

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diacomit 100 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 100 mg stiripentol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se avsnitt 6.1.

3. LEGEMIDDELSKJEMA

Hard kapsel

Størrelse 4, rosa og hvit kapsel, påtrykt «Diacomit 100 mg», lengde 14 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Diacomit er indisert for bruk i kombinasjon med klobazam og valproat som tilleggbehandling ved refraktære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos pasienter med alvorlig myoklonisk epilepsi i tidlig barndom (SMEI, Dravet's syndrom) der anfallene ikke er tilstrekkelig kontrollert med klobazam og valproat.

4.2 Dosering og administrasjonsmetode

Diacomit bør kun administreres under overoppsyn av en pediater / pediatrik nevrolog med erfaring i diagnostisering og behandling av epilepsi hos spebarn og barn.

Dosering

Pediatrik populasjon

Doseringen av stiripentol blir beregnet på grunnlag av mg/kg kroppsvekt.

Den daglige doseringen kan administreres fordelt på 2 eller 3 doser.

Initieringen av tilleggbehandling med stiripentol bør foregå gradvis der dosen trinnvis økes til den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag, administrert i kombinasjon med klobazam og valproat.

Doseringsøkningen av stiripentol bør foregå gradvis med 20 mg/kg/dag i 1 uke til å begynne med, og deretter 30 mg/kg/dag i 1 uke. Videre doseringsøkning er aldersavhengig:

- barn under 6 år bør få en tilleggsdose på 20 mg/kg/dag i den tredje uken slik at de oppnår den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag innen tre uker;
- barn fra 6 til under 12 år bør få en tilleggsdose på 10 mg/kg/dag hver uke slik at de oppnår den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag innen fire uker;
- barn og ungdom fra 12 år og oppover bør få en tilleggsdose på 5 mg/kg/dag hver uke inntil den optimale dosen er oppnådd basert på en klinisk vurdering.

Den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag er basert på funn i tilgjengelige kliniske studier, og var den eneste dosen med Diacomit som ble evaluert i de pivotale studiene (se avsnitt 5.1).

Stiripentol må alltid tas sammen med mat, da det nedbrytes raskt i et surt miljø (f.eks. utsettelse for magesyre i en tom magesekk).

Stiripentol bør ikke tas sammen med melk eller meieriprodukter (yoghurt, bløt smøreost, etc.), kullsyreholdige drikker, fruktjuice eller mat og drikke som inneholder koffein eller teofyllin.

Barn under 3 år

Den pivotale kliniske evalueringen av stiripentol foregikk hos barn fra 3 år og oppover med SMEI. Den kliniske beslutningen for bruk av stiripentol hos barn under 3 år med SMEI må tas på individuell pasientbasis, der det tas hensyn til klinisk nytte og risiko. Hos denne gruppen yngre pasienter bør tilleggsbehandling med stiripentol bare starte når diagnosen SMEI har blitt klinisk bekreftet (se avsnitt 5.1). Det er utilstrekkelig informasjon om bruk av stiripentol hos barn under 12 måneder. For disse barna må bruken av stiripentol skje under nøye overvåking av lege.

Dosejusteringer av andre epileptika i kombinasjon med stiripentol

Til tross for mangel på omfattende farmakologiske data om potensielle legemiddelinteraksjoner, er følgende råd vedrørende justering av dose og doseringsregimer for andre antiepileptika administrert i kombinasjon med stiripentol, fremskaffet basert på klinisk erfaring.

- Klobazam

I de pivotale studiene, når bruken av stiripentol ble initiert, var den daglige dosen med klobazam 0,5 mg/kg/dag vanligvis administrert i delte doser, to ganger daglig. Ved tilfeller av kliniske tegn på bivirkninger eller overdosering av klobazam (f.eks. søvnighet, hypotoni og irritabilitet hos små barn), ble denne daglige dosen redusert med 25 % hver uke. En anslagsvis økning i plasmanivå på to til tre ganger for klobazam og fem ganger for norklobazam har blitt rapportert ved ko-administrering med stiripentol hos barn med Dravet's syndrom.

- Valproat

Muligheten for metabolsk interaksjon mellom stiripentol og valproat er ansett som beskjeden, og det bør derfor ikke være behov for justering av valproat-doseringen når stiripentol tillegges, med unntak av for kliniske sikkerhetsårsaker. I de pivotale studiene ble den daglige dosen med valproat redusert med omlag 30 % hver uke ved tilfeller av gastrointestinale bivirkninger, slik som tap av appetitt og vekttap.

Unormale laboratoriefunn

Ved funn av unormale blodverdier eller ved funn på leverfunksjonstest, bør den kliniske beslutningen for fortsatt bruk eller justering av dosen av stiripentol, i kombinasjon med justering av dosene med klobazam og valproat, tas på individuell pasientbasis, der det tas hensyn til klinisk nytte og risiko (se avsnitt 4.4).

Effekt av formulering

Pulveret i doseposen har litt høyere C_{max} enn kapslene og derfor er formuleringene ikke bioekvivalente. Dersom det skal byttes fra kapsel til dosepose eller omvendt anbefales det derfor at pasienten observeres klinisk i tilfelle toleranseproblemer vil oppstå (se avsnitt 5.2).

