín í lifur sem hvata 1. fasa umbrot.

Útskilnaður

Meginhluti stiripentols skilst út í nýrum.

Umbrotsefni stiripentols í þvagi svöruðu til meginhluta (73%) inntekins skammts en til viðbótar endurheimtust 13–24% sem óbreytt lyf í saur.

Lyfjahvarfarannsókn hjá börnum

Gerð var rannsókn á lyfjahvörfum hjá 35 börnum með Dravet heilkenni sem fengu meðferð með stiripentóli og tveimur lyfjum sem ekki er vitað að hafi áhrif á lyfjahvörf stiripentóls, valproats og clobazams. Miðgildi aldurs var 7,3 ára (aldursbil: 1 til 17,6 ára) og miðgildi dagskammts af stiripentóli var 45,4 mg/kg/dag (á bilinu 27,1 til 89,3 mg/kg/dag) gefinn í tveimur eða þremur skömmtum.

Gögnunum var best lýst með einshólfslíkani og veldisfalli fyrir frásog og brotthvarf. Áætlaður hraðastuðull frásogs, K_a fyrir þetta þýði var 2,08 klst.⁻¹. (staðalfrávik slembilíkans = 122%). Úthreinsun og dreifingarrúmmál tengdust líkamsþyngd með vaxtarlíkani (allometric model) með veldisvísunum 0,433 og 1, hvort um sig: þegar líkamsþyngd jókst úr 10 í 60 kg, jókst úthreinsun eftir inntöku úr 2,60 í 5,65 l/klst. og dreifingarrúmmál stækkaði úr 32,0 í 191,8 l. Þar af leiðandi lengdist helmingunartími brotthvarfs úr 8,5 klst. (fyrir 10 kg) í 23,5 klst. (fyrir 60 kg).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á eiturrhrifum í dýrum (rottum, öpum eða músum) hafa ekki leitt í ljós neitt einkennandi eiturrhrifamynstur ef frá er skilin lifrarstækkun sem tengist stækkun lifrarfrumna og kom fram þegar stórir skammtar stiripentols voru gefnir í tilraunum bæði með nagdýrum og öðrum dýrum. Þessar niðurstöður benda til aðlögunarsvörunar við miklu efnaskiptaálagi á lifrina.

Stiripentol reyndist ekki kalla fram vansköpun þegar það var prófað á músum og kanínum. Í einni rannsókn, en ekki í nokkrum öðrum áþekktum rannsóknum, á músum kom fram lítil tíðni tilvika með klofnum góm við skammt sem kallaði fram eiturrhrif hjá mæðrum (800 mg/kg/dag). Þessar rannsóknir á músum og kanínum voru gerðar áður en kröfur um góða starfshætti á rannsóknarstofum voru innleiddar. Rannsóknir á rottum að því er varðar frjósemi og almenna hæfni til tímgunar og á þroskun fyrir og eftir fæðingu voru eins og við mátti búast ef undan er skilin örlítið minni lifun unga á spena sem sýndu eitursvörun við stiripentol við skammtastærðina 800 mg/kg/dag (sjá kafla 4.6).

Rannsóknir á erfðaeiturrhrifum hafa ekki leitt í ljós neina verkun sem veldur stökkbreytingum eða litningabrenglun.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum á rottur leiddu ekki í ljós nein slík áhrif. Í músum kom fram aðeins örlítill aukning á tíðni kirtilæxla og þekjuvefskrabbameina í lifur dýra sem fengu 200 eða 600 mg/kg/dag í 78 vikur, en ekki í lifur þeirra sem fengu 60 mg/kg/dag. Þar eð stiripentol reynist ekki búa yfir erfðaeiturrhrifum og vegna þess að vel er þekkt að krabbamein myndast mjög auðveldlega í lifur músa við örvun lifrarensíma (hepatic enzyme induction) er ekki lítið svo á að þessar niðurstöður bendi til hættu á æxlismyndun hjá sjúklingum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Povidon
Natríumsterkjuglýkólat
Glúkósalausn, úðapurrkuð
Erythrosin (E127)
Títantvíoxíð (E171)
Aspartam (E951)
Tutti frutti bragðefni (inniheldur sorbitól)
Carmellosi-natríum
Hýdroxýetýlsellulósi

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Skammtapokar eru úr samsettri filmu úr pappír/áli/pólýetýleni.

Öskjur með 30, 60 eða 90 skammtapokum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Biocodex, 22 rue des Aqueducs 94250 Gentilly, Frakklandi.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/367/007-9

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. janúar 2007

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. september 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Diacomit 500 mg mixtúrúduft, dreifa í skammtapoka

2. INNIHALDSLÝSING

Hver skammtapoki inniheldur 500 mg af stiripentoli.

Hjálparefni með þekktra verkun:

Hver skammtapoki inniheldur 5 mg af aspartami, 1000 mg af glúkósalausn og 4,8 mg af sorbitóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúrúduft, dreifa

Fölbleikt, kristallað duft

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Diacomit er ætlað til notkunar ásamt clobazami og valproati sem viðbótarmeðferð gegn erfiðum og víðtækum þankippaflogum (tonic-clonic seizures) hjá sjúklingum með alvarleg vöðvakippaflog í bernsku (SMEI, heilkenni Dravets) þegar meðferð með clobazami og valproati nægir ekki til að halda flogunum niðri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Diacomit skal eingöngu gefið undir eftirliti barnalæknis eða taugasérfræðings barna sem hefur reynslu af greiningu og meðferð flogaveiki hjá ungbörnum og börnum.

Skammtar

Börn

Skammtur af stiripentoli er reiknaður út frá mg/kg líkamsþyngdar.

Dagskammtinn má gefa í 2 eða 3 aðskildum skömmtum.

Hefja skal viðbótarmeðferð með stiripentóli með stighækkun skammts upp í ráðlagðan skammt 50 mg/kg/dag gefinn samhliða klóbazami og valpróati.

Stiripentól skammta skal stighækka og byrjað með 20 mg/kg/dag í 1 viku, síðan 30 mg/kg/dag í 1 viku. Frekari hækkun skammts er háð aldri:

- börn yngri en 6 ára ættu að fá 20 mg/kg/dag til viðbótar í þriðju viku og ná þannig ráðlögðum dagskammti með 50 mg/kg/dag á þremur vikum,
- börn á aldrinum 6 til 12 ára ættu að fá vikulega 10 mg/kg/dag til viðbótar og ná þannig ráðlögðum dagskammti með 50 mg/kg/dag á fjórum vikum,
- börn og unglingar 12 ára og eldri ættu að fá vikulega 5 mg/kg/dag til viðbótar þar til ákjósanlegum skammti er náð samkvæmt klínísku mati.

Ráðlagður skammtur 50 mg/kg/dag byggir á tiltækum niðurstöðum úr klínískum rannsóknum og er eina Diacomit skammtastærðin sem metin var í lykilrannsóknunum (sjá kafla 5.1).

Ávallt skal taka stiripentol með mat þar sem það brotnar hratt niður í súru umhverfi (t.d. við útsetningu fyrir magasýrum á fastandi maga).

Stiripentol skal ekki taka með mjólk eða mjólkurvörum (jógúrt, rjómaosti o.s.frv.), gosdrykkjum ávaxtasafa eða mat og drykk sem inniheldur koffín eða teófillín.

Börn yngri en 3ja ára:

Klínískt lykilmat á áhrifum stiripentols var gert hjá börnum með SMEI sem voru 3ja ára eða eldri. Klínísk ákvörðun um notkun stiripentols hjá börnum með SMEI sem eru yngri en 3ja ára verður að taka fyrir hvern sjúkling fyrir sig og hafa til hliðsjónar hugsanlegan ávinning og áhættu. Í þessum yngri sjúklingahópi er aðeins unnt að hefja viðbótar meðferð með stiripentoli þegar SMEI greining hefur verið klínískt staðfest (sjá kafla 5.1). Takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun stiripentols hjá börnum sem eru yngri en 12 mánaða. Hjá þessum sjúklingum er stiripentol notað undir nánu eftirliti læknis.

Sjúklingar á aldrinum ≥ 18 ára

Gögnum yfir lengri tíma hefur ekki verið safnað hjá nægilega mörgum fullorðnum til að staðfesta að verkun viðhaldist hjá þessum hópi. Halda skal meðferð áfram svo lengi sem verkun kemur fram.

Skömmtnun annarra flogaveikilyfja sem eru notuð ásamt stiripentoli

Þrátt fyrir að ekki liggi fyrir nein líflyfjafræðileg heildargögn um hugsanlegar milliverkanir lyfja byggjast eftirfarandi ráðleggingar um stillingu skammtastærðar og skömmtnunaráætlanir annarra flogaveikilyfja, sem eru gefin með stiripentoli, á klínískri reynslu.

- Clobazam

Í lykilrannsóknunum, þar sem stiripentol var fyrst notað, var dagskammtur clobazams 0,5 mg/kg/dag og gefinn í tveimur skömmtnum. Ef klínísk teikn komu fram um aukaverkanir eða ofskömmtnun clobazams (þ.e. syfja, slekja (hypotonia) og viðkvæmni hjá ungum börnum) var dagskammturinn minnkaður um 25% vikulega.

Greint hefur verið frá um það bil tvö- til þrefaldri aukningu á styrk clobazams og fimmfaldri aukningu á styrk norclobazams í blóðvökva barna með heilkenni Dravets þegar lyfið er gefið með stiripentoli.

- Valproat

Líkurnar á milliverkunum milli stiripentols og valproats eru taldar litlar og því ætti ekki að þurfa að breyta skömmtnun valproats þótt stiripentol sé gefið líka nema ástæður er varða klínískt öryggi kalli á breytingu. Ef fram komu í lykilrannsóknunum aukaverkanir, sem tengdust meltingarfærum, svo sem lystarleysi eða þyngdartap, var dagskammtur valproats minnkaður um u.þ.b. 30% vikulega.

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Ef niðurstöður úr blóðkornatalningu eða prófanir á lifrarstarfsemi eru óeðlilegar skal klínísk ákvörðun um áframhaldandi notkun eða breytingu á skömmtnun stiripentols tekin í tengslum við breytingu á skömmtnun clobazams og valproats og fyrir hvern sjúkling um sig þar sem tillit er tekið til hugsanlegs, klíníssks ávinnings og hugsanlegrar áhættu (sjá kafla 4.4).

