

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diacomit 100 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 100 mg stiripentol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules

Maat 4, roze en witte capsules, bedrukt met “Diacomit 100 mg”, lengte van 14 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Diacomit is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met clobazam en valproaat als adjuvante therapie van refractaire gegeneraliseerde tonisch-klonische insulten bij patiënten met ernstige myoklonische epilepsie op zeer jonge leeftijd (SMEI, syndroom van Dravet), bij wie de insulten onvoldoende onder controle worden gebracht met clobazam en valproaat.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Diacomit mag alleen worden toegediend onder toezicht van een kinderarts/kinderneuroloog die ervaring heeft met het diagnosticeren en behandelen van epilepsie bij zuigelingen en kinderen.

Dosering

Pediatrische patiënten

De dosis stiripentol wordt berekend op basis van mg/kg lichaamsgewicht.

De dagelijkse dosering kan verdeeld over 2 of 3 doses worden toegediend.

De introductie van bijkomende therapie met stiripentol dient stapsgewijs te gebeuren met behulp van geleidelijke dosisverhoging om tot de aanbevolen dosis van 50 mg/kg/dag te komen, die toegediend wordt in combinatie met clobazam en valproaat

De dosisverhoging van stiripentol dient stapsgewijs te gebeuren, startend met 20 mg/kg/dag gedurende 1 week, daarna 30 mg/kg/dag gedurende 1 week. Verdere dosisverhoging is afhankelijk van de leeftijd:

- kinderen jonger dan 6 jaar dienen aanvullend 20 mg/kg/dag te krijgen in de derde week, om aldus in drie weken tot de aanbevolen dosis van 50 mg/kg/dag te komen;
- kinderen tussen 6 en 12 jaar dienen elke week aanvullend 10 mg/kg/dag te krijgen en komen zo in vier weken tot de aanbevolen dosis van 50 mg/kg/dag;
- kinderen en adolescenten van 12 jaar en ouder dienen elke week aanvullend 5 mg/kg/dag te krijgen tot ze de optimale dosis bereiken die gebaseerd is op klinisch inzicht.

De aanbevolen dosis van 50 mg/kg/dag is gebaseerd op de beschikbare bevindingen van klinisch onderzoek en was de enige dosis van Diacomit die geëvalueerd werd in de hoofdstudies (zie rubriek 5.1).

Stiripentol moet altijd met voedsel worden ingenomen aangezien het in een zure omgeving (bijv. bij blootstelling aan maagzuur in een lege maag) snel wordt afgebroken.

Stiripentol moet niet worden ingenomen met melk of zuivelproducten (yoghurt, kwark, enz.), koolzuurhoudende dranken, vruchtensap of voedingsmiddelen en dranken die cafeïne of theofylline bevatten.

Kinderen jonger dan drie jaar

De belangrijkste klinische beoordeling van het gebruik van stiripentol heeft plaatsgevonden bij kinderen van drie jaar en ouder met SMEI. De klinische beslissing om stiripentol te gebruiken bij kinderen jonger dan drie jaar met SMEI dient tot stand te komen op basis van de individuele patiënt, waarbij rekening gehouden moet worden met de mogelijke klinische voordelen en risico's. Bij deze groep jongere patiënten dient de adjuvante therapie met stiripentol alleen te worden ingesteld wanneer de diagnose SMEI klinisch bevestigd is (zie rubriek 5.1). Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar omtrent het gebruik van stiripentol bij kinderen jonger dan 12 maanden. Bij deze kinderen zal stiripentol worden gebruikt onder nauwlettend toezicht van de arts.

Patiënten ≥ 18 jaar

Het aantal volwassenen van wie data over lange tijd is verzameld, is onvoldoende om het behoud van effect op deze patiëntengroep te bevestigen. De behandeling moet worden voortgezet zolang de werkzaamheid aantoonbaar is.

Dosisaanpassingen van andere anti-epileptica die in combinatie met stiripentol worden gebruikt

Ondanks het ontbreken van uitgebreide farmacologische gegevens omtrent mogelijke geneesmiddelinteracties is het volgende advies met betrekking tot de aanpassing van de dosis en het doseringsschema van andere anti-epileptische geneesmiddelen die in combinatie met stiripentol worden toegediend gebaseerd op klinische ervaring.

- Clobazam

In de kernonderzoeken waarin gestart werd met het gebruik van stiripentol was de dagelijkse dosis clobazam 0,5 mg/kg/dag, meestal toegediend in verdeelde doses, tweemaal daags. Wanneer zich klinische verschijnselen voordeden van bijwerkingen of van een overdosis clobazam (bijv. slaperigheid, hypotonie en prikkelbaarheid bij jonge kinderen), werd deze dagelijkse dosis elke week met 25% verminderd. Er zijn respectievelijk ongeveer twee- tot drievoudige toenames gemeld van de clobazamspiegels en vijfvoudige toenames van de norclobazamspiegels met de gelijktijdige toediening van stiripentol aan kinderen met het syndroom van Dravet.

- Valproaat

De kans op metabole interactie tussen stiripentol en valproaat wordt als gering beschouwd en daarom zou de dosering van valproaat niet te hoeven worden aangepast wanneer stiripentol wordt toegevoegd, behalve om klinische veiligheidsredenen. In de kernonderzoeken waarin zich gastro-intestinale bijwerkingen voordeden, zoals verlies van eetlust en gewichtsverlies, werd de dagelijkse dosis valproaat elke week met circa 30% verminderd.

Afwijkende laboratoriumbevindingen

Bij een afwijkend bloedbeeld of abnormale leverfunctie moet de klinische beslissing om de dosis stiripentol voort te zetten of aan te passen, in combinatie met de aanpassing van de doses clobazam en valproaat, op basis van de individuele patiënt worden genomen, waarbij rekening gehouden wordt met de mogelijke klinische voordelen en risico's (zie rubriek 4.4).

Effect van de formulering

De sachetformulering geeft een iets hogere $C_{\max}$ dan de capsules en de formuleringen zijn bijgevolg niet bio-equivalent aan elkaar. Indien u wisselt tussen beide formuleringen, wordt aanbevolen dat dit onder klinisch toezicht gebeurt, voor het geval zich verdraagbaarheidsproblemen voordoen (zie rubriek 5.2).

Verminderde nier- en leverfunctie

Stiripentol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten bij wie de lever- en/of nierfunctie is verminderd (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Oraal gebruik

De capsule moet in zijn geheel worden doorgeslikt met een glas water.

De capsule dient niet geopend te worden, om ervoor te zorgen dat de patiënt de totale hoeveelheid poeder inslikt. Voor interacties van stiripentol met voedsel, zie rubriek 4.5.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Een voorgeschiedenis van psychosen in de vorm van episodes van delirium.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital

Bij de behandeling van het syndroom van Dravet mogen deze stoffen niet in combinatie met stiripentol worden gebruikt. De dagelijkse dosering van clobazam en/of valproaat moet worden verminderd wanneer bijwerkingen optreden terwijl de patiënt behandeld wordt met stiripentol (zie rubriek 4.2).

Groeitempo van kinderen

Gezien de frequentie van gastro-intestinale bijwerkingen van de behandeling met stiripentol en valproaat (anorexie, verlies van eetlust, misselijkheid, braken), dient de groei van kinderen die met deze combinatie van geneesmiddelen worden behandeld nauwlettend gevolgd te worden.

Bloedbeeld

De toediening van stiripentol, clobazam en valproaat kan neutropenie veroorzaken. Het aantal bloedcellen dient voorafgaand aan het instellen van de behandeling met stiripentol gecontroleerd te worden. Tenzij klinisch anders geïndiceerd, dient het bloedbeeld elke zes maanden gecontroleerd te worden.

Leverfunctie

Alvorens een behandeling met stiripentol in te stellen, dient de leverfunctie beoordeeld te worden. Tenzij klinisch anders geïndiceerd, dient de leverfunctie elke zes maanden gecontroleerd te worden.

Verminderde lever- of nierfunctie

In verband met het ontbreken van specifieke klinische gegevens bij patiënten met een verminderde lever- en/of nierfunctie wordt stiripentol niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een verminderde lever- en/of nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Stoffen die interfereren met CYP-enzymen

Stiripentol remt de CYP2C19-, CYP3A4- en CYP2D6-enzymen en kan de plasmaconcentraties van stoffen die door deze enzymen gemetaboliseerd worden sterk verhogen en het risico op bijwerkingen vergroten (zie rubriek 4.5). Uit onderzoeken *in vitro* blijkt dat de eerste fase van de omzetting van stiripentol tijdens de stofwisseling wordt versneld door CYP1A2, CYP2C19 en CYP3A4 en mogelijk ook door andere enzymen. Voorzichtigheid is geboden wanneer stiripentol wordt gecombineerd met andere stoffen die een of meer van deze enzymen remmen of stimuleren.

Pediatrische patiënten

In de klinische kernonderzoeken zijn geen kinderen van jonger dan 3 jaar geïnccludeerd. Dientengevolge wordt aanbevolen om kinderen tussen de 6 maanden en 3 jaar oud nauwlettend te volgen wanneer ze behandeld worden met stiripentol.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Mogelijke geneesmiddeleninteracties die van invloed zijn op stiripentol

De invloed van andere anti-epileptische geneesmiddelen op de farmacokinetiek van stiripentol is niet goed vastgesteld.

De invloed van macroliden en azol-antimycotica waarvan bekend is dat ze het CYP3A4-enzym en de substraten van hetzelfde enzym remmen op het metabolisme van stiripentol, is onbekend. Het effect van stiripentol op hun metabolisme is ook niet bekend.

Uit onderzoeken *in vitro* blijkt dat de eerste fase van de omzetting van stiripentol tijdens de stofwisseling wordt versneld door CYP1A2, CYP2C19 en CYP3A4 en mogelijk ook door andere enzymen. Voorzichtigheid is geboden wanneer stiripentol wordt gecombineerd met andere stoffen die een of meer van deze enzymen remmen of stimuleren.

Effect van stiripentol op cytochroom P450-enzymen

Veel van deze interacties zijn deels bevestigd door onderzoeken *in vitro* en in klinische onderzoeken. De toename van steady-state-spiegels bij het gecombineerde gebruik van stiripentol, valproaat en clobazam is hetzelfde bij volwassenen en kinderen, hoewel de interindividuele variabiliteit groot is.

Bij therapeutische concentraties remt stiripentol verscheidene CYP450-iso-enzymen sterk: bijvoorbeeld CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4. Als gevolg hiervan kunnen farmacokinetische interacties van metabole herkomst met andere geneesmiddelen worden verwacht. Deze interacties kunnen verhoogde systemische spiegels van deze werkzame bestanddelen tot gevolg hebben die kunnen leiden tot versterkte farmacologische effecten en tot een toename van de bijwerkingen.

Voorzorg is geboden als klinische omstandigheden vereisen dat stiripentol gecombineerd moet worden met stoffen die gemetaboliseerd worden door CYP2C19 (bijv. citalopram, omeprazol) of CYP3A4 (bijv. HIV-proteaseremmers, antihistaminica zoals astemizol en chloorfeniramine, calciumantagonisten, statines, orale anticonceptiva, codeïne), hetgeen toegeschreven kan worden aan het toegenomen risico op bijwerkingen (zie verder in deze rubriek bij anti-epileptische medicijnen). Aanbevolen wordt om de plasmaconcentraties of bijwerkingen nauwlettend te controleren. Het kan noodzakelijk zijn om de dosis aan te passen.

Gezamenlijke toediening met CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index moet worden vermeden vanwege het sterk verhoogde risico op ernstige bijwerkingen.

Gegevens omtrent de mogelijkheid van CYP1A2-remming zijn beperkt en daarom kunnen interacties met theofylline en cafeïne niet worden uitgesloten wegens de verhoogde plasmaniveaus van theofylline en cafeïne die kunnen optreden via remming van hun levermetabolisme en die mogelijk kunnen leiden tot toxiciteit. Gebruik in combinatie met stiripentol wordt niet aanbevolen. Deze waarschuwing beperkt zich niet alleen tot geneesmiddelen, maar ook tot een groot aantal voedingsmiddelen (bijvoorbeeld: cola, chocolade, koffie, thee en energiedrankjes) en voedingsproducten voor kinderen: Patiënten mogen geen dranken drinken, zoals cola, die aanzienlijke hoeveelheden cafeïne bevatten, of chocolade eten /drinken, dat sporen van theofylline bevat (zie rubriek 4.2).

Aangezien stiripentol CYP2D6 *in vitro* remde bij concentraties die klinisch in plasma worden bereikt, kunnen stoffen die door dit iso-enzym gemetaboliseerd worden, zoals: bètablokkers (propranolol, carvedilol, timolol), antidepressiva (fluoxetine, paroxetine, sertraline, imipramine, clomipramine), antipsychotica (haloperidol) en analgetica (codeïne, dextromethorfan, tramadol) onderhevig zijn aan metabole reacties met stiripentol. Het kan noodzakelijk zijn om de dosis aan te passen van stoffen die door CYP2D6 worden gemetaboliseerd en waarvan de dosis individueel getitreerd is.

Mogelijkheid van interactie van stiripentol met andere geneesmiddelen

Bij ontbreken van beschikbare klinische gegevens is voorzorg geboden bij de volgende klinisch relevante interacties met stiripentol:

Ongewenste combinaties (dienen vermeden te worden, tenzij strikt noodzakelijk)

- Rogge-ergotalkaloïden (ergotamine, dihydro-ergotamine)

Ergotisme met de mogelijkheid van necrose van de extremiteiten (remming van de uitscheiding via de lever van rogge-ergotalkaloïden).

- Cisapride, halofantrine, pimoziide, kinidine, bepridil

Verhoogd risico op hartritmestoornissen, in het bijzonder torsade de pointes/'wave burst'-ritmestoornissen.

- Immunosuppressiva (tacrolimus, ciclosporine, sirolimus)

Verhoogde bloedspiegels van immunosuppressiva (verminderde omzetting in de lever).

- Statines (atorvastatine, simvastatine, enz.)

Verhoogd risico op dosisafhankelijke bijwerkingen zoals rabdomyolyse (verminderde omzetting in de lever van cholesterolverlagend middel).

Combinaties waarbij voorzorgen vereist zijn

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Door een verlaagde omzetting in de lever kunnen de plasmaspiegels van benzodiazepinen stijgen, met overmatige sedatie als gevolg.

- *Chloorpromazine*

Stiripentol versterkt het centraal dempende effect van chloorpromazine.

- *Effecten op andere anti-epileptica*

Remming van de CYP450-iso-enzymen CYP2C19 en CYP3A4 kan farmacokinetische interacties veroorzaken (remming van hun omzetting in de lever) met fenobarbital, primidon, fenytoïne, carbamazepine, clobazam (zie rubriek 4.2), valproaat (zie rubriek 4.2), diazepam (versterkte spierverslapping), ethosuximide en tiagabine. Verhoogde plasmaspiegels van deze anticonvulsiva zijn hiervan het gevolg, met het mogelijke risico op overdosering. Aanbevolen wordt om de plasmaspiegels van andere anticonvulsiva klinisch nauwlettend te controleren wanneer deze middelen worden gecombineerd met stiripentol, waarbij de dosis mogelijkerwijs moet worden aangepast.

- *Topiramaat*

In een Frans Compassionate Use Program voor stiripentol werd in 41% van de 230 gevallen topiramaat toegevoegd aan stiripentol, clobazam en valproaat. Gebaseerd op de klinische waarnemingen bij deze patiëntengroep zijn er geen aanwijzingen die erop duiden dat een wijziging in de dosis en de doseringsschema's van topiramaat nodig is wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met stiripentol.

Wat topiramaat betreft wordt ervan uitgegaan dat er geen sprake is van mogelijke competitie betreffende de remming van CYP2C19, omdat daar waarschijnlijk plasmaconcentraties voor nodig zijn die 5-15 maal hoger zijn dan de plasmaconcentraties die worden bereikt met de standaard aanbevolen dosis en doseringsschema's van topiramaat.

- Levetiracetam

Levetiracetam wordt niet in sterke mate door de lever gemetaboliseerd. Dientengevolge wordt geen farmacokinetische metabole geneesmiddeleninteractie verwacht tussen stiripentol en levetiracetam.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het risico waarmee epilepsie en anti-epileptische geneesmiddelen in het algemeen gepaard gaan
Aangetoond is dat bij kinderen van vrouwen met epilepsie de prevalentie van geboortefwijkingen twee tot drie maal zo groot is als het percentage van circa 3% in de algemene populatie. Hoewel andere factoren zoals de epilepsie ertoe kunnen bijdragen, wijzen de beschikbare data erop dat deze toename grotendeels wordt veroorzaakt door de behandeling. Bij de behandelde populatie is een toename van de geboortefwijkingen opgemerkt bij polytherapie.

Een behandeling met werkzame anti-epileptica moet tijdens de zwangerschap echter niet worden onderbroken omdat verergering van de ziekte schadelijk kan zijn voor zowel de moeder als de foetus.

Risico gerelateerd aan stiripentol

Er zijn geen gegevens beschikbaar over blootstelling in de zwangerschap. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, de ontwikkeling van de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling bij niet-maternotoxische doses (zie rubriek 5.3). Met het oog op de indicatie wordt toediening van stiripentol aan zwangere en vruchtbare vrouwen niet verwacht. De klinische beslissing voor het gebruik van stiripentol tijdens de zwangerschap dient te worden genomen op basis van de individuele patiënte, waarbij rekening gehouden wordt met de mogelijke klinische voordelen en risico's. Voorzorg is geboden bij het voorschrijven van stiripentol aan zwangere vrouwen en het gebruik van doeltreffende anticonceptie wordt aangeraden.

Borstvoeding

Omdat bij de mens geen onderzoek is verricht naar de uitscheiding van stiripentol in de moedermelk en gezien het feit dat stiripentol bij geiten vrijelijk overgaat van het plasma in de melk, wordt het geven van borstvoeding tijdens de behandeling niet aangeraden. In het geval dat de behandeling met stiripentol tijdens het geven van borstvoeding wordt voortgezet, dient de baby die borstvoeding krijgt zorgvuldig gecontroleerd te worden op mogelijke bijwerkingen.

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek werd geen invloed op de vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3). Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar, mogelijk risico voor de mens is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Stiripentol heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen doordat het duizeligheid en ataxie kan veroorzaken. Patiënten dienen het advies te krijgen om geen auto te rijden of machines te bedienen voordat zij voldoende ervaring op hebben gedaan met een behandeling met stiripentol en kunnen inschatten of het deze vaardigheden negatief beïnvloedt (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen van stiripentol zijn anorexia, gewichtsverlies, slapeloosheid, slaperigheid, ataxie, hypotonie en dystonie.

Tabel van bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn de volgende: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem Orgaanklasse (MedDRA terminologie)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed en lymfestelselaandoeningen		Neutropenie		Trombocytopenie*	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie, vermindering van eetlust, gewichtsverlies				
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Agressie, prikkelbaarheid, gedragsstoornissen, tegenstrijdig gedrag, hyperexcitatie, slaapstoornissen			
Zenuwstelselaandoeningen	Slaperigheid, ataxie, hypotonie, dystonie	Hyperkinesie			
Oogaandoeningen			Dubbelzien		
Gastro-intestinale stoornissen		Misselijkheid, braken			
Stoornissen van huid en onderhuids weefsel			Lichtgevoeligheid, uitslag, huidallergie, netelroos		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Vermoeidheid		
Onderzoeken		Verhoogd γ -GT		Afwijkend resultaat leverfunctietest	
Infecties en parasitaire aandoeningen					Pneumonie, aspiratie pneumonie

*De trombocytopenie-gegevens zijn afkomstig van zowel klinische studies als van post-marketing ervaringen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Veel van bovengenoemde bijwerkingen zijn dikwijls toe te schrijven aan een stijging van de plasmaspiegels van andere anti-epileptische geneesmiddelen (zie rubrieken 4.4 en 4.5) en kunnen afnemen wanneer de dosis van deze geneesmiddelen wordt verminderd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar over gevallen van klinische overdosis. De behandeling is ondersteunend (symptoombestrijdende maatregelen op afdelingen Intensive Care).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-epileptica, overige anti-epileptica, ATC-code: N03AX17

Werkingsmechanisme

In diersmodellen gaat stiripentol insulsten tegen die worden opgewekt door elektrische schok, pentetrazol en bicuculline. In knaagdiersmodellen lijkt stiripentol de hersenspiegels van gamma-aminoboterzuur (GABA) te verhogen, de belangrijkste remmende neurotransmitter in de hersenen van zoogdieren. Dit kan zich voordoen door remming van de synaptosomale opname van GABA en/of het remmen van GABA-transaminase. Ook is aangetoond dat stiripentol de via de GABA-A-receptor gemedieerde overdracht in de onrijpe hippocampus van ratten versterkt en de gemiddelde periode (maar niet de frequentie) verlengt dat de via de GABA-A-receptor gereguleerde chloridekanalen openstaan door een barbituraatachtig mechanisme. Als gevolg van farmacokinetische interacties versterkt stiripentol de werkzaamheid van andere anticonvulsiva, zoals carbamazepine, natriumvalproaat, fenytoïne, fenobarbital en veel benzodiazepinen. Het tweede effect van stiripentol is hoofdzakelijk gebaseerd op de metabole remming van verscheidene iso-enzymen, vooral CYP450 3A4 en 2C19, die betrokken zijn bij de omzetting in de lever van andere anti-epileptische medicijnen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De belangrijkste klinische beoordeling van het gebruik van stiripentol heeft plaatsgevonden bij kinderen van drie jaar en ouder met SMEI.

In een Frans Compassionate Use Program waren kinderen vanaf zes maanden oud opgenomen omdat de diagnose 'syndroom van Dravet' bij sommige patiënten op die leeftijd al met zekerheid gesteld kan worden. De klinische beslissing om Diacomit te gebruiken bij kinderen met SMEI die jonger zijn dan 3 jaar dient te worden genomen op basis van de individuele patiënt, waarbij rekening gehouden moet worden met de mogelijke klinische voordelen en risico's (zie rubriek 4.2).

41 kinderen met SMEI werden geïnccludeerd in een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, add-on onderzoek. Na een baselineperiode van 1 maand werd de placebo (n=20) of stiripentol (n=21) toegevoegd aan valproaat en clobazam tijdens een dubbelblinde periode van 2 maanden. Daarna kregen de patiënten ongeblindeerd stiripentol. Een respons werd gedefinieerd als een afname met meer dan 50% van de frequentie van klonische (of tonisch-klonische) insulsten tijdens de tweede maand van de dubbelblinde periode, in vergelijking met de baseline. Vijftien (71%) patiënten toonden respons op stiripentol (onder wie negen patiënten die vrij waren van klonische of tonisch-klonische insulsten), terwijl ditzelfde gold voor slechts één (5%) patiënt die de placebo kreeg (geen enkele patiënt was vrij van insulsten); stiripentol (95% betrouwbaarheidsinterval 52,1-90,7 vs. placebo 0-14,6). Het 95% betrouwbaarheidsinterval van het verschil was 42,2-85,7. Het percentage verandering vanaf de baseline was hoger met stiripentol (-69%) dan met de placebo (+7%), $p < 0,0001$. 21 patiënten die stiripentol gebruikten hadden last van matige bijwerkingen (slaperigheid, verlies van eetlust) vergeleken met de acht patiënten die de placebo kregen, maar de bijwerkingen verdwenen toen in 12 van de 21 gevallen de dosis van de co-medicatie verminderd werd (Chiron et al, Lancet, 2000).

Er zijn geen gegevens uit klinisch onderzoek bekend die de klinische veiligheid van stiripentol ondersteunen wanneer dit geneesmiddel wordt toegediend in dagelijkse doses van meer dan 50 mg/kg/dag. Er zijn geen gegevens uit klinisch onderzoek bekend die het gebruik van stiripentol als monotherapie bij het syndroom van Dravet ondersteunen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De volgende farmacokinetische eigenschappen van stiripentol zijn gemeld in onderzoeken bij gezonde volwassen vrijwilligers en volwassen patiënten.

Absorptie

Stiripentol wordt snel geabsorbeerd. De piekplasmaconcentratie wordt na ongeveer 1,5 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van stiripentol is onbekend aangezien er geen IV-toedieningsvorm beschikbaar is om het te testen. Het middel wordt goed geabsorbeerd wanneer het oraal wordt ingenomen, aangezien het grootste deel van een orale dosis in de urine wordt uitgescheiden.