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Stiripentol er ikke anbefalt for bruk hos pasienter med nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon (se avsnitt 4.4).

Administrasjonsmetode

Oral bruk

Kapselen bør svelges hel med et glass vann.

For å forsikre at hele mengden pulver har blitt tatt av pasienten, bør ikke kapselen åpnes. For stiripentols interaksjon med mat, se avsnitt 4.5.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet i avsnitt 6.1. Tidligere historie av psykose i form av episoder med delirium.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Karbamazepin, fenytoin og fenobarbital

Disse stoffene bør ikke brukes i kombinasjon med stiripentol ved behandling av Dravet's syndrom. Den daglige doseringen av klobazam og/eller valproat bør reduseres i samsvar med inntreden av bivirkninger mens pasienten behandles med stiripentol. (se avsnitt 4.2).

Vekstkurve hos barn

Gitt frekvensen av gastrointestinale bivirkninger ved behandling med stiripentol og valproat (anoreksi, tap av appetitt, kvalme, oppkast), bør vekstkurven hos barn overvåkes nøye ved denne behandlingskombinasjonen.

Blodtall

Nøytropeni kan forbindes med administrering av stiripentol, klobazam og valproat. Blodtall bør vurderes før behandlingsoppstart med stiripentol. Med mindre det ellers er klinisk indisert, bør blodtall sjekkes hver 6. måned.

Leverfunksjon

Leverfunksjonen bør vurderes før behandlingsoppstart med stiripentol. Med mindre det ellers er klinisk indikert, bør leverfunksjonen sjekkes hver 6. måned.

Lever- eller nyreproblemer

Grunnet mangel på spesifikke kliniske data hos pasienter med svekket lever- eller nyrefunksjon, er stiripentol ikke anbefalt for bruk hos pasienter med svekket lever- og/eller nyrefunksjon (se avsnitt 4.2).

Stoffer som interfererer med CYP-enzymmer

Stiripentol er en hemmer av enzymene CYP2C19, CYP3A4 og CYP2D6 og kan øke plasmakonsentrasjonen betydelig av stoffer metabolisert av disse enzymene, og øke risikoen for bivirkninger (se avsnitt 4.5). *In vitro*-studier antydte at stiripentol, fase 1-metabolisme er katalysert av CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og muligvis andre enzymer. Det anbefales å være forsiktig når stiripentol kombineres med andre stoffer som hemmer eller induserer en eller flere av disse enzymene.

Pediatrisk populasjon

De pivotale kliniske studier omfattet ikke barn under 3 år. Som en konsekvens av dette anbefales det at barn mellom 6 måneder og 3 år blir nøye overvåket mens de behandles med Diacomit.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel, og er dvs så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Potensielle legemiddelinteraksjoner som påvirker stiripentol

Innvirkningen av andre antiepileptiske legemidler på stiripentols farmakokinetikk er ikke godt dokumentert.

Innvirkningen av makrolider og azole antimykotika på stiripentols metabolisme, kjent for å være hemmere av CYP3A4 og substrater for det samme enzym, er ikke kjent. Likeledes er effekten av stiripentol på deres metabolisme ukjent

In vitro-studier antydnet at stiripentol, fase 1-metabolisme er katalysert av CYP1A2, CYP2C19 and CYP3A4 og muligvis andre enzymer. Det anbefales å være forsiktig når stiripentol kombineres med andre stoffer som hemmer eller induserer en eller flere av disse enzymer.

Effekt av stiripentol på cytochrom P450 enzymer

Mange av disse interaksjoner har blitt delvis bekreftet ved *in vitro*-studier og i kliniske forsøk. Økningen i steady-state nivåer ved kombinasjonsbruk av stiripentol, valproat og klobazam er lik hos voksne og barn, selv om inter-individuell variabilitet er betydelig.

Ved terapeutiske konsentrasjoner hemmer stiripentol signifikant flere CYP450 isoenzymer: for eksempel CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4. Som et resultat kan det forventes metabolske farmakokinetiske interaksjoner med andre legemidler. Disse interaksjonene kan resultere i økte systemiske nivåer av disse aktive substansene som kan føre til økte farmakologiske effekter, og til en økning i bivirkninger og uønskede reaksjoner.

Varsomhet må utvises hvis kliniske omstendigheter krever en kombinerende av stiripentol med stoffer som blir metabolisert av CYP2C19 (for eksempel citalopram, omeprazol) eller CYP3A4 (for eksempel hiv proteasehemmere, antihistaminer som astemizol og klorfeniramin, kalsium kanalblokkere, statiner, orale antikonsepsjonsmidler, kodein), på grunn av økt risiko for uheldige reaksjoner (se videre i dette avsnittet for antiepileptika). Overvåkning av plasmakonsentrasjoner eller bivirkninger er anbefalt. Dosejustering kan være nødvendig.

Ko-administrering av CYP3A4-substrater med smalt terapeutisk vindu bør unngås på grunn av betydelig økt risiko for alvorlige bivirkninger.