Áhrif lyfjasamsetningar

Lyfjaformið í skammtapökunum leiðir til örlítið hærri hámarksstyrks (C_{max}) en hylkin og því eru lyfjaformin ekki jafngild. Ef þörf er á að skipta um lyfjaform er mælt með því að það sé gert undir klínísku eftirliti, ef upp kæmu vandamál varðandi þol (sjá kafla 5.2).

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

EKKI er mælt með notkun stiripentols fyrir sjúklinga með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4.).

Lyfjagjöf

Til inntöku

Duftið skal blanda í glas með vatni og skal tekið strax að lokinni blöndun. Sjá kafla 4.5 um milliverkanir milli stiripentols og matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi gegn virka efni eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1. Saga um geðrof sem lýsir sér með sturlun í köstum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Carbamazepin, fenytoin og fenobarbital

Þessi lyf má ekki nota með stiripentoli í meðferð gegn heilkenni Dravets. Dagskammt clobazams og/eða valproats ætti að minnka eftir því sem aukaverkanir koma fram í meðferð með stiripentol (sjá kafla 4.2).

Vöxtur barna

Í ljósi þess hve tíðar aukaverkanir frá meltingarfærum eru í meðferð með stiripentoli og valproati (lystarleysi, skert matarlyst, ógleði, uppköst) skal fylgjast stöðugt og vandlega með vaxtarhraða barna sem eru í meðferð og fá þessa samsetningu lyfja.

Blóðkornatalning

Daufkyrningafæð getur tengst meðferð með stiripentoli, clobazami og valproati. Meta skal þörf á blóðkornatalningu áður en meðferð með stiripentoli hefst. Blóðkornatalning skal gerð á 6 mánaða fresti nema aðrar klínískar ástæður kalli á annað.

Lifrarstarfsemi

Hún skal metin áður en meðferð með stiripentol hefst. Lifrarstarfsemi skal könnuð á 6 mánaða fresti nema aðrar klínískar ástæður kalli á annað.

Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi

Ef ekki liggja fyrir sértæk, klínísk gögn um sjúklinga með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi er ekki mælt með því að stiripentol sé notað fyrir sjúklinga með skerta líkamsstarfsemi af þessu tagi (sjá kafla 4.2).

Efni sem hafa áhrif á CYP ensím

Stiripentol er hemill ensímanna CYP2C19, CYP3A4 og CYP2D6 og getur leitt til verulegrar aukningar í sermisstyrk lyfja sem þessi ensím umbrjóta og aukið hættuna á aukaverkunum (sjá kafla 4.5). Rannsóknir *in vitro* hafa bent til þess að CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og hugsanlega önnur ensím hvati 1. fasa umbrot stiripentols. Mælt er með því að varúðar sé gætt þegar stiripentol er gefið samtímis öðrum lyfjum sem hamla eða örva eitt eða fleiri þessara ensíma.

Börn

Klínísku lykilrannsóknirnar tóku ekki til barna sem voru yngri en 3ja ára. Af því leiðir að mælt er með því að fylgst sé stöðugt með börnum sem eru á aldrinum frá 6 mánaða og til 3ja ára meðan þau eru á stiripentol-meðferð.

Stiripentol mixtúrduft inniheldur aspartam, sem er uppspretta fenýlalaníns í líkamanum. Engin gögn eru fyrirbyggjandi til að meta notkun aspartams handa ungabörnum yngri en 12 vikna, hvorki klínísk né önnur. Það getur því verið skaðlegt þeim sem eru með fenýlketónmigu (PKU).

Sjúklingar með glúkósa-galaktósa vanfrásog skulu ekki að taka lyfið þar eð það inniheldur glúkósa. Þar eð bragðefnið inniheldur lítið magn af sorbitóli skulu sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol ekki taka lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammtapoka, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Hugsanlegar milliverkanir sem hafa áhrif á stiripentol

Áhrif annarra flogaveikilyfja á lyfjahvarfafraði stiripentols eru ekki vel þekkt.

Áhrif makrólíða og azól-sveppalyfja, sem vitað er að eru hemlar CYP3A4 og hvarfefna sama ensíms, á efnaskipti stiripentols eru ekki þekkt. Áhrif stiripentols á efnaskipti þeirra eru heldur ekki þekkt.

Rannsóknir *in vitro* hafa bent til þess að CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og hugsanlega önnur ensím hvati 1. fasa umbrot stiripentols. Mælt er með því að varúðar sé gætt þegar stiripentol er gefið samtímis öðrum lyfjum sem hamla eða örva eitt eða fleiri þessara ensíma.

Áhrif stiripentols á cýtókróm P450-ensím

Margar þessara milliverkana hafa að hluta verið staðfestar með rannsóknum, *in vitro* og í klínískum rannsóknum. Aukning á blóðþéttni við jafnvægi þegar stiripentol, valproat og clobazam eru notuð samhliða er áþekkt bæði hjá fullorðnum og börnum, en verulegur breytileiki er eftir einstaklingum.

Við lækningalega blóðþéttni hamlar stiripentol að verulegu leyti verkun nokkurra CYP450 samsætuensíma: t.d. CYP2C19 og CYP3A4. Af þeim sökum má búast við lyfjahvarfafraðilegum milliverkunum sem tengjast umbrotum annarra lyfja. Þessar milliverkanir geta leitt til aukins styrks þessara virku efna um allan líkamann sem geta valdið auknum líflyfjafræðilegum áhrifum og auknum aukaverkunum.

Varúðar skal gætt ef klínískar aðstæður krefjast þess að stiripentol sé gefið með lyfjum sem umbrotna með CYP2C19 (t.d. citalopram, omeprazol) eða CYP3A4 (t.d. nokkrum HIV-próteasahömlum, andhistamínum, s.s. astemizoli og chlorpheniramin, kalsíumgangalokum, statínum, getnaðarvarnatöflum, kodeini) vegna aukinnar hættu á aukaverkunum (sjá enn fremur í þessum kafla um flogaveikilyf). Mælt er með því að fylgst sé með plasmáþéttni og aukaverkunum. Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtun.

Forðast skal samhliða lyfjameðferð með hvarfefnum CYP3A4 sem hafa þröngan lækningalegan stuðul sökum verulegrar aukinnar hættu á alvarlegum aukaverkunum.

Gögn um hugsanlega hömlun CYP1A2 eru takmarkaðar og því er ekki unnt að útiloka milliverkanir við teófyllín og koffín vegna aukins styrks teófyllíns og koffíns í blóði sem getur komið fram við hemlun umbrots þeirra í lifur, sem getur hugsanlega leitt til eituráhrifa. Notkun samhliða stiripentoli er ekki talin ráðleg. Þessi viðvörun takmarkast ekki við lyf heldur tengist hún líka allmiklum fjölda matvæla (til dæmis: kóki, súkkulaði, kaffi, te og orkudrykkjum) og næringarríkra vara, sem ætluð eru börnum: sjúklingar ættu ekki að drekka kóladyrki, sem innihalda umtalsvert magn koffíns og súkkulaði sem inniheldur örlítið magn af teófyllíni (sjá kafla 4.2).

Þar eð stiripentol reyndist hamla virkni CYP2D6 við rannsóknir *in vitro* í styrk sem næst klínískt í blóðvökva er hugsanlegt að lyf, sem þetta samsætuensím brýtur niður, t.d. beta-blokkar (propranolol, carvedilol, timolol), geðdeyfðarlyf (fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, clomipramin), geðrofslyf (haloperidol), verkjastillandi lyf (kodein, dextromethorphan, tramadol), verði fyrir milliverkunum í efnaskiptum sem tengjast stiripentoli. Nauðsynlegt getur reynst að breyta skömmtun lyfja sem CYP2D6 umbrýtur og sem eru skammtatítruð hvert fyrir sig.

Hugsanlegar milliverkanir stiripentols við önnur lyf

Þar eð klínísk gögn liggja ekki fyrir skal varúðar gætt að því er varðar eftirfarandi milliverkanir við stiripentol sem hafa klíníska þýðingu:

Óæskilegar samsetningar (sem skal forðast nema þær séu algerlega nauðsynlegar)

Korndrjónaalkalóíðar (ergotamin, dihydroergotamin)

Korndrjónaaitrun sem getur leitt til drepis í útlimum (hömlun á eyðingu korndrjónaaiturs (rye ergot) í lifur.

- Cisaprið, halofantrín, pimozið, quinidín, bepridil

Aukin hætt á hjartsláttartruflunum og einkum af þeirri gerð sem kallast „torsades de pointes“.

- Ónæmisbælandi efni (tacrolimus, ciclosporín, sirolimus)

Aukinn styrkur ónæmisbælandi efna í blóði (skert efnaskipti lifrar).

- Statín (atorvastatín, simvastatín o.fl.)

Aukin hætt á skammtaháðum aukaverkunum, s.s. rákvöðvalýsa (skert efnaskipti í lifur í tengslum við lyf sem lækka kólesteról)

Samsetningar sem krefjast varúðar

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Aukinn styrkur benzodíazepína í blóðvökva getur hlotist af skertum efnaskiptum lifrar sem leiðir til aukinna róandi áhrifa.

- *Chlorpromazin*

Stiripentol eykur virknibælandi áhrif chlorpromazíns.

- *Áhrif á önnur flogaveikilyf*

Hömlun samsætuensíma CYP450, CYP2C19 og CYP3A4, getur vakið lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir (hömlun á efnaskiptum þeirra í lifur) við fenobarbítal, primidón, fenytoín, carbamazepín, clobazam (sjá kafla 4.2), valproat (sjá kafla 4.2), díazepam (aukinn vöðvaslökun), ethosuxímíð og tiagabín. Afleiðingarnar eru aukinn styrkur þessara flogaveikilyfja í blóðvökva með hugsanlegri hættu á ofskömmtnum. Mælt er með klínískri vöktun á styrk annarra flogaveikilyfja sem eru notuð ásamt stiripentoli og ef til vill breytingu á skömmtnum.

- *Topiramat*

Í franskri rannsókn þar sem sjúklingar fengu aðgang að stiripentol meðferð (compassionate use program) var topiramati bætt við stiripentol, clobazam og valproat í 41% af 230 tilvikum. Klínískar athuganir á þessum hópi sjúklinga leiddu ekki í ljós neinar vísbendingar þess eðlis að þörf væri á að breyta skömmtnum topiramats eða skömmtnaráætlun þegar það er gefið með stiripentoli.