De relatieve biobeschikbaarheid tussen de capsules en de zakjes met poeder voor orale suspensie werd bestudeerd bij gezonde mannelijke vrijwilligers na een enkele orale toediening van 1.000 mg. Beide formuleringen zijn bioequivalent wat betreft AUC, maar niet wat betreft C_{max} . De zakjes geven een iets hogere C_{max} (23%) in vergelijking met de capsule en voldoen niet aan de criteria voor bio-equivalentie. T_{max} was voor beide formuleringen vergelijkbaar. Klinisch toezicht wordt aanbevolen indien u wisselt tussen de stiripentol capsules en zakjes met poeder voor orale suspensie.

Distributie

Stiripentol bindt uitgebreid aan circulerende plasma-eiwitten (circa 99%).

Eliminatie

De systemische blootstelling aan stiripentol neemt sterk toe vergeleken met de proportionaliteit van de dosis. De plasmaklaring neemt bij hoge doses sterk af; deze daalt van circa 40 l/kg/dag bij een dosis van 600 mg/dag tot circa 8 l/kg/dag bij een dosis van 2.400 mg. De klaring neemt af na herhaalde toediening van stiripentol, hetgeen waarschijnlijk kan worden toegeschreven aan de remming van de cytochroom-P450-iso-enzymen die verantwoordelijk zijn voor de omzetting van stiripentol. De halfwaardetijd van de eliminatie viel binnen het bereik van 4,5 uur tot 13 uur en nam toe naarmate de dosis groter was.

Biotransformatie

Stiripentol wordt uitgebreid gemetaboliseerd; in urine zijn 13 verschillende metabolieten aangetroffen. De belangrijkste metabole processen zijn demethylering en glucuronidering, hoewel de enzymen die hierbij zijn betrokken nog niet exact zijn geïdentificeerd.

Op basis van onderzoeken *in vitro* concludeert men dat de belangrijkste levercytochroom P450 iso-enzymen die betrokken zijn bij de eerste fase van de stofwisseling CYP1A2, CYP2C19 en CYP3A4 zijn.

Uitscheiding

Stiripentol wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden.

Urinaire metabolieten van stiripentol vormden gezamenlijk het overgrote deel (73%) van een acute orale dosis, terwijl nog eens 13-24% als onveranderde stof in de feces werd aangetroffen.

Pediatrische patiënten - Farmacokinetische studie

Een populatie-farmacokinetische studie werd uitgevoerd bij 35 kinderen met het syndroom van Dravet die werden behandeld met stiripentol en twee stoffen waarvan niet bekend is dat ze de farmacokinetiek van stiripentol beïnvloeden, valproaat en clobazam. De gemiddelde leeftijd was 7,3 jaar (spreiding: 1 tot 17,6 jaar) en de gemiddelde dagelijkse dosis stiripentol was 45,4 mg/kg/dag (spreiding: 27,1 tot 89,3 mg/kg/dag) toegediend in twee of drie afzonderlijke doses.

De data kwamen het beste overeen met een één-compartimentmodel met eerste orde absorptie- en eliminatieprocessen. De populatieschatting voor de absorptieconstante K_a was $2,08 \text{ hr}^{-1}$ (standaard afwijking van aselect effect = 122%). Klaring en distributievolume werden gerelateerd aan lichaamsgewicht door middel van een allometrisch model met exponenten van respectievelijk 0,433 en 1: terwijl het lichaamsgewicht steeg van 10 tot 60 kg, steeg de schijnbare orale klaring van 2,60 tot 5,65 l/uur en steeg het schijnbare distributievolume van 32,0 tot 191,8 l. Daardoor steeg de eliminatiehalfwaardetijd van 8,5 uur (voor 10 kg) naar 23,5 uur (voor 60 kg).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsonderzoeken bij dieren (rat, aap, muis) hebben geen consistent toxiciteitspatroon laten zien, met uitzondering van leververgroting geassocieerd met hepatocellulaire hypertrofie die optrad toen hoge doses stiripentol werden toegediend aan knaagdieren en niet-knaagdieren. Deze bevinding wordt beschouwd als een adaptieve respons op een hoge metabole belasting van de lever.

Stiripentol was niet teratogeen toen het getest werd bij rat en konijn; in één onderzoek bij de muis, maar niet in verscheidene andere gelijksoortige onderzoeken, is een lage incidentie waargenomen van een gespleten verhemelte bij een maternotoxische dosis (800 mg/kg/dag). Deze onderzoeken bij muizen en konijnen zijn gedaan voordat de eisen van de Good Laboratory Practice van kracht werden. Onderzoeken bij de rat naar de vruchtbaarheid en het algemeen voortplantingsvermogen en naar de pre- en postnatale ontwikkeling leverden geen bijzonderheden op, met uitzondering van een lichte afname van de overleving van jongen die gezoogd werden door moeders die een toxische respons op stiripentol vertoonden bij een dosis van 800 mg/kg/dag (zie rubriek 4.6).

Onderzoeken naar de genotoxiciteit hebben geen mutagene of clastogene activiteit opgespoord.

Onderzoeken naar de carcinogeniteit leverden bij de rat negatieve resultaten op. Bij de muis was er slechts sprake van een lichte toename van de incidentie van leveradenomen en -carcinomen bij dieren die 78 weken lang werden behandeld met 200 of 600 mg/kg/dag, maar niet bij de dieren die 60 mg/kg/dag kregen. Aangezien stiripentol niet genotoxisch is en algemeen bekend is dat de muizenlever bijzonder gevoelig is voor tumorvorming indien er sprake is van leverenzyminductie, wordt deze bevinding niet als aanwijzing gezien voor een risico op tumorigeniciteit bij patiënten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de capsule

Povidon
Natriumzetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat (E470b)

Omhulsel van de capsule

Gelatine
Titaniumdioxide (E171)
Erytrosine (E127)
Indigotine (E132)

Drukinkt

Schellak (E904)

Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyethyleen fles, controleerbaar verzegeld en met kindveilige polypropyleen schroefdop.
Fles met 100 capsules, verpakt in kartonnen dozen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/367/013

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 januari 2007
Datum van laatste verlenging: 20 september 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diacomit 250 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 250 mg stiripentol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules

Roze capsules, maat 2, bedrukt met “Diacomit 250 mg”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Diacomit is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met clobazam en valproaat als adjuvante therapie van refractaire gegeneraliseerde tonisch-klonische insulten bij patiënten met ernstige myoklonische epilepsie op zeer jonge leeftijd (SMEI, het syndroom van Dravet), bij wie de insulten onvoldoende onder controle worden gebracht met clobazam en valproaat.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Diacomit mag alleen worden toegediend onder toezicht van een kinderarts/kinderneuroloog die ervaring heeft met het diagnosticeren en behandelen van epilepsie bij zuigelingen en kinderen.

Dosering

Pediatrische patiënten

De dosis stiripentol wordt berekend op basis van mg/kg lichaamsgewicht.

De dagelijkse dosering kan verdeeld over 2 of 3 doses worden toegediend.

De introductie van bijkomende therapie met stiripentol dient stapsgewijs te gebeuren met behulp van geleidelijke dosisverhoging om tot de aanbevolen dosis van 50 mg/kg/dag te komen, die toegediend wordt in combinatie met clobazam en valproaat.

De dosisverhoging van Stiripentol dient stapsgewijs te gebeuren, startend met 20 mg/kg/dag gedurende 1 week, daarna 30 mg/kg/dag gedurende 1 week. Verdere dosisverhoging is afhankelijk van de leeftijd:

- kinderen jonger dan 6 jaar dienen aanvullend 20 mg/kg/dag te krijgen in de derde week, om aldus in drie weken tot de aanbevolen dosis van 50 mg/kg/dag te komen;
- kinderen tussen 6 en 12 jaar dienen elke week aanvullend 10 mg/kg/dag te krijgen en komen zo in vier weken tot de aanbevolen dosis van 50 mg/kg/dag;
- kinderen en adolescenten van 12 jaar en ouder dienen elke week aanvullend 5 mg/kg/dag te krijgen tot ze de optimale dosis bereiken die gebaseerd is op klinisch inzicht.

De aanbevolen dosis van 50 mg/kg/dag is gebaseerd op de beschikbare bevindingen van klinisch onderzoek en was de enige dosis van Diacomit die geëvalueerd werd in de hoofdstudies (zie rubriek 5.1.).

Stiripentol moet altijd met voedsel worden ingenomen aangezien het in een zure omgeving (bijv. bij blootstelling aan maagzuur in een lege maag) snel wordt afgebroken.

Stiripentol moet niet worden ingenomen met melk of zuivelproducten (yoghurt, kwark, enz.), koolzuurhoudende dranken, vruchtensap of voedingsmiddelen en dranken die cafeïne of theofylline bevatten.

Kinderen jonger dan drie jaar

De belangrijkste klinische beoordeling van het gebruik van stiripentol heeft plaatsgevonden bij kinderen van drie jaar en ouder met SMEI. De klinische beslissing om stiripentol te gebruiken bij kinderen jonger dan drie jaar met SMEI dient tot stand te komen op basis van de individuele patiënt, waarbij rekening gehouden moet worden met de mogelijke klinische voordelen en risico's. Bij deze groep jongere patiënten dient de adjuvante therapie met stiripentol alleen te worden ingesteld wanneer de diagnose SMEI klinisch bevestigd is (zie rubriek 5.1). Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar omtrent het gebruik van stiripentol bij kinderen jonger dan 12 maanden. Bij deze kinderen zal stiripentol worden gebruikt onder nauwlettend toezicht van de arts.

Patiënten ≥ 18 jaar

Het aantal volwassenen van wie data over lange tijd is verzameld, is onvoldoende om het behoud van effect op deze patiëntengroep te bevestigen. De behandeling moet worden voortgezet zolang de werkzaamheid aantoonbaar is.

Dosisaanpassingen van andere anti-epileptica die in combinatie met stiripentol worden gebruikt.

Ondanks het ontbreken van uitgebreide farmacologische gegevens omtrent mogelijke geneesmiddelinteracties is het volgende advies met betrekking tot de aanpassing van de dosis en het doseringsschema van andere anti-epileptische geneesmiddelen die in combinatie met stiripentol worden toegediend gebaseerd op klinische ervaring.

- Clobazam

In de kernonderzoeken waarin gestart werd met het gebruik van stiripentol was de dagelijkse dosis clobazam 0,5 mg/kg/dag, meestal toegediend in verdeelde doses, tweemaal daags. Wanneer zich klinische verschijnselen voordeden van bijwerkingen of van een overdosis clobazam (bijv. slaperigheid, hypotonie en prikkelbaarheid bij jonge kinderen), werd deze dagelijkse dosis elke week met 25% verminderd. Er zijn respectievelijk ongeveer twee- tot drievoudige toenames gemeld van de clobazapamspiegels en vijfvoudige toenames van de norclobazamspiegels met de gelijktijdige toediening van stiripentol aan kinderen met het syndroom van Dravet.

- Valproaat

De kans op metabole interactie tussen stiripentol en valproaat wordt als gering beschouwd en daarom zou de dosering van valproaat niet te hoeven worden aangepast wanneer stiripentol wordt toegevoegd, behalve om klinische veiligheidsredenen. In de kernonderzoeken waarin zich gastro-intestinale bijwerkingen voordeden, zoals verlies van eetlust en gewichtsverlies, werd de dagelijkse dosis valproaat elke week met circa 30% verminderd.

Afwijkende laboratoriumbevindingen

Bij een afwijkend bloedbeeld of abnormale leverfunctie moet de klinische beslissing om de dosis stiripentol voort te zetten of aan te passen, in combinatie met de aanpassing van de doses clobazam en valproaat, op basis van de individuele patiënt worden genomen, waarbij rekening gehouden wordt met de mogelijke klinische voordelen en risico's (zie rubriek 4.4).

Effect van de formulering

De sachetformulering geeft een iets hogere $C_{\max}$ dan de capsules en de formuleringen zijn bijgevolg niet bio-equivalent aan elkaar. Indien u wisselt tussen beide formuleringen, wordt aanbevolen dat dit

onder klinisch toezicht gebeurt, voor het geval zich verdraagbaarheidsproblemen voordoen (zie rubriek 5.2).

Verminderde nier- en leverfunctie

Stiripentol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten bij wie de lever- en/of nierfunctie is verminderd (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Oraal gebruik

De capsule moet in zijn geheel worden doorgeslikt met een glas water.

De capsule dient niet geopend te worden, om ervoor te zorgen dat de patiënt de totale hoeveelheid poeder inslikt. Voor interacties van stiripentol met voedsel, zie rubriek 4.5.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Een voorgeschiedenis van psychosen in de vorm van episodes van delirium.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital

Bij de behandeling van het syndroom van Dravet mogen deze stoffen niet in combinatie met stiripentol worden gebruikt. De dagelijkse dosering van clobazam en/of valproaat moet worden verminderd wanneer bijwerkingen optreden terwijl de patiënt behandeld wordt met stiripentol (zie rubriek 4.2).

Groeitempo van kinderen

Gezien de frequentie van gastro-intestinale bijwerkingen van de behandeling met stiripentol en valproaat (anorexie, verlies van eetlust, misselijkheid, braken), dient de groei van kinderen die met deze combinatie van geneesmiddelen worden behandeld nauwlettend gevolgd te worden.

Bloedbeeld

De toediening van stiripentol, clobazam en valproaat kan neutropenie veroorzaken. Het aantal bloedcellen dient voorafgaand aan het instellen van de behandeling met stiripentol gecontroleerd te worden. Tenzij klinisch anders geïndiceerd, dient het bloedbeeld elke zes maanden gecontroleerd te worden.

Leverfunctie

Alvorens een behandeling met stiripentol in te stellen, dient de leverfunctie beoordeeld te worden. Tenzij klinisch anders geïndiceerd, dient de leverfunctie elke zes maanden gecontroleerd te worden.

Verminderde lever- of nierfunctie

In verband met het ontbreken van specifieke klinische gegevens bij patiënten met een verminderde lever- en/of nierfunctie wordt stiripentol niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een verminderde lever- en/of nierfunctie.

Stoffen die interfereren met CYP-enzymen

Stiripentol remt de CYP2C19-, CYP3A4- en CYP2D6-enzymen en kan de plasmaconcentraties van stoffen die door deze enzymen gemetaboliseerd worden sterk verhogen en het risico op bijwerkingen

vergroten (zie rubriek 4.5). Uit onderzoeken *in vitro* blijkt dat de eerste fase van de omzetting van stiripentol tijdens de stofwisseling wordt versneld door CYP1A2, CYP2C19 en CYP3A4 en mogelijk ook door andere enzymen. Voorzichtigheid is geboden wanneer stiripentol wordt gecombineerd met andere stoffen die een of meer van deze enzymen remmen of stimuleren.

Pediatrische patiënten

In de klinische kernonderzoeken zijn geen kinderen van jonger dan 3 jaar geïnccludeerd. Dientengevolge wordt aanbevolen om kinderen tussen de 6 maanden en 3 jaar oud nauwlettend te volgen wanneer ze behandeld worden met stiripentol.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Mogelijke geneesmiddelinteracties die van invloed zijn op stiripentol

De invloed van andere anti-epileptische geneesmiddelen op de farmacokinetiek van stiripentol is niet goed vastgesteld.

De invloed van macroliden en azol-antimycotica waarvan bekend is dat ze het CYP3A4-enzym en de substraten van hetzelfde enzym remmen op het metabolisme van stiripentol, is onbekend. Het effect van stiripentol op hun metabolisme is ook niet bekend.

Uit onderzoeken *in vitro* blijkt dat de eerste fase van de omzetting van stiripentol tijdens de stofwisseling wordt versneld door CYP1A2, CYP2C19 en CYP3A4 en mogelijk ook door andere enzymen. Voorzichtigheid is geboden wanneer stiripentol wordt gecombineerd met andere stoffen die een of meer van deze enzymen remmen of stimuleren.

Effect van stiripentol op cytochroom P450-enzymen

Veel van deze interacties zijn deels bevestigd door onderzoeken *in vitro* en in klinische onderzoeken. De toename van steady-state-spiegels bij het gecombineerde gebruik van stiripentol, valproaat en clobazam is hetzelfde bij volwassenen en kinderen, hoewel de interindividuele variabiliteit groot is.

Bij therapeutische concentraties remt stiripentol verscheidene CYP450-iso-enzymen sterk: bijvoorbeeld CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4. Als gevolg hiervan kunnen farmacokinetische interacties van metabole herkomst met andere geneesmiddelen worden verwacht. Deze interacties kunnen verhoogde systemische spiegels van deze werkzame bestanddelen tot gevolg hebben die kunnen leiden tot versterkte farmacologische effecten en tot een toename van de bijwerkingen.

Voorzorg is geboden als klinische omstandigheden vereisen dat stiripentol gecombineerd moet worden met stoffen die gemetaboliseerd worden door CYP2C19 (bijv. citalopram, omeprazol) of CYP3A4 (bijv. HIV-proteaseremmers, antihistaminica zoals astemizol en chloorfeniramine, calciumantagonisten, statines, orale anticonceptiva, codeïne), hetgeen toegeschreven kan worden aan het toegenomen risico op bijwerkingen (zie verder in deze rubriek bij anti-epileptische medicijnen). Aanbevolen wordt om de plasmaconcentraties of bijwerkingen nauwlettend te controleren. Het kan noodzakelijk zijn om de dosis aan te passen.

Gezamenlijke toediening met CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index moet worden vermeden vanwege het sterk verhoogde risico op ernstige bijwerkingen.

Gegevens omtrent de mogelijkheid van CYP1A2-remming zijn beperkt en daarom kunnen interacties met theofylline en cafeïne niet worden uitgesloten wegens de verhoogde plasmaniveaus van theofylline en cafeïne die kunnen optreden via remming van hun levermetabolisme en die mogelijk kunnen leiden tot toxiciteit. Gebruik in combinatie met stiripentol wordt niet aanbevolen. Deze waarschuwing beperkt zich niet alleen tot geneesmiddelen, maar ook tot een groot aantal

voedingsmiddelen (bijvoorbeeld: cola, chocolade, koffie, thee en energiedrankjes) en voedingsproducten voor kinderen. Patiënten mogen geen dranken drinken, zoals cola, die aanzienlijke hoeveelheden cafeïne bevatten, of chocolade eten /drinken, dat sporen van theofylline bevat (zie rubriek 4.2).

Aangezien stiripentol CYP2D6 *in vitro* remde bij concentraties die klinisch in plasma worden bereikt, kunnen stoffen die door dit iso-enzym gemetaboliseerd worden, zoals bètablokkers (propranolol, carvedilol, timolol), antidepressiva (fluoxetine, paroxetine, sertraline, imipramine, clomipramine), antipsychotica (haloperidol) en analgetica (codeïne, dextromethorfan, tramadol) onderhevig zijn aan metabole reacties met stiripentol. Het kan noodzakelijk zijn om de dosis aan te passen van stoffen die door CYP2D6 worden gemetaboliseerd en waarvan de dosis individueel getitreerd is.

Mogelijkheid van interactie van stiripentol met andere geneesmiddelen

Bij ontbreken van beschikbare klinische gegevens is voorzorg geboden bij de volgende klinisch relevante interacties met stiripentol:

Ongewenste combinaties (dienen vermeden te worden, tenzij strikt noodzakelijk)

- Rogge-ergot-alkaloïden (ergotamine, dihydro-ergotamine)

Ergotisme met de mogelijkheid van necrose van de extremiteiten (remming van de uitscheiding via de lever van rogge-ergotalkaloïden).

- Cisapride, halofantrine, pimozide, kinidine, bepridil

Verhoogd risico op hartritmestoornissen, in het bijzonder torsades de pointes/'wave burst'-ritmestoornissen.

- Immunosuppressiva (tacrolimus, ciclosporine, sirolimus)

Verhoogde bloedspiegels van immunosuppressiva (verminderde omzetting in de lever).

- Statines (atorvastatine, simvastatine, enz.)

Verhoogd risico op dosisafhankelijke bijwerkingen zoals rhabdomyolyse (verminderde omzetting in de lever van cholesterolverlagend middel).

Combinaties waarbij voorzorgen vereist zijn:

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Door een verlaagde omzetting in de lever kunnen de plasmaspiegels van benzodiazepinen stijgen, met overmatige sedatie als gevolg.

- *Chloorpromazine*

Stiripentol versterkt het centraal dempende effect van chloorpromazine.

- *Effecten op andere anti-epileptica*

Remming van de CYP450-iso-enzymen CYP2C19 en CYP3A4 kan farmacokinetische interacties veroorzaken (remming van hun omzetting in de lever) met fenobarbital, primidon, fenytoïne, carbamazepine, clobazam (zie rubriek 4.2), valproaat (zie rubriek 4.2), diazepam (versterkte spierverslapping), ethosuximide en tiagabine. Verhoogde plasmaspiegels van deze anticonvulsiva zijn hiervan het gevolg, met het mogelijke risico op overdosering. Aanbevolen wordt om de plasmaspiegels van andere anticonvulsiva klinisch nauwlettend te controleren wanneer deze middelen worden gecombineerd met stiripentol, waarbij de dosis mogelijkerwijs moet worden aangepast.

- *Topiramaat*

In een Frans Compassionate Use Program voor stiripentol werd in 41% van de 230 gevallen topiramaat toegevoegd aan stiripentol, clobazam en valproaat. Gebaseerd op de klinische waarnemingen bij deze patiëntengroep zijn er geen aanwijzingen die erop duiden dat een wijziging in de dosis en de doseringsschema's van topiramaat nodig is wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met stiripentol.

Wat topiramaat betreft wordt er vanuit gegaan dat er geen sprake is van mogelijke competitie betreffende de remming van CYP2C19, omdat daar waarschijnlijk plasmaconcentraties voor nodig zijn die 5-15 maal hoger zijn dan de plasmaconcentraties die worden bereikt met de standaard aanbevolen dosis en doseringsschema's van topiramaat.

- Levetiracetam

Levetiracetam wordt niet in sterke mate door de lever gemetaboliseerd. Dientengevolge wordt geen farmacokinetische metabole geneesmiddeleninteractie verwacht tussen stiripentol en levetiracetam.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het risico waarmee epilepsie en anti-epileptische geneesmiddelen in het algemeen gepaard gaan
Aangetoond is dat bij kinderen van vrouwen met epilepsie de prevalentie van geboortefwijkingen twee tot drie maal zo groot is als het percentage van circa 3% in de algemene populatie. Hoewel andere factoren zoals de epilepsie ertoe kunnen bijdragen, wijzen de beschikbare aanwijzingen erop dat deze toename grotendeels wordt veroorzaakt door de behandeling. Bij de behandelde populatie is een toename van de geboortefwijkingen opgemerkt bij polytherapie. Een behandeling met werkzame anti-epileptica moet tijdens de zwangerschap echter niet worden onderbroken omdat verergering van de ziekte schadelijk kan zijn voor zowel de moeder als de foetus.

Risico gerelateerd aan stiripentol

Er zijn geen gegevens beschikbaar over blootstelling in de zwangerschap. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, de ontwikkeling van de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling bij niet-maternotoxische doses (zie rubriek 5.3). Met het oog op de indicatie wordt toediening van stiripentol aan zwangere en vruchtbare vrouwen niet verwacht. De klinische beslissing voor het gebruik van stiripentol tijdens de zwangerschap dient te worden genomen op basis van de individuele patiënte, waarbij rekening gehouden wordt met de mogelijke klinische voordelen en risico's. Voorzorg is geboden bij het voorschrijven van stiripentol aan zwangere vrouwen. Het toepassen van doeltreffende anticonceptie wordt aangeraden.

Borstvoeding

Omdat bij de mens geen onderzoek is verricht naar de uitscheiding van stiripentol in de moedermelk en gezien het feit dat stiripentol bij geiten vrijelijk overgaat van het plasma in de melk, wordt het geven van borstvoeding tijdens de behandeling niet aangeraden. In het geval dat de behandeling met stiripentol tijdens het geven van borstvoeding wordt voortgezet, dient de baby die borstvoeding krijgt zorgvuldig gecontroleerd te worden op mogelijke bijwerkingen.

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek werd geen invloed op de vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3). Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar, mogelijk risico voor de mens is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Stiripentol heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen doordat het duizeligheid en ataxie kan veroorzaken. Patiënten dienen het advies te krijgen om geen auto te rijden of machines te bedienen voordat zij voldoende ervaring op hebben gedaan met een behandeling met stiripentol en kunnen inschatten of het deze vaardigheden negatief beïnvloedt (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen van stiripentol zijn anorexia, gewichtsverlies, slapeloosheid, slaperigheid, ataxie, hypotonie en dystonie.