Det finnes begrensede data angående potensialet for hemming av CYP1A2, og interaksjoner med teofyllin og koffein kan derfor ikke utelukkes, fordi økt plasmanivå av teofyllin og koffein kan oppstå via hemming av deres hepatiske metabolisme, noe som potensielt medfører toksisitet. Bruk i kombinasjon med stiripentol er ikke anbefalt. Denne advarselen er ikke bare begrenset til legemidler, men også til en betydelig mengde matvarer (for eksempel: cola, sjokolade, kaffe, te og energidrikker) og næringsprodukter beregnet på barn. Pasienter må ikke drikke cola-drikker, som inneholder betydelige mengder med koffein, eller sjokolade som inneholder spormengder av teofyllin (se avsnitt 4.2).

Ettersom stiripentol hemmer CYP2D6 *in vitro* ved konsentrasjoner som er oppnådd klinisk i plasma, kan legemidler som er metabolisert av dette isoenzym, som: beta-blokkere (propranolol, karvedilol, timolol), antidepressiva (fluoksetin, paroksetin, sertralin, imipramin, klomipramin), antipsykotika (haloperidol), smertestillende midler (kodein, deksametofan, tramadol), være gjenstand for metabolske interaksjoner med stiripentol. En dosejustering kan være nødvendig for stoffer metabolisert av CYP2D6 og som er individuelt dosettrert.

Mulighet for stiripentol til å interagere med andre legemidler

I mangel på tilgjengelige kliniske data må det utvises varsomhet ved følgende kliniske relevante interaksjoner med stiripentol:

Uønskede kombinasjoner (må unngås med mindre det er helt nødvendig)

- Meldrøye alkaloider (ergotamin, dihydroergotamin)

Ergotisme med muligheter for nekrose i ekstremitetene (hemming av hepatisk eliminasjon av melldrøye).

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, kinidin, bepridil

Økt risiko for hjertearytmier og torsades de pointes/"wave burst" arytmier spesielt.

- Immunosuppressiva (takrolimus, cyklosporin, sirolimus)

Økt blodnivå av immunosuppressiva (reduisert hepatisk metabolisme).

- Statiner (atorvastatin, simvastatin, osv)

Økt risiko for doseavhengige bivirkninger, som rhabdomyolyse (reduisert hepatisk metabolisme av kolesterolsenkende legemiddel).

Kombinasjoner som krever varsomhet

- Midazolam, triazolam, alprazolam

Økt plasmanivå av benzodiazepiner kan oppstå via redusert hepatisk metabolisme, som fører til økt sedasjon.

- Klorpromazin

Stiripentol forsterker den sentrale beroligende effekten av klorpromazin.

- Effekter på andre antiepileptiske legemidler

Hemming av CYP450 isoenzymene CYP2C19 og CYP3A4 kan fremkalle farmakokinetiske interaksjoner (hemming av deres hepatiske metabolisme) med fenobarbital, primidon, fenytoin, karbamazepin, klobazam (se avsnitt 4.2), valproat (se avsnitt 4.2), diazepam (økt myorelaksasjon), ethosuximid og tiagabin. Konsekvensene er økt plasmanivå av disse anti-konvulsiva med potensiell risiko for overdose. Klinisk monitorering av plasmanivåene av andre antikonvulsiva når de kombineres med stiripentol, med mulige dosejusteringer, er anbefalt.

- Topiramate

I et fransk "compassionate use program" for stiripentol, ble topiramate gitt i tillegg til stiripentol, klobazam og valproat i 41 % av 230 tilfeller. Basert på kliniske observasjoner i denne gruppen av pasienter, er det ingen tegn som tyder på at en endring i topiramatedose og doseringsregime er nødvendig ved ko-administrering med stiripentol.

Hva angår topiramate, er det vurdert at potensiell konkurrerende hemming av CYP2C19 ikke bør forekomme fordi dette sannsynligvis krever plasmakonsentrasjoner 5–15 ganger høyere enn plasmakonsentrasjoner oppnådd med standard anbefalt topiramatedose og doseringsregime.

- Levetiracetam

Levetiracetam gjennomgår ikke hepatisk metabolisme i uttalt grad. Som en følge av dette er det ikke forventet farmakokinetisk metabolsk legemiddelinteraksjon mellom stiripentol og levetiracetam.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko relatert til epilepsi og antiepileptiske legemidler generelt

Det har vist seg at for barn av kvinner med epilepsi, er risikoen for medfødte misdannelser to til tre ganger høyere enn den forventede insidensen på ca 3 % i befolkningen generelt. Selv om andre faktorer, for eksempel epilepsien, kan bidra, antyder tilgjengelige data at denne økningen i stor grad er forårsaket av behandlingen. Kombinasjonsbehandling er assosiert med en høyere risiko for medfødte misdannelser.

Imidlertid bør ikke effektiv antiepileptisk behandling avbrytes under svangerskap, fordi en forverring av sykdommen kan være skadelig for både moren og fosteret.