Að því er varðar topiramat er talið að hugsanleg samkeppnishömlun á CYP2C19 ætti ekki að koma fram þar eð hún krefst að líkindum 5–15-faldrar aukningar sermispéttni umfram þann styrk sem stöðluð, ráðlögð skömmtnun og skömmtnaráætlun fyrir topiramat kallar fram.

- *Levetiracetam*

Levetiracetam gengur aðeins að litlu leyti inn í efnaskipti lifrar. Af þeim sökum er þess ekki að vænta að lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir komi fram milli stiripentols og levetiracetams.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Hætta sem tengist flogaveiki og flogaveikilyfjum almennt

Sýnt hefur verið fram á að algengi vanskapana er tvisvar til þrisvar sinnum meira hjá konum með flogaveiki en konum almennt þar sem algengið er um 3%. Þótt aðrir þættir, t.d. flogaveiki, geti átt hlut

að máli, benda fyrirbyggjandi vísbendingar til þess að þessi aukning stafi að miklu leyti af meðferðinni. Í hópnum, sem fær meðferð, hefur aukin tíðni vanskapana verið tengd fjöllyfjameðferð. Ekki skal þó gera hlé á árangursríkri flogaveikimeðferð á meðgöngu þar eð íþynging sjúkdómsins getur orðið til skaða bæði fyrir móður og fóstur.

Áhætta sem tengist stiripentoli

Ekki liggja fyrir nein gögn um áhrif á meðgöngu. Tilraunir á dýrum benda hvorki til beinna né óbeinna, skaðlegra áhrifa að því er varðar meðgöngu, fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu við þéttni sem veldur ekki eiturrhifum hjá móður (sjá kafla 5.3). Með hliðsjón af ábendingunni er þess ekki að vænta að stiripentol sé gefið á meðgöngu eða konum á barneignaraldri. Ákvörðun um klíniska notkun stiripentols hjá konum á meðgöngu verður að taka fyrir hvern sjúkling um sig og hafa hliðsjón af hugsanlegum, klínískum ávinningi og áhættu. Varúð skal viðhöfð þegar ávísað er á þungaðar konur og mælt er með notkun örugggra getnaðarvarna.

Brjóstagjöf

Ekki liggja fyrir rannsóknir á mönnum um útskilnað í brjóstamjólki og í ljósi þess að stiripentol berst auðveldlega úr blóðvökva í mjólk hjá geitum er ráðið frá brjóstagjöf meðan meðferð stendur. Í tilvikum, þar sem meðferð með stiripentoli er haldið áfram meðan barn er á brjósti, skal fylgjast gaumgæfilega með því með tilliti til hugsanlegra aukaverkana.

Frjósemi

Engin áhrif á frjósemi komu fram í dýraransóknnum (sjá kafla 5.3). Ekki liggja fyrir neinar klínískar upplýsingar um áhættu fyrir menn.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Stiripentol hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla vegna þess að það getur valdið sundli og hreyfiglöpum. Ráðleggja skal sjúklingum að aka hvorki né nota vélar fyrr en þeir hafa öðlast næga reynslu til að meta hvort það hafi neikvæð áhrif á getu þeirra (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Algengustu aukaverkanir með stiripentoli eru lystarstol, þyngdartap, svefnleysi, svefnhöfði, hreyfiglöp, slekja og vöðvaspennutrúflun.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir eru oftast tilgreindar: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), örsjaldan koma fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki unnt að meta út frá fyrirbyggjandi gögnum). Í hverjum tíðniflokki eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkur líffæra eða líffærakerfa (flokkun MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar		Daufkyrningafæð		Blóðflagnafæð*	

Flokkur líffæra eða líffærakerfa (flokkun MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Efnaskipti og næring	Lystarleysi, skert matarlyst, þyngdartap				
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Árásargirni, pirringur, hegðunartruflanir, ögrandi hegðun, æsingur, svefntruflanir			
Taugakerfi	Syfja, hreyfiglöp, slekja, trufluð vöðvaspenna	Ofhreyfni (Hyperkinesias)			
Augu			Tvísýni		
Meltingarfæri		Ógleði, uppköst			
Húð og undirhúð			Ljósnaemi, útbrot, ofnaemi í húð, ofsakláði		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			Þreyta		
Rannsóknaniðurstöður		Aukinn styrkur γ-GT		Óeðlileg lifrarstarfsemi	
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra					Lungnabólga, ásvelgingarlungnabólga

* Upplýsingar um blóðflagnafæð eru fengnar bæði úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu.

Lýsing á tilteknum aukaverkunum

Margar ofangreindra aukaverkana stafa oft af auknum styrk annarra flogaveikilyfja í sermi (sjá kafla 4.4 og 4.5) og þær geta horfið þegar skammtur þessara lyfja er minnkaður.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtnun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun. Meðferðin er stuðningsmeðferð (ráðstafanir á gjörgæsludeild sem ráðast af einkennum).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, önnur flogaveikilyf, ATC flokkur: N03AX17

Verkunarháttur

Í dýratilraunum verkar stiripentol gegn flogum sem vakin eru með raflosti, pentetrazoli og bicucullini. Í tilraunum á nagdýrum virðist stiripentol auka styrk í heila á gamma-amínósíjörðsýru (GABA) – helsta hamlandi taugaboðefninu í heila spendýra. Þetta gæti stafað af hömlun á upptöku GABA í tilteknum taugamótum (synaptosomal) í heila og/eða hömlun á GABA-transamínasa. Sýnt hefur verið fram á að stiripentol eykur enn fremur viðtakatengdan (receptor-mediated) flutning á drekasvæði í ófullþroska rottum og lengir meðaltímann (en ekki tíðnina) sem klórrásir GABA-viðtakanna eru opnir á svipaðan hátt og á sér stað í barbiturat-gangvirki. Stiripentol eykur virkni annarra krampaleysandi lyfja, s.s. carbamazepins, natrium-valproats, fenytoins, fenobarbitals og margra benzodiazepína, vegna lyfjahvarfafræðilegra milliverkana. Þessi síðarnefndu áhrif stiripentol byggjast einkum á efnaskiptahömlun nokkurra samsætuensíma, fyrst og fremst CYP450 3A4 og 2C19 sem eiga þátt í umbrotum annarra flogaveikilyfja í lifur.

Verkun og öryggi

Klínískt grundvallarmat á áhrifum stiripentols var gert hjá börnum með SMEI sem voru 3ja ára eða eldri.

Frönsk rannsókn þar sem börnum frá 6 mánaða aldri var veittur aðgangur að lyfjum (compassionate use program) þar eð greining á heilkenni Dravets getur farið fram með öryggi á þessum aldri hjá sumum sjúklingum. Ákvörðun um notkun Diacomit hjá börnum með SMEI sem eru yngri en 3ja ára verður að taka fyrir hvert barn um sig og hafa hliðsjón af hugsanlegum, klínískum ávinningi og áhættu. Í þessum yngri sjúklingahópi er aðeins unnt að hefja viðbótarmeðferð með Diacomit þegar SMEI hefur verið staðfest á klínískan hátt.

41 barn með SMEI tóku þátt í lyfleysustýrðri, viðbótartengdri (add-on) slembirannsókn. Eftir eins mánaðar viðmiðunartímabil var lyfleysu (n=20) eða stiripentoli (n=21) bætt við valproat og clobazam í 2ja mánaða tvíblindri tilraun. Sjúklingar fengu síðan stiripentol í opinni rannsókn. Þeir sem sýndu svörun voru skilgreindir þannig að þeir sýndu meira en 50% skerðingu á tíðni vöðvakippafloga (eða þankippafloga) á öðrum mánuði tvíblinda tímabilsins miðað við viðmiðunargildin. Á stiripentoli sýndu 15 sjúklingar (71%) svörun (þ.m.t. níu sem voru lausir við þankippaflog) en aðeins einn (5%) sem var á lyfleysu (enginn var laus við flog; stiripentol 95% vikmörk 52,1–90,7 á móti lyfleysu 0–14,6). 95% vikmörkin fyrir mismuninn voru 42,2–85,7. Hundradshluti breytingar frá viðmiðunargildi var stærri fyrir stiripentol (+69%) en fyrir lyfleysu (+7%), $p < 0,0001$. Alls reyndist 21 sjúklingur hafa fengið vægar aukaverkanir (syfja, missir matarlystar) miðað við átta af þeim sem fengu lyfleysu, en aukaverkanir hurfu þegar skammtur meðlyfjanna (comedication) var minnkaður í 12 af 21 tilvikum (Chiron et al, Lancet, 2000).

Ekki liggja fyrir upplýsingar úr klínískum rannsóknum sem styðja við klínískt öryggi stiripentols sem gefið er í daglegum skömmtum sem eru stærri en 50 mg/kg/dag.

Ekki liggja fyrir upplýsingar úr klínískum rannsóknum sem styðja við notkun stiripentols í einlyfjameðferð við heilkenni Dravets.

5.2 Lyfjahvörf

Upplýsingar um eftirfarandi, lyfjahvarfafræðilega eiginleika stiripentols hafa komið fram í rannsóknum á heilbrigðum, fullorðnum sjálfbóðaliðum og fullorðnum sjúklingum.

Frásog

Stiripentol frásogast hratt og hámarksþéttni í sermi kemur fram eftir u.þ.b. 1,5 klst. Raunaðgengi stiripentols er ekki þekkt þar eð samsetning til inngjafar í bláæð er ekki fáanleg til prófunar. Það frásogast vel við inntöku þar eð meginhluti inntekins skammts skilst út með þvagi.

Hlutfallslegt aðgengi lyfsins í hylkjum og stofni fyrir mixtúru, dreifu, í skammtapokum hefur verið rannsakað hjá heilbrigðum karlkyns sjálfbóðaliðum eftir staka 1.000 mg lyfjagjöf til inntöku. Þessi tvö lyfjaform eru jafngild með tilliti til flatarmáls undir ferli (AUC) en ekki með tilliti til hámarksstyrks (C_{max}). Hámarksstyrkur skammtapokans var aðeins meiri (23%) en hylkisins og uppfyllti ekki kröfur um jafngildi. Hámarkstími (T_{max}) var svipaður hjá báðum lyfjaformunum. Mælt er með klínísku eftirliti ef skipt er á milli stiripentol hylkis og stofns fyrir mixtúru, dreifu, í skammtapokum.