Tabel van bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn de volgende: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse (MedDRA-terminologie)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Neutropenie		Trombocytopenie*	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie, vermindering van eetlust, gewichtsverlies				
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Agressie, prikkelbaarheid, gedragsstoornissen, tegenstrijdig gedrag, hyperexcitatie, slaapstoornissen			
Zenuwstelselaandoeningen	Slaperigheid, ataxie, hypotonie, dystonie	Hyperkinesie			
Oogaandoeningen			Dubbelzien		
Gastro-intestinale stoornissen		Misselijkheid, braken			
Stoornissen van huid en onderhuids weefsel			Lichtgevoeligheid, uitslag, huidallergie, netelroos		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Vermoeidheid		
Onderzoekingen		Verhoogd γ GT		afwijkend resultaat leverfunctietest	
Infecties en parasitaire aandoeningen					Pneumonie, aspiratiepneumonie

*De trombocytopenie-gegevens zijn afkomstig van zowel klinische studies als van post-marketing ervaringen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Veel van bovengenoemde bijwerkingen zijn dikwijls toe te schrijven aan een stijging van de plasmaspiegels van andere anti-epileptische geneesmiddelen (zie rubrieken 4.4 en 4.5) en kunnen afnemen wanneer de dosis van deze geneesmiddelen wordt verminderd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen klinische gegevens voorhanden over gevallen van klinische overdosis. De behandeling is ondersteunend (symptoombestrijdende maatregelen op afdelingen Intensive Care).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, overige anti-epileptica, ATC-code: N03AX17

Werkingsmechanisme

In diermodellen gaat stiripentol insulteren tegen die worden opgewekt door elektrische schok, pentetazol en bicuculline. In knaagdiermodellen lijkt stiripentol de hersenspiegels van gamma-aminoboterzuur (GABA) te verhogen, de belangrijkste remmende neurotransmitter in de hersenen van zoogdieren. Dit kan zich voordoen door remming van de synaptosomale opname van GABA en/of het remmen van GABA-transaminase. Ook is aangetoond dat stiripentol de via de GABA-A-receptor gemedieerde overdracht in de onrijpe hippocampus van ratten versterkt en de gemiddelde periode (maar niet de frequentie) verlengt dat de via de GABA-A-receptor gereguleerde chloridekanalen openstaan door een barbituraatachtig mechanisme. Als gevolg van farmacokinetische interacties versterkt stiripentol de werkzaamheid van andere anticonvulsiva, zoals carbamazepine, natriumvalproaat, fenytoïne, fenobarbital en veel benzodiazepinen. Het tweede effect van stiripentol is hoofdzakelijk gebaseerd op de metabole remming van verscheidene iso-enzymen, vooral CYP450 3A4 en 2C19, die betrokken zijn bij de omzetting in de lever van andere anti-epileptische medicijnen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De belangrijkste klinische beoordeling van stiripentol heeft plaatsgevonden bij kinderen van 3 jaar en ouder met SMEI.

In een Frans Compassionate Use Program waren kinderen vanaf zes maanden oud opgenomen omdat de diagnose 'syndroom van Dravet' bij sommige patiënten op die leeftijd al met zekerheid gesteld kan worden. De klinische beslissing om Diacomit te gebruiken bij kinderen met SMEI die jonger zijn dan 3 jaar dient te worden genomen op basis van de individuele patiënt, waarbij rekening gehouden moet worden met de mogelijke klinische voordelen en risico's (zie rubriek 4.2).

41 kinderen met SMEI werden geïncludeerd in een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, add-on onderzoek. Na een baselineperiode van 1 maand werd de placebo (n=20) of stiripentol (n=21) toegevoegd aan valproaat en clobazam tijdens een dubbelblinde periode van 2 maanden. Daarna

kregen de patiënten ongeblindeerd stiripentol. Een respons werd gedefinieerd als een afname met meer dan 50% van de frequentie van klonische (of tonisch-klonische) insulten tijdens de tweede maand van de dubbelblinde periode, in vergelijking met de baseline. 15 (71%) patiënten toonden respons op stiripentol (onder wie negen patiënten die vrij waren van klonische of tonisch-klonische insulten), terwijl ditzelfde gold voor slechts één (5%) patiënt die de placebo kreeg (geen enkele patiënt was vrij van insulten); stiripentol (95% betrouwbaarheidsinterval 52,1-90,7 vs placebo 0-14,6). Het 95% betrouwbaarheidsinterval van het verschil was 42,2-85,7. Het percentage verandering vanaf de baseline was hoger met stiripentol (-69%) dan met de placebo (+7%), $p < 0,0001$. 21 patiënten die stiripentol gebruikten hadden last van matige bijwerkingen (slaperigheid, verlies van eetlust) vergeleken met de acht patiënten die de placebo kregen, maar de bijwerkingen verdwenen toen in 12 van de 21 gevallen de dosis van de co-medicatie verminderd werd (Chiron et al, Lancet, 2000).

Er zijn geen gegevens uit klinisch onderzoek bekend die de klinische veiligheid van stiripentol ondersteunen wanneer dit geneesmiddel wordt toegediend in dagelijkse doses van meer dan 50 mg/kg/dag.

Er zijn geen gegevens uit klinisch onderzoek bekend die het gebruik van stiripentol als monotherapie bij het syndroom van Dravet ondersteunen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De volgende farmacokinetische eigenschappen van stiripentol zijn gemeld in onderzoeken bij gezonde volwassen vrijwilligers en volwassen patiënten.

Absorptie

Stiripentol wordt snel geabsorbeerd. De piekplasmaconcentratie wordt na ongeveer 1,5 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van stiripentol is onbekend aangezien er geen IV-toedieningsvorm beschikbaar is om het te testen. Het middel wordt goed geabsorbeerd wanneer het oraal wordt ingenomen, aangezien het grootste deel van een orale dosis in de urine wordt uitgescheiden.

De relatieve biobeschikbaarheid tussen de capsules en de zakjes met poeder voor orale suspensie werd bestudeerd bij gezonde mannelijke vrijwilligers na een enkele orale toediening van 1.000 mg. Beide formuleringen zijn bioequivalent wat betreft AUC, maar niet wat betreft C_{max} . De zakjes geven een iets hogere C_{max} (23%) in vergelijking met de capsule en voldoen niet aan de criteria voor bio-equivalentie. T_{max} was voor beide formuleringen vergelijkbaar. Klinisch toezicht wordt aanbevolen indien u wisselt tussen de stiripentol capsules en zakjes met poeder voor orale suspensie.

Distributie

Stiripentol bindt uitgebreid aan circulerende plasma-eiwitten (circa 99%).

Eliminatie

De systemische blootstelling aan stiripentol neemt sterk toe vergeleken met de proportionaliteit van de dosis. De plasmaklaring neemt bij hoge doses sterk af; deze daalt van circa 40 l/kg/dag bij een dosis van 600 mg/dag tot circa 8 l/kg/dag bij een dosis van 2.400 mg. De klaring neemt af na herhaalde toediening van stiripentol, hetgeen waarschijnlijk kan worden toegeschreven aan de remming van de cytochroom-P450-iso-enzymen die verantwoordelijk zijn voor de omzetting van stiripentol. De halfwaardetijd van de eliminatie viel binnen het bereik van 4,5 uur tot 13 uur en nam toe naarmate de dosis groter was.

Biotransformatie

Stiripentol wordt uitgebreid gemetaboliseerd; in urine zijn 13 verschillende metabolieten aangetroffen. De belangrijkste metabole processen zijn demethylering en glucuronidering, hoewel de enzymen die hierbij zijn betrokken nog niet exact zijn geïdentificeerd.

Op basis van onderzoeken *in vitro* concludeert men dat de belangrijkste levercytochroom P450 isoenzymen die betrokken zijn bij de eerste fase van de stofwisseling CYP1A2, CYP2C19 en CYP3A4 zijn.

Uitscheiding

De meeste stiripentol wordt via de nieren uitgescheiden.

Urinaire metabolieten van stiripentol vormden gezamenlijk het overgrote deel (73%) van een acute orale dosis, terwijl nog eens 13-24% als onveranderde stof in de feces werd aangetroffen.

Pediatrische populatie-Farmacokinetische studie

Een populatie-farmacokinetische studie werd uitgevoerd bij 35 kinderen met het syndroom van Dravet die werden behandeld met stiripentol en twee stoffen waarvan niet bekend is dat ze de farmacokinetiek van stiripentol beïnvloeden, valproaat en clobazam. De gemiddelde leeftijd was 7,3 jaar (range: 1 tot 17,6 jaar) en de gemiddelde dagelijkse dosis stiripentol was 45,4 mg/kg/dag (range: 27,1 tot 89,3 mg/kg/dag) toegediend in twee of drie afzonderlijke doses.

De gegevens konden het beste worden voorzien van een één-compartimentmodel met “first order” absorptie- en eliminatieprocessen. De populatieschatting voor de absorptieconstante K_a was $2,08 \text{ hr}^{-1}$ (standaard afwijking van aselect effect = 122%). Klaring en distributievolume werden gerelateerd aan lichaamsgewicht door middel van een allometrisch model met exponenten van respectievelijk 0,433 en 1: terwijl het lichaamsgewicht steeg van 10 tot 60 kg, steeg de schijnbare orale klaring van 2,60 tot 5,56 l/uur en steeg het schijnbare distributievolume van 32,0 tot 191,8 l. Daardoor steeg de eliminatiehalfwaardetijd van 8,5 uur (voor 10 kg) naar 23,4 uur (voor 60 kg).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsonderzoeken bij dieren (rat, aap, muis) hebben geen consistent toxiciteitspatroon laten zien, met uitzondering van leververgroting geassocieerd met hepatocellulaire hypertrofie die optrad toen hoge doses stiripentol werden toegediend aan knaagdieren en niet-knaagdieren. Deze bevinding wordt beschouwd als een adaptieve respons op een hoge metabole belasting van de lever.

Stiripentol was niet teratogeen toen het getest werd bij rat en konijn; in één onderzoek bij de muis, maar niet in verscheidene andere gelijksoortige onderzoeken, is een lage incidentie waargenomen van een gespleten verhemelte bij een maternotoxische dosis (800 mg/kg/dag). Deze onderzoeken bij muizen en konijnen zijn gedaan voordat de eisen van de Good Laboratory Practice van kracht werden. Onderzoeken bij de rat naar de vruchtbaarheid en het algemeen voortplantingsvermogen en naar de pre- en postnatale ontwikkeling leverden geen bijzonderheden op, met uitzondering van een lichte afname van de overleving van jongen die gezoogd werden door moeders die een toxische respons op stiripentol vertoonden bij een dosis van 800 mg/kg/dag (zie rubriek 4.6).

Onderzoeken naar de genotoxiciteit hebben geen mutagene of clastogene activiteit opgespoord.

Onderzoeken naar de carcinogeniteit leverden bij de rat negatieve resultaten op. Bij de muis was er slechts sprake van een lichte toename van de incidentie van leveradenomen en -carcinomen bij dieren die 78 weken lang werden behandeld met 200 of 600 mg/kg/dag, maar niet bij de dieren die 60 mg/kg/dag kregen. Aangezien stiripentol niet genotoxisch is en algemeen bekend is dat de muizenlever bijzonder gevoelig is voor tumvorming indien er sprake is van leverenzyminductie, wordt deze bevinding niet als aanwijzing gezien voor een risico op tumorigeniciteit bij patiënten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de capsule

Povidon
Natriumzetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat (E470b)

Omhulsel van de capsule

Gelatine
Titaniumdioxide (E171)
Erytrosine (E127)
Indigotine (E132)

Drukinkt

Schellak (E904)
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de originele verpakking, ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polypropyleen fles, controleerbaar verzegeld en met polyethyleen schroefdop. Bevat 30 en 90 capsules.

Een ondoorzichtige polyethyleen fles afgesloten met een kindveilige, controleerbaar verzegelde polypropyleen schroefdop. Bevat 60 capsules.

De flessen worden verpakt in kartonnen dozen.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/367/001-3

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 januari 2007

Datum van laatste verlenging: 20 september 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diacomit 500 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 500 mg stiripentol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules

Witte capsules, maat 0, bedrukt met "Diacomit 500 mg".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Diacomit is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met clobazam en valproaat als adjuvante therapie van refractaire gegeneraliseerde tonisch-klonische insulten bij patiënten met ernstige myoklonische epilepsie op zeer jonge leeftijd (SMEI, het syndroom van Dravet), bij wie de insulten onvoldoende onder controle worden gebracht met clobazam en valproaat.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Diacomit mag alleen worden toegediend onder toezicht van een kinderarts/kinderneuroloog die ervaring heeft met het diagnosticeren en behandelen van epilepsie bij zuigelingen en kinderen.

Dosering

Pedatrische patiënten

De dosis stiripentol wordt berekend op basis van mg/kg lichaamsgewicht.

De dagelijkse dosering kan verdeeld over 2 of 3 doses worden toegediend.

De introductie van bijkomende therapie met stiripentol dient stapsgewijs te gebeuren met behulp van geleidelijke dosisverhoging om tot de aanbevolen dosis van 50 mg/kg/dag te komen, die toegediend wordt in combinatie met clobazam en valproaat.

De dosisverhoging van Stiripentol dient stapsgewijs te gebeuren, startend met 20 mg/kg/dag gedurende 1 week, daarna 30 mg/kg/dag gedurende 1 week. Verdere dosisverhoging is afhankelijk van de leeftijd:

- kinderen jonger dan 6 jaar dienen aanvullend 20 mg/kg/dag te krijgen in de derde week, om aldus in drie weken tot de aanbevolen dosis van 50 mg/kg/dag te komen;
- kinderen tussen 6 en 12 jaar dienen elke week aanvullend 10 mg/kg/dag te krijgen en komen zo in vier weken tot de aanbevolen dosis van 50 mg/kg/dag;
- kinderen en adolescenten van 12 jaar en ouder dienen elke week aanvullend 5 mg/kg/dag te krijgen tot ze de optimale dosis bereiken die gebaseerd is op klinisch inzicht.

De aanbevolen dosis van 50 mg/kg/dag is gebaseerd op de beschikbare bevindingen van klinisch onderzoek en was de enige dosis van Diacomit die geëvalueerd werd in de hoofdstudies (zie rubriek 5.1.).

Stiripentol moet altijd met voedsel worden ingenomen aangezien het in een zure omgeving (bijv. bij blootstelling aan maagzuur in een lege maag) snel wordt afgebroken.

Stiripentol moet niet worden ingenomen met melk of zuivelproducten (yoghurt, kwark, enz.), koolzuurhoudende dranken, vruchtensap of voedingsmiddelen en dranken die cafeïne of theofylline bevatten.

Kinderen jonger dan drie jaar

De belangrijkste klinische beoordeling van het gebruik van stiripentol heeft plaatsgevonden bij kinderen van drie jaar en ouder met SMEI. De klinische beslissing om stiripentol te gebruiken bij kinderen jonger dan drie jaar met SMEI dient tot stand te komen op basis van de individuele patiënt, waarbij rekening gehouden moet worden met de mogelijke klinische voordelen en risico's. Bij deze groep jongere patiënten dient de adjuvante therapie met stiripentol alleen te worden ingesteld wanneer de diagnose SMEI klinisch bevestigd is (zie rubriek 5.1). Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar omtrent het gebruik van stiripentol bij kinderen jonger dan 12 maanden. Bij deze kinderen zal stiripentol worden gebruikt onder nauwlettend toezicht van de arts.

Patiënten ≥ 18 jaar

Het aantal volwassenen van wie data over lange tijd is verzameld, is onvoldoende om het behoud van effect op deze patiëntengroep te bevestigen. De behandeling moet worden voortgezet zolang de werkzaamheid aantoonbaar is.

Dosisaanpassingen van andere anti-epileptica die in combinatie met stiripentol worden gebruikt.

Ondanks het ontbreken van uitgebreide farmacologische gegevens omtrent mogelijke geneesmiddelinteracties is het volgende advies met betrekking tot de aanpassing van de dosis en het doseringsschema van andere anti-epileptische geneesmiddelen die in combinatie met stiripentol worden toegediend gebaseerd op klinische ervaring.

- Clobazam

In de kernonderzoeken waarin gestart werd met het gebruik van stiripentol was de dagelijkse dosis clobazam 0,5 mg/kg/dag, meestal toegediend in verdeelde doses, tweemaal daags. Wanneer zich klinische verschijnselen voordeden van bijwerkingen of van een overdosis clobazam (bijv. slaperigheid, hypotonie en prikkelbaarheid bij jonge kinderen), werd deze dagelijkse dosis elke week met 25% verminderd. Er zijn respectievelijk ongeveer twee- tot drievoudige toenames gemeld van de clobazapamspiegels en vijfvoudige toenames van de norclobazamspiegels met de gelijktijdige toediening van stiripentol aan kinderen met het syndroom van Dravet.

- Valproaat

De kans op metabole interactie tussen stiripentol en valproaat wordt als gering beschouwd en daarom zou de dosering van valproaat niet te hoeven worden aangepast wanneer stiripentol wordt toegevoegd, behalve om klinische veiligheidsredenen. In de kernonderzoeken waarin zich gastro-intestinale bijwerkingen voordeden, zoals verlies van eetlust en gewichtsverlies, werd de dagelijkse dosis valproaat elke week met circa 30% verminderd.

Afwijkende laboratoriumbevindingen

Bij een afwijkend bloedbeeld of abnormale leverfunctie moet de klinische beslissing om de dosis stiripentol voort te zetten of aan te passen, in combinatie met de aanpassing van de doses clobazam en valproaat, op basis van de individuele patiënt worden genomen, waarbij rekening gehouden wordt met de mogelijke klinische voordelen en risico's (zie rubriek 4.4).

Effect van de formulering

De sachetformulering geeft t een iets hogere $C_{\max}$ dan de capsules en de formuleringen zijn bijgevolg niet bio-equivalent aan elkaar. Indien u wisselt tussen beide formuleringen, wordt aanbevolen dat dit onder klinisch toezicht gebeurt, voor het geval zich verdraagbaarheidsproblemen voordoen (zie rubriek 5.2).

Verminderde nier- en leverfunctie

Stiripentol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten bij wie de lever- en/of nierfunctie is verminderd (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Oraal gebruik

De capsule moet in zijn geheel worden doorgeslikt met een glas water.

De capsule dient niet geopend te worden, om ervoor te zorgen dat de patiënt de totale hoeveelheid poeder inslikt. Voor interacties van stiripentol met voedsel, zie rubriek 4.5.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Een voorgeschiedenis van psychosen in de vorm van episodes van delirium.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital

Bij de behandeling van het syndroom van Dravet mogen deze stoffen niet in combinatie met stiripentol worden gebruikt. De dagelijkse dosering van clobazam en/of valproaat moet worden verminderd wanneer bijwerkingen optreden terwijl de patiënt behandeld wordt met stiripentol (zie rubriek 4.2).

Groeitempo van kinderen

Gezien de frequentie van gastro-intestinale bijwerkingen van de behandeling met stiripentol en valproaat (anorexie, verlies van eetlust, misselijkheid, braken), dient de groei van kinderen die met deze combinatie van geneesmiddelen worden behandeld nauwlettend gevolgd te worden.

Bloedbeeld

De toediening van stiripentol, clobazam en valproaat kan neutropenie veroorzaken. Het aantal bloedcellen dient voorafgaand aan het instellen van de behandeling met stiripentol gecontroleerd te worden. Tenzij klinisch anders geïndiceerd, dient het bloedbeeld elke zes maanden gecontroleerd te worden.

Leverfunctie

Alvorens een behandeling met stiripentol in te stellen, dient de leverfunctie beoordeeld te worden. Tenzij klinisch anders geïndiceerd, dient de leverfunctie elke zes maanden gecontroleerd te worden.

Verminderde lever- of nierfunctie

In verband met het ontbreken van specifieke klinische gegevens bij patiënten met een verminderde lever- en/of nierfunctie wordt stiripentol niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een verminderde lever- en/of nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Stoffen die interfereren met CYP-enzymen

Stiripentol remt de CYP2C19-, CYP3A4- en CYP2D6-enzymen en kan de plasmaconcentraties van stoffen die door deze enzymen gemetaboliseerd worden sterk verhogen en het risico op bijwerkingen vergroten (zie rubriek 4.5). Uit onderzoeken *in vitro* blijkt dat de eerste fase van de omzetting van stiripentol tijdens de stofwisseling wordt versneld door CYP1A2, CYP2C19 en CYP3A4 en mogelijk

ook door andere enzymen. Voorzichtigheid is geboden wanneer stiripentol wordt gecombineerd met andere stoffen die een of meer van deze enzymen remmen of stimuleren.

Pediatrische patiënten

In de klinische kernonderzoeken zijn geen kinderen van jonger dan 3 jaar geïnccludeerd. Dientengevolge wordt aanbevolen om kinderen tussen de 6 maanden en 3 jaar oud nauwlettend te volgen wanneer ze behandeld worden met stiripentol.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Mogelijke geneesmiddelinteracties die van invloed zijn op stiripentol

De invloed van andere anti-epileptische geneesmiddelen op de farmacokinetiek van stiripentol is niet goed vastgesteld.

De invloed van macroliden en azol-antimycotica waarvan bekend is dat ze het CYP3A4-enzym en de substraten van hetzelfde enzym remmen op het metabolisme van stiripentol, is onbekend. Het effect van stiripentol op hun metabolisme is ook niet bekend.

Uit onderzoeken *in vitro* blijkt dat de eerste fase van de omzetting van stiripentol tijdens de stofwisseling wordt versneld door CYP1A2, CYP2C19 en CYP3A4 en mogelijk ook door andere enzymen. Voorzichtigheid is geboden wanneer stiripentol wordt gecombineerd met andere stoffen die een of meer van deze enzymen remmen of stimuleren.

Effect van stiripentol op cytochroom P450-enzymen

Veel van deze interacties zijn deels bevestigd door onderzoeken *in vitro* en in klinische onderzoeken. De toename van steady-state-spiegels bij het gecombineerde gebruik van stiripentol, valproaat en clobazam is hetzelfde bij volwassenen en kinderen, hoewel de interindividuele variabiliteit groot is.

Bij therapeutische concentraties remt stiripentol verscheidene CYP450-iso-enzymen sterk: bijvoorbeeld CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4. Als gevolg hiervan kunnen farmacokinetische interacties van metabole herkomst met andere geneesmiddelen worden verwacht. Deze interacties kunnen verhoogde systemische spiegels van deze werkzame bestanddelen tot gevolg hebben die kunnen leiden tot versterkte farmacologische effecten en tot een toename van de bijwerkingen.

Voorzorg is geboden als klinische omstandigheden vereisen dat stiripentol gecombineerd moet worden met stoffen die gemetaboliseerd worden door CYP2C19 (bijv. citalopram, omeprazol) of CYP3A4 (bijv. HIV-proteaseremmers, antihistaminica zoals astemizol en chloorfeniramine, calciumantagonisten, statines, orale anticonceptiva, codeïne), hetgeen toegeschreven kan worden aan het toegenomen risico op bijwerkingen (zie verder in deze rubriek bij anti-epileptische medicijnen). Aanbevolen wordt om de plasmaconcentraties of bijwerkingen nauwlettend te controleren. Het kan noodzakelijk zijn om de dosis aan te passen.

Gezamenlijke toediening met CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index moet worden vermeden vanwege het sterk verhoogde risico op ernstige bijwerkingen.

Gegevens omtrent de mogelijkheid van CYP1A2-remming zijn beperkt en daarom kunnen interacties met theofylline en cafeïne niet worden uitgesloten wegens de verhoogde plasmaniveaus van theofylline en cafeïne die kunnen optreden via remming van hun levermetabolisme en die mogelijk kunnen leiden tot toxiciteit. Gebruik in combinatie met stiripentol wordt niet aanbevolen. Deze waarschuwing beperkt zich niet alleen tot geneesmiddelen, maar ook tot een groot aantal voedingsmiddelen (bijvoorbeeld: cola, chocolade, koffie, thee en energiedrankjes) en voedingsproducten voor kinderen. Patiënten mogen geen dranken drinken, zoals cola, dat aanzienlijke

hoeveelheden cafeïne bevatten, of chocolade eten /drinken, dat sporen van theofylline bevat (zie rubriek 4.2).

Aangezien stiripentol CYP2D6 *in vitro* remde bij concentraties die klinisch in plasma worden bereikt, kunnen stoffen die door dit iso-enzym gemetaboliseerd worden, zoals bètablokkers (propranolol, carvedilol, timolol), antidepressiva (fluoxetine, paroxetine, sertraline, imipramine, clomipramine), antipsychotica (haloperidol) en analgetica (codeïne, dextromethorfan, tramadol) onderhevig zijn aan metabole reacties met stiripentol. Het kan noodzakelijk zijn om de dosis aan te passen van stoffen die door CYP2D6 worden gemetaboliseerd en waarvan de dosis individueel getitreerd is.