Risiko relatert til stiripentol

Det foreligger ikke tilstrekkelig data på bruk av stiripentol hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte, skadelige effekter på svangerskapsforløp, fosterutvikling, fødsel eller

postnatal utvikling ved non-maternotoksiske doser (se avsnitt 5.3). I lys av indikasjonen, forventes ikke stiripentol administrert under svangerskap og til kvinner med mulig svangerskap. Den kliniske beslutningen for bruk av stiripentol under graviditet bør gjøres på individuell pasientbasis der det tas hensyn til potensiell klinisk nytte og risiko. Varsomhet bør utvises når man foreskriver til gravide kvinner, og bruk av effektive metoder for prevensjon er anbefalt.

Amming

Grunnet mangel på menneskelige studier på utskillelse i brystmelk, og gitt at stiripentol passerer fritt fra plasma over i melk hos geit, anbefales det ikke å amme under behandlingen. I tilfelle der stiripentol behandlingen fortsettes under amming, bør det diende barnet nøye observeres for mulige bivirkninger.

Fertilitet

Dyreforsøk har ikke vist noen innvirkning på fertiliteten (se avsnitt 5.3). For mennesker finnes det ingen kliniske data, så potensiell risiko er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Stiripentol har stor påvirkning på evnen til å kjøre eller bruke maskiner, da det kan føre til svimmelhet og ataksi. Pasienter bør rådes til å ikke kjøre eller bruke maskiner før de har fått tilstrekkelig erfaring til å vurdere om det påvirker deres evner negativt (se avsnitt 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene ved bruk av stiripentol er anoreksi, vekttap, søvnløshet, døsighet, ataksi, hypotoni og dystoni.

Bivirkningstabell

De vanligste bivirkninger er følgende: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

System organ Klasser (MedDRA terminologi)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Nøytropeni.		Trombocytopeni*	
Stoffskifte og ernærings- betingede sykdommer	Anoreksi, tap av appetitt, vekttap				
Psykiatriske lidelser	Insomnia	Aggressivitet, irritabilitet, adferdsforstyrrelser, opposisjonell adferd, hypereksitabilitet, søvnforstyrrelser			
Nevrologiske sykdommer	Søvnighet, ataksi, hypotoni, dystoni	Hyperkinesi			
Øyesykdommer			Diplopia		
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme, oppkast			
Hud og underhuds- sykdommer			Fotosensitivitet, utslett, hudallergi, urtikaria		
Generelle lidelser og reaksjoner på applikasjonsstedet			Tretthet		
Undersøkelser		Forhøyning av γ -GT		Abnormal leverfunksjon	
Infeksiøse og parasittære sykdommer					Pneumoni, aspirasjonspneumoni

*Thrombocytopeni-informasjonen stammer fra både kliniske forsøk og fra erfaringer etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Mange av de ovennevnte bivirkningene har ofte årsak i en økning i plasmanivåer av andre antikonvulsive legemidler (se avsnitt 4.4 og 4.5) og kan gå tilbake når dosen av disse legemidlene reduseres.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdose

Data angående klinisk overdosering er ikke tilgjengelig. Behandling understøttes (symptomatiske målinger ved intensivavdelinger).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, Diverse antiepileptika, ATC kode: N03AX17

Virkningsmekanismer

Hos dyremodeller antagoniserer stiripentol anfall induert av elektrisk sjokk, pentetrazol og bicucullin. Hos modeller for gnagere synes stiripentol å øke hjernenivåene av gamma-aminosmørsyre (GABA) – den viktigste hemmende neurotransmitteren i pattedyrhjerner. Dette kan forekomme ved hemming av synaptosomalt opptak av GABA og/eller hemming av GABA transaminase. Stiripentol har også vist seg å øke GABAA reseptormediert transmisjon hos umoden rotte hippocampus og å øke middelverdien av åpningstiden (men ikke frekvensen) av GABAA reseptor klorid kanaler ved en barbiturat-liknende mekanisme. Stiripentol forsterker effekten av andre antikonvulsiva, som karbamazepin, natrium valproat, fenytoin, fenobarbital og mange benzodiazepiner, som et resultat av farmakokinetiske interaksjoner. Den andre effekten av stiripentol er i hovedsak basert på metabolsk hemming av flere isoenzymer, særlig CYP450 3A4 og 2C19, involvert i hepatisk metabolisme av andre antiepileptiske legemidler.

Klinisk effekt og sikkerhet

Den pivotale kliniske evalueringen av stiripentol foregikk hos barn fra 3 år og oppover, med SMEI.

Et fransk ”compassionate use program” inkluderte barn i alder fra 6 måneder fordi diagnosen på Dravets syndrom kan gjøres med sikkerhet i denne alderen hos noen pasienter. Den kliniske beslutningen for bruk av Diacomit hos barn med SMEI under 3 år må gjøres på individuell pasientbasis, der det tas hensyn til potensiell klinisk nytte og risiko (se avsnitt 4.2).