Dreifing

Stiripentol binst í miklum mæli við prótein í sermi (um 99%).

Brotthvarf

Magn stiripentols í líkamanum eykst hlutfallslega meira en sem nemur skammtastærð. Úthreinsun úr sermi minnkar umtalsvert við stóra skammta; hún fellur úr u.þ.b. 40 l/kg/dag við skammtastærðina 600 mg/dag í u.þ.b. 8 l/kg/dag við skammtinn 2400 mg. Úthreinsun minnkar eftir endurtekna gjöf stiripentols, líklega vegna hömlunar á samsætuensímum cýtókróm P450 sem koma að umbrotum þess. Helmingunartími útskilnaðar var á bilinu 4,5 klst. og upp í 13 klst., og jókst með stærð skammta.

Umbrot

Stiripentol umbrotnar að miklu leyti og 13 mismunandi umbrotsefni hafa greinst í þvagi. Helstu umbrotsferlin eru afmetýlering og glúkúroníðun (glucuronidation), þótt nákvæm greining þeirra ensíma sem koma að ferlinu hafi ekki farið fram. Samkvæmt niðurstöðum rannsókna *in vitro* eru CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 talin vera helstu cýtókróm P450 ísóensímín í lifur sem hvata 1. fasa umbrot.

Útskilnaður

Meginhluti stiripentols skilst út í nýrum.

Umbrotsefni stiripentols í þvagi svöruðu til meginhluta (73%) inntekins skammts en til viðbótar endurheimtust 13–24% sem óbreytt lyf í saur.

Lyfjahvarfarannsókn hjá börnum

Gerð var rannsókn á lyfjahvörfum hjá 35 börnum með Dravet heilkenni sem fengu meðferð með stiripentóli og tveimur lyfjum sem ekki er vitað að hafi áhrif á lyfjahvörf stiripentóls, valproats og clobazams. Miðgildi aldurs var 7,3 ára (aldursbil: 1 til 17,6 ára) og miðgildi dagskammts af stiripentóli var 45,4 mg/kg/dag (á bilinu 27,1 til 89,3 mg/kg/dag) gefinn í tveimur eða þremur skömmtum.

Gögnunum var best lýst með einshólfslíkani og veldisfalli fyrir frásog og brotthvarf. Áætlaður hraðastuðull frásogs, K_a fyrir þetta þýði var 2,08 klst.⁻¹. (staðalfrávik slembilíkans = 122%). Úthreinsun og dreifingarrúmmál tengdust líkamsþyngd með vaxtarlíkani (allometric model) með veldisvísunum 0,433 og 1, hvort um sig: þegar líkamsþyngd jókst úr 10 í 60 kg, jókst úthreinsun eftir inntöku úr 2,60 í 5,65 l/klst. og dreifingarrúmmál stækkaði úr 32,0 í 191,8 l. Þar af leiðandi lengdist helmingunartími brotthvarfs úr 8,5 klst. (fyrir 10 kg) í 23,5 klst. (fyrir 60 kg).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á eiturhrifum í dýrum (rottum, öpum eða músum) hafa ekki leitt í ljós neitt einkennandi eiturhrifamynstur ef frá er skilin lifrarstækkun sem tengist stækkun lifrarfrumna og kom fram þegar stórir skammtar stiripentols voru gefnir í tilraunum bæði með nagdýrum og öðrum dýrum. Þessar niðurstöður benda til aðlögunarsvörunar við miklu efnaskiptaálagi á lifrina. Stiripentol reyndist ekki kalla fram vansköpun þegar það var prófað á músum og kanínum. Í einni rannsókn, en ekki í nokkrum öðrum áþekktum rannsóknum, á músum kom fram lítil tíðni tilvika með klofnum góm við skammt sem kallaði fram eiturhrif hjá mæðrum (800 mg/kg/dag). Þessar rannsóknir á músum og kanínum voru gerðar áður en kröfur um góða starfshætti á rannsóknarstofum voru innleiddar. Rannsóknir á rottum að því er varðar frjósemi og almenna hæfni til tímgunar og á þroskun fyrir og eftir fæðingu voru eins og við mátti búast ef undan er skilin örlítið minni lifun unga á spena sem sýndu eitursvörun við stiripentol við skammtastærðina 800 mg/kg/dag (sjá kafla 4.6). Rannsóknir á erfðaeiturhrifum hafa ekki leitt í ljós neina verkun sem veldur stökkbreytingum eða litningabrenglun. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum á rottur leiddu ekki í ljós nein slík áhrif. Í músum kom fram aðeins örlítill aukning á tíðni kirtilæxla og þekjuvefskrabbameina í lifur dýra sem fengu 200 eða 600 mg/kg/dag í 78 vikur, en ekki í lifur þeirra sem fengu 60 mg/kg/dag. Þar eð stiripentol reynist ekki búa yfir erfðaeiturhrifum og vegna þess að vel er þekkt að krabbamein myndast mjög auðveldlega í lifur músa við örvun lifrarensíma (hepatic enzyme induction) er ekki lítið svo á að þessar niðurstöður bendi til hættu á æxlismyndun hjá sjúklingum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Povidon
Natríumsterkjuglýkólat
Glúkósalausn, úðapurrkuð
Erythrosin (E127)
Títantvíoxíð (E171)
Aspartam (E951)
Tutti frutti bragðefni (inniheldur sorbitól)
Carmellosi-natríum
Hýdroxýetýlsellulósi

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Skammtapokar eru úr samsettri filmu úr pappír/áli/pólýetýleni.
Öskjur með 30, 60 eða 90 skammtapokum.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Biocodex, 22 rue des Aqueducs 94250 Gentilly, Frakklandi.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/367/010-12

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. janúar 2007

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. september 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgir fyrir lokasamþykkt

BIOCODEX
1 avenue Blaise Pascal,
60000 Beauvais
FRAKKLANDI

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka 1: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Diacomit 100 mg hörð hylki
stiripentol

2. VIRK(T) EFNI

1 hylki inniheldur 100 mg af stiripentoli.

3. HJÁLPAREFNI

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

100 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ (IR

Lestu fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Hylkin á að gleypa heil með vatni meðan á máltíð stendur. Ekki á að tyggja hylkin.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚDARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS, SEM FYRIR HÆTT ER**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Frakkland
Sími: + 33 1 41 24 30 00
Netfang: medinfo@biocodex.com

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER)

EU/1/06/367/013 100 hörð hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Diacomit 100 mg hörð hylki

17. EINSTAK auðkenni - 2D strikamerki

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINSTÖKUR AÐKENNARI - LESIÐ GÆÐI fyrir menn

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**TEXTI MERKIMIÐA Á FLÖSKU****1. HEITI LYFS**

Diacomit 100 mg hörð hylki
stiripentol

2. VIRK(T) EFNI

1 hylki inniheldur 100 mg af stiripentoli.

3. HJÁLPAREFNI

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

100 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ (IR)

Lestu fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Hylkin á að gleypa heil með vatni meðan á máltíð standur. Ekki á að tryggja hylkin.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS, SEM FYRIR HÆTT ER**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Frakkland
Sími: + 33 1 41 24 30 00
Netfang: medinfo@biocodex.com

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER)

EU/1/06/367/013 100 hörð hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
YTRI ASKJA**

1. HEITI LYFS

Diacomit 250 mg hörð hylki
stiripentol

2. VIRK(T) EFNI

1 hylki inniheldur 250 mg af stiripentoli.

3. HJÁLPAREFNI

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 hörð hylki
60 hörð hylki
90 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Hylkin á að gleypst heil með vatni. Ekki á að tyggja hylkin.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Frakklandi
Sími: + 33 1 41 24 30 00
Netfang: medinfo@biocodex.com

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/367/001 30 hörð hylki
EU/1/06/367/002 60 hörð hylki
EU/1/06/367/003 90 hörð hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Diacomit 250 mg hörð hylki

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer} [product code]
SN: {númer} [serial number]
NN: {númer} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]

UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

TEXTI MERKIMIÐA Á FLÖSKU

1. HEITI LYFS

Diacomit 250 mg hörð hylki
stiripentol

2. VIRK(T) EFNI

1 hylki inniheldur 250 mg af stiripentoli.

3. HJÁLPAREFNI

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 hörð hylki
60 hörð hylki
90 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Hylkin á að gleypa heil með vatni. Ekki á að tyggja hylkin.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Frakklandi
Sími: + 33 1 41 24 30 00
Netfang: medinfo@biocodex.com

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/367/001 30 hörð hylki
EU/1/06/367/002 60 hörð hylki
EU/1/06/367/003 90 hörð hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
YTRI ASKJA**

1. HEITI LYFS

Diacomit 500 mg hörð hylki
stiripentol

2. VIRK(T) EFNI

1 hylki inniheldur 500 mg af stiripentoli.

3. HJÁLPAREFNI

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 hylki, hörð
60 hylki, hörð
90 hylki, hörð

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Hylkin á að gleypa heil með vatni. Ekki á að tyggja hylkin.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Frakklandi
Sími: + 33 1 41 24 30 00
Netfang: medinfo@biocodex.com

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/367/004 30 hörð hylki
EU/1/06/367/005 60 hörð hylki
EU/1/06/367/006 90 hörð hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Diacomit 500 mg hörð hylki

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer} [product code]
SN: {númer} [serial number]
NN: {númer} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]

UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**TEXTI MERKIMIÐA Á FLÖSKU****1. HEITI LYFS**

Diacomit 500 mg hörð hylki
stiripentol

2. VIRK(T) EFNI

1 hylki inniheldur 500 mg af stiripentoli.

3. HJÁLPAREFNI

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 hörð hylki
60 hörð hylki
90 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Hylkin á að gleypa heil með vatni. Ekki á að tyggja hylkin.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Frakklandi
Sími: + 33 1 41 24 30 00
Netfang: medinfo@biocodex.com

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/367/004 30 hörð hylki
EU/1/06/367/005 60 hörð hylki
EU/1/06/367/006 90 hörð hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Diacomit 250 mg mixtúrduft, dreifa í skammtapoka
stiripentol

2. VIRK(T) EFNI

1 skammtapoki inniheldur 250 mg af stiripentoli.