Mogelijkheid van interactie van stiripentol met andere geneesmiddelen

Bij ontbreken van beschikbare klinische gegevens is voorzorg geboden bij de volgende klinisch relevante interacties met stiripentol:

Ongewenste combinaties (dienen vermeden te worden, tenzij strikt noodzakelijk)

- Rogge-ergot-alkaloïden (ergotamine, dihydro-ergotamine)

Ergotisme met de mogelijkheid van necrose van de extremiteiten (remming van de uitscheiding via de lever van rogge-ergotalkaloïden).

- Cisapride, halofantrine, pimozide, kinidine, bepridil

Verhoogd risico op hartritmestoornissen, in het bijzonder torsades de pointes/'wave burst'-ritmestoornissen.

- Immunosuppressiva (tacrolimus, ciclosporine, sirolimus)

Verhoogde bloedspiegels van immunosuppressiva (verminderde omzetting in de lever).

- Statines (atorvastatine, simvastatine, enz.)

Verhoogd risico op dosisafhankelijke bijwerkingen zoals rabdomyolyse (verminderde omzetting in de lever van cholesterolverlagend middel).

Combinaties waarbij voorzorgen vereist zijn:

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Door een verlaagde omzetting in de lever kunnen de plasmaspiegels van benzodiazepinen stijgen, met overmatige sedatie als gevolg.

- *Chloorpromazine*

Stiripentol versterkt het centraal dempende effect van chloorpromazine.

- *Effecten op andere anti-epileptica*

Remming van de CYP450-iso-enzymen CYP2C19 en CYP3A4 kan farmacokinetische interacties veroorzaken (remming van hun omzetting in de lever) met fenobarbital, primidon, fenytoïne, carbamazepine, clobazam (zie rubriek 4.2), valproaat (zie rubriek 4.2), diazepam (versterkte spierverslapping), ethosuximide en tiagabine. Verhoogde plasmaspiegels van deze anticonvulsiva zijn hiervan het gevolg, met het mogelijke risico op overdosering. Aanbevolen wordt om de plasmaspiegels van andere anticonvulsiva klinisch nauwlettend te controleren wanneer deze middelen worden gecombineerd met stiripentol, waarbij de dosis mogelijkerwijs moet worden aangepast.

- *Topiramaat*

In een Frans Compassionate Use Program voor stiripentol werd in 41% van de 230 gevallen topiramaat toegevoegd aan stiripentol, clobazam en valproaat. Gebaseerd op de klinische waarnemingen bij deze patiëntengroep zijn er geen aanwijzingen die erop duiden dat een wijziging in de dosis en de doseringsschema's van topiramaat nodig is wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met stiripentol.

Wat topiramaat betreft wordt er vanuit gegaan dat er geen sprake is van mogelijke competitie betreffende de remming van CYP 2C19, omdat daar waarschijnlijk plasmaconcentraties voor nodig

zijn die 5-15 maal hoger zijn dan de plasmaconcentraties die worden bereikt met de standaard aanbevolen dosis en doseringsschema's van topiramaat.

- Levetiracetam

Levetiracetam wordt niet in sterke mate door de lever gemetaboliseerd. Dientengevolge wordt geen farmacokinetische metabole geneesmiddeleninteractie verwacht tussen stiripentol en levetiracetam.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het risico waarmee epilepsie en anti-epileptische geneesmiddelen in het algemeen gepaard gaan
Aangetoond is dat bij kinderen van vrouwen met epilepsie de prevalentie van geboortefwijkingen twee tot drie maal zo groot is als het percentage van circa 3% in de algemene populatie. Hoewel andere factoren zoals de epilepsie ertoe kunnen bijdragen, wijzen de beschikbare aanwijzingen erop dat deze toename grotendeels wordt veroorzaakt door de behandeling. Bij de behandelde populatie is een toename van de geboortefwijkingen opgemerkt bij polytherapie.

Een behandeling met werkzame anti-epileptica moet tijdens de zwangerschap echter niet worden onderbroken omdat verergering van de ziekte schadelijk kan zijn voor zowel de moeder als de foetus.

Risico gerelateerd aan stiripentol

Er zijn geen gegevens beschikbaar over blootstelling in de zwangerschap. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, de ontwikkeling van de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling bij niet-maternotoxische doses (zie rubriek 5.3). Met het oog op de indicatie wordt toediening van stiripentol aan zwangere en vruchtbare vrouwen niet verwacht. De klinische beslissing voor het gebruik van stiripentol tijdens de zwangerschap dient te worden genomen op basis van de individuele patiënte, waarbij rekening gehouden wordt met de mogelijke klinische voordelen en risico's. Voorzorg is geboden bij het voorschrijven van stiripentol aan zwangere vrouwen. Het toepassen van doeltreffende anticonceptie wordt aangeraden.

Borstvoeding

Omdat bij de mens geen onderzoek is verricht naar de uitscheiding van stiripentol in de moedermelk en gezien het feit dat stiripentol bij geiten vrijelijk overgaat van het plasma in de melk, wordt het geven van borstvoeding tijdens de behandeling niet aangeraden. In het geval dat de behandeling met stiripentol tijdens het geven van borstvoeding wordt voortgezet, dient de baby die borstvoeding krijgt zorgvuldig gecontroleerd te worden op mogelijke bijwerkingen.

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek werd geen invloed op de vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3). Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar, mogelijk risico voor de mens is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Stiripentol heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen doordat het duizeligheid en ataxie kan veroorzaken. Patiënten dienen het advies te krijgen om geen auto te rijden of machines te bedienen voordat zij voldoende ervaring op hebben gedaan met een behandeling met stiripentol en kunnen inschatten of het deze vaardigheden negatief beïnvloedt (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen van stiripentol zijn anorexia, gewichtsverlies, slapeloosheid, slaperigheid, ataxie, hypotonie en dystonie.

Tabel van bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn de volgende: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse (MedDRA-terminologie)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Neutropenie		Trombocytopenie*	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie, vermindering van eetlust, gewichtsverlies				
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Agressie, prikkelbaarheid, gedragsstoornissen, tegenstrijdig gedrag, hyperexcitatie, slaapstoornissen			
Zenuwstelsel-aandoeningen	Slaperigheid, ataxie, hypotonie, dystonie	Hyperkinesie			
Oogaandoeningen			Dubbelzien		
Gastro-intestinale stoornissen		Misselijkheid, braken			
Stoornissen van huid en onderhuids weefsel			Lichtgevoeligheid, uitslag, huidallergie, netelroos		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Vermoeidheid		
Onderzoekingen		Verhoogd γ GT		afwijkend resultaat leverfunctietest	
Infecties en parasitaire aandoeningen					Pneumonie, aspiratie pneumonie

*De trombocytopenie-gegevens zijn afkomstig van zowel klinische studies als van post-marketing ervaringen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Veel van bovengenoemde bijwerkingen zijn dikwijls toe te schrijven aan een stijging van de plasmaspiegels van andere anti-epileptische geneesmiddelen (zie rubrieken 4.4 en 4.5) en kunnen afnemen wanneer de dosis van deze geneesmiddelen wordt verminderd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Er zijn geen klinische gegevens voorhanden over gevallen van klinische overdosis. De behandeling is ondersteunend (symptoombestrijdende maatregelen op afdelingen Intensive Care).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, overige anti-epileptica, ATC-code: N03AX17

Werkingsmechanisme

In diervormen gaat stiripentol insulsen tegen die worden opgewekt door elektrische schok, pentetrazol en bicuculline. In knaagdiermodellen lijkt stiripentol de hersenspiegels van gamma-aminoboterzuur (GABA) te verhogen, de belangrijkste remmende neurotransmitter in de hersenen van zoogdieren. Dit kan zich voordoen door remming van de synaptosomale opname van GABA en/of het remmen van GABA-transaminase. Ook is aangetoond dat stiripentol de via de GABA-A-receptor gemedieerde overdracht in de onrijpe hippocampus van ratten versterkt en de gemiddelde periode (maar niet de frequentie) verlengt dat de via de GABA-A-receptor geregleerde chloridekanalen openstaan door een barbituraatachtig mechanisme. Als gevolg van farmacokinetische interacties versterkt stiripentol de werkzaamheid van andere anticonvulsiva, zoals carbamazepine, natriumvalproaat, fenytoïne, fenobarbital en veel benzodiazepinen. Het tweede effect van stiripentol is hoofdzakelijk gebaseerd op de metabole remming van verscheidene iso-enzymen, vooral CYP450 3A4 en 2C19, die betrokken zijn bij de omzetting in de lever van andere anti-epileptische medicijnen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De belangrijkste klinische beoordeling van stiripentol heeft plaatsgevonden bij kinderen van 3 jaar en ouder met SMEI.

In een Frans Compassionate Use Program waren kinderen vanaf zes maanden oud opgenomen omdat de diagnose 'syndroom van Dravet' bij sommige patiënten op die leeftijd al met zekerheid gesteld kan worden. De klinische beslissing om Diacomit te gebruiken bij kinderen met SMEI die jonger zijn dan 3 jaar dient te worden genomen op basis van de individuele patiënt, waarbij rekening gehouden moet worden met de mogelijke klinische voordelen en risico's (zie rubriek 4.2).

41 kinderen met SMEI werden geïnccludeerd in een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, add-on onderzoek. Na een baselineperiode van 1 maand werd de placebo (n=20) of stiripentol (n=21) toegevoegd aan valproaat en clobazam tijdens een dubbelblinde periode van 2 maanden. Daarna kregen de patiënten ongeblindeerd stiripentol. Een respons werd gedefinieerd als een afname met meer dan 50% van de frequentie van klonische (of tonisch-klonische) insulsen tijdens de tweede maand van de dubbelblinde periode, in vergelijking met de baseline. 15 (71%) patiënten toonden respons op stiripentol (onder wie negen patiënten die vrij waren van klonische of tonisch-klonische insulsen), terwijl ditzelfde gold voor slechts één (5%) patiënt die de placebo kreeg (geen enkele patiënt was vrij

van insulteren); stiripentol (95% betrouwbaarheidsinterval 52,1-90,7 vs placebo 0-14,6). Het 95% betrouwbaarheidsinterval van het verschil was 42,2-85,7. Het percentage verandering vanaf de baseline was hoger met stiripentol (-69%) dan met de placebo (+7%), $p < 0,0001$. 21 patiënten die stiripentol gebruikten hadden last van matige bijwerkingen (slaperigheid, verlies van eetlust) vergeleken met de acht patiënten die de placebo kregen, maar de bijwerkingen verdwenen toen in 12 van de 21 gevallen de dosis van de co-medicatie verminderd werd (Chiron et al, Lancet, 2000).

Er zijn geen gegevens uit klinisch onderzoek bekend die de klinische veiligheid van stiripentol ondersteunen wanneer dit geneesmiddel wordt toegediend in dagelijkse doses van meer dan 50 mg/kg/dag.

Er zijn geen gegevens uit klinisch onderzoek bekend die het gebruik van stiripentol als monotherapie bij het syndroom van Dravet ondersteunen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De volgende farmacokinetische eigenschappen van stiripentol zijn gemeld in onderzoeken bij gezonde volwassen vrijwilligers en volwassen patiënten.

Absorptie

Stiripentol wordt snel geabsorbeerd. De piekplasmaconcentratie wordt na ongeveer 1,5 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van stiripentol is onbekend aangezien er geen IV-toedieningsvorm beschikbaar is om het te testen. Het middel wordt goed geabsorbeerd wanneer het oraal wordt ingenomen, aangezien het grootste deel van een orale dosis in de urine wordt uitgescheiden.

De relatieve biobeschikbaarheid tussen de capsules en de zakjes met poeder voor orale suspensie werd bestudeerd bij gezonde mannelijke vrijwilligers na een enkele orale toediening van 1.000 mg. Beide formuleringen zijn bioequivalent wat betreft AUC, maar niet wat betreft C_{max} . De zakjes geven een iets hogere C_{max} (23%) in vergelijking met de capsule en voldoen niet aan de criteria voor bio-equivalentie. T_{max} was voor beide formuleringen vergelijkbaar. Klinisch toezicht wordt aanbevolen indien u wisselt tussen de stiripentol capsules en zakjes met poeder voor orale suspensie.

Distributie

Stiripentol bindt uitgebreid aan circulerende plasma-eiwitten (circa 99%).

Eliminatie

De systemische blootstelling aan stiripentol neemt sterk toe vergeleken met de proportionaliteit van de dosis. De plasmaklaring neemt bij hoge doses sterk af; deze daalt van circa 40 l/kg/dag bij een dosis van 600 mg/dag tot circa 8 l/kg/dag bij een dosis van 2.400 mg. De klaring neemt af na herhaalde toediening van stiripentol, hetgeen waarschijnlijk kan worden toegeschreven aan de remming van de cytochroom-P450-iso-enzymen die verantwoordelijk zijn voor de omzetting van stiripentol. De halfwaardetijd van de eliminatie viel binnen het bereik van 4,5 uur tot 13 uur en nam toe naarmate de dosis groter was.

Biotransformatie

Stiripentol wordt uitgebreid gemetaboliseerd; in urine zijn 13 verschillende metabolieten aangetroffen. De belangrijkste metabole processen zijn demethylering en glucuronidering, hoewel de enzymen die hierbij zijn betrokken nog niet exact zijn geïdentificeerd.

Op basis van onderzoeken *in vitro* concludeert men dat de belangrijkste levercytochroom P450 iso-enzymen die betrokken zijn bij de eerste fase van de stofwisseling CYP1A2, CYP2C19 en CYP3A4 zijn.

Uitscheiding

De meeste stiripentol wordt via de nieren uitgescheiden.

Urinaire metabolieten van stiripentol vormden gezamenlijk het overgrote deel (73%) van een acute orale dosis, terwijl nog eens 13-24% als onveranderde stof in de feces werd aangetroffen.

Pediatrische populatie-Farmacokinetische studie

Een populatie-farmacokinetische studie werd uitgevoerd bij 35 kinderen met het syndroom van Dravet die werden behandeld met stiripentol en twee stoffen waarvan niet bekend is dat ze de farmacokinetiek van stiripentol beïnvloeden, valproaat en clobazam. De gemiddelde leeftijd was 7,3 jaar (range: 1 tot 17,6 jaar) en de gemiddelde dagelijkse dosis stiripentol was 45,4 mg/kg/dag (range: 27,1 tot 89,3 mg/kg/dag) toegediend in twee of drie afzonderlijke doses.

De gegevens konden het beste worden voorzien van een één-compartimentmodel met “first order” absorptie- en eliminatieprocessen. De populatieschatting voor de absorptieconstante K_a was $2,08 \text{ hr}^{-1}$ (standaard afwijking van aselect effect = 122%). Klaring en distributievolume werden gerelateerd aan lichaamsgewicht door middel van een allometrisch model met exponenten van respectievelijk 0,433 en 1: terwijl het lichaamsgewicht steeg van 10 tot 60 kg, steeg de schijnbare orale klaring van 2,60 tot 5,56 l/uur en steeg het schijnbare distributievolume van 32,0 tot 191,8 l. Daardoor steeg de eliminatiehalfwaardetijd van 8,5 uur (voor 10 kg) naar 23,4 uur (voor 60 kg).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsonderzoeken bij dieren (rat, aap, muis) hebben geen consistent toxiciteitspatroon laten zien, met uitzondering van leververgroting geassocieerd met hepatocellulaire hypertrofie die optrad toen hoge doses stiripentol werden toegediend aan knaagdieren en niet-knaagdieren. Deze bevinding wordt beschouwd als een adaptieve respons op een hoge metabole belasting van de lever.

Stiripentol was niet teratogeen toen het getest werd bij rat en konijn; in één onderzoek bij de muis, maar niet in verscheidene andere gelijksoortige onderzoeken, is een lage incidentie waargenomen van een gespleten verhemelte bij een maternotoxische dosis (800 mg/kg/dag). Deze onderzoeken bij muizen en konijnen zijn gedaan voordat de eisen van de Good Laboratory Practice van kracht werden. Onderzoeken bij de rat naar de vruchtbaarheid en het algemeen voortplantingsvermogen en naar de pre- en postnatale ontwikkeling leverden geen bijzonderheden op, met uitzondering van een lichte afname van de overleving van jongen die gezoogd werden door moeders die een toxische respons op stiripentol vertoonden bij een dosis van 800 mg/kg/dag (zie rubriek 4.6).

Onderzoeken naar de genotoxiciteit hebben geen mutagene of clastogene activiteit opgespoord.

Onderzoeken naar de carcinogeniteit leverden bij de rat negatieve resultaten op. Bij de muis was er slechts sprake van een lichte toename van de incidentie van leveradenomen en -carcinomen bij dieren die 78 weken lang werden behandeld met 200 of 600 mg/kg/dag, maar niet bij de dieren die 60 mg/kg/dag kregen. Aangezien stiripentol niet genotoxisch is en algemeen bekend is dat de muizenlever bijzonder gevoelig is voor tumvorming indien er sprake is van leverenzyminductie, wordt deze bevinding niet als aanwijzing gezien voor een risico op tumorigeniciteit bij patiënten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de capsule

Povidon

Natriumzetmeelglycolaat

Magnesiumstearaat (E470b)

Omhuulsel van de capsule

Gelatine

Titaniumdioxide (E171)

Drukinkt

Schellak (E904)

Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de originele verpakking, ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polypropyleen fles, controleerbaar verzegeld en met polyethyleen schroefdop. Bevat 30 en 90 capsules.

Een ondoorzichtige polyethyleen fles afgesloten met een kindveilige, controleerbaar verzegelde polypropyleen schroefdop. Bevat 60 capsules.

De flessen worden verpakt in kartonnen dozen.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/367/004-6

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 januari 2007

Datum van laatste verlenging: 20 september 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diacomit 250 mg poeder voor orale suspensie in zakjes

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk zakje bevat 250 mg stiripentol.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elk zakje bevat 2,5 mg aspartaam, 500 mg watervrije glucosesiroop en 2,4 mg sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale suspensie
Lichtroze kristallijn poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Diacomit is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met clobazam en valproaat als adjuvante therapie van refractaire gegeneraliseerde tonisch-klonische insulten bij patiënten met ernstige myoklonische epilepsie op zeer jonge leeftijd (SMEI, het syndroom van Dravet), bij wie de insulten onvoldoende onder controle worden gebracht met clobazam en valproaat.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Diacomit mag alleen worden toegediend onder toezicht van een kinderarts/kinderneuroloog die ervaring heeft met het diagnosticeren en behandelen van epilepsie bij zuigelingen en kinderen.

Dosering

Pedatrische patiënten

De dosis stiripentol wordt berekend op basis van mg/kg lichaamsgewicht.

De dagelijkse dosering kan verdeeld over 2 of 3 doses worden toegediend.

De introductie van bijkomende therapie met stiripentol dient stapsgewijs te gebeuren met behulp van geleidelijke dosisverhoging om tot de aanbevolen dosis van 50 mg/kg/dag te komen, die toegediend wordt in combinatie met clobazam en valproaat.

De dosisverhoging van Stiripentol dient stapsgewijs te gebeuren, startend met 20 mg/kg/dag gedurende 1 week, daarna 30 mg/kg/dag gedurende 1 week. Verdere dosisverhoging is afhankelijk van de leeftijd:

- kinderen jonger dan 6 jaar dienen aanvullend 20 mg/kg/dag te krijgen in de derde week, om aldus in drie weken tot de aanbevolen dosis van 50 mg/kg/dag te komen;
- kinderen tussen 6 en 12 jaar dienen elke week aanvullend 10 mg/kg/dag te krijgen en komen zo in vier weken tot de aanbevolen dosis van 50 mg/kg/dag;
- kinderen en adolescenten van 12 jaar en ouder dienen elke week aanvullend 5 mg/kg/dag te krijgen tot ze de optimale dosis bereiken die gebaseerd is op klinisch inzicht.

De aanbevolen dosis van 50 mg/kg/dag is gebaseerd op de beschikbare bevindingen van klinisch onderzoek en was de enige dosis van Diacomit die geëvalueerd werd in de hoofdstudies (zie rubriek 5.1.).

Stiripentol moet altijd met voedsel worden ingenomen aangezien het in een zure omgeving (bijv. bij blootstelling aan maagzuur in een lege maag) snel wordt afgebroken.

Stiripentol moet niet worden ingenomen met melk of zuivelproducten (yoghurt, kwark, enz.), koolzuurhoudende dranken, vruchtensap of voedingsmiddelen en dranken die cafeïne of theofylline bevatten.

Kinderen jonger dan drie jaar

De belangrijkste klinische beoordeling van het gebruik van stiripentol heeft plaatsgevonden bij kinderen van drie jaar en ouder met SMEI. De klinische beslissing om stiripentol te gebruiken bij kinderen jonger dan drie jaar met SMEI dient tot stand te komen op basis van de individuele patiënt, waarbij rekening gehouden moet worden met de mogelijke klinische voordelen en risico's. Bij deze groep jongere patiënten dient de adjuvante therapie met stiripentol alleen te worden ingesteld wanneer de diagnose SMEI klinisch bevestigd is (zie rubriek 5.1). Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar omtrent het gebruik van stiripentol bij kinderen jonger dan 12 maanden. Bij deze kinderen zal stiripentol worden gebruikt onder nauwlettend toezicht van de arts.

Patiënten ≥ 18 jaar

Het aantal volwassenen van wie data over lange tijd is verzameld, is onvoldoende om het behoud van effect op deze patiëntengroep te bevestigen. De behandeling moet worden voortgezet zolang de werkzaamheid aantoonbaar is.

Dosisaanpassingen van andere anti-epileptica die in combinatie met stiripentol worden gebruikt.

Ondanks het ontbreken van uitgebreide farmacologische gegevens omtrent mogelijke geneesmiddelinteracties is het volgende advies met betrekking tot de aanpassing van de dosis en het doseringsschema van andere anti-epileptische geneesmiddelen die in combinatie met stiripentol worden toegediend gebaseerd op klinische ervaring.

- Clobazam

In de kernonderzoeken waarin gestart werd met het gebruik van stiripentol was de dagelijkse dosis clobazam 0,5 mg/kg/dag, meestal toegediend in verdeelde doses, tweemaal daags. Wanneer zich klinische verschijnselen voordeden van bijwerkingen of van een overdosis clobazam (bijv. slaperigheid, hypotonie en prikkelbaarheid bij jonge kinderen), werd deze dagelijkse dosis elke week met 25% verminderd. Er zijn respectievelijk ongeveer twee- tot drievoudige toenames gemeld van de clobazapamspiegels en vijfvoudige toenames van de norclobazamspiegels met de gelijktijdige toediening van stiripentol aan kinderen met het syndroom van Dravet.

- Valproaat

De kans op metabole interactie tussen stiripentol en valproaat wordt als gering beschouwd en daarom zou de dosering van valproaat niet te hoeven worden aangepast wanneer stiripentol wordt toegevoegd, behalve om klinische veiligheidsredenen. In de kernonderzoeken waarin zich gastro-intestinale bijwerkingen voordeden, zoals verlies van eetlust en gewichtsverlies, werd de dagelijkse dosis valproaat elke week met circa 30% verminderd.

Afwijkende laboratoriumbevindingen

Bij een afwijkend bloedbeeld of abnormale leverfunctie moet de klinische beslissing om de dosis stiripentol voort te zetten of aan te passen, in combinatie met de aanpassing van de doses clobazam en valproaat, op basis van de individuele patiënt worden genomen, waarbij rekening gehouden wordt met de mogelijke klinische voordelen en risico's (zie rubriek 4.4).

Effect van de formulering

De sachetformulering geeft een iets hogere $C_{\max}$ dan de capsules en de formuleringen zijn bijgevolg niet bio-equivalent aan elkaar. Indien u wisselt tussen beide formuleringen, wordt aanbevolen dat dit

onder klinisch toezicht gebeurt, voor het geval zich verdraagbaarheidsproblemen voordoen (zie rubriek 5.2).

Verminderde nier- en leverfunctie

Stiripentol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten bij wie de lever- en/of nierfunctie is verminderd (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Oraal gebruik

Het poeder moet in een glas water worden opgelost en daarna meteen worden opgedronken. Voor interacties van stiripentol met voedsel, zie rubriek 4.5.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Een voorgeschiedenis van psychosen in de vorm van episodes van delirium.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital

Bij de behandeling van het syndroom van Dravet mogen deze stoffen niet in combinatie met stiripentol worden gebruikt. De dagelijkse dosering van clobazam en/of valproaat moet worden verminderd wanneer bijwerkingen optreden terwijl de patiënt behandeld wordt met stiripentol (zie rubriek 4.2).

Groeitempo van kinderen

Gezien de frequentie van gastro-intestinale bijwerkingen van de behandeling met stiripentol en valproaat (anorexie, verlies van eetlust, misselijkheid, braken), dient de groei van kinderen die met deze combinatie van geneesmiddelen worden behandeld nauwlettend gevolgd te worden.