41 barn med SMEI var inkludert i en randomisert, placebo-kontrollert, ”add-on” studie. Etter en baseline periode på 1 måned, ble placebo (n=20) eller stiripentol (n=21) gitt i tillegg til valproat og klobazam under en dobbel-blind periode på 2 måneder. Pasienter mottok deretter stiripentol ”på åpent vis”. Å respondere ble definert til å ha mer enn 50 % reduksjon i frekvensen av kloniske (eller tonisk-kloniske) anfall i løpet av den andre måneden av den dobbelt-blinde perioden, sammenliknet med baseline. 15 (71 %) pasienter responderte på stiripentol (inkludert ni som var fri for kloniske eller tonisk-kloniske anfall), mens det kun var en (5 %) på placebo (ingen var anfallsfrie; stiripentol 95 % CI 52.1-90,7 vs placebo 0-14,6). 95 % CI for differansen var 42,2-85,7. Prosentandel endring fra baseline var høyere med stiripentol (-69 %) enn med placebo (+7 %), $p < 0,0001$. 21 pasienter på stiripentol hadde moderate bivirkninger (søvnighet, tap av appetitt) sammenliknet med åtte på placebo, men bivirkningene forsvant når dosen av ko-medisinerte legemidler ble redusert i 12 av 21 tilfeller (Chiron et al, Lancet, 2000).

Det finnes ingen kliniske studiedata som støtter klinisk sikkerhet til stiripentol administrert i daglige doser over 50 mg/kg/dag.

Det finnes ingen kliniske studiedata som støtter bruken av stiripentol som monoterapi i Draves syndrom.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Følgende farmakokinetiske egenskaper for stiripentol har blitt rapportert fra studier hos voksne, friske frivillige og voksne pasienter.

Absorbsjon

Stiripentol blir raskt absorbert. Det tar ca 1,5 time å nå maksimal plasmakonsentrasjon. Den absolutte biotilgjengeligheten av stiripentol er ikke kjent, siden en intravenøs formulering ikke er tilgjengelig for testing. Stiripentol er godt absorbert oralt siden hoveddelen av en oral dose utskilles i urinen.

Relativ biotilgjengelighet mellom legemiddelformene kapsler og pulver til mikstur suspensjon i doseposer er studert blant friske, frivillige menn etter en enkel oral dose på 1 000 mg. De to formuleringene var bioekvivalente når det gjaldt AUC, men ikke når det gjaldt C_{max} . C_{max} til doseposen var litt høyere (23 %) sammenlignet med kapselen og tilfredsstilte ikke kriteriene for bioekvivalens. T_{max} var lik i begge formuleringene. Klinisk overvåkning anbefales hvis det skal byttes mellom stiripentol-kapsel og pulver til mikstur suspensjon i doseposer.

Distribusjon

Stiripentol binder seg i stor utstrekning til sirkulerende plasma proteiner (ca 99 %).

Eliminasjon

Systemisk eksponering av stiripentol økes tydelig sammenliknet med doseproportjonalitet. Plasma clearance reduseres tydelig ved høye doser; den faller fra anslagsvis 40 l/kg/dag ved doser på 600 mg/dag til omlag 8 l/kg/dag ved doser på 2 400 mg. Clearance reduseres etter gjentatt administrering av stiripentol, antagelig på grunn av hemming av cytokrom P450 isoenzymer som er ansvarlige for dens metabolisme. Halveringstiden av eliminasjonen varierende fra 4.5 timer til 13 timer, økende med dosen.

Biotransformasjon:

Stiripentol er i stor grad metabolisert, 13 forskjellige metabolitter har blitt funnet i urin. De viktigste metabolske prosessene er demetylering og glukuronidering, selv om presis identifisering av enzymene involvert ikke har blitt oppnådd enda.

På grunnlag av *in vitro*-studier anslås de viktigste levercytokromen P450 isoenzymer involvert i fase 1-metabolisme å være CYP1A2, CYP2C19 and CYP3A4.

Uskillelse

Mesteparten av stiripentol blir utskilt via nyrene.

Urinmetabolitter av stiripentol talte kollektivt for majoriteten (73 %) av en oral akutt dose, mens ytterligere 13-24 % ble funnet i fæces som uendret stoff.

Pediatrisk farmakokinetisk befolkningsstudie

En farmakokinetisk befolkningsstudie ble gjennomført hos 35 barn med Dravet Syndrom behandlet med stiripentol og to medikamenter uten kjent effekt på stiripentol-farmakokinetikk; valproat og klobazam. Median alder var 7,3 år (fra 1 til 17,6 år) og median daglig dose med stiripentol var 45,4 mg/kg/dag (fra 27,1 til 89,3 mg/kg/dag) inntatt oppdelt i to eller tre doser.

Dataene ble best avpasset med en-seksjonsmodell med en første ordnings absorberings- og elimineringsprosess. Befolkningsanslag for absorberingshastighetskonstanten K_a var $2,08 \text{ t}^{-1}$ (standardavvik fra tilfeldig effekt = 122 %). Clearance og distribusjonsvolum ble knyttet til kroppsvekt med en allometrisk modell med eksponenter på henholdsvis 0,433 og 1: Siden kroppsvekt økte fra 10 to 60 kg, økte tilsynelatende oral clearance fra 2,60 til 5,65 L/t og tilsynelatende distribusjonsvolum

økte fra 32,0 til 191,8 L. Som resultat, elimineringshalveringstid økte fra 8,5t (for 10 kg) til 23,5 t (for 60 kg).