3. HJÁLPAREFNI

Aspartam (E951)
Sorbitol
Glúkósalausn, úðapurrkuð

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúrduft, dreifa í skammtapoka
30 skammtapokar
60 skammtapokar
90 skammtapokar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku.
Blanda skal duftinu í glas með vatni sem skal tekið inn með mat strax að lokinni blöndun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Frakklandi
Sími: + 33 1 41 24 30 00
Netfang: medinfo@biocodex.com

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Diacomit 250 mg mixtúrduft, dreifa

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer} [product code]
SN: {númer} [serial number]
NN: {númer} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

TEXTI MERKIMIÐA SKAMMTAPOKA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Diacomit 250 mg mixtúruduft, dreifa í skammtapoka
stiripentol
Til inntöku.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

250 mg

6. ANNÐ

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Diacomit 500 mg mixtúrduft, dreifa í skammtapoka
stiripentol

2. VIRK(T) EFNI

1 skammtapoki inniheldur 500 mg af stiripentoli.

3. HJÁLPAREFNI

Aspartam (E951)
Sorbitol
Glúkósalausn, úðapurrkuð

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúrduft, dreifa í skammtapoka
30 skammtapokar
60 skammtapokar
90 skammtapokar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Blanda skal duftinu í glas með vatni sem skal tekið inn með mat strax að lokinni blöndun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Frakklandi
Sími: + 33 1 41 24 30 00
Netfang: medinfo@biocodex.com

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Diacomit 500 mg mixtúrduft, dreifa

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer} [product code]
SN: {númer} [serial number]
NN: {númer} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

TEXTI MERKIMIÐA SKAMMTAPOKA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Diacomit 500 mg mixtúruduft, dreifa í skammtapoka
stiripentol
Til inntöku.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

500 mg

6. ANNAD

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Diacomit 100 mg hörð hylki stiripentol

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til barnsins þíns eingöngu. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða og hjá barninu þínu.
- Látið lækni barnsins eða lyfjafræðing vita ef barnið fær aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Diacomit og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Diacomit
3. Hvernig nota á Diacomit
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Diacomit
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Diacomit og við hverju það er notað

Stiripentol, virka innihaldsefnið í Diacomit, er í flokki lyfja sem kallast flogaveikilyf.

Það er notað með clobazami og valproati (önnur flogaveikilyf) til að meðhöndla tiltekna tegund af flogaveiki sem kallast alvarleg vöðvakippaflog (severe myoclonic epilepsy), sem kemur fram í frumbersku (heilkenni Dravets) og hefur áhrif á börn. Læknir barnsins þíns hefur ávísað þessu lyfi sem lið í meðferð gegn flogaveikinni sem barnið er haldið.

2. Áður en byrjað er að nota Diacomit

Barnið má EKKI taka Diacomit

- ef barnið er með ofnæmi fyrir stiripentoli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef barnið hefur einhvern tíma fengið óráðsköst (attacks of delirium) (andlegt ástand ringlunar, æsings, eirðarleysis og ofskynjana).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Talaðu við lækni barnsins eða lyfjafræðing áður en Diacomit er notað

- ef barnið er með nýrna- eða lifrarkvilla.
- Meta þarf lifrarstarfsemi barnsins áður en meðferð með Diacomit hefst og hún athuguð á 6 mánaða fresti.
- Meta þarf blóðtalningarniðurstöður áður en byrjað er að nota Diacomit og þær athugaðar á 6 mánaða fresti.
- Vegna tíðni aukaverkana í meltingarfærum með Diacomit, clobazami og valproati, eins og lystarstol, lystarleysi, uppköst, þarf að fylgjast vel með vexti barnsins.

Notkun annarra lyfja samhliða Diacomit

Látið lækni barnsins eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Látið lækninn vita ef barnið tekur eitthvert eftirtalinna lyfja:

- lyf sem innihalda:
 - cisaprið (notað gegn brjóstsviða að næturlagi),
 - pimozið (notað gegn einkennum sem fylgja heilkenni Tourettes, t.d. þegar rekin eru upp hljóð og gegn óviðráðanlegum rykkjum og líkamshreyfingum),
 - ergotamin (notað gegn mígreni),
 - dihydroergotamin (notað til að slá á einkenni sem fylgja skerðingu á andlegri getu vegna ellihrórnunar),
 - halofantrin (lyf gegn malaríu),
 - quinidin (notað gegn óreglu í hjartslætti),
 - bepridil (notað gegn brjóstverk),
 - cyclosporin, tacrolimus, sirolimus (öll þrjú notuð til að koma í veg fyrir höfnun við lifrar-, nýrna- eða hjartaígræðslu),
 - statín (simvastatin og atorvastatin, bæði notuð til að lækka kólesteról í blóði).
- flogaveikilyf sem innihalda:
 - fenobarbital, primidon, fenytoin, carbamazepin, diazepam.
- lyf sem innihalda:
 - midazolam eða triazolam (lyf notuð til að slá á kvíða og svefnleysi – í samsetningu með Diacomit gæti barnið orðið mjög syfjað),
 - chlorpromazin (notað gegn geðrænum kvillum, t.d. geðrofi (psychosis)).
- Ef barnir tekur lyf sem innihalda:
 - koffín (þetta efni stuðlar að vöku og andlegri snerpu) eða teófyllín (þetta efni er notað við astma). Forðast skal að nota þau með Diacomit þar eð það getur orðið til að auka styrk þeirra í blóði sem veldur meltingartruflunum, auknum hjartslætti og svefnleysi.
- Ef barnið tekur lyf sem umbrotna fyrir tilstilli tiltekinna ensíma í lifur:
 - citalopram (notað við meðferð þunglyndiskasta),
 - omeprazol (notað gegn magasári)
 - HIV proteasa hemlar (notað við meðferð HIV-smits)
 - astemizól, chlorpheniramine (andhistamín)
 - kalsíumgangalokar (notaðir við meðferð á hjartverk eða óreglulegum hjartslætti), getnaðarvarnarlyf til inntöku,
 - propranolól, carvedilól, timolól (notað við meðferð háþrýstings),
 - flúoxetín, paroxetín, sertralín, imipramín, clomipramín (þunglyndislyf),
 - haloperidól (geðlyf),
 - kódeín, dextrometorfan, tramadól (notað við meðferð verkja)

Notkun Diacomit með mat eða drykk

EKKI taka Diacomit með mjólk eða mjólkurvörum (jóгурт, rjómaostum o.s.frv.), ávaxtasafa, gosdrykkjum eða matvælum eða drykkjum sem innihalda koffín eða teófyllín (t.d. kóladrykkjum, súkkulaði, kaffi, tei eða orkudrykkjum).

Meðganga og brjóstgjöf

Ef barnið er barnshafandi eða með barn á brjósti, telur sig vera barnshafandi eða hefur í hyggju að verða barnshafandi, skal leita ráða hjá lækninum áður en lyfið er notað.

EKKI má stöðva árangursríka flogaveikimeðferð á meðgöngu.

Ekki er mælt með því að barn sé haft á brjósti meðan meðferð með þessu lyfi stendur yfir.

Akstur og notkun véla

Lyfið getur gert barnið mjög syfjað.

Barnið ætti ekki að nota nein áhöld eða vélar eða aka eða hjóla meðan það er undir áhrifum þess.

Leitaðu ráða hjá læknum.

DIACOMIT inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Diacomit

Barnið á alltaf að taka hylkin nákvæmlega eins og læknir þess hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni barnsins eða lyfjafræðingi.

Skömmtnun

Læknirinn aðlagar skammtastærðir með tilliti til aldurs barnsins, þyngd og ástands þess, yfirleitt 50 mg á hvert kg líkamsþyngdar á dag.

Hvenær taka á Diacomit

Barnið á að taka þetta lyf tvisvar eða þrisvar sinnum á dag með reglulegu millibili samkvæmt fyrirmælum læknisins, til dæmis á morgnana – í hádeginu – á háttatíma til að ná yfir tímabilið dag og nótt.

Breyting á skömmtnun

Hækka skal skammta smám saman, yfir nokkurra vikna tímabil á meðan skammtur(-ar) annars/annarra flogaveikilyfs (-lyfja) er (eru) minnkaður(-aðir) á sama tíma. Læknir barnsins upplýsir þig um nýja skammtastærð annars/annarra flogaveikilyfs (-lyfja).

Ef þú hefur á tilfinningunni að áhrif þessa lyfs séu of sterk eða of væg skaltu ráðfæra þig við lækni barnsins eða lyfjafræðing. Læknir barnsins breytir skömmtnuninni í samræmi við ástand barnsins.

Lítilsháttar munur er á Diacomit hylkjum og mixtúrudufti, dreifu. Ef upp koma vandamál þegar barnið þitt skiptir úr töku hylkja yfir í töku mixtúrudufts, dreifu eða öfugt, skal láta lækinn vita. Ef skipt er úr töku hylkja yfir í töku mixtúrudufts þarf það að gerast undir nánu eftirliti læknis barnsins.

Ef kastað er upp innan nokkurra mínútna frá inntöku er gert ráð fyrir að lyfið hafi ekki verið frásogað og gefa skal annan skammt.

Hins vegar gegnir það öðru máli ef kastað er upp klukkutíma eða lengur eftir tölu lyfsins vegna þess að stiripentol frásogast hratt.

Í því tilfelli, er gert ráð fyrir að marktækur hluti af gefnum skammti hafi frásogast í líkamann úr meltingarvegi. Því er þá ekki þörf á að taka lyfið aftur eða aðlaga næsta skammt.

Hvernig á að taka Diacomit-hylki

Til að tryggja að sjúklingur taki allt duftið skal ekki opna hylkið heldur á að gleypa það í einum rykk.

Barnið á að taka Diacomit með mat, það má EKKI taka á fastandi maga. Sjá kaflann hér fyrir ofan, „Notkun Diacomit með mat eða drykk“, um matvæli og drykki sem á að forðast.

Ef stærri skammtur af Diacomit er tekinn en mælt er fyrir um

Ráðfærðu þig við lækni barnsins ef þú veist eða heldur að barnið hafi tekið stærri skammt en mælt er fyrir um.

Ef barnið gleymir að taka Diacomit

Það er mjög mikilvægt að barnið taki þetta lyf reglulega á sama tíma alla daga. Ef barnið gleymir að taka skammt á það að taka hann um leið og munað er eftir því nema kominn sé tími á næsta skammt. Í því tilviki skal halda áfram með næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef barnið hættir að taka Diacomit

Barnið má ekki hætta að taka þetta lyf nema læknirinn hafi mælt svo fyrir um. Ef meðferðin er stöðvuð skyndilega er hætt við að flogaköst fylgi í kjölfarið.