Bloedbeeld

De toediening van stiripentol, clobazam en valproaat kan neutropenie veroorzaken. Het aantal bloedcellen dient voorafgaand aan het instellen van de behandeling met stiripentol gecontroleerd te worden. Tenzij klinisch anders geïndiceerd, dient het bloedbeeld elke zes maanden gecontroleerd te worden.

Leverfunctie

Alvorens een behandeling met stiripentol in te stellen, dient de leverfunctie beoordeeld te worden. Tenzij klinisch anders geïndiceerd, dient de leverfunctie elke zes maanden gecontroleerd te worden.

Verminderde lever- of nierfunctie

In verband met het ontbreken van specifieke klinische gegevens bij patiënten met een verminderde lever- en/of nierfunctie wordt stiripentol niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een verminderde lever- en/of nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Stoffen die interfereren met CYP-enzymen

Stiripentol remt de CYP2C19-, CYP3A4- en CYP2D6-enzymen en kan de plasmaconcentraties van stoffen die door deze enzymen gemetaboliseerd worden sterk verhogen en het risico op bijwerkingen vergroten (zie rubriek 4.5). Uit onderzoeken *in vitro* blijkt dat de eerste fase van de omzetting van stiripentol tijdens de stofwisseling wordt versneld door CYP1A2, CYP2C19 en CYP3A4 en mogelijk

ook door andere enzymen. Voorzichtigheid is geboden wanneer stiripentol wordt gecombineerd met andere stoffen die een of meer van deze enzymen remmen of stimuleren.

Pediatrische patiënten

In de klinische kernonderzoeken zijn geen kinderen van jonger dan 3 jaar geïnccludeerd. Dientengevolge wordt aanbevolen om kinderen tussen de 6 maanden en 3 jaar oud nauwlettend te volgen wanneer ze behandeld worden met stiripentol.

Stiripentol poeder voor orale suspensie bevat aspartaam, een bron van fenylalanine.

Er zijn geen klinische of niet-klinische gegevens beschikbaar om het gebruik van aspartaam bij zuigelingen jonger dan 12 weken te beoordelen. Daarom kan het schadelijk zijn voor kinderen met fenylketonurie. Patiënten met zeldzame glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Aangezien de smaakstof een kleine hoeveelheid sorbitol bevat, dienen patiënten met erfelijke problemen van fructose-intolerantie dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per zakje, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Mogelijke geneesmiddelinteracties die van invloed zijn op stiripentol

De invloed van andere anti-epileptische geneesmiddelen op de farmacokinetiek van stiripentol is niet goed vastgesteld.

De invloed van macroliden en azol-antimycotica waarvan bekend is dat ze het CYP3A4-enzym en de substraten van hetzelfde enzym remmen op het metabolisme van stiripentol, is onbekend. Het effect van stiripentol op hun metabolisme is ook niet bekend.

Uit onderzoeken *in vitro* blijkt dat de eerste fase van de omzetting van stiripentol tijdens de stofwisseling wordt versneld door CYP1A2, CYP2C19 en CYP3A4 en mogelijk ook door andere enzymen. Voorzichtigheid is geboden wanneer stiripentol wordt gecombineerd met andere stoffen die een of meer van deze enzymen remmen of stimuleren.

Effect van stiripentol op cytochroom P450-enzymen

Veel van deze interacties zijn deels bevestigd door onderzoeken *in vitro* en in klinische onderzoeken. De toename van steady-state-spiegels bij het gecombineerde gebruik van stiripentol, valproaat en clobazam is hetzelfde bij volwassenen en kinderen, hoewel de interindividuele variabiliteit groot is.

Bij therapeutische concentraties remt stiripentol verscheidene CYP450-iso-enzymen sterk: bijvoorbeeld CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4. Als gevolg hiervan kunnen farmacokinetische interacties van metabole herkomst met andere geneesmiddelen worden verwacht. Deze interacties kunnen verhoogde systemische spiegels van deze werkzame bestanddelen tot gevolg hebben die kunnen leiden tot versterkte farmacologische effecten en tot een toename van bijwerkingen. Voorzorg is geboden als klinische omstandigheden vereisen dat stiripentol gecombineerd moet worden met stoffen die gemetaboliseerd worden door CYP2C19 (bijv. citalopram, omeprazol) of CYP3A4 (bijv. verschillende HIV-proteaseremmers, antihistaminica zoals astemizol en chloorfeniramine, calciumantagonisten, statines, orale anticonceptiva, codeïne), hetgeen toegeschreven kan worden aan het toegenomen risico op bijwerkingen (zie verder in deze rubriek bij anti-epileptische medicijnen). Aanbevolen wordt om de plasmaconcentraties of bijwerkingen nauwlettend te controleren. Het kan noodzakelijk zijn om de dosis aan te passen.

Gezamenlijke toediening met CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index moet worden vermeden vanwege het sterk verhoogde risico op ernstige bijwerkingen.

Gegevens omtrent de mogelijkheid van CYP1A2-remming zijn beperkt en daarom kunnen interacties met theofylline en cafeïne niet worden uitgesloten wegens de verhoogde plasmaniveaus van

theofylline en cafeïne die kunnen optreden via remming van hun levermetabolisme en die mogelijk kunnen leiden tot toxiciteit. Gebruik in combinatie met stiripentol wordt niet aanbevolen. Deze waarschuwing beperkt zich niet alleen tot geneesmiddelen, maar ook tot een groot aantal voedingsmiddelen (bijvoorbeeld: cola, chocolade, koffie, thee en energiedrankjes) en voedingsproducten voor kinderen. Patiënten mogen geen dranken drinken, zoals cola, dat aanzienlijke hoeveelheden cafeïne bevatten, of chocolade eten /drinken, dat sporen van theofylline bevat (zie rubriek 4.2).

Aangezien stiripentol CYP2D6 *in vitro* remde bij concentraties die klinisch in plasma worden bereikt, kunnen stoffen die door dit iso-enzym gemetaboliseerd worden, zoals bètablokkers (propranolol, carvedilol, timolol), antidepressiva (fluoxetine, paroxetine, sertraline, imipramine, clomipramine), antipsychotica (haloperidol) en analgetica (codeïne, dextromethorfan, tramadol) onderhevig zijn aan metabole reacties met stiripentol. Het kan noodzakelijk zijn om de dosis aan te passen van stoffen die door CYP2D6 worden gemetaboliseerd en waarvan de dosis individueel getitreerd is.

Mogelijkheid van interactie van stiripentol met andere geneesmiddelen

Bij ontbreken van beschikbare klinische gegevens is voorzorg geboden bij de volgende klinisch relevante interacties met stiripentol:

Ongewenste combinaties (dienen vermeden te worden, tenzij strikt noodzakelijk)

- Rogge-ergot-alkaloïden (ergotamine, dihydro-ergotamine)

Ergotisme met de mogelijkheid van necrose van de extremiteiten (remming van de uitscheiding via de lever van rogge-ergotalkaloïden).

- Cisapride, halofantrine, pimozide, kinidine, bepridil

Verhoogd risico op hartritmestoornissen, in het bijzonder torsades de pointes/'wave burst'-ritmestoornissen.

- Immunosuppressiva (tacrolimus, ciclosporine, sirolimus)

Verhoogde bloedspiegels van immunosuppressiva (verminderde omzetting in de lever).

- Statines (atorvastatine, simvastatine, enz.)

Verhoogd risico op dosisafhankelijke bijwerkingen zoals rhabdomyolyse (verminderde omzetting in de lever van cholesterolverlagend middel).

Combinaties waarbij voorzorgen vereist zijn:

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Door een verlaagde omzetting in de lever kunnen de plasmaspiegels van benzodiazepinen stijgen, met overmatige sedatie als gevolg.

- *Chloorpromazine*

Stiripentol versterkt het centraal dempende effect van chloorpromazine.

- *Effecten op andere anti-epileptica*

Remming van de CYP450-iso-enzymen CYP2C19 en CYP3A4 kan farmacokinetische interacties veroorzaken (remming van hun omzetting in de lever) met fenobarbital, primidon, fenytoïne, carbamazepine, clobazam (zie rubriek 4.2), valproaat (zie rubriek 4.2), diazepam (versterkte spierverslapping), ethosuximide en tiagabine. Verhoogde plasmaspiegels van deze anticonvulsiva zijn hiervan het gevolg, met het mogelijke risico op overdosering. Aanbevolen wordt om de plasmaspiegels van andere anticonvulsiva klinisch nauwlettend te controleren wanneer deze middelen worden gecombineerd met stiripentol, waarbij de dosis mogelijkerwijs moet worden aangepast.

- *Topiramaat*

In een Frans Compassionate Use Program voor stiripentol werd in 41% van de 230 gevallen topiramaat toegevoegd aan stiripentol, clobazam en valproaat. Gebaseerd op de klinische

waarnemingen bij deze patiëntengroep zijn er geen aanwijzingen die erop duiden dat een wijziging in de dosis en de doseringsschema's van topiramaat nodig is wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met stiripentol.

Wat topiramaat betreft wordt er vanuit gegaan dat er geen sprake is van mogelijke competitie betreffende de remming van CYP2C19, omdat daar waarschijnlijk plasmaconcentraties voor nodig zijn die 5-15 maal hoger zijn dan de plasmaconcentraties die worden bereikt met de standaard aanbevolen dosis en doseringsschema's van topiramaat.

- Levetiracetam

Levetiracetam wordt niet in sterke mate door de lever gemetaboliseerd. Dientengevolge wordt geen farmacokinetische metabole geneesmiddeleninteractie verwacht tussen stiripentol en levetiracetam.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het risico waarmee epilepsie en anti-epileptische geneesmiddelen in het algemeen gepaard gaan
Aangetoond is dat bij kinderen van vrouwen met epilepsie de prevalentie van geboortefwijkingen twee tot drie maal zo groot is als het percentage van circa 3% in de algemene populatie. Hoewel andere factoren zoals de epilepsie ertoe kunnen bijdragen, wijzen de beschikbare aanwijzingen erop dat deze toename grotendeels wordt veroorzaakt door de behandeling. Bij de behandelde populatie is een toename van de geboortefwijkingen opgemerkt bij polytherapie. Een behandeling met werkzame anti-epileptica moet tijdens de zwangerschap echter niet worden onderbroken omdat verergering van de ziekte schadelijk kan zijn voor zowel de moeder als de foetus.

Risico gerelateerd aan stiripentol

Er zijn geen gegevens beschikbaar over blootstelling in de zwangerschap. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, de ontwikkeling van de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling bij niet-maternotoxische doses (zie rubriek 5.3). Met het oog op de indicatie wordt toediening van stiripentol aan zwangere en vruchtbare vrouwen niet verwacht. De klinische beslissing voor het gebruik van stiripentol tijdens de zwangerschap dient te worden genomen op basis van de individuele patiënte, waarbij rekening gehouden wordt met de mogelijke klinische voordelen en risico's. Voorzorg is geboden bij het voorschrijven van stiripentol aan zwangere vrouwen. Het toepassen van doeltreffende anticonceptie wordt aangeraden.

Borstvoeding

Omdat bij de mens geen onderzoek is verricht naar de uitscheiding van stiripentol in de moedermelk en gezien het feit dat stiripentol bij geiten vrijelijk overgaat van het plasma in de melk, wordt het geven van borstvoeding tijdens de behandeling niet aangeraden. In het geval dat de behandeling met stiripentol tijdens het geven van borstvoeding wordt voortgezet, dient de baby die borstvoeding krijgt zorgvuldig gecontroleerd te worden op mogelijke bijwerkingen.

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek werd geen invloed op de vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3). Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar, mogelijk risico voor de mens is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Stiripentol heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen doordat het duizeligheid en ataxie kan veroorzaken. Patiënten dienen het advies te krijgen om geen auto te rijden of machines te bedienen voordat zij voldoende ervaring op hebben gedaan met een behandeling met stiripentol en kunnen inschatten of het deze vaardigheden negatief beïnvloedt (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen van stiripentol zijn anorexia, gewichtsverlies, slapeloosheid, slaperigheid, ataxie, hypotonie en dystonie.

Tabel van bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn de volgende: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse (MedDRA-terminologie)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Neutropenie		Trombocytopenie *	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie, vermindering van eetlust, gewichtsverlies				
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Agressie, prikkelbaarheid, gedragsstoornissen, tegenstrijdig gedrag, hyperexcitatie, slaapstoornissen			
Zenuwstelsel-aandoeningen	Slaperigheid, ataxie, hypotonie, dystonie	Hyperkinesie			
Oogaandoeningen			Dubbelzien		
Gastro-intestinale stoornissen		Misselijkheid, braken			
Stoornissen van huid en onderhuids weefsel			Lichtgevoeligheid, uitslag, huidallergie, netelroos		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Vermoeidheid		
Onderzoekingen		Verhoogd γ GT		afwijkend resultaat leverfunctietest	
Infecties en parasitaire aandoeningen					Pneumonie, aspiratie pneumonie

*De trombocytopenie-gegevens zijn afkomstig van zowel klinische studies als van post-marketing ervaringen

Beschrijving van geselecteerd bijwerkingen

Veel van bovengenoemde bijwerkingen zijn dikwijls toe te schrijven aan een stijging van de plasmaspiegels van andere anti-epileptische geneesmiddelen (zie rubrieken 4.4 en 4.5) en kunnen afnemen wanneer de dosis van deze geneesmiddelen wordt verminderd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Er zijn geen klinische gegevens voorhanden over gevallen van klinische overdosis. De behandeling is ondersteunend (symptoombestrijdende maatregelen op afdelingen Intensive Care).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, overige anti-epileptica, ATC-code: N03AX17

Werkingsmechanisme

In diervormen gaat stiripentol insulsen tegen die worden opgewekt door elektrische schok, pentetazol en bicuculline. In knaagdiermodellen lijkt stiripentol de hersenspiegels van gamma-aminoboterzuur (GABA) te verhogen, de belangrijkste remmende neurotransmitter in de hersenen van zoogdieren. Dit kan zich voordoen door remming van de synaptosomale opname van GABA en/of het remmen van GABA-transaminase. Ook is aangetoond dat stiripentol de via de GABA-A-receptor gemedieerde overdracht in de onrijpe hippocampus van ratten versterkt en de gemiddelde periode (maar niet de frequentie) verlengt dat de via de GABA-A-receptor gereuleerde chloridekanalen openstaan door een barbituraatachtig mechanisme. Als gevolg van farmacokinetische interacties versterkt stiripentol de werkzaamheid van andere anticonvulsiva, zoals carbamazepine, natriumvalproaat, fenytoïne, fenobarbital en veel benzodiazepinen. Het tweede effect van stiripentol is hoofdzakelijk gebaseerd op de metabole remming van verscheidene iso-enzymen, vooral CYP450 3A4 en 2C19, die betrokken zijn bij de omzetting in de lever van andere anti-epileptische medicijnen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De belangrijkste klinische beoordeling van stiripentol heeft plaatsgevonden bij kinderen van 3 jaar en ouder met SMEI.

In een Frans Compassionate Use Program waren kinderen vanaf zes maanden oud opgenomen omdat de diagnose 'syndroom van Dravet' bij sommige patiënten op die leeftijd al met zekerheid gesteld kan worden. De klinische beslissing om Diacomit te gebruiken bij kinderen met SMEI die jonger zijn dan 3 jaar dient te worden genomen op basis van de individuele patiënt, waarbij rekening gehouden moet worden met de mogelijke klinische voordelen en risico's (zie rubriek 4.2).

41 kinderen met SMEI werden geïnccludeerd in een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, add-on onderzoek. Na een baselineperiode van 1 maand werd de placebo (n=20) of stiripentol (n=21) toegevoegd aan valproaat en clobazam tijdens een dubbelblinde periode van 2 maanden. Daarna kregen de patiënten ongeblindeerd stiripentol. Een respons werd gedefinieerd als een afname met meer dan 50% van de frequentie van klonische (of tonisch-klonische) insulsen tijdens de tweede maand van de dubbelblinde periode, in vergelijking met de baseline. 15 (71%) patiënten toonden respons op stiripentol (onder wie negen patiënten die vrij waren van klonische of tonisch-klonische insulsen),

terwijl ditzelfde gold voor slechts één (5%) patiënt die de placebo kreeg (geen enkele patiënt was vrij van insulsten); stiripentol (95% betrouwbaarheidsinterval 52,1-90,7 vs placebo 0-14,6). Het 95% betrouwbaarheidsinterval van het verschil was 42,2-85,7. Het percentage verandering vanaf de baseline was hoger met stiripentol (-69%) dan met de placebo (+7%), $p < 0,0001$. 21 patiënten die stiripentol gebruikten hadden last van matige bijwerkingen (slaperigheid, verlies van eetlust) vergeleken met de acht patiënten die de placebo kregen, maar de bijwerkingen verdwenen toen in 12 van de 21 gevallen de dosis van de co-medicatie verminderd werd (Chiron et al, Lancet, 2000).

Er zijn geen gegevens uit klinisch onderzoek bekend die de klinische veiligheid van stiripentol ondersteunen wanneer dit geneesmiddel wordt toegediend in dagelijkse doses van meer dan 50 mg/kg/dag.

Er zijn geen gegevens uit klinisch onderzoek bekend die het gebruik van stiripentol als monotherapie bij het syndroom van Dravet ondersteunen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De volgende farmacokinetische eigenschappen van stiripentol zijn gemeld in onderzoeken bij gezonde volwassen vrijwilligers en volwassen patiënten.

Absorptie

Stiripentol wordt snel geabsorbeerd. De piekplasmaconcentratie wordt na ongeveer 1,5 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van stiripentol is onbekend aangezien er geen IV-toedieningsvorm beschikbaar is om het te testen. Het middel wordt goed geabsorbeerd wanneer het oraal wordt ingenomen, aangezien het grootste deel van een orale dosis in de urine wordt uitgescheiden.

De relatieve biobeschikbaarheid tussen de capsules en de zakjes met poeder voor orale suspensie werd bestudeerd bij gezonde mannelijke vrijwilligers na een enkele orale toediening van 1.000 mg. Beide formuleringen zijn bioequivalent wat betreft AUC, maar niet wat betreft C_{max} . De zakjes geven een iets hogere C_{max} (23%) in vergelijking met de capsule en voldoen niet aan de criteria voor bio-equivalentie. T_{max} was voor beide formuleringen vergelijkbaar. Klinisch toezicht wordt aanbevolen indien u wisselt tussen de stiripentol capsules en zakjes met poeder voor orale suspensie.

Distributie

Stiripentol bindt uitgebreid aan circulerende plasma-eiwitten (circa 99%).

Eliminatie

De systemische blootstelling aan stiripentol neemt sterk toe vergeleken met de proportionaliteit van de dosis. De plasmaklaring neemt bij hoge doses sterk af; deze daalt van circa 40 l/kg/dag bij een dosis van 600 mg/dag tot circa 8 l/kg/dag bij een dosis van 2.400 mg. De klaring neemt af na herhaalde toediening van stiripentol, hetgeen waarschijnlijk kan worden toegeschreven aan de remming van de cytochroom-P450-iso-enzymen die verantwoordelijk zijn voor de omzetting van stiripentol. De halfwaardetijd van de eliminatie viel binnen het bereik van 4,5 uur tot 13 uur en nam toe naarmate de dosis groter was.

Biotransformatie

Stiripentol wordt uitgebreid gemetaboliseerd; in urine zijn 13 verschillende metabolieten aangetroffen. De belangrijkste metabole processen zijn demethylering en glucuronidering, hoewel de enzymen die hierbij zijn betrokken nog niet exact zijn geïdentificeerd.

Op basis van onderzoeken *in vitro* concludeert men dat de belangrijkste levercytochroom P450 iso-enzymen die betrokken zijn bij de eerste fase van de stofwisseling CYP1A2, CYP2C19 en CYP3A4 zijn.

Uitscheiding

De meeste stiripentol wordt via de nieren uitgescheiden.

Urinaire metabolieten van stiripentol vormden gezamenlijk het overgrote deel (73%) van een acute orale dosis, terwijl nog eens 13-24% als onveranderde stof in de feces werd aangetroffen.

Pediatrische populatie-Farmacokinetische studie

Een populatie-farmacokinetische studie werd uitgevoerd bij 35 kinderen met het syndroom van Dravet die werden behandeld met stiripentol en twee stoffen waarvan niet bekend is dat ze de farmacokinetiek van stiripentol beïnvloeden, valproaat en clobazam. De gemiddelde leeftijd was 7,3 jaar (range: 1 tot 17,6 jaar) en de gemiddelde dagelijkse dosis stiripentol was 45,4 mg/kg/dag (range: 27,1 tot 89,3 mg/kg/dag) toegediend in twee of drie afzonderlijke doses.

De gegevens konden het beste worden voorzien van een één-compartimentmodel met “first order” absorptie- en eliminatieprocessen. De populatieschatting voor de absorptieconstante K_a was $2,08 \text{ hr}^{-1}$ (standaard afwijking van aselect effect = 122%). Klaring en distributievolume werden gerelateerd aan lichaamsgewicht door middel van een allometrisch model met exponenten van respectievelijk 0,433 en 1: terwijl het lichaamsgewicht steeg van 10 tot 60 kg, steeg de schijnbare orale klaring van 2,60 tot 5,56 l/uur en steeg het schijnbare distributievolume van 32,0 tot 191,8 l. Daardoor steeg de eliminatiehalfwaardetijd van 8,5 uur (voor 10 kg) naar 23,4 uur (voor 60 kg).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsonderzoeken bij dieren (rat, aap, muis) hebben geen consistent toxiciteitspatroon laten zien, met uitzondering van leververgroting geassocieerd met hepatocellulaire hypertrofie die optrad toen hoge doses stiripentol werden toegediend aan knaagdieren en niet-knaagdieren. Deze bevinding wordt beschouwd als een adaptieve respons op een hoge metabole belasting van de lever.

Stiripentol was niet teratogeen toen het getest werd bij rat en konijn; in één onderzoek bij de muis, maar niet in verscheidene andere gelijksoortige onderzoeken, is een lage incidentie waargenomen van een gespleten verhemelte bij een maternotoxische dosis (800 mg/kg/dag). Deze onderzoeken bij muizen en konijnen zijn gedaan voordat de eisen van de Good Laboratory Practice van kracht werden. Onderzoeken bij de rat naar de vruchtbaarheid en het algemeen voortplantingsvermogen en naar de pre- en postnatale ontwikkeling leverden geen bijzonderheden op, met uitzondering van een lichte afname van de overleving van jongen die gezoogd werden door moeders die een toxische respons op stiripentol vertoonden bij een dosis van 800 mg/kg/dag (zie rubriek 4.6).

Onderzoeken naar de genotoxiciteit hebben geen mutagene of clastogene activiteit opgespoord.

Onderzoeken naar de carcinogeniteit leverden bij de rat negatieve resultaten op. Bij de muis was er slechts sprake van een lichte toename van de incidentie van leveradenomen en -carcinomen bij dieren die 78 weken lang werden behandeld met 200 of 600 mg/kg/dag, maar niet bij de dieren die 60 mg/kg/dag kregen. Aangezien stiripentol niet genotoxisch is en algemeen bekend is dat de muizenlever bijzonder gevoelig is voor tumorvorming indien er sprake is van leverenzyminductie, wordt deze bevinding niet als aanwijzing gezien voor een risico op tumorigeniciteit bij patiënten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Povidon
Natriumzetmeelglycolaat
Watervrije Glucosesiroop
Erytrosine (E127)
Titaniumdioxide (E171)
Aspartaam (E951)
Tuttifruttsmaak (bevat sorbitol)
Carmellose natrium
Hydroxyethylcellulose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de originele verpakking, ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De zakjes zijn gemaakt met een composietfilm van papier/aluminium/polyethyleen.
Dozen van 30, 60 en 90 zakjes.
Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Biocodex, 22 rue des Aqueducs 94250 Gentilly, Frankrijk.

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/367/007-9

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 januari 2007
Datum van laatste verlenging: 20 september 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diacomit 500 mg poeder voor orale suspensie in zakjes

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk zakje bevat 500 mg stiripentol.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elk zakje bevat 5 mg aspartaam, 1.000 mg watervrije glucosesiroop en 4,8 mg sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale suspensie

Lichtroze kristallijn poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Diacomit is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met clobazam en valproaat als adjuvante therapie van refractaire gegeneraliseerde tonisch-klonische insulten bij patiënten met ernstige myoklonische epilepsie op zeer jonge leeftijd (SMEI, het syndroom van Dravet), bij wie de insulten onvoldoende onder controle worden gebracht met clobazam en valproaat.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Diacomit mag alleen worden toegediend onder toezicht van een kinderarts/kinderneuroloog die ervaring heeft met het diagnosticeren en behandelen van epilepsie bij zuigelingen en kinderen.