5.3 Preklinisk sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier hos dyr (rotte, ape, mus) har ikke avdekket noen konsistent mønster for toksisitet, med unntak av leverforstørrelse assosiert med hepatocellular hypertrofi, noe som oppsto når høye doser av stiripentol ble administrert til både gnagere og ikke-gnagere. Disse funnene er antatt å være en adaptiv respons til en høy metabolsk belastning på leveren.

Stiripentol var ikke teratogent når det ble testet på rotte og kanin; i en studie på mus, men ikke i flere andre liknende studier, ble det observert en lav insidens av ganespalte formasjon ved maternotoksisk dose (800 mg/kg/dag). Disse studier hos mus og kaniner ble foretatt før innføringen av retningslinjer for GLP (Good Laboratory Practice). Studier hos rotte på fruktbarhet og generell reproduktivitet, og på pre- og postnatal utvikling, var begivenhetsløse med unntak av en mindre reduksjon i overlevelse blant rotteunger diet av mødre som framviste toksisk respons til stiripentol ved en dose på 800 mg/kg/dag (se avsnitt 4.6).

Genotoksiske studier har ikke avdekket noe mutagen eller klastogen aktivitet.

Karsinogene studier ga negativt resultat hos rotte. Hos mus var det kun en liten økning i insidensen av hepatiske adenomer og karsinomer hos dyr behandlet med 200 eller 600 mg/kg/dag i 78 uker, men ikke hos de som ble gitt 60 mg/kg/dag. Med tanke på mangelen på genotoksitet av stiripentol, og den velkjente spesielle mottakeligheten museleveren har til tumor dannelse ved tilstedeværelsen av hepatisk enzym induksjon, er ikke dette funnet antatt å indikere en risiko for å tumorigenitet hos pasienter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselkjerne

Povidon

Natriumstivelseglykolat

Magnesiumstearat (E470b)

Kapselskall

Gelatin

Titandioksid (E171)

Erytorsin (E127)

Indigokarmin (E132)

Trykkfarge

Shellak (E904)

Sort jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Spesielle forholdsregler for oppbevaring

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polyetylen flaske med forsegling og barnesikkert skrulokk i polypropylen.
Flaske med 100 kapsler i pappkartonger.

6.6 Spesielle forholdsregler for kassering

Ubrukte legemidler eller avfallsmaterialer bør avhendes i henhold til lokale krav.

7. EIER AV MARKEDSFØRINGSAUTORISASJON

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

8. MARKEDSFØRINGSAUTORISASJONNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/367/013

9. DATO FOR FØRSTE AUTORISASJON/FORNYELSE AV AUTORISASJONEN

Dato for første autorisasjon: 04. januar 2007

Dato for siste fornyelse: 20. september 2018

10. OPPDATERINGSDATO FOR TEKSTEN

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på Det europeiske legemiddelagenturets nettsted <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diacomit 250 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 250 mg stiripentol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Harde kapsler

Rosa kapsel, størrelse 2, påtrykt «Diacomit 250 mg».

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Diacomit er indisert for bruk i kombinasjon med klobazam og valproat som tilleggsbehandling ved refraktære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos pasienter med alvorlig myoklonisk epilepsi i tidlig barndom (SMEI, Dravet's syndrom), der anfallene ikke er tilstrekkelig kontrollert med klobazam og valproat.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Diacomit bør kun administreres under overoppsyn av en pediater / pediatrik nevrolog med erfaring i diagnostisering og behandling av epilepsi hos spebarn og barn.

Dosering

Pediatrik populasjon

Doseringen av stiripentol blir beregnet på grunnlag av mg/kg kroppsvekt.

Den daglige doseringen kan administreres fordelt på 2 eller 3 doser.

Initieringen av tilleggsbehandling med stiripentol bør foregå gradvis der dosen trinnvis økes til den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag, administrert i kombinasjon med klobazam og valproat.

Doseringsøkningen av stiripentol bør foregå gradvis med 20 mg/kg/dag i 1 uke til å begynne med, og deretter 30 mg/kg/dag i 1 uke. Videre doseringsøkning er aldersavhengig:

- barn under 6 år bør få en tilleggsdose på 20 mg/kg/dag i den tredje uken slik at de oppnår den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag innen tre uker;
- barn fra 6 til under 12 år bør få en tilleggsdose på 10 mg/kg/dag hver uke slik at de oppnår den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag innen fire uker;
- barn og ungdom fra 12 år og oppover bør få en tilleggsdose på 5 mg/kg/dag hver uke inntil den optimale dosen er oppnådd basert på en klinisk vurdering.

Den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag er basert på funn i tilgjengelige kliniske studier, og var den eneste dosen med Diacomit som ble evaluert i de pivotale studiene (se avsnitt 5.1).

Stiripentol må alltid tas sammen med mat da det nedbrytes raskt i et surt miljø (for eksempel ved eksponering for magesyre i en tom mage).