Leitið til læknis barnsins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá einum eða fleiri af hverjum 10 einstaklingum):

- missir matarlystar, þyngdartap (einkum ef flogaveikilyfið natriumvalproat er tekið samhliða),
- svefnleysi, syfja,
- hreyfiglöp (ósamhæfðar vöðvahreyfingar), vöðvaslekja (lítill vöðvastyrkur), trufluð vöðvaspenna (dystonia).

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- aukinn styrkur lifrarensíma, einkum þegar lyfið er gefið annaðhvort með flogaveikilyfinu carbamazepini eða natriumvalproati,
- árásargirni, viðkvæmni, uppnám, æsingur (það að vera uppstökkur),
- svefntruflanir (óeðlilegur svefn),
- ýktar hreyfingar,
- ógleði, uppköst,
- lítill fjöldi tiltekinnar tegundar hvítfrumna.
- **Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- tvísýni þegar lyfið er tekið með flogaveikilyfinu carbamazepini,
- viðkvæmni gagnvart ljósi,
- útbrot, ofnæmi í húð, ofsakláði (bleiklitaðir, þrútnir flekkir á húð sem klæjar í),
- þreyta.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1000 einstaklingum):

- Minnkaður blóðflagnafjöldi í blóði,
- óeðlilegar niðurstöður á lifrarprófi.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Lungnabólga

Til að losna við þessar aukaverkanir þarf læknirinn ef til vill að breyta skömmtun Diacomit eða annarra lyfja sem barninu er ávísað.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Diacomit

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Barnið á ekki að nota Diacomit eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi.. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Diacomit 100 mg inniheldur

- Virka innihaldsefnið er stiripentol. Hvert hart hylki inniheldur 100 mg af stiripentoli.
- Önnur innihaldsefni hylkisins eru povidon, natríumsterkjuglýkólat og magnesíumsterat (E470b).
- Skel hylkisins er úr gelatíni, títandíoxíði (E171), erýtrosin (E127) og indigotin (E132).
- Prentblekið inniheldur gljálakk (E904), svart járnóxíð (E172).

Útlit Diacomit 100 mg og pakkningastærðir

Diacomit 100 mg hart hylki er hvítt/bleikt og áprentað með „Diacomit 100 mg“.
Hörðu hylkin eru afhent í plastglösum sem í eru 100 hylki í pappaðskjum.

Markaðsleyfishafi

Biocodex, 22 rue des Aqueducs – F-94250 Gentilly - Frakklandi
Sími: + 33 1 41 24 30 00 - netfang: medinfo@biocodex.com

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Biocodex

22 rue des Aqueducs - F-94250 Gentilly

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

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

e-mail: medinfo@biocodex.com

CZ

Desitin Pharma spol. s r.o

Opletalova 25

11121 Prague 1

Czech Republic

Tel: 00420-2-222 45 375

e-mail: desitin@desitin.cz

DE

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

D-22335 Hamburg

Germany

Tel: +49 (0)40 59101 525

e-mail: epi.info@desitin.de

EE

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

FI

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

LT

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

LV

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

RO

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

SK

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Aðrar upplýsingar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líkatenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Diacomit 250 mg hörð hylki
Diacomit 500 mg hörð hylki
stiripentol

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til barnsins þíns eingöngu. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða og hjá barninu þínu.
- Látið lækni barnsins eða lyfjafræðing vita ef barnið fær aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Diacomit og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Diacomit
3. Hvernig nota á Diacomit
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Diacomit
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Diacomit og við hverju það er notað

Stiripentol, virka innihaldsefnið í Diacomit, er í flokki lyfja sem kallast flogaveikilyf.

Það er notað með clobazami og valproati (önnur flogaveikilyf) til að meðhöndla tiltekna tegund af flogaveiki sem kallast alvarleg vöðvakippaflog (severe myoclonic epilepsy), sem kemur fram í frumbernsku (heilkenni Dravets) og hefur áhrif á börn. Læknir barnsins þíns hefur ávísað þessu lyfi sem lið í meðferð gegn flogaveikinni sem barnið er haldið.

2. Áður en byrjað er að nota Diacomit

Barnið má EKKI taka Diacomit

- ef barnið er með ofnæmi fyrir stiripentoli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef barnið hefur einhvern tíma fengið óráðsköst (attacks of delirium) (andlegt ástand ringlunar, æsings, eirðarleysis og ofskynjana).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Talaðu við lækni barnsins eða lyfjafræðing áður en Diacomit er notað

- ef barnið er með nýrna- eða lifrarkvilla.
- Meta þarf lifrarstarfsemi barnsins áður en meðferð með Diacomit hefst og hún athuguð á 6 mánaða fresti.
- Meta þarf blóðtalningarniðurstöður áður en byrjað er að nota Diacomit og þær athugaðar á 6 mánaða fresti.
- Vegna tíðni aukaverkana í meltingarfærum með Diacomit, clobazami og valproati, eins og lysterstol, lysterleysi, uppköst, þarf að fylgjast vel með vexti barnsins.

Notkun annarra lyfja samhliða Diacomit

Látið lækni barnsins eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Látið lækninn vita ef barnið tekur eitthvert eftirtalinna lyfja:

- lyf sem innihalda:
 - cisaprið (notað gegn brjóstsviða að næturlagi),
 - pimozið (notað gegn einkennum sem fylgja heilkenni Tourettes, t.d. þegar rekin eru upp hljóð og gegn óviðráðanlegum rykkjum og líkamshreyfingum),
 - ergotamin (notað gegn mígreni),
 - dihydroergotamin (notað til að slá á einkenni sem fylgja skerðingu á andlegri getu vegna ellihrórnunar),
 - halofantrin (lyf gegn malaríu),
 - quinidin (notað gegn óreglu í hjartslætti),
 - bepridil (notað gegn brjóstverk),
 - cyclosporin, tacrolimus, sirolimus (öll þrjú notuð til að koma í veg fyrir höfnun við lifrar-, nýrna- eða hjartaígræðslu),
 - statín (simvastatin og atorvastatin, bæði notuð til að lækka kólesteról í blóði).
- flogaveikilyf sem innihalda:
 - fenobarbital, primidon, fenytoin, carbamazepin, diazepam.
- lyf sem innihalda:
 - midazolam eða triazolam (lyf notuð til að slá á kvíða og svefnleysi – í samsetningu með Diacomit gæti barnið orðið mjög syfjað),
 - chlorpromazin (notað gegn geðrænum kvillum, t.d. geðrofi (psychosis)).
- Ef barnið tekur lyf sem innihalda:
 - koffín (þetta efni stuðlar að vöku og andlegri snerpu) eða teófyllín (þetta efni er notað við astma). Forðast skal að nota þau með Diacomit þar eð það getur orðið til að auka styrk þeirra í blóði sem veldur meltingartruflunum, auknum hjartslætti og svefnleysi.
- Ef barnið tekur lyf sem umbrotna fyrir tilstilli tiltekinna ensíma í lifur:
 - citalopram (notað við meðferð þunglyndiskasta),
 - omeprazol (notað gegn magasári)
 - HIV proteasa hemlar (notað við meðferð HIV-smits)
 - astemizól, chlorpheniramine (andhistamín)
 - kalsíumgangalokar (notaðir við meðferð á hjartverk eða óreglulegum hjartslætti) getnaðarvarnarlyf til inntöku,
 - propranolól, carvedilól, timolól (notað við meðferð háþrýstings),
 - flúoxetín, paroxetín, sertralín, imipramín, clomipramín (þunglyndislyf),
 - haloperidól (geðlyf),
 - kódeín, dextrometorfan, tramadól (notað við meðferð verkja)

Notkun Diacomit með mat eða drykk

EKKI taka Diacomit með mjólk eða mjólkurvörum (jóгурт, rjómaostum o.s.frv.), ávaxtasafa, gosdrykkjum eða matvælum eða drykkjum sem innihalda koffín eða teófyllín (t.d. kóladrykkjum, súkkulaði, kaffi, tei eða orkudrykkjum).

Meðganga og brjóstgjöf

Ef barnið er barnshafandi eða með barn á brjósti, telur sig vera barnshafandi eða hefur í hyggju að verða barnshafandi, skal leita ráða hjá lækninum áður en lyfið er notað.

EKKI má stöðva árangursríka flogaveikimeðferð á meðgöngu.

Ekki er mælt með því að barn sé haft á brjósti meðan meðferð með þessu lyfi stendur yfir.

Akstur og notkun véla

Lyfið getur gert barnið mjög syfjað.

Barnið ætti ekki að nota nein áhöld eða vélar eða aka eða hjóla meðan það er undir áhrifum þess.

Leitaðu ráða hjá læknum.

DIACOMIT inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Diacomit

Barnið á alltaf að taka hylkin nákvæmlega eins og lækni þess hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni barnsins eða lyfjafræðingi.

Skömmtnun

Læknirinn aðlagar skammtastærðir með tilliti til aldurs barnsins, þyngd og ástands þess, yfirleitt 50 mg á hvert kg líkamsþyngdar á dag.

Hvenær taka á Diacomit

Barnið á að taka þetta lyf tvisvar eða þrisvar sinnum á dag með reglulegu millibili samkvæmt fyrirmælum læknisins, til dæmis á morgnana – í hádeginu – á háttatíma til að ná yfir tímabilið dag og nótt.

Breyting á skömmtnun

Hækka skal skammta smám saman, yfir nokkurra vikna tímabil á meðan skammtur(-ar) annars/annarra flogaveikilyfs (-lyfja) er (eru) minnkaður(-aðir) á sama tíma. Læknir barnsins upplýsir þig um nýja skammtastærð annars/annarra flogaveikilyfs(-lyfja).

Ef þú hefur á tilfinningunni að áhrif þessa lyfs séu of sterk eða of væg skaltu ráðfæra þig við lækni barnsins eða lyfjafræðing. Læknir barnsins breytir skömmtnuninni í samræmi við ástand barnsins.

Ráðfærðu þig við lækinn ef fram koma aukaverkanir þar eð vera má að læknirinn þurfi að breyta skömmtnun þessa lyfs og annars eða annarra flogaveikilyfja.

Lítilsháttar munur er á Diacomit hylkjum og mixtúrdufti, dreifu. Ef upp koma vandamál þegar barnið þitt skiptir úr töku hylkja yfir í töku mixtúrdufts, dreifu eða öfugt, skal láta lækinn vita. Ef skipt er úr töku hylkja yfir í töku mixtúrdufts þarf það að gerast undir nánu eftirliti læknis barnsins.