Dosering

Pedatrische patiënten

De dosis stiripentol wordt berekend op basis van mg/kg lichaamsgewicht.

De dagelijkse dosering kan verdeeld over 2 of 3 doses worden toegediend.

De introductie van bijkomende therapie met stiripentol dient stapsgewijs te gebeuren met behulp van geleidelijke dosisverhoging om tot de aanbevolen dosis van 50 mg/kg/dag te komen, die toegediend wordt in combinatie met clobazam en valproaat.

De dosisverhoging van Stiripentol dient stapsgewijs te gebeuren, startend met 20 mg/kg/dag gedurende 1 week, daarna 30 mg/kg/dag gedurende 1 week. Verdere dosisverhoging is afhankelijk van de leeftijd:

- kinderen jonger dan 6 jaar dienen aanvullend 20 mg/kg/dag te krijgen in de derde week, om aldus in drie weken tot de aanbevolen dosis van 50 mg/kg/dag te komen;
- kinderen tussen 6 en 12 jaar dienen elke week aanvullend 10 mg/kg/dag te krijgen en komen zo in vier weken tot de aanbevolen dosis van 50 mg/kg/dag;
- kinderen en adolescenten van 12 jaar en ouder dienen elke week aanvullend 5 mg/kg/dag te krijgen tot ze de optimale dosis bereiken die gebaseerd is op klinisch inzicht.

De aanbevolen dosis van 50 mg/kg/dag is gebaseerd op de beschikbare bevindingen van klinisch onderzoek en was de enige dosis van Diacomit die geëvalueerd werd in de hoofdstudies (zie rubriek 5.1.).

Stiripentol moet altijd met voedsel worden ingenomen aangezien het in een zure omgeving (bijv. bij blootstelling aan maagzuur in een lege maag) snel wordt afgebroken.

Stiripentol moet niet worden ingenomen met melk of zuivelproducten (yoghurt, kwark, enz.), koolzuurhoudende dranken, vruchtensap of voedingsmiddelen en dranken die cafeïne of theofylline bevatten.

Kinderen jonger dan drie jaar

De belangrijkste klinische beoordeling van het gebruik van stiripentol heeft plaatsgevonden bij kinderen van drie jaar en ouder met SMEI. De klinische beslissing om stiripentol te gebruiken bij kinderen jonger dan drie jaar met SMEI dient tot stand te komen op basis van de individuele patiënt, waarbij rekening gehouden moet worden met de mogelijke klinische voordelen en risico's. Bij deze groep jongere patiënten dient de adjuvante therapie met stiripentol alleen te worden ingesteld wanneer de diagnose SMEI klinisch bevestigd is (zie rubriek 5.1). Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar omtrent het gebruik van stiripentol bij kinderen jonger dan 12 maanden. Bij deze kinderen zal stiripentol worden gebruikt onder nauwlettend toezicht van de arts.

Patiënten ≥ 18 jaar

Het aantal volwassenen van wie data over lange tijd is verzameld, is onvoldoende om het behoud van effect op deze patiëntengroep te bevestigen. De behandeling moet worden voortgezet zolang de werkzaamheid aantoonbaar is.

Dosisaanpassingen van andere anti-epileptica die in combinatie met stiripentol worden gebruikt.

Ondanks het ontbreken van uitgebreide farmacologische gegevens omtrent mogelijke geneesmiddelinteracties is het volgende advies met betrekking tot de aanpassing van de dosis en het doseringsschema van andere anti-epileptische geneesmiddelen die in combinatie met stiripentol worden toegediend gebaseerd op klinische ervaring.

- Clobazam

In de kernonderzoeken waarin gestart werd met het gebruik van stiripentol was de dagelijkse dosis clobazam 0,5 mg/kg/dag, meestal toegediend in verdeelde doses, tweemaal daags. Wanneer zich klinische verschijnselen voordeden van bijwerkingen of van een overdosis clobazam (bijv. slaperigheid, hypotonie en prikkelbaarheid bij jonge kinderen), werd deze dagelijkse dosis elke week met 25% verminderd. Er zijn respectievelijk ongeveer twee- tot drievoudige toenames gemeld van de clobazapamspiegels en vijfvoudige toenames van de norclobazamspiegels met de gelijktijdige toediening van stiripentol aan kinderen met het syndroom van Dravet.

- Valproaat

De kans op metabole interactie tussen stiripentol en valproaat wordt als gering beschouwd en daarom zou de dosering van valproaat niet te hoeven worden aangepast wanneer stiripentol wordt toegevoegd, behalve om klinische veiligheidsredenen. In de kernonderzoeken waarin zich gastro-intestinale bijwerkingen voordeden, zoals verlies van eetlust en gewichtsverlies, werd de dagelijkse dosis valproaat elke week met circa 30% verminderd.

Afwijkende laboratoriumbevindingen

Bij een afwijkend bloedbeeld of abnormale leverfunctie moet de klinische beslissing om de dosis stiripentol voort te zetten of aan te passen, in combinatie met de aanpassing van de doses clobazam en valproaat, op basis van de individuele patiënt worden genomen, waarbij rekening gehouden wordt met de mogelijke klinische voordelen en risico's (zie rubriek 4.4).

Effect van de formulering

De sachetformulering geeft een iets hogere $C_{\max}$ dan de capsules en de formuleringen zijn bijgevolg niet bio-equivalent aan elkaar. Indien u wisselt tussen beide formuleringen, wordt aanbevolen dat dit

onder klinisch toezicht gebeurt, voor het geval zich verdraagbaarheidsproblemen voordoen (zie rubriek 5.2).

Verminderde nier- en leverfunctie

Stiripentol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten bij wie de lever- en/of nierfunctie is verminderd (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Oraal gebruik

Het poeder moet in een glas water worden opgelost en daarna meteen worden.
Voor interacties van stiripentol met voedsel, zie rubriek 4.5.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Een voorgeschiedenis van psychosen in de vorm van episodes van delirium.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital

Bij de behandeling van het syndroom van Dravet mogen deze stoffen niet in combinatie met stiripentol worden gebruikt. De dagelijkse dosering van clobazam en/of valproaat moet worden verminderd wanneer bijwerkingen optreden terwijl de patiënt behandeld wordt met stiripentol (zie rubriek 4.2).

Groeitempo van kinderen

Gezien de frequentie van gastro-intestinale bijwerkingen van de behandeling met stiripentol en valproaat (anorexie, verlies van eetlust, misselijkheid, braken), dient de groei van kinderen die met deze combinatie van geneesmiddelen worden behandeld nauwlettend gevolgd te worden.

Bloedbeeld

De toediening van stiripentol, clobazam en valproaat kan neutropenie veroorzaken. Het aantal bloedcellen dient voorafgaand aan het instellen van de behandeling met stiripentol gecontroleerd te worden. Tenzij klinisch anders geïndiceerd, dient het bloedbeeld elke zes maanden gecontroleerd te worden.

Leverfunctie

Alvorens een behandeling met stiripentol in te stellen, dient de leverfunctie beoordeeld te worden. Tenzij klinisch anders geïndiceerd, dient de leverfunctie elke zes maanden gecontroleerd te worden.

Verminderde lever- of nierfunctie

In verband met het ontbreken van specifieke klinische gegevens bij patiënten met een verminderde lever- en/of nierfunctie wordt stiripentol niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een verminderde lever- en/of nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Stoffen die interfereren met CYP-enzymen

Stiripentol remt de CYP2C19-, CYP3A4- en CYP2D6-enzymen en kan de plasmaconcentraties van stoffen die door deze enzymen gemetaboliseerd worden sterk verhogen en het risico op bijwerkingen vergroten (zie rubriek 4.5). Uit onderzoeken *in vitro* blijkt dat de eerste fase van de omzetting van

stiripentol tijdens de stofwisseling wordt versneld door CYP1A2, CYP2C19 en CYP3A4 en mogelijk ook door andere enzymen. Voorzichtigheid is geboden wanneer stiripentol wordt gecombineerd met andere stoffen die een of meer van deze enzymen remmen of stimuleren.

Pediatrische patiënten

In de klinische kernonderzoeken zijn geen kinderen van jonger dan 3 jaar geïnccludeerd. Dientengevolge wordt aanbevolen om kinderen tussen de 6 maanden en 3 jaar oud nauwlettend te volgen wanneer ze behandeld worden met Diacomit.

Diacomit poeder voor orale suspensie bevat aspartaam, een bron van fenylalanine. Er zijn geen klinische of niet-klinische gegevens beschikbaar om het gebruik van aspartaam bij zuigelingen jonger dan 12 weken te beoordelen. Daarom kan het schadelijk zijn voor kinderen met fenylketonurie. Patiënten met zeldzame glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Aangezien de smaakstof een kleine hoeveelheid sorbitol bevat, dienen patiënten met erfelijke problemen van fructose-intolerantie dit geneesmiddel niet te gebruiken. Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per zakje, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Mogelijke geneesmiddelinteracties die van invloed zijn op stiripentol

De invloed van andere anti-epileptische geneesmiddelen op de farmacokinetiek van stiripentol is niet goed vastgesteld.

De invloed van macroliden en azol-antimycotica waarvan bekend is dat ze het CYP3A4-enzym en de substraten van hetzelfde enzym remmen op het metabolisme van stiripentol, is onbekend. Het effect van stiripentol op hun metabolisme is ook niet bekend.

Uit onderzoeken *in vitro* blijkt dat de eerste fase van de omzetting van stiripentol tijdens de stofwisseling wordt versneld door CYP1A2, CYP2C19 en CYP3A4 en mogelijk ook door andere enzymen. Voorzichtigheid is geboden wanneer stiripentol wordt gecombineerd met andere stoffen die een of meer van deze enzymen remmen of stimuleren.

Effect van stiripentol op cytochroom P450-enzymen

Veel van deze interacties zijn deels bevestigd door onderzoeken *in vitro* en in klinische onderzoeken. De toename van steady-state-spiegels bij het gecombineerde gebruik van stiripentol, valproaat en clobazam is hetzelfde bij volwassenen en kinderen, hoewel de interindividuele variabiliteit groot is.

Bij therapeutische concentraties remt stiripentol verscheidene CYP450-iso-enzymen sterk: bijvoorbeeld CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4. Als gevolg hiervan kunnen farmacokinetische interacties van metabole herkomst met andere geneesmiddelen worden verwacht. Deze interacties kunnen verhoogde systemische spiegels van deze werkzame bestanddelen tot gevolg hebben die kunnen leiden tot versterkte farmacologische effecten en tot een toename van bijwerkingen.

Voorzorg is geboden als klinische omstandigheden vereisen dat stiripentol gecombineerd moet worden met stoffen die gemetaboliseerd worden door CYP2C19 (bijv. citalopram, omeprazol) of CYP3A4 (bijv. verschillende HIV-proteaseremmers, antihistaminica zoals astemizol en chloorfeniramine, calciumantagonisten, statines, orale anticonceptiva, codeïne), hetgeen toegeschreven kan worden aan het toegenomen risico op bijwerkingen (zie verder in deze rubriek bij anti-epileptische medicijnen). Aanbevolen wordt om de plasmaconcentraties of bijwerkingen nauwlettend te controleren. Het kan noodzakelijk zijn om de dosis aan te passen.

Gezamenlijke toediening met CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index moet worden vermeden vanwege het sterk verhoogde risico op ernstige bijwerkingen.

Gegevens omtrent de mogelijkheid van CYP1A2-remming zijn beperkt en daarom kunnen interacties met theofylline en cafeïne niet worden uitgesloten wegens de verhoogde plasmaniveaus van theofylline en cafeïne die kunnen optreden via remming van hun levermetabolisme en die mogelijk kunnen leiden tot toxiciteit. Gebruik in combinatie met stiripentol wordt niet aanbevolen. Deze waarschuwing beperkt zich niet alleen tot geneesmiddelen, maar ook tot een groot aantal voedingsmiddelen (bijvoorbeeld: cola, chocolade, koffie, thee en energiedrankjes) en voedingsproducten voor kinderen. Patiënten mogen geen dranken drinken, zoals cola, dat aanzienlijke hoeveelheden cafeïne bevatten, of chocolade eten /drinken, dat sporen van theofylline bevat (zie rubriek 4.2).

Aangezien stiripentol CYP2D6 *in vitro* remde bij concentraties die klinisch in plasma worden bereikt, kunnen stoffen die door dit iso-enzym gemetaboliseerd worden, zoals bètablokkers (propranolol, carvedilol, timolol), antidepressiva (fluoxetine, paroxetine, sertraline, imipramine, clomipramine), antipsychotica (haloperidol) en analgetica (codeïne, dextromethorfan, tramadol) onderhevig zijn aan metabole reacties met stiripentol. Het kan noodzakelijk zijn om de dosis aan te passen van stoffen die door CYP2D6 worden gemetaboliseerd en waarvan de dosis individueel getitreerd is.

Mogelijkheid van interactie van stiripentol met andere geneesmiddelen

Bij ontbreken van beschikbare klinische gegevens is voorzorg geboden bij de volgende klinisch relevante interacties met stiripentol:

Ongewenste combinaties (dienen vermeden te worden, tenzij strikt noodzakelijk)

- Rogge-ergot-alkaloïden (ergotamine, dihydro-ergotamine)

Ergotisme met de mogelijkheid van necrose van de extremiteiten (remming van de uitscheiding via de lever van rogge-ergotalkaloïden).

- Cisapride, halofantrine, pimoziide, kinidine, bepridil

Verhoogd risico op hartritmestoornissen, in het bijzonder torsades de pointes/'wave burst'-ritmestoornissen.

- Immunosuppressiva (tacrolimus, ciclosporine, sirolimus)

Verhoogde bloedspiegels van immunosuppressiva (verminderde omzetting in de lever).

- Statines (atorvastatine, simvastatine, enz.)

Verhoogd risico op dosisafhankelijke bijwerkingen zoals rhabdomyolyse (verminderde omzetting in de lever van cholesterolverlagend middel).

Combinaties waarbij voorzorgen vereist zijn:

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Door een verlaagde omzetting in de lever kunnen de plasmaspiegels van benzodiazepinen stijgen, met overmatige sedatie als gevolg.

- *Chloorpromazine*

Stiripentol versterkt het centraal dempende effect van chloorpromazine.

- *Effecten op andere anti-epileptica*

Remming van de CYP450-iso-enzymen CYP2C19 en CYP3A4 kan farmacokinetische interacties veroorzaken (remming van hun omzetting in de lever) met fenobarbital, primidon, fenytoïne, carbamazepine, clobazam (zie rubriek 4.2), valproaat (zie rubriek 4.2), diazepam (versterkte spierverslapping), ethosuximide en tiagabine. Verhoogde plasmaspiegels van deze anticonvulsiva zijn hiervan het gevolg, met het mogelijke risico op overdosering. Aanbevolen wordt om de plasmaspiegels van andere anticonvulsiva klinisch nauwlettend te controleren wanneer deze middelen worden gecombineerd met stiripentol, waarbij de dosis mogelijkerwijs moet worden aangepast.

- Topiramaat

In een Frans Compassionate Use Program voor stiripentol werd in 41% van de 230 gevallen topiramaat toegevoegd aan stiripentol, clobazam en valproaat. Gebaseerd op de klinische waarnemingen bij deze patiëntengroep zijn er geen aanwijzingen die erop duiden dat een wijziging in de dosis en de doseringsschema's van topiramaat nodig is wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met stiripentol.

Wat topiramaat betreft wordt er vanuit gegaan dat er geen sprake is van mogelijke competitie betreffende de remming van CYP2C19, omdat daar waarschijnlijk plasmaconcentraties voor nodig zijn die 5-15 maal hoger zijn dan de plasmaconcentraties die worden bereikt met de standaard aanbevolen dosis en doseringsschema's van topiramaat.

- Levetiracetam

Levetiracetam wordt niet in sterke mate door de lever gemetaboliseerd. Dientengevolge wordt geen farmacokinetische metabole geneesmiddeleninteractie verwacht tussen stiripentol en levetiracetam.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het risico waarmee epilepsie en anti-epileptische geneesmiddelen in het algemeen gepaard gaan
Aangetoond is dat bij kinderen van vrouwen met epilepsie de prevalentie van geboortefwijkingen twee tot drie maal zo groot is als het percentage van circa 3% in de algemene populatie. Hoewel andere factoren zoals de epilepsie ertoe kunnen bijdragen, wijzen de beschikbare aanwijzingen erop dat deze toename grotendeels wordt veroorzaakt door de behandeling. Bij de behandelde populatie is een toename van de geboortefwijkingen opgemerkt bij polytherapie.

Een behandeling met werkzame anti-epileptica moet tijdens de zwangerschap echter niet worden onderbroken omdat verergering van de ziekte schadelijk kan zijn voor zowel de moeder als de foetus.

Risico gerelateerd aan stiripentol

Er zijn geen gegevens beschikbaar over blootstelling in de zwangerschap. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, de ontwikkeling van de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling bij niet-maternotoxische doses (zie rubriek 5.3). Met het oog op de indicatie wordt toediening van stiripentol aan zwangere en vruchtbare vrouwen niet verwacht. De klinische beslissing voor het gebruik van stiripentol tijdens de zwangerschap dient te worden genomen op basis van de individuele patiënte, waarbij rekening gehouden wordt met de mogelijke klinische voordelen en risico's. Voorzorg is geboden bij het voorschrijven van stiripentol aan zwangere vrouwen. Het toepassen van doeltreffende anticonceptie wordt aangeraden.

Borstvoeding

Omdat bij de mens geen onderzoek is verricht naar de uitscheiding van stiripentol in de moedermelk en gezien het feit dat stiripentol bij geiten vrijelijk overgaat van het plasma in de melk, wordt het geven van borstvoeding tijdens de behandeling niet aangeraden. In het geval dat de behandeling met stiripentol tijdens het geven van borstvoeding wordt voortgezet, dient de baby die borstvoeding krijgt zorgvuldig gecontroleerd te worden op mogelijke bijwerkingen.

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek werd geen invloed op de vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3). Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar, mogelijk risico voor de mens is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Stiripentol heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen doordat het duizeligheid en ataxie kan veroorzaken. Patiënten dienen het advies te krijgen om geen auto te rijden of machines te bedienen voordat zij voldoende ervaring op hebben gedaan met een

behandeling met stiripentol en kunnen inschatten of het deze vaardigheden negatief beïnvloedt (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen van stiripentol zijn anorexia, gewichtsverlies, slapeloosheid, slaperigheid, ataxie, hypotonie en dystonie.

Tabel van bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn de volgende: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse (MedDRA-terminologie)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Neutropenie		Trombocytopenie *	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie, vermindering van eetlust, gewichtsverlies				
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Agressie, prikkelbaarheid, gedragsstoornissen, tegenstrijdig gedrag, hyperexcitatie, slaapstoornissen			
Zenuwstelsel-aandoeningen	Slaperigheid, ataxie, hypotonie, dystonie	Hyperkinesie			
Oogaandoeningen			Dubbelzien		
Gastro-intestinale stoornissen		Misselijkheid, braken			
Stoornissen van huid en onderhuids weefsel			Lichtgevoeligheid, uitslag, huidallergie, netelroos		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Vermoeidheid		
Onderzoekingen		Verhoogd γ GT		afwijkend resultaat leverfunctietest	
Infecties en parasitaire aandoeningen					Pneumonie, aspiratie pneumonie

*De trombocytopenie-gegevens zijn afkomstig van zowel klinische studies als van post-marketing ervaringen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Veel van bovengenoemde bijwerkingen zijn dikwijls toe te schrijven aan een stijging van de plasmaspiegels van andere anti-epileptische geneesmiddelen (zie rubrieken 4.4 en 4.5) en kunnen afnemen wanneer de dosis van deze geneesmiddelen wordt verminderd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen klinische gegevens voorhanden over gevallen van klinische overdosis. De behandeling is ondersteunend (symptoombestrijdende maatregelen op afdelingen Intensive Care).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, overige anti-epileptica, ATC-code: N03AX17

Werkingsmechanisme

In diervormen gaat stiripentol insulten tegen die worden opgewekt door elektrische schok, pentetazol en bicuculline. In knaagdiermodellen lijkt stiripentol de hersenspiegels van gamma-aminoboterzuur (GABA) te verhogen, de belangrijkste remmende neurotransmitter in de hersenen van zoogdieren. Dit kan zich voordoen door remming van de synaptosomale opname van GABA en/of het remmen van GABA-transaminase. Ook is aangetoond dat stiripentol de via de GABA-A-receptor gemedieerde overdracht in de onrijpe hippocampus van ratten versterkt en de gemiddelde periode (maar niet de frequentie) verlengt dat de via de GABA-A-receptor gereguleerde chloridekanalen openstaan door een barbituraatachtig mechanisme. Als gevolg van farmacokinetische interacties versterkt stiripentol de werkzaamheid van andere anticonvulsiva, zoals carbamazepine, natriumvalproaat, fenytoïne, fenobarbital en veel benzodiazepinen. Het tweede effect van stiripentol is hoofdzakelijk gebaseerd op de metabole remming van verscheidene iso-enzymen, vooral CYP450 3A4 en 2C19, die betrokken zijn bij de omzetting in de lever van andere anti-epileptische medicijnen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De belangrijkste klinische beoordeling van stiripentol heeft plaatsgevonden bij kinderen van 3 jaar en ouder met SMEI.

In een Frans Compassionate Use Program waren kinderen vanaf zes maanden oud opgenomen omdat de diagnose 'syndroom van Dravet' bij sommige patiënten op die leeftijd al met zekerheid gesteld kan worden. De klinische beslissing om Diacomit te gebruiken bij kinderen met SMEI die jonger zijn dan 3 jaar dient te worden genomen op basis van de individuele patiënt, waarbij rekening gehouden moet worden met de mogelijke klinische voordelen en risico's (zie rubriek 4.2).

41 kinderen met SMEI werden geïnccludeerd in een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, add-on onderzoek. Na een baselineperiode van 1 maand werd de placebo (n=20) of stiripentol (n=21) toegevoegd aan valproaat en clobazam tijdens een dubbelblinde periode van 2 maanden. Daarna kregen de patiënten ongeblindeerd stiripentol. Een respons werd gedefinieerd als een afname met meer

dan 50% van de frequentie van klonische (of tonisch-klonische) insulten tijdens de tweede maand van de dubbelblinde periode, in vergelijking met de baseline. 15 (71%) patiënten toonden respons op stiripentol (onder wie negen patiënten die vrij waren van klonische of tonisch-klonische insulten), terwijl ditzelfde gold voor slechts één (5%) patiënt die de placebo kreeg (geen enkele patiënt was vrij van insulten); stiripentol (95% betrouwbaarheidsinterval 52,1-90,7 vs placebo 0-14,6). Het 95% betrouwbaarheidsinterval van het verschil was 42,2-85,7. Het percentage verandering vanaf de baseline was hoger met stiripentol (-69%) dan met de placebo (+7%), $p < 0,0001$. 21 patiënten die stiripentol gebruikten hadden last van matige bijwerkingen (slaperigheid, verlies van eetlust) vergeleken met de acht patiënten die de placebo kregen, maar de bijwerkingen verdwenen toen in 12 van de 21 gevallen de dosis van de co-medicatie verminderd werd (Chiron et al, Lancet, 2000).

Er zijn geen gegevens uit klinisch onderzoek bekend die de klinische veiligheid van stiripentol ondersteunen wanneer dit geneesmiddel wordt toegediend in dagelijkse doses van meer dan 50 mg/kg/dag.

Er zijn geen gegevens uit klinisch onderzoek bekend die het gebruik van stiripentol als monotherapie bij het syndroom van Dravet ondersteunen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De volgende farmacokinetische eigenschappen van stiripentol zijn gemeld in onderzoeken bij gezonde volwassen vrijwilligers en volwassen patiënten.

Absorptie

Stiripentol wordt snel geabsorbeerd. De piekplasmaconcentratie wordt na ongeveer 1,5 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van stiripentol is onbekend aangezien er geen IV-toedieningsvorm beschikbaar is om het te testen. Het middel wordt goed geabsorbeerd wanneer het oraal wordt ingenomen, aangezien het grootste deel van een orale dosis in de urine wordt uitgescheiden.

De relatieve biobeschikbaarheid tussen de capsules en de zakjes met poeder voor orale suspensie werd bestudeerd bij gezonde mannelijke vrijwilligers na een enkele orale toediening van 1.000 mg. Beide formuleringen zijn bioequivalent wat betreft AUC, maar niet wat betreft C_{max}. De zakjes geven een iets hogere C_{max} (23%) in vergelijking met de capsule en voldoen niet aan de criteria voor bio-equivalentie. T_{max} was voor beide formuleringen vergelijkbaar. Klinisch toezicht wordt aanbevolen indien u wisselt tussen de stiripentol capsules en zakjes met poeder voor orale suspensie.