Stiripentol må ikke tas med melk eller meieriprodukter (yoghurt, kremost, osv.), kullsyreholdige drikker, fruktjuice eller mat og drikker som inneholder kaffein eller teofyllin.

Barn under 3 år

Den pivotale kliniske evalueringen av stiripentol foregikk hos barn fra 3 år og oppover med SMEI. Den kliniske beslutningen for bruk av stiripentol hos barn under 3 år med SMEI må tas på individuell pasientbasis, der det tas hensyn til klinisk nytte og risiko. Hos denne gruppen yngre pasienter bør tilleggsbehandling med stiripentol bare starte når diagnosen SMEI har blitt klinisk bekreftet (se avsnitt 5.1). Det er utilstrekkelig informasjon om bruk av stiripentol hos barn under 12 måneder. For disse barna må bruken av stiripentol skje under nøye overvåking av lege.

Pasienter som er ≥ 18 år

Langsiktig data har ikke blitt innhentet hos et tilstrekkelig antall voksne til å bekrefte opprettholdt effekt hos denne befolkningen. Behandlingen bør fortsettes så lenge det observeres en effekt.

Dosejusteringer av andre antiepileptika i kombinasjon med stiripentol

Til tross for mangel på omfattende farmakologiske data om potensielle legemiddelinteraksjoner, er følgende råd vedrørende justering av dose og doseringsregimer for andre antiepileptika administrert i kombinasjon med stiripentol, fremskaffet basert på klinisk erfaring.

- Klobazam

I de pivotale studiene, når bruken av stiripentol ble initiert, var den daglige dosen med klobazam 0,5 mg/kg/dag, vanligvis administrert i delte doser, to ganger daglig. Ved tilfeller av kliniske tegn på bivirkninger eller overdosering av klobazam (f.eks. søvnighet, hypotoni og irritabilitet hos små barn), ble denne daglige dosen redusert med 25 % hver uke. En anslagsvis økning i plasmanivået på to til tre ganger for klobazam og fem ganger for norklobazam har blitt rapportert ved ko-administrering med stiripentol hos barn med Dravet's syndrom.

- Valproat

Muligheten for metabolsk interaksjon mellom stiripentol og valproat er ansett som beskjeden, og det bør derfor ikke være behov for justering av valproat-doseringen når stiripentol tillegges, med unntak av for kliniske sikkerhetsårsaker. I de pivotale studiene ble den daglige dosen med valproat redusert med omlag 30 % hver uke ved tilfeller av gastrointestinale bivirkninger, slik som tap av appetitt og vekttap.

Unormale laboratoriefunn

Ved funn av unormale blodverdier eller ved funn på leverfunksjonstest, bør den kliniske beslutningen for fortsatt bruk eller justering av dosen av stiripentol i kombinasjon med justering av dosene med klobazam og valproat, tas på individuell pasientbasis, der det tas hensyn til klinisk nytte og risiko (se avsnitt 4.4).

Effekt av formulering

Pulveret i doseposen har litt høyere C_{max} enn kapslene og derfor er formuleringene ikke bioekvivalente. Dersom det skal byttes fra kapsel til dosepose eller omvendt anbefales det derfor at pasienten observeres klinisk i tilfelle toleranseproblemer vil oppstå (se avsnitt 5.2).

Nedsett nyre- og leverfunksjon

Stiripentol er ikke anbefalt for bruk hos pasienter med nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon (se avsnitt 4.4).

Administrasjonsmåte

Oral bruk

Kapselen skal svelges hel med et glass vann.

For å forsikre at hele mengden pulver har blitt tatt av pasienten, bør ikke kapselen åpnes. For oversikt over reaksjonene stiripentol har med mat, se avsnitt 4.5.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet i avsnitt 6.1. Tidligere historie av psykose i form av episoder med delirium.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Karbamazepin, fenytoin og fenobarbital

Disse stoffene bør ikke brukes i kombinasjon med stiripentol ved behandling av Dravet's syndrom. Den daglige doseringen av klobazam og/eller valproat bør reduseres i samsvar med inntreden av bivirkninger mens pasienten behandles med stiripentol. (se avsnitt 4.2).

Vekstkurve hos barn

Gitt frekvensen av gastrointestinale bivirkninger ved behandling med stiripentol og valproat (anoreksi, tap av appetitt, kvalme, oppkast), bør vekstkurven hos barn overvåkes nøye ved denne behandlingskombinasjonen.

Blodtall

Nøytropeni kan forbindes med administrering av stiripentol, klobazam og valproat. Blodtall bør vurderes før behandlingsoppstart med stiripentol. Med mindre det ellers er klinisk indisert, bør blodtall sjekkes hver 6. måned.

Leverfunksjon

Leverfunksjonen bør vurderes før behandlingsoppstart med stiripentol. Med mindre det ellers er klinisk indikert, bør leverfunksjonen sjekkes hver 6. måned.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Grunnet mangel på spesifikke kliniske data hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon, er stiripentol ikke anbefalt for bruk hos pasienter med nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon (se avsnitt 4.2).