Ef kastað er upp innan nokkurra mínútna frá inntöku er gert ráð fyrir að lyfið hafi ekki verið frásogað og gefa skal annan skammt.

Hins vegar gegnir það öðru máli ef kastað er upp klukkutíma eða lengur eftir tölu lyfsins vegna þess að stiripentol frásogast hratt.

Í því tilfelli, er gert ráð fyrir að marktækur hluti af gefnum skammti hafi frásogast í líkamann úr meltingarvegi. Því er þá ekki þörf á að taka lyfið aftur eða aðlaga næsta skammt.

Hvernig á að taka Diacomit-hylki

Til að tryggja að sjúklingur taki allt duftið skal ekki opna hylkið heldur á að gleypa það í einum rykk.

Barnið á að taka Diacomit með mat, það má EKKI taka á fastandi maga. Sjá kaflann hér fyrir ofan, „Notkun Diacomit með mat eða drykk“, um matvæli og drykki sem á að forðast.

Ef stærri skammtur af Diacomit er tekinn en mælt er fyrir um

Ráðfærðu þig við lækni barnsins ef þú veist eða heldur að barnið hafi tekið stærri skammt en mælt er fyrir um.

Ef barnið gleymir að taka Diacomit

Það er mjög mikilvægt að barnið taki þetta lyf reglulega á sama tíma alla daga. Ef barnið gleymir að taka skammt á það að taka hann um leið og munað er eftir því nema kominn sé tími á næsta skammt. Í

Því tilviki skal halda áfram með næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef barnið hættir að taka Diacomit

Barnið má ekki hætta að taka þetta lyf nema læknirinn hafi mælt svo fyrir um. Ef meðferðin er stöðvuð skyndilega er hætt við að flogaköst fylgi í kjölfarið.

Leitið til læknis barnsins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá einum eða fleiri af hverjum 10 einstaklingum):

- missir matarlystar, þyngdartap (einkum ef flogaveikilyfið natríumvalproat er tekið samhliða),
- svefnleysi, syfja,
- hreyfiglöp (ósamhæfðar vöðvahreyfingar), vöðvaslekja (lítill vöðvastyrkur), trufluð vöðvaspenna (dystonia).

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- aukinn styrkur lifrarensíma, einkum þegar lyfið er gefið annaðhvort með flogaveikilyfinu carbamazepini eða natríumvalproati,
 - árásargirni, viðkvæmni, uppnám, æsingur (það að vera uppstökkur),
 - svefntruflanir (óeðlilegur svefn),
 - ýktar hreyfingar,
 - ógleði, uppköst,
 - lítill fjöldi tiltekinnar tegundar hvítfrumna.
-
- **Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
 - tvísýni þegar lyfið er tekið með flogaveikilyfinu carbamazepini,
 - viðkvæmni gagnvart ljósi,
 - útbrot, ofnæmi í húð, ofsakláði (bleiklitaðir, þrútnir flekkir á húð sem klæjar í),
 - þreyta.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1000 einstaklingum):

- Minnkaður blóðflagnafjöldi í blóði,
- óeðlilegar niðurstöður á lifrarprófi.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Lungnabólga

Til að losna við þessar aukaverkanir þarf læknirinn ef til vill að breyta skömmtun Diacomit eða annarra lyfja sem barninu er ávísað.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Diacomit

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Barnið á ekki að nota Diacomit eftir fyrningardagsetingu sem tilgreind er á merkimiðanum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi.. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Diacomit 250 mg inniheldur

- Virka innihaldsefnið er stiripentol. Hvert hart hylki inniheldur 250 mg af stiripentoli.
- Önnur innihaldsefni hylkisins eru povidon, natríumsterkjuglýkólat og magnesíumsterat (E470b).
- Skel hylkisins er úr gelatíni, títandíoxíði (E171), erýtrosín (E127) og indigotin (E132).
- Prentblekið inniheldur gljálakk (E904), svart járnóxíð (E172).

Diacomit 500 mg inniheldur

- Virka innihaldsefnið er stiripentol. Hvert hart hylki inniheldur 500 mg af stiripentoli.
- Önnur innihaldsefni hylkisins eru povidon K29/32, natríumsterkjuglýkólat og magnesíumsterat (E470b).
- Skel hylkisins er úr gelatíni, títandíoxíði (E171).
- Prentblekið inniheldur gljálakk (E904), svart járnóxíð (E172).

Útlit Diacomit 250 mg og pakkingastærðir

Diacomit 250 mg hart hylki er bleikt og áprentað með „Diacomit 250 mg“.

Hörðu hylkin eru afhent í plastglösum sem í eru 30, 60 eða 90 hylki í pappaöskjum. Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Útlit Diacomit 500 mg og pakkingastærðir

Diacomit 500 mg hart hylki er hvítt og áprentað með „Diacomit 500 mg“.

Hörðu hylkin eru afhent í plastglösum sem í eru 30, 60 eða 90 hylki í pappaöskjum. Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Diacomit fæst líka sem 250 mg og 500 mg mixtúrduft, dreifa í skammtapokum.

Markaðsleyfishafi

Biocodex, 22 rue des Aqueducs – F-94250 Gentilly - Frakklandi

Sími: + 33 1 41 24 30 00 - netfang: medinfo@biocodex.com

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Biocodex

22 rue des Aqueducs - F-94250 Gentilly

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

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

e-mail: medinfo@biocodex.com

CZ

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

DE

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

EE

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

FI

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

LT

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

LV

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

RO

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

SK

Desitin Pharma s.r.o.

Trojicné námestie 13

82106 Bratislava

Slovakia

Tel: 00421-2-5556 38 10

e-mail: desitin@desitin.sk

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Aðrar upplýsingar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líkatenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Diacomit 250 mg mixtúrduft, dreifa í skammtapoka
Diacomit 500 mg mixtúrduft, dreifa í skammtapoka
stiripentol

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til barnsins þíns eingöngu. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða og hjá barninu þínu.
- Látið lækni barnsins eða lyfjafræðing vita ef barnið fær aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Diacomit og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Diacomit
3. Hvernig nota á Diacomit
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Diacomit
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Diacomit og við hverju það er notað

Stiripentol, virka innihaldsefnið í Diacomit, er í flokki lyfja sem kallast flogaveikilyf.

Það er notað með clobazami og valproati (önnur flogaveikilyf) til að meðhöndla tiltekna tegund af flogaveiki sem kallast alvarleg vöðvakippaflog (severe myoclonic epilepsy), sem kemur fram í frumbersku (heilkenni Dravets) og hefur áhrif á börn. Læknir barnsins þíns hefur ávísað þessu lyfi sem lið í meðferð gegn flogaveikinni sem barnið er haldið.

2. Áður en byrjað er að nota Diacomit

Barnið má EKKI taka Diacomit

- ef barnið er með ofnæmi fyrir stiripentoli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef barnið hefur einhvern tíma fengið óráðsköst (attacks of delirium) (andlegt ástand ringlunar, æsings, eirðarleysis og ofskynjana).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Talaðu við lækni barnsins eða lyfjafræðing áður en Diacomit er notað

- ef barnið er með nýrna- eða lifrarkvilla.
- Meta þarf lifrarstarfsemi barnsins áður en meðferð með Diacomit hefst og hún athuguð á 6 mánaða fresti.
- Meta þarf blóðtalningarniðurstöður áður en byrjað er að nota Diacomit og þær athugaðar á 6 mánaða fresti.
- Vegna tíðni aukaverkana í meltingarfærum með Diacomit, clobazami og valproati, eins og lysterstol, lysterleysi, uppköst, þarf að fylgjast vel með vexti barnsins.

Ef barnið þolir illa tiltekin innihaldsefni í Diacomit (t.d. aspartam, glúkósa eða sorbitól). Sjá kaflann hér fyrir neðan „*Diacomit inniheldur aspartam, glúkósa, sorbitól og natríum*“ ef þetta á við.

Notkun annarra lyfja samhliða Diacomit

Látið lækni barnsins eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Látið lækinn vita ef barnið tekur eitthvert eftirtalinna lyfja:

- lyf sem innihalda:
 - cisaprið (notað gegn brjóstsviða að næturlagi),
 - pimozið (notað gegn einkennum sem fylgja heilkenni Tourettes, t.d. þegar rekin eru upp hljóð og gegn óviðráðanlegum rykkjum og líkamshreyfingum),
 - ergotamin (notað gegn mígreni),
 - dihydroergotamin (notað til að slá á einkenni sem fylgja skerðingu á andlegri getu vegna ellihrörnnunar),
 - halofantrin (lyf gegn malaríu),
 - quinidin (notað gegn óreglu í hjartslætti),
 - bepridil (notað gegn brjóstverk),
 - cyclosporin, tacrolimus, sirolimus (öll þrjú notuð til að koma í veg fyrir höfnun við lifrar-, nýrna- eða hjartaígræðslu),
 - statín (simvastatin og atorvastatin, bæði notuð til að lækka kólesteról í blóði).
- flogaveikilyf sem innihalda:
fenobarbital, primidon, fenytoin, carbamazepin, diazepam.
- lyf sem innihalda:
 - midazolam eða triazolam (lyf notuð til að slá á kvíða og svefnleysi – í samsetningu með Diacomit gæti barnið orðið mjög syfjað),
 - chlorpromazin (notað gegn geðrænum kvillum, t.d. geðrofi (psychosis)).
- Ef barnið tekur lyf sem innihalda:
 - koffín (þetta efni stuðlar að vöku og andlegri snerpu) eða teófyllín (þetta efni er notað við astma). Forðast skal að nota þau með Diacomit þar eð það getur orðið til að auka styrk þeirra í blóði sem veldur meltingartruflunum, auknum hjartslætti og svefnleysi.
- Ef barnið tekur lyf sem umbrotna fyrir tilstilli tiltekinna CYP ensíma í lifur:
 - citalopram (notað við meðferð þunglyndiskasta),
 - omeprazol (notað gegn magasári)
 - HIV proteasa hemlar (notað við meðferð HIV-smits)
 - astemizól, chlorpheniramine (andhistamín)
 - kalsíumgangalokar (notaðir við meðferð á hjartverk eða óreglulegum hjartslætti),
 - getnaðarvarnarlyf til inntöku,
 - propranolól, carvedilól, timolól (notað við meðferð háþrýstings),
 - flúoxetín, paroxetín, sertralín, imipramín, clomipramín (þunglyndislyf),
 - haloperidól (geðlyf),
 - kódeín, dextrometorfan, tramadól (notað við meðferð verkja)

Notkun Diacomit með mat eða drykk

EKKI taka Diacomit með mjólk eða mjólkurvörum (jógúrt, rjómaostum o.s.frv.), ávaxtasafa, gosdrykkjum eða matvælum eða drykkjum sem innihalda koffín eða teófyllín (t.d. kóladrykkjum, súkkulaði, kaffi, tei eða orkudrykkjum).