Distributie

Stiripentol bindt uitgebreid aan circulerende plasma-eiwitten (circa 99%).

Eliminatie

De systemische blootstelling aan stiripentol neemt sterk toe vergeleken met de proportionaliteit van de dosis. De plasmaklaring neemt bij hoge doses sterk af; deze daalt van circa 40 l/kg/dag bij een dosis van 600 mg/dag tot circa 8 l/kg/dag bij een dosis van 2.400 mg. De klaring neemt af na herhaalde toediening van stiripentol, hetgeen waarschijnlijk kan worden toegeschreven aan de remming van de cytochroom-P450-iso-enzymen die verantwoordelijk zijn voor de omzetting van stiripentol. De halfwaardetijd van de eliminatie viel binnen het bereik van 4,5 uur tot 13 uur en nam toe naarmate de dosis groter was.

Biotransformatie

Stiripentol wordt uitgebreid gemetaboliseerd; in urine zijn 13 verschillende metabolieten aangetroffen. De belangrijkste metabole processen zijn demethylering en glucuronidering, hoewel de enzymen die hierbij zijn betrokken nog niet exact zijn geïdentificeerd.

Op basis van onderzoeken *in vitro* concludeert men dat de belangrijkste levercytochroom P450 isoenzymen die betrokken zijn bij de eerste fase van de stofwisseling CYP1A2, CYP2C19 en CYP3A4 zijn.

Uitscheiding

De meeste stiripentol wordt via de nieren uitgescheiden.

Urinaire metabolieten van stiripentol vormden gezamenlijk het overgrote deel (73%) van een acute orale dosis, terwijl nog eens 13-24% als onveranderde stof in de feces werd aangetroffen.

Pediatrische populatie-Farmacokinetische studie

Een populatie-farmacokinetische studie werd uitgevoerd bij 35 kinderen met het syndroom van Dravet die werden behandeld met stiripentol en twee stoffen waarvan niet bekend is dat ze de farmacokinetiek van stiripentol beïnvloeden, valproaat en clobazam. De gemiddelde leeftijd was 7,3 jaar (range: 1 tot 17,6 jaar) en de gemiddelde dagelijkse dosis stiripentol was 45,4 mg/kg/dag (range: 27,1 tot 89,3 mg/kg/dag) toegediend in twee of drie afzonderlijke doses.

De gegevens konden het beste worden voorzien van een één-compartimentmodel met “first order” absorptie- en eliminatieprocessen. De populatieschatting voor de absorptieconstante K_a was $2,08 \text{ hr}^{-1}$ (standaard afwijking van aselect effect = 122%). Klaring en distributievolume werden gerelateerd aan lichaamsgewicht door middel van een allometrisch model met exponenten van respectievelijk 0,433 en 1: terwijl het lichaamsgewicht steeg van 10 tot 60 kg, steeg de schijnbare orale klaring van 2,60 tot 5,56 l/uur en steeg het schijnbare distributievolume van 32,0 tot 191,8 l. Daardoor steeg de eliminatiehalfwaardetijd van 8,5 uur (voor 10 kg) naar 23,4 uur (voor 60 kg).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsonderzoeken bij dieren (rat, aap, muis) hebben geen consistent toxiciteitspatroon laten zien, met uitzondering van leververgroting geassocieerd met hepatocellulaire hypertrofie die optrad toen hoge doses stiripentol werden toegediend aan knaagdieren en niet-knaagdieren. Deze bevinding wordt beschouwd als een adaptieve respons op een hoge metabole belasting van de lever.

Stiripentol was niet teratogeen toen het getest werd bij rat en konijn; in één onderzoek bij de muis, maar niet in verscheidene andere gelijksoortige onderzoeken, is een lage incidentie waargenomen van een gespleten verhemelte bij een maternotoxische dosis (800 mg/kg/dag). Deze onderzoeken bij muizen en konijnen zijn gedaan voordat de eisen van de Good Laboratory Practice van kracht werden. Onderzoeken bij de rat naar de vruchtbaarheid en het algemeen voortplantingsvermogen en naar de pre- en postnatale ontwikkeling leverden geen bijzonderheden op, met uitzondering van een lichte afname van de overleving van jongen die gezoogd werden door moeders die een toxische respons op stiripentol vertoonden bij een dosis van 800 mg/kg/dag (zie rubriek 4.6).

Onderzoeken naar de genotoxiciteit hebben geen mutagene of clastogene activiteit opgespoord.

Onderzoeken naar de carcinogeniteit leverden bij de rat negatieve resultaten op. Bij de muis was er slechts sprake van een lichte toename van de incidentie van leveradenomen en -carcinomen bij dieren die 78 weken lang werden behandeld met 200 of 600 mg/kg/dag, maar niet bij de dieren die 60 mg/kg/dag kregen. Aangezien stiripentol niet genotoxisch is en algemeen bekend is dat de muizenlever bijzonder gevoelig is voor tumorvorming indien er sprake is van leverenzyminductie, wordt deze bevinding niet als aanwijzing gezien voor een risico op tumorigeniciteit bij patiënten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Povidon
Natriumzetmeelglycolaat
Watervrije Glucosiroop
Erytrosine (E127)
Titaniumdioxide (E171)
Aspartaam (E951)
Tuttifruttsmaak (bevat sorbitol)
Carmellose natrium
Hydroxyethylcellulose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de originele verpakking, ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De zakjes zijn gemaakt met een composietfilm van papier/aluminium/polyethyleen.
Dozen van 30, 60 en 90 zakjes.
Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Biocodex, 22 rue des Aqueducs 94250 Gentilly, Frankrijk.

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/367/010-12

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 januari 2007
Datum van laatste verlenging: 20 september 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

BIOCODEX
1 avenue Blaise Pascal,
60000 Beauvais
FRANKRIJK

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENSTE KARTONNEN DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Diacomit 100 mg harde capsules
stiripentol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(EN)

1 capsule bevat 100 mg stiripentol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

100 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

Deze capsules dienen in hun geheel met water te worden doorgeslikt. Op de capsules mag niet worden gekauwd.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN, INDIEN VAN TOEPASSING**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/367/013 100 harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Diacomit 100 mg harde capsules

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**TEKST ETIKET VAN DE FLES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Diacomit 100 mg harde capsules
stiripentol

2. GEHALTE AAN WRKZAME STOF(EN)

1 capsule bevat 100 mg stiripentol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

100 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

Deze capsules dienen in hun geheel met water te worden doorgeslikt. Op de capsules mag niet worden gekauwd.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN, INDIEN VAN TOEPASSING**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/367/013 100 harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**BUITENSTE KARTONNEN DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Diacomit 250 mg harde capsules
stiripentol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 capsule bevat 250 mg stiripentol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 harde capsules
60 harde capsules
90 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Voor oraal gebruik.
Deze capsules dienen in hun geheel met water te worden doorgeslikt. Op de capsules mag niet worden gekauwd.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de originele verpakking, ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Frankrijk
Tel: + 33 (0)1 41 24 30 00
E-mail: medinfo@biocodex.com

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN)

EU/1/06/367/001 30 harde capsules
EU/1/06/367/002 60 harde capsules
EU/1/06/367/003 90 harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Diacomit 250 mg harde capsules

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer} [productcode]
SN: {nummer} [serienummer]
NN: {nummer} [nationaal vergoedings- of nationaal identificatienummer]

GEGEVENS DIE OP PRIMAIRE VERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**TEKST ETIKET VAN DE FLES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Diacomit 250 mg harde capsules
stiripentol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 capsule bevat 250 mg stiripentol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 harde capsules
60 harde capsules
90 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Voor oraal gebruik.
Deze capsules dienen in hun geheel met water te worden doorgeslikt. Op de capsules mag niet worden gekauwd.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

VERVALDATUM

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de originele verpakking, ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Frankrijk
Tel: + 33 (0)1 41 24 30 00
E-mail: medinfo@biocodex.com

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN)

EU/1/06/367/001 30 harde capsules
EU/1/06/367/002 60 harde capsules
EU/1/06/367/003 90 harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENSTE KARTONNEN DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Diacomit 500 mg harde capsules
stiripentol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 capsule bevat 500 mg stiripentol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

.

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 harde capsules
60 harde capsules
90 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Voor oraal gebruik.

Deze capsules dienen in hun geheel met water te worden doorgeslikt. Op de capsules mag niet worden gekauwd.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de originele verpakking, ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Frankrijk
Tel: + 33 (0)1 41 24 30 00
E-mail: medinfo@biocodex.com

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN)

EU/1/06/367/004 30 harde capsules
EU/1/06/367/005 60 harde capsules
EU/1/06/367/006 90 harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Diacomit 500 mg harde capsules

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer} [productcode]
SN: {nummer} [serienummer]
NN: {nummer} [nationaal vergoedings- of nationaal identificatienummer]

GEGEVENS DIE OP PRIMAIRE VERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**TEKST ETIKET VAN DE FLES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Diacomit 500 mg harde capsules
stiripentol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 capsule bevat 500 mg stiripentol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 harde capsules
60 harde capsules
90 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Voor oraal gebruik.
Deze capsules dienen in hun geheel met water te worden doorgeslikt. Op de capsules mag niet worden gekauwd.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

VERVALDATUM

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de originele verpakking, ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Frankrijk
Tel: + 33 (0)1 41 24 30 00
E-mail: medinfo@biocodex.com

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN)

EU/1/06/367/004 30 harde capsules
EU/1/06/367/005 60 harde capsules
EU/1/06/367/006 90 harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

BUITENSTE KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diacomit 250 mg poeder voor orale suspensie een zakje
stiripentol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elk zakje bevat 250 mg stiripentol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Aspartaam (E951)
Sorbitol
Watervrije glucosesiroop

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor orale suspensie in een zakje
30 zakjes
60 zakjes
90 zakjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Voor oraal gebruik.
Het poeder moet worden vermengd in een glas water en moet onmiddellijk na het vermengen bij de maaltijd worden ingenomen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de originele verpakking, ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Frankrijk
Tel: + 33 (0)1 41 24 30 00
E-mail: medinfo@biocodex.com

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN)

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Diacomit 250 mg poeder voor orale suspensie

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

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

NN: {nummer} [nationaal vergoedings- of nationaal identificatienummer]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

TEKST ETIKET VAN HET ZAKJE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Diacomit 250 mg poeder voor orale suspensie een zakje
stiripentol
Oraal gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

VERVALDATUM

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

250 mg

6. OVERIGE

Bewaren in de originele verpakking, ter bescherming tegen licht.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

BUITENSTE KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diacomit 500 mg poeder voor orale suspensie een zakje
stiripentol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elk zakje bevat 500 mg stiripentol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Aspartaam (E951)
Sorbitol
Watervrije glucosesiroop

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor orale suspensie in een zakje
30 zakjes
60 zakjes
90 zakjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Voor oraal gebruik.
Het poeder moet worden vermengd in een glas water en moet onmiddellijk na het vermengen bij de maaltijd worden ingenomen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de originele verpakking, ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Frankrijk
Tel: + 33 (0)1 41 24 30 00
E-mail: medinfo@biocodex.com

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN)

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Diacomit 500 mg poeder voor orale suspensie

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer} [productcode]
SN: {nummer} [serienummer]
NN: {nummer} [nationaal vergoedings- of nationaal identificatienummer]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

TEKST ETIKET VAN HET ZAKJE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Diacomit 500 mg poeder voor orale suspensie een zakje stiripentol
Oraal gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

VERVALDATUM

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

500 mg

6. OVERIGE

Bewaren in de originele verpakking, ter bescherming tegen licht.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Diacomit 100 mg harde capsules stiripentol

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.
- Dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Diacomit en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet innemen of moet uw kind er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt uw kind dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Diacomit en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Stiripentol, de werkzame stof van Diacomit, behoort tot een groep geneesmiddelen die anti-epileptica worden genoemd.

Stiripentol wordt gebruikt in combinatie met clobazam en valproaat (andere anti-epileptica) om een bepaalde vorm van epilepsie te behandelen die 'ernstige myoklonische epilepsie in de vroege jeugd' genoemd wordt (het syndroom van Dravet), een aandoening die kinderen kan treffen. De arts van uw kind heeft dit geneesmiddel voorgeschreven om de epilepsie van uw kind te helpen behandelen.

2. Wanneer mag uw kind dit middel niet innemen of moet uw kind er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag uw kind dit middel NIET gebruiken?

- Uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Uw kind heeft ooit aanvallen van delirium (een geestelijke aandoening met verwardheid, opwinding, rusteloosheid en hallucinaties) gehad.

Wanneer moet uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met de arts of apotheker van uw kind voordat uw kind dit middel inneemt

- Als uw kind nier- en/of leverproblemen heeft.
- De leverfunctie van uw kind moet bepaald worden voordat met Diacomit wordt gestart en moet elke 6 maanden gecontroleerd worden.
- Het bloedbeeld van uw kind moet bepaald worden voordat met Diacomit wordt gestart en moet elke 6 maanden gecontroleerd worden.
- Vanwege de frequentie van maag-darmbijwerkingen van Diacomit, clobazam en valproaat, zoals anorexie, gebrek aan eetlust en overgeven, moet de groeisnelheid van uw kind zorgvuldig gecontroleerd worden.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt uw kind naast Diacomit nog andere geneesmiddelen, heeft uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken?

Vertel dat dan aan de arts of apotheker van uw kind, en met name:

- geneesmiddelen die de volgende stoffen bevatten:
 - cisapride (gebruikt om verschijnselen van nachtelijk zuurbranden te behandelen);
 - pimozide (gebruikt om de verschijnselen van het syndroom van Gilles de la Tourette te behandelen, bijvoorbeeld vocale tics en ongecontroleerde herhaalde bewegingen van het lichaam);
 - ergotamine (gebruikt om migraine te behandelen);
 - dihydro-ergotamine (gebruikt om de klachten en verschijnselen van een verminderd geestelijk vermogen te behandelen, veroorzaakt door het verouderingsproces);
 - halofantrine (een antimalaria-behandeling);
 - kinidine (gebruikt om een abnormaal hartritme te behandelen);
 - bepridil (gebruikt om pijn op de borst te beheersen);
 - ciclosporine, tacrolimus, sirolimus (alle drie gebruikt om afstoting van lever-, nier- en harttransplantaten te voorkomen);
 - statines (simvastatine en atorvastatine, beide gebruikt om de hoeveelheid cholesterol in het bloed te verlagen).
- anti-epileptische geneesmiddelen die de volgende stoffen bevatten:
fenobarbital, primidon, fenytoïne, carbamazepine, diazepam.
- geneesmiddelen die de volgende stoffen bevatten:
midazolam of triazolam (geneesmiddelen die worden gebruikt om angst en slapeloosheid te verminderen – in combinatie met Diacomit kunnen ze uw kind erg slaperig maken);
chloorpromazine (gebruikt voor geestesziekten zoals psychose).
- Als uw kind geneesmiddelen gebruikt die de volgende stoffen bevatten:
caféïne (deze stof helpt de geestelijke waakzaamheid te herstellen) of theofylline (deze stof wordt gebruikt in geval van astma). De combinatie met Diacomit dient vermeden te worden, aangezien deze de bloedspiegels kan verhogen, hetgeen leidt tot spijsverteringsstoornissen, hartkloppingen en slapeloosheid.
- Als uw kind geneesmiddelen gebruikt die worden omgezet/afgebroken door bepaalde leverenzymen:
 - citalopram (gebruikt om depressieve episodes te behandelen);
 - omeprazol (gebruikt in het geval van een maagzweer);
 - hiv-proteaseremmers (gebruikt om hiv te behandelen);
 - astemizol, chloorfeniramine (antihistaminica, geneesmiddelen tegen allergie);
 - calciumantagonisten (gebruikt om pijn op de borst of problemen met het hartritme te behandelen);
 - orale anticonceptiemiddelen;
 - propranolol, carvedilol, timolol (gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk);
 - fluoxetine, paroxetine, sertraline, imipramine, clomipramine (antidepressiva, geneesmiddelen tegen depressie);
 - haloperidol (antipsychotica, geneesmiddelen tegen onder andere psychose);
 - codeïne, dextromethorfan, tramadol (gebruikt voor de behandeling van pijn).

Waarop moet uw kind letten met eten en drinken?

Diacomit NIET gebruiken met melk of zuivelproducten (yoghurt, kwark, enzovoort), vruchtensap, dranken met prik of voedsel en dranken die caféïne of theofylline bevatten (bijvoorbeeld cola, chocolade, koffie, thee en energiedrankjes).

Zwangerschap en borstvoeding

Is uw kind zwanger, denkt ze zwanger te zijn of wil ze zwanger worden of geeft ze borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat ze dit geneesmiddel gebruikt.

Tijdens de zwangerschap mag een werkzame anti-epileptische behandeling NIET worden gestaakt.

Afgeraden wordt om tijdens de behandeling met dit geneesmiddel borstvoeding te geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Uw kind kan slaperig worden van dit geneesmiddel.

Als dit het geval is, mag uw kind geen gereedschappen gebruiken of machines bedienen en mag het niet (brom)fietsen of autorijden. Bespreek dit met de arts van uw kind.

Diacomit bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt uw kind dit middel in?

Uw kind moet dit geneesmiddel altijd innemen precies zoals de arts van uw kind u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.

Dosering

De dosis wordt door de arts aangepast op basis van de leeftijd, het gewicht en de aandoening van uw kind. Over het algemeen is dit 50 mg per kg lichaamsgewicht per dag.

Wanneer Diacomit in te nemen

Uw kind moet dit geneesmiddel twee- of driemaal daags innemen, met regelde tussenpozen, op de wijze die de arts van uw kind heeft aangegeven, bijvoorbeeld ochtend - middag - bedtijd, verdeeld over de dag-en-nacht periode.

Aanpassing van de dosis

Dosisverhogingen dienen stapsgewijs te gebeuren, gespreid over enkele weken, terwijl de dosis(sen) van de andere anti-epileptische middelen tegelijkertijd verlaagd wordt/worden. De arts van uw kind zal u op de hoogte brengen van de nieuwe dosis van de andere anti-epileptische medicijnen.

Als u de indruk heeft dat het effect van dit geneesmiddel te sterk of te zwak is, bespreek dit dan met de arts of apotheker van uw kind. Afhankelijk van de aandoening van uw kind zal de arts de dosis aanpassen.

Er zijn kleine verschillen tussen de Diacomit capsules en het poeder voor orale suspensie. Als uw kind problemen ondervindt bij de overstap van capsules naar poeder voor orale suspensie of *omgekeerd*, moet u de arts op de hoogte brengen. In het geval van een overstap van capsule naar poeder, moet de arts van uw kind dit goed begeleiden.

In het geval van overgeven binnen een paar minuten na de inname wordt verondersteld dat het geneesmiddel niet is opgenomen en moet een nieuwe dosis worden gegeven.

De situatie is echter anders als het overgeven optreedt meer dan een uur na de inname van het geneesmiddel omdat stiripentol snel wordt opgenomen.

In zo'n geval kan worden verondersteld dat een aanzienlijk deel van de toegediende dosis in het lichaam is opgenomen door het spijsverteringskanaal. Een nieuwe inname of een aanpassing van de volgende dosis is dus niet nodig.

Hoe worden de capsules met Diacomit ingenomen

De capsule dient niet geopend te worden en moet in zijn geheel in één keer via de mond ingenomen worden, om ervoor te zorgen dat de patiënt de totale hoeveelheid poeder inslikt. Uw kind moet Diacomit bij de maaltijd innemen. Diacomit mag NIET op een lege maag worden ingenomen. Voor voedsel en dranken die vermeden moeten worden, zie bovenstaande rubriek "*Waarop moet uw kind letten met eten en drinken?*".

Heeft uw kind te veel van dit middel ingenomen?

Neem contact op met de arts van uw kind als u weet of denkt dat uw kind meer van het geneesmiddel heeft ingenomen dan hij of zij zou mogen.

Is uw kind vergeten dit middel in te nemen?

Het is belangrijk dat uw kind dit geneesmiddel regelmatig inneemt, elke dag op hetzelfde tijdstip. Als uw kind een dosis is vergeten in te nemen, moet hij of zij deze innemen zodra u eraan denkt, tenzij het tijd is voor de volgende dosis. In dat geval neemt uw kind op de normale manier de volgende dosis in. Uw kind mag geen dubbele dosis innemen om een vergeten dosis in te halen.

Als uw kind stopt met het innemen van dit middel

Uw kind mag niet stoppen met het innemen van dit geneesmiddel, tenzij de arts u dit zegt. Het plotseling staken van de behandeling kan leiden tot een toename van het aantal epileptische aanvallen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.

4. Mogelijk bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- verlies van eetlust, gewichtsverlies (met name wanneer Diacomit wordt gecombineerd met het anti-epileptische geneesmiddel natriumvalproaat);
- slaperigheid, slaperigheid;
- ataxie (onvermogen om de spierbewegingen te coördineren), hypotonie (lage spierspanning), dystonie (ongewilde spiercontracties).

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- verhoogde leverenzymspiegels, met name wanneer Diacomit gegeven wordt in combinatie met een van de anti-epileptische geneesmiddelen carbamazepine en natriumvalproaat;
- agressiviteit, prikkelbaarheid, opwinding, overmatige opwinding;
- slaapstoornissen (abnormaal slapen);
- hyperkinesie (overdreven bewegingen);
- misselijkheid, overgeven;
- een laag aantal van een bepaalde soort witte bloedcellen.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- dubbelzien wanneer Diacomit gebruikt wordt met het anti-epileptische geneesmiddel carbamazepine;
- gevoeligheid voor licht;
- uitslag, huidallergie, netelroos (roze en jeukende zwellingen op de huid);
- vermoeidheid.

Bijwerkingen die zelden voorkomen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- afname van het aantal bloedplaatjes in het bloed
- afwijkende leverfunctiewaarden.

Niet bekend (frequentie kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens)

- Pneumonie (longinfectie)

Om deze bijwerkingen op te heffen kan het nodig zijn dat de arts van uw kind de dosering van Diacomit of een van de andere geneesmiddelen die aan uw kind zijn voorgeschreven aanpast.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Uw kind mag dit geneesmiddel niet meer gebruiken na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is stiripentol. Elke capsule bevat 100 mg stiripentol.
- De andere stoffen in de capsule zijn povidon, natriumzetmeelglycolaat en magnesiumstearaat (E470b).
- Het omhulsel van de capsule is gemaakt van gelatine, titaniumdioxide (E171), erytrosine (E127) en indigotine (E132).

De drukinkt bevat schellak (E904) en zwart ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Diacomit 100 mg eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Diacomit 100 mg harde capsule is wit/roze en bedrukt met “Diacomit 100 mg”.

De harde capsules worden geleverd in plastic flessen met 100 capsules in kartonnen dozen.

HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Biocodex, 22 rue des Aqueducs - F-94250 Gentilly - Frankrijk

Tel: + 33 1 41 24 30 00 - e-mail: medinfo@biocodex.com

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Diacomit 250 mg capsules

Diacomit 500 mg capsules

stiripentol

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Diacomit en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet innemen of moet uw kind er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt uw kind dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Diacomit en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Stiripentol, de werkzame stof van Diacomit, behoort tot een groep geneesmiddelen die anti-epileptica worden genoemd.

Stiripentol wordt gebruikt in combinatie met clobazam en valproaat (andere anti-epileptica) om een bepaalde vorm van epilepsie te behandelen die 'ernstige myoklonische epilepsie in de vroege jeugd' genoemd wordt (het syndroom van Dravet), een aandoening die kinderen kan treffen. De arts van uw kind heeft dit geneesmiddel voorgeschreven om de epilepsie van uw kind te helpen behandelen.

2. Wanneer mag uw kind dit middel niet innemen of moet uw kind er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag uw kind dit middel NIET gebruiken?

- Uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Uw kind heeft ooit aanvallen van delirium (een geestelijke aandoening met verwardheid, opwindings, rusteloosheid en hallucinaties) gehad.