Stoffer som interfererer med CYP-enzym

Stiripentol er en hemmer av enzymene CYP2C19, CYP3A4 og CYP2D6 og kan øke plasmakonsentrasjonen betydelig av stoffer metabolisert av disse enzymene, og øke risikoen for bivirkninger (se avsnitt 4.5). *In vitro*-studier antydte at stiripentol, fase 1-metabolisme er katalysert av CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og muligvis andre enzymer. Det anbefales å være forsiktig når stiripentol kombineres med andre stoffer som hemmer eller induserer en eller flere av disse enzymene.

Pediatrisk populasjon

De pivotale kliniske studier omfattet ikke barn under 3 år. Som en konsekvens av dette anbefales det at barn mellom 6 måneder og 3 år blir nøye overvåket mens de behandles med stiripentol.

Denne medisinen inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel, og er dvs så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Potensielle legemiddelinteraksjoner som påvirker stiripentol

Innvirkningen av andre antiepileptiske legemidler på stiripentols farmakokinetikk er ikke godt dokumentert.

Innvirkningen av makrolider og azole antimykotika på stiripentols metabolisme, kjent for å være hemmere av CYP3A4 og substrater for det samme enzym, er ikke kjent. Likeledes er effekten av stiripentol på deres metabolisme ukjent.

In vitro-studier antydnet at stiripentol fase I-metabolisme er katalysert av CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og muligvis andre enzymer. Det anbefales å være forsiktig når stiripentol kombineres med andre stoffer som hemmer eller induserer en eller flere av disse enzymene.

Effekt av stiripentol på cytochrom P450 enzymer

Mange av disse interaksjoner har blitt delvis bekreftet ved *in vitro*-studier og i kliniske forsøk. Økningen i steady-state nivåer ved kombinasjonsbruk av stiripentol, valproat og klobazam er lik hos voksne og barn, selv om inter-individuell variabilitet er betydelig.

Ved terapeutiske konsentrasjoner hemmer stiripentol signifikant flere CYP450 isoenzymer: for eksempel CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4. Som et resultat kan det forventes metabolske farmakokinetiske interaksjoner med andre legemidler. Disse interaksjonene kan resultere i økte systemiske nivåer av disse aktive substansene, som kan føre til økte farmakologiske effekter, og til en økning i bivirkninger og uønskede reaksjoner.

Varsomhet må utvises hvis kliniske omstendigheter krever en kombinerende av stiripentol med stoffer som blir metabolisert av CYP2C19 (for eksempel citalopram, omeprazol) eller CYP3A4 (for eksempel hiv proteasehemmere, antihistaminer som astemizol og klorfeniramin, kalsium kanalblokkere, statiner, orale antikonsepsjonsmidler, kodein), på grunn av økt risiko for uheldige reaksjoner (se videre i dette avsnittet for antiepileptiske legemidler). Overvåkning av plasmakonsentrasjoner eller bivirkninger anbefales. Dosejustering kan være nødvendig.

Ko-administrering av CYP3A4-substrater med smalt terapeutisk vindu bør unngås på grunn av betydelig økt risiko for alvorlige bivirkninger.

Det finnes begrensede data angående potensialet for hemming av CYP1A2, og interaksjoner med teofyllin og koffein kan derfor ikke utelukkes, fordi økt plasmanivå av teofyllin og koffein kan oppstå via hemming av deres hepatiske metabolisme, noe som potensielt medfører toksisitet. Bruk i kombinasjon med stiripentol er ikke anbefalt. Denne advarselen er ikke bare begrenset til legemidler, men også til en betydelig mengde matvarer (for eksempel: cola, sjokolade, kaffe, te og energidrikker) og næringsprodukter beregnet på barn: Pasienter må ikke drikke cola-drikker, som inneholder betydelige mengder med koffein, eller sjokolade som inneholder spormengder av teofyllin (se avsnitt 4.2).

Som stiripentol-hemmet CYP2D6 *in vitro* ved konsentrasjoner som er oppnådd klinisk i plasma, kan stoffer som er metabolisert av dette isoenzymet, som: beta-blokkere (propranolol, karvedilol, timolol), antidepressiva (fluoksetin, paroksetin, sertralin, imipramin, klomipramin), antipsykotika (haloperidol), smertestillende midler (kodein, dextrometorfan, tramadol), være gjenstand for metabolske interaksjoner med stiripentol. En dosejustering kan være nødvendig for stoffer metabolisert av CYP2D6 og som er individuelt dosetitrert.

Mulighet for stiripentol til å interagere med andre legemidler

I mangel på tilgjengelige kliniske data må det utvises varsomhet ved følgende kliniske relevante interaksjoner med stiripentol:

Uønskede kombinasjoner (må unngås med mindre det er helt nødvendig)

-Meldrøye alkaloider (ergotamin, dihydroergotamin)

Ergotisme med muligheter for nekrose i ekstremitetene (hemming av hepatisk eliminering av meldrøye).

- Cisaprid, halofantrin, pimoqid, kinidin, bepridil
Økt risiko for hjertearytmier og torsades