Meðganga og brjóstgjöf

Ef barnið er barnshafandi eða með barn á brjósti, telur sig vera barnshafandi eða hefur í hyggju að verða barnshafandi, skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

EKKI má stöðva árangursríka flogaveikimeðferð á meðgöngu.

Ekki er mælt með því að barn sé haft á brjósti meðan meðferð með þessu lyfi stendur yfir.

Akstur og notkun véla

Lyfið getur gert barnið mjög syfjað.

Barnið ætti ekki að nota nein áhöld eða vélar eða aka eða hjóla meðan það er undir áhrifum þess. Leitaðu ráða hjá læknum.

Diacomit inniheldur aspartam, glúkósa, sorbitól og natríum

Lyfið inniheldur 2,5 mg af aspartam í hverjum 250 mg skammtapoka og 5 mg í hverjum 500 mg skammtapoka. Aspartam er uppspretta fenýlalaníns. Það getur verið skaðlegt þeim sem eru með fenýlketónmigu (PKU), sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli þar sem fenýlalanín safnast upp því líkaminn fjarlægir það ekki með fullnægjandi hætti.

Lyfið inniheldur sorbitól: 2,4 mg í hverjum 250 mg skammtapoka og 4,8 mg í hverjum 500 mg skammtapoka.

Glúkósi getur skemmt tennur.

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í skammtapoka, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Diacomit

Barnið á alltaf að taka innihald hvers skammtapoka nákvæmlega eins og lækni þess hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni barnsins eða lyfjafræðingi.

Skömmtnun

Læknirinn aðlagar skammtastærðir með tilliti til aldurs barnsins, þyngd og ástands þess, yfirleitt 50 mg á hvert kg líkamsþyngdar á dag.

Hvenær taka á Diacomit

Barnið á að taka þetta lyf tvisvar eða þrisvar sinnum á dag með reglulegu millibili samkvæmt fyrirmælum læknisins, til dæmis á morgnana – í hádeginu – á háttatíma til að ná yfir tímabilið dag og nótt.

Breyting á skömmtnun

Hækka skal skammta smám saman, yfir nokkurra vikna tímabil á meðan skammtur(-ar) annars/annarra flogaveikilyfs (-lyfja) er (eru) minnkaður(-aðir) á sama tíma. Læknir barnsins upplýsir þig um nýja skammtastærð annars/annarra flogaveikilyfs(-lyfja).

Ef þú hefur á tilfinningunni að áhrif þessa lyfs séu of sterk eða of væg skaltu ráðfæra þig við lækni barnsins eða lyfjafræðing. Læknir barnsins breytir skömmtnuninni í samræmi við ástand barnsins.

Ráðfærðu þig við lækinn ef fram koma aukaverkanir þar eð vera má að læknirinn þurfi að breyta skömmtnun þessa lyfs og annars eða annarra flogaveikilyfja.

Lítilsháttar munur er á Diacomit hylkjum og mixtúrudufti, dreifu. Ef upp koma vandamál þegar barnið þitt skiptir úr töku hylkja yfir í töku mixtúrudufts, dreifu eða öfugt, skal láta lækinn vita. Ef skipt er úr töku hylkja yfir í töku mixtúrudufts þarf það að gerast undir nánu eftirliti læknis barnsins.

Ef kastað er upp innan nokkurra mínútna frá inntöku er gert ráð fyrir að lyfið hafi ekki verið frásogað og gefa skal annan skammt.

Hins vegar gegnir það öðru máli ef kastað er upp klukkutíma eða lengur eftir tölu lyfsins vegna þess að stiripentol frásogast hratt.

Í því tilfelli, er gert ráð fyrir að marktækur hluti af gefnum skammti hafi frásogast í líkamann úr meltingarvegi. Því er þá ekki þörf á að taka lyfið aftur eða aðlaga næsta skammt.

Hvernig á að nota Diacomit mixtúruduft

Blanda skal duftinu í glas af vatni og taka það strax eftir blöndun og með mat. Barnið á að taka Diacomit með mat, það má EKKI taka á fastandi maga. Sjá kaflann hér fyrir ofan, „*Notkun Diacomit með mat eða drykk*“, um matvæli og drykki sem á að forðast.

Ef stærri skammtur af Diacomit er tekinn en mælt er fyrir um

Ráðfærðu þig við lækni barnsins ef þú veist eða heldur að barnið hafi tekið stærri skammt en mælt er fyrir um.

Ef barnið gleymir að taka Diacomit

Það er mjög mikilvægt að barnið taki þetta lyf reglulega á sama tíma alla daga. Ef barnið gleymir að taka skammt á það að taka hann um leið og munað er eftir því nema kominn sé tími á næsta skammt. Í því tilviki skal halda áfram með næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef barnið hættir að taka Diacomit

Barnið má ekki hætta að taka þetta lyf nema læknirinn hafi mælt svo fyrir um. Ef meðferðin er stöðvuð skyndilega er hætt við að flogaköst fylgi í kjölfarið.

Leitið til læknis barnsins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá einum eða fleiri af hverjum 10 einstaklingum):

- missir matarlystar, þyngdartap (einkum ef flogaveikilyfið natríumvalproat er tekið samhliða),
- svefnleysi, syfja,
- hreyfiglöp (ósamhæfðar vöðvahreyfingar), vöðvaslekja (lítill vöðvastyrkur), trufluð vöðvaspenna (dystonia).

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- aukinn styrkur lifrarsíma, einkum þegar lyfið er gefið annaðhvort með flogaveikilyfinu carbamazepini eða natríumvalproati,
- árásargirni, viðkvæmni, uppnám, æsingur (það að vera uppstökkur),
- svefntruflanir (óeðlilegur svefn),
- ýktar hreyfingar,
- ógleði, uppköst,
- lítill fjöldi tiltekinnar tegundar hvítfrumna.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- tvísýni þegar lyfið er tekið með flogaveikilyfinu carbamazepini,
- viðkvæmni gagnvart ljósi,
- útbrot, ofnæmi í húð, ofsakláði (bleiklitaðir, þrútnir flekkir á húð sem klæjar í),
- þreyta.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1000 einstaklingum):

- Minnkaður blóðflagnafjöldi í blóði,
- óeðlilegar niðurstöður á lifrarprófi.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Lungnabólga

Til að losna við þessar aukaverkanir þarf læknirinn ef til vill að breyta skömmtun Diacomit eða annarra lyfja sem barninu er ávísað.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt**

fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Diacomit

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Barnið á ekki að nota Diacomit eftir fyrningardagsetingu sem tilgreind er á merkimiðanum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Diacomit 250 mg inniheldur

- Virka innihaldsefnið er stiripentol. Hver skammtapoki inniheldur 250 mg af stiripentoli.
- Önnur innihaldsefni í þessum skammtapoka eru povidon, natríumsterkja, glúkósalausn (úðapurrkuð), erytrosín (E127), titandíoxíð (E171), aspartam (E951), tutti frutti bragðefni (inniheldur sorbitól), carmellosi-natríum og hýdroxýetýlsellulósi.

Diacomit 500 mg inniheldur

- Virka innihaldsefnið er stiripentol. Hver skammtapoki inniheldur 500 mg af stiripentoli.
- Önnur innihaldsefni í þessum skammtapoka eru povidon, natríumsterkja, glúkósalausn (úðapurrkuð), erytrosín (E127), titandíoxíð (E171), aspartam (E951), tutti frutti bragðefni (inniheldur sorbitól), carmellosi-natríum og hýdroxýetýlsellulósi.

Útlit Diacomit 250 mg og pakkingastærðir

Lyfið er fölbleikt duft í skammtapokum.

Í hverri öskju eru annaðhvort 30, 60 eða 90 skammtapokar. Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Útlit Diacomit 500 mg og pakkingastærð

Lyfið er fölbleikt duft í skammtapokum.

Í hverri öskju eru annaðhvort 30, 60 eða 90 skammtapokar. Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu settar á markaðssettar.

Diacomit fæst líka sem 250 mg og 500 mg hylki til inntöku.

Markaðsleyfishafi

Biocodex, 22 rue des Aqueducs – F-94250 Gentilly - Frakklandi

Sími: + 33 1 41 24 30 00 - netfang: medinfo@biocodex.com

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Biocodex

22 rue des Aqueducs - F-94250 Gentilly

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

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

e-mail: medinfo@biocodex.com

CZ

Desitin Pharma spol. s r.o

Opletalova 25

11121 Prague 1

Czech Republic

Tel: 00420-2-222 45 375

e-mail: desitin@desitin.cz

DE

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

D-22335 Hamburg

Germany

Tel: +49 (0)40 59101 525

e-mail: epi.info@desitin.de

EE

Biocodex OÜ

Väike-Paala 1

11415 Tallinn

Estonia

Tel: +372 605 6014

e-mail: info@biocodex.ee

FI

Biocodex Oy

Metsänneidonkuja 4

02130 Espoo

Finland

Tel: +358 9 329 59100

e-mail: info@biocodex.fi

LT

Biocodex UAB

Savanorių av. 349

LT-51480 Kaunas

Lithuania

Tel: +370 37 408681

e-mail: info@biocodex.lt

LV

Biocodex SIA

Kalniņi A, Mārupes nov.,

Mārupe, LV-2167

Latvia

Tel: +371 67 619365

e-mail: info@biocodex.lv

RO

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

SK

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Aðrar upplýsingar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGU Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFANNA

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir stiripentol eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi gagna um áhættur úr klínískum rannsóknum og tilkynningum eftir markaðssetningu telur PRAC að orsakasamhengi á milli stiripentols og lungnabólgu sé að minnsta kosti hugsanlegur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda stiripentol til samræmis við það.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CHMP heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir stiripentol telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda stiripentol sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.