Wanneer moet uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met de arts of apotheker van uw kind voordat uw kind dit middel inneemt

- Als uw kind nier- en/of leverproblemen heeft.
- De leverfunctie van uw kind moet bepaald worden voordat met Diacomit wordt gestart en moet elke 6 maanden gecontroleerd worden.
- Het bloedbeeld van uw kind moet bepaald worden voordat met Diacomit wordt gestart en moet elke 6 maanden gecontroleerd worden.
- Vanwege de frequentie van maag-darmbijwerkingen van Diacomit, clobazam en valproaat, zoals anorexie, gebrek aan eetlust en overgeven, moet de groeisnelheid van uw kind zorgvuldig gecontroleerd worden.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt uw kind naast Diacomit nog andere geneesmiddelen, heeft uw kind dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan de arts of apotheker van uw kind, en met name:

- geneesmiddelen die de volgende stoffen bevatten:
 - cisapride (gebruikt om verschijnselen van nachtelijk zuurbranden te behandelen);
 - pimozide (gebruikt om de verschijnselen van het syndroom van Gilles de la Tourette te behandelen, bijvoorbeeld vocale tics en ongecontroleerde herhaalde bewegingen van het lichaam);
 - ergotamine (gebruikt om migraine te behandelen);
 - dihydro-ergotamine (gebruikt om de klachten en verschijnselen van een verminderd geestelijk vermogen te behandelen, veroorzaakt door het verouderingsproces);
 - halofantrine (een antimalaria behandeling);
 - kinidine (gebruikt om een abnormaal hartritme te behandelen);
 - bepridil (gebruikt om pijn op de borst te beheersen);
 - ciclosporine, tacrolimus, sirolimus (alle drie gebruikt om afstoting van lever-, nier- en harttransplantaten te voorkomen);
 - statines (simvastatine en atorvastatine, beide gebruikt om de hoeveelheid cholesterol in het bloed te verlagen).
- anti-epileptische geneesmiddelen die de volgende stoffen bevatten:
fenobarbital, primidon, fenytoïne, carbamazepine, diazepam.
- geneesmiddelen die de volgende stoffen bevatten:
midazolam of triazolam (geneesmiddelen die worden gebruikt om angst en slapeloosheid te verminderen – in combinatie met Diacomit kunnen ze uw kind erg slaperig maken);
chloorpromazine (gebruikt voor geestesziekten zoals psychose).
-
- Als uw kind geneesmiddelen gebruikt die de volgende stoffen bevatten:
caféïne (deze stof helpt de geestelijke waakzaamheid te herstellen) of theofylline (deze stof wordt gebruikt in geval van astma). De combinatie met Diacomit dient vermeden te worden, aangezien deze de bloedspiegels kan verhogen, hetgeen leidt tot spijsverteringsstoornissen, hartkloppingen en slapeloosheid.
- Als uw kind geneesmiddelen gebruikt die zijn omgezet/afgebroken door bepaalde leverenzymen:
 - citalopram (gebruikt om depressieve episodes te behandelen);
 - omeprazol (gebruikt in het geval van een maagzweer);
 - hiv-proteaseremmers (gebruikt om hiv te behandelen);
 - astemizol, chloorfeniramine (antihistaminica, geneesmiddelen tegen allergie);
 - calciumantagonisten (gebruikt om pijn op de borst of problemen met het hartritme te behandelen);
 - orale anticonceptiemiddelen;
 - propranolol, carvedilol, timolol (gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk);
 - fluoxetine, paroxetine, sertraline, imipramine, clomipramine (antidepressiva, geneesmiddelen tegen depressie);
 - haloperidol (antipsychotica, geneesmiddelen tegen onder andere psychose);
 - codeïne, dextromethorphan, tramadol (gebruikt voor de behandeling van pijn).

Waarop moet uw kind letten met eten en drinken?

Diacomit NIET gebruiken met melk of zuivelproducten (yoghurt, kwark, enzovoort), vruchtensap, dranken met prik of voedsel en dranken die caféïne of theofylline bevatten (bijvoorbeeld cola, chocolade, koffie, thee en energiedrankjes).

Zwangerschap en borstvoeding

Is uw kind zwanger, denkt ze zwanger te zijn of wil ze zwanger worden of geeft ze borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat ze dit geneesmiddel gebruikt. Tijdens de zwangerschap mag een werkzame anti-epileptische behandeling NIET worden gestaakt.

Afgeraden wordt om tijdens de behandeling met dit geneesmiddel borstvoeding te geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Uw kind kan slaperig worden van dit geneesmiddel.

Als dit het geval is, mag uw kind geen gereedschappen gebruiken of machines bedienen en mag het niet (brom)fietsen of autorijden. Bespreek dit met de arts van uw kind.

Diacomit bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, d.w.z. dat het in feite 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt uw kind dit middel in?

Uw kind moet dit geneesmiddel altijd innemen precies zoals de arts van uw kind u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.

Dosering

De dosis wordt door de arts aangepast op basis van de leeftijd, het gewicht en de aandoening van uw kind. Over het algemeen is dit 50 mg per kg lichaamsgewicht per dag.

Wanneer Diacomit in te nemen

Uw kind moet dit geneesmiddel twee- of driemaal daags innemen, met geregelde tussenpozen, op de wijze die de arts van uw kind heeft aangegeven, bijvoorbeeld ochtend - middag - bedtijd, verdeeld over de dag-en-nacht periode.

Aanpassing van de dosis

Dosisverhogingen dienen stapsgewijs te gebeuren, gespreid over enkele weken, terwijl de dosis(sen) van de andere anti-epileptische middelen tegelijkertijd verlaagd wordt/worden. De arts van uw kind zal u op de hoogte brengen van de nieuwe dosis van de andere anti-epileptische medicijnen.

Als u de indruk heeft dat het effect van dit geneesmiddel te sterk of te zwak is, bespreek dit dan met de arts of apotheker van uw kind. Afhankelijk van de aandoening van uw kind zal de arts de dosis aanpassen.

Raadpleeg de arts van uw kind indien zich bijwerkingen voordoen omdat de arts dan mogelijk de dosis van dit geneesmiddel en van de andere anti-epileptische middelen moet aanpassen.

Er zijn kleine verschillen tussen de Diacomit capsules en het poeder voor orale suspensie. Als uw kind problemen ondervindt bij de overstap van capsules naar poeder voor orale suspensie of omgekeerd, moet u de arts op de hoogte brengen. In het geval van een overstap van capsule naar poeder, moet de arts van uw kind dit goed begeleiden.

In het geval van overgeven binnen een paar minuten na de inname wordt verondersteld dat het geneesmiddel niet is opgenomen en moet een nieuwe dosis worden gegeven.

De situatie is echter anders als het overgeven optreedt meer dan een uur na de inname van het geneesmiddel omdat stiripentol snel wordt opgenomen.

In zo'n geval kan worden verondersteld dat een aanzienlijk deel van de toegediende dosis in het lichaam is opgenomen door het spijsverteringskanaal. Een nieuwe inname of een aanpassing van de volgende dosis is dus niet nodig.

Hoe worden de capsules met Diacomit ingenomen

Deze capsules moeten tijdens de maaltijd in hun geheel met water worden doorgeslikt. Uw kind mag niet op de capsules kauwen. Uw kind moet Diacomit bij de maaltijd innemen. Diacomit mag NIET op een lege maag worden ingenomen. Voor voedsel en dranken die vermeden moeten worden, zie bovenstaande rubriek "*Waarop moet uw kind letten met eten en drinken?*".

Heeft uw kind te veel van dit middel ingenomen?

Neem contact op met de arts van uw kind als u weet of denkt dat uw kind meer van het geneesmiddel heeft ingenomen dan hij of zij zou mogen.

Is uw kind vergeten dit middel in te nemen?

Het is belangrijk dat uw kind dit geneesmiddel regelmatig inneemt, elke dag op hetzelfde tijdstip. Als uw kind een dosis is vergeten in te nemen, moet hij of zij deze innemen zodra u eraan denkt, tenzij het tijd is voor de volgende dosis. In dat geval neemt uw kind op de normale manier de volgende dosis in. Uw kind mag geen dubbele dosis innemen om een vergeten dosis in te halen.

Als uw kind stopt met het innemen van dit middel

Uw kind mag niet stoppen met het innemen van dit geneesmiddel, tenzij de arts u dit zegt. Het plotseling staken van de behandeling kan leiden tot een toename van het aantal epileptische aanvallen..

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- verlies van eetlust, gewichtsverlies (met name wanneer Diacomit wordt gecombineerd met het anti-epileptische geneesmiddel natriumvalproaat);
- slapeloosheid, slaperigheid;
- ataxie (onvermogen om de spierbewegingen te coördineren), hypotonie (lage spierspanning), dystonie (ongewilde spiercontracties).

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- verhoogde leverenzymspiegels, met name wanneer Diacomit gegeven wordt in combinatie met een van de anti-epileptische geneesmiddelen carbamazepine en natriumvalproaat;
- agressiviteit, prikkelbaarheid, opwinding, overmatige opwinding;
- slaapstoornissen (abnormaal slapen);
- hyperkinesie (overdreven bewegingen);
- misselijkheid, braken;
- een laag aantal van een bepaalde soort witte bloedcellen.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- dubbelzien wanneer Diacomit gebruikt wordt met het anti-epileptische geneesmiddel carbamazepine;
- gevoeligheid voor licht;
- uitslag, huidallergie, netelroos (roze en jeukende zwellingen op de huid);
- vermoeidheid.

Bijwerkingen die zelden voorkomen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- Afname van het aantal bloedplaatjes in het bloed
- afwijkende leverfunctiewaarden.

Niet bekend (frequentie kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens)

- Pneumonie (longinfectie)

Om deze bijwerkingen op te heffen kan het nodig zijn dat de arts van uw kind de dosering van Diacomit of een van de andere geneesmiddelen die aan uw kind zijn voorgeschreven aanpast.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Uw kind mag dit geneesmiddel niet meer gebruiken na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de originele verpakking, ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt.

Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Diacomit 250 mg:

- De werkzame stof in dit middel is stiripentol. Elke harde capsule bevat 250 mg stiripentol.
- De andere stoffen in deze capsule zijn povidon, natriumzetmeelglycolaat en magnesiumstearaat (E470b).
- Het omhulsel van de capsule is gemaakt van gelatine, titaniumdioxide (E171), erytrosine (E127), indigotine (E132).
- De drukinkt bevat schellak (E904), zwart ijzeroxide (E172).

Diacomit 500 mg:

- De werkzame stof in dit middel is stiripentol. Elke harde capsule bevat 500 mg stiripentol.
- De andere stoffen in deze capsule zijn povidon, natriumzetmeelglycolaat en magnesiumstearaat (E470b).
- Het omhulsel van de capsule is gemaakt van gelatine en titaniumdioxide (E171).
- De drukinkt bevat schellak (E904), zwart ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Diacomit 250 mg eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Diacomit 250 mg harde capsule is roze en bedrukt met “Diacomit 250 mg”.

De harde capsules worden geleverd in plastic flessen met 30, 60 of 90 capsules in kartonnen dozen. Niet alle verpakkingsgrootten worden mogelijk in de handel gebracht.

Hoe ziet Diacomit 500 mg eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Diacomit 500 mg harde capsules is wit en bedrukt met “Diacomit 500 mg”.

De harde capsules worden geleverd in plastic flessen met 30, 60 of 90 capsules in kartonnen dozen. Niet alle verpakkingsgrootten worden mogelijk in de handel gebracht.

Diacomit is ook verkrijgbaar als 250 mg en 500 mg poeder voor orale suspensie in zakjes.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Biocodex.

22 rue des Aqueducs - F-94250 Gentilly - Frankrijk

Tel: + 33 (0)1 41 24 30 00 - E-mail: medinfo@biocodex.com

Fabrikant:

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>). Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Diacomit 250 mg poeder voor orale suspensie in zakjes Diacomit 500 mg poeder voor orale suspensie in zakjes stiripentol

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Was is Diacomit en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet innemen of moet uw kind er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt uw kind dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Was is Diacomit en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Stiripentol, de werkzame stof van Diacomit, behoort tot een groep geneesmiddelen die anti-epileptica worden genoemd.

Stiripentol wordt gebruikt in combinatie met clobazam en valproaat (andere anti-epileptica) om een bepaalde vorm van epilepsie te behandelen die 'ernstige myoklonische epilepsie in de vroege jeugd' genoemd wordt (het syndroom van Dravet), een aandoening die kinderen kan treffen. De arts van uw kind heeft dit geneesmiddel voorgeschreven om de epilepsie van uw kind te helpen behandelen.

2. Wanneer mag uw kind dit middel niet innemen of moet uw kind er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag uw kind dit middel niet gebruiken?

- Uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Uw kind heeft ooit aanvallen van delirium (een geestelijke aandoening met verwardheid, opwinding, rusteloosheid en hallucinaties) gehad.

Wanneer moet uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met de arts of apotheker van uw kind voordat uw kind dit middel inneemt

- Als uw kind nier- en/of leverproblemen heeft.
- De leverfunctie van uw kind moet bepaald worden voordat met Diacomit wordt gestart en moet elke 6 maanden gecontroleerd worden.
- Het bloedbeeld van uw kind moet bepaald worden voordat met Diacomit wordt gestart en moet elke 6 maanden gecontroleerd worden.
- Vanwege de frequentie van maag-darmbijwerkingen van Diacomit, clobazam en valproaat, zoals anorexie, gebrek aan eetlust en overgeven, moet de groeisnelheid van uw kind zorgvuldig gecontroleerd worden.

Als uw kind problemen heeft met bepaalde bestanddelen van Diacomit (bijv. aspartaam, glucose of sorbitol). In dat geval, zie hieronder: “*Diacomit bevat aspartaam, glucose, sorbitol en natrium*”.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt uw kind naast Diacomit nog andere geneesmiddelen, heeft uw kind dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan de arts of apotheker van uw kind, en met name:

- geneesmiddelen die de volgende stoffen bevatten:
 - cisapride (gebruikt om verschijnselen van nachtelijk zuurbranden te behandelen);
 - pimozone (gebruikt om de verschijnselen van het syndroom van Gilles de la Tourette te behandelen, bijvoorbeeld vocale tics en ongecontroleerde herhaalde bewegingen van het lichaam);
 - ergotamine (gebruikt om migraine te behandelen);
 - dihydro-ergotamine (gebruikt om de klachten en verschijnselen van een verminderd geestelijk vermogen te behandelen, veroorzaakt door het verouderingsproces);
 - halofantrine (een antimalaria behandeling);
 - kinidine (gebruikt om een abnormaal hartritme te behandelen);
 - bepridil (gebruikt om pijn op de borst te beheersen);
 - ciclosporine, tacrolimus, sirolimus (alle drie gebruikt om afstoting van lever-, nier- en harttransplantaten te voorkomen);
 - statines (simvastatine en atorvastatine, beide gebruikt om de hoeveelheid cholesterol in het bloed te verlagen).
- anti-epileptische geneesmiddelen die de volgende stoffen bevatten:
fenobarbital, primidon, fenytoïne, carbamazepine, diazepam.
- geneesmiddelen die de volgende stoffen bevatten:
midazolam of triazolam (geneesmiddelen die worden gebruikt om angst en slapeloosheid te verminderen – in combinatie met Diacomit kunnen ze uw kind erg slaperig maken);
chloorpromazine (gebruikt voor geestesziekten zoals psychose).
- Als uw kind geneesmiddelen gebruikt die de volgende stoffen bevatten:
cafeïne (deze stof helpt de geestelijke waakzaamheid te herstellen) of theofylline (deze stof wordt gebruikt in geval van astma). De combinatie met Diacomit dient vermeden te worden, aangezien deze de bloedspiegels kan verhogen, hetgeen leidt tot spijsverteringsstoornissen, hartkloppingen en slapeloosheid.
- Als uw kind geneesmiddelen gebruikt die zijn omgezet/afgebroken door bepaalde leverenzymen:
 - citalopram (gebruikt om depressieve episodes te behandelen);
 - omeprazol (gebruikt in het geval van een maagzweer);
 - hiv-proteaseremmers (gebruikt om hiv te behandelen);
 - astemizol, chloorfeniramine (antihistaminica, geneesmiddelen tegen allergie);
 - calciumantagonisten (gebruikt om pijn op de borst of problemen met het hartritme te behandelen);
 - orale anticonceptiemiddelen;
 - propranolol, carvedilol, timolol (gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk);
 - fluoxetine, paroxetine, sertraline, imipramine, clomipramine (antidepressiva, geneesmiddelen tegen depressie);
 - haloperidol (antipsychotica, geneesmiddelen tegen onder andere psychose);
 - codeïne, dextromethorphan, tramadol (gebruikt voor de behandeling van pijn).

Waarop moet uw kind letten met eten en drinken?

Diacomit NIET gebruiken met melk of zuivelproducten (yoghurt, kwark, enzovoort), vruchtensap, dranken met prik of voedsel en dranken die cafeïne of theofylline bevatten (bijvoorbeeld cola, chocolade, koffie, thee en energiedrankjes).

Zwangerschap en borstvoeding

Is uw kind zwanger, denkt ze zwanger te zijn of wil ze zwanger worden of geeft ze borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat ze dit geneesmiddel gebruikt. Tijdens de zwangerschap mag een werkzame anti-epileptische behandeling NIET worden gestaakt.

Afgeraden wordt om tijdens de behandeling met dit geneesmiddel borstvoeding te geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Uw kind kan slaperig worden van dit geneesmiddel.

Als dit het geval is, mag uw kind geen gereedschappen gebruiken of machines bedienen en mag het niet (brom)fietsen of autorijden. Bespreek dit met de arts van uw kind.

Diacomit bevat aspartaam, glucose, sorbitol en natrium

Dit geneesmiddel bevat 2,5 mg aspartaam per zakje van 250 mg en 5 mg per zakje van 500 mg. Aspartaam is een bron van fenylalanine. Dit kan schadelijk zijn voor mensen met fenylketonurie (PKU), een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte waarbij fenylalanine wordt opgehoopt, omdat het lichaam het niet goed kan afvoeren.

Dit geneesmiddel bevat sorbitol: 2,4 mg per zakje van 250 mg en 4,8 mg per zakje van 500 mg.

Glucose kan schadelijk zijn voor uw tanden.

Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde soorten suiker niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per zakje, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt uw kind dit middel in?

Uw kind moet dit geneesmiddel altijd innemen precies zoals de arts van uw kind u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.

Dosering

De dosis wordt door de arts aangepast op basis van de leeftijd, het gewicht en de aandoening van uw kind, over het algemeen is dit 50 mg per kg lichaamsgewicht per dag.

Wanneer Diacomit in te nemen

Uw kind moet dit geneesmiddel twee- of driemaal daags innemen, met geregelde tussenpozen, op de wijze die de arts van uw kind heeft aangegeven, bijvoorbeeld ochtend - middag - bedtijd verdeeld over de dag-en-nacht periode.

Aanpassing van de dosis

Dosisverhogingen dienen stapsgewijs te gebeuren, gespreid over enkele weken, terwijl de dosis(sen) van de andere anti-epileptische middelen tegelijkertijd verlaagd wordt/worden. De arts van uw kind zal u op de hoogte brengen van de nieuwe dosis van de andere anti-epileptische medicijnen.

Als u de indruk heeft dat het effect van dit geneesmiddel te sterk of te zwak is, bespreek dit dan met de arts of apotheker van uw kind. Afhankelijk van de aandoening van uw kind zal de arts de dosis aanpassen.

Raadpleeg de arts van uw kind indien zich bijwerkingen voordoen omdat de arts dan mogelijk de dosis van dit geneesmiddel en van de andere anti-epileptische middelen moet aanpassen.

Er zijn kleine verschillen tussen de Diacomit capsules en poeder voor orale suspensie. Als uw kind problemen ondervindt bij de overstap van capsules naar poeder voor orale suspensie of omgekeerd, moet u d arts op de hoogte brengen. In het geval van een overstap van capsule naar poeder, moet de arts van uw kind dit goed begeleiden.

In het geval van overgeven binnen een paar minuten na de inname wordt verondersteld dat het geneesmiddel niet is opgenomen en moet een nieuwe dosis worden gegeven.

De situatie is echter anders als het overgeven optreedt meer dan een uur na de inname van het geneesmiddel omdat stiripentol snel wordt opgenomen.

In zo'n geval kan worden verondersteld dat een aanzienlijk deel van de toegediende dosis in het lichaam is opgenomen door het spijsverteringskanaal. Een nieuwe inname of een aanpassing van de volgende dosis is dus niet nodig.

Hoe wordt Diacomit poeder voor orale suspensie ingenomen

De poeder moet worden opgelost in een glas water en moet meteen na het oplossen tijdens de maaltijd worden ingenomen. Uw kind moet Diacomit bij de maaltijd innemen. Diacomit mag NIET op een lege maag worden ingenomen. Voor voedsel en dranken die vermeden moeten worden, zie bovenstaande rubriek "*Waarop moet uw kind letten met eten en drinken?*".

Heeft uw kind te veel van dit middel ingenomen?

Neem contact op met de arts van uw kind als u weet of denkt dat uw kind meer van het geneesmiddel heeft ingenomen dan hij of zij zou mogen.

Is uw kind vergeten dit middel in te nemen?

Het is belangrijk dat uw kind dit geneesmiddel regelmatig inneemt, elke dag op hetzelfde tijdstip. Als uw kind een dosis is vergeten in te nemen, moet hij of zij deze innemen zodra u eraan denkt, tenzij het tijd is voor de volgende dosis. In dat geval neemt uw kind op de normale manier de volgende dosis in. Uw kind mag geen dubbele dosis innemen om een overgeslagen dosis in te halen.

Als uw kind stopt met het innemen van dit middel

Uw kind mag niet stoppen met het innemen van dit geneesmiddel, tenzij de arts u dit zegt. Het plotseling staken van de behandeling kan leiden tot een toename van het aantal epileptische aanvallen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- verlies van eetlust, gewichtsverlies (met name wanneer Diacomit wordt gecombineerd met het anti-epileptische geneesmiddel natriumvalproaat);
- slapeloosheid, slaperigheid;
- ataxie (onvermogen om de spierbewegingen te coördineren), hypotonie (lage spierspanning), dystonie (ongewilde spiercontracties).

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- verhoogde leverenzymspiegels, met name wanneer Diacomit gegeven wordt in combinatie met een van de anti-epileptische geneesmiddelen carbamazepine en natriumvalproaat;
- agressiviteit, prikkelbaarheid, opwinding, overmatige opwinding;
- slaapstoornissen (abnormaal slapen);
- hyperkinese (overdreven bewegingen);
- misselijkheid, braken;
- een laag aantal van een bepaalde soort witte bloedcellen.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- dubbelzien wanneer Diacomit gebruikt wordt met het anti-epileptische geneesmiddel carbamazepine;
- gevoeligheid voor licht;
- uitslag, huidallergie, netelroos (roze en jeukende zwellingen op de huid);
- vermoeidheid.

Bijwerkingen die zelden voorkomen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- afname van het aantal bloedplaatjes in het bloed
- afwijkende leverfunctiewaarden.

Niet bekend (frequentie kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens)

- Pneumonie (longinfectie)

Om deze bijwerkingen op te heffen kan het nodig zijn dat de arts van uw kind de dosering van Diacomit of een van de andere geneesmiddelen die aan uw kind zijn voorgeschreven aanpast.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Uw kind mag dit zakje niet meer gebruiken na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de originele verpakking, ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt.

Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Diacomit 250 mg:

- De werkzame stof in dit middel is stiripentol. Elk zakje bevat 250 mg stiripentol.
- De andere stoffen in dit zakje zijn povidon, natriumzetmeelglycolaat, glucosevloeistof (gesproeidroogd), erytrosine (E127), titaniumdioxide (E171), aspartaam (E951), tutti-fruttismaak (bevat sorbitol), carmellose-natrium en hydroxyethylcellulose.

Diacomit 500 mg:

- De werkzame stof in dit middel is stiripentol. Elk zakje bevat 500 mg stiripentol.
- De andere stoffen in dit zakje zijn povidon, natriumzetmeelglycolaat, glucosevloeistof (gesproeidroogd), erytrosine (E127), titaniumdioxide (E171), aspartaam (E951), tutti-fruttismaak (bevat sorbitol), carmellose-natrium en hydroxyethylcellulose.

Hoe ziet Diacomit 250 mg eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dit geneesmiddel is een lichtroze poeder, geleverd in zakjes.

De dozen bevatten 30, 60 of 90 zakjes. Niet alle verpakkingsgrootten worden mogelijk in de handel gebracht.

Hoe ziet Diacomit 500 mg eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dit geneesmiddel is een lichtroze poeder, geleverd in zakjes.

De dozen bevatten 30, 60 of 90 zakjes. Niet alle verpakkingsgrootten worden mogelijk in de handel gebracht. Diacomit is ook verkrijgbaar als 250 mg en 500 mg capsules voor oraal.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Tel: + 33 (0)1 41 24 30 00 - E-mail: medinfo@biocodex.com

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>). Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en behandelingen.

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN
VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor stiripentol, heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over het risico op basis van klinische proeven en spontane meldingen, is het PRAC van oordeel dat er ten minste een redelijke mogelijkheid bestaat van een causaal verband tussen stiripentol en longontsteking. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van geneesmiddelen die stiripentol bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor stiripentol is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) stiripentol bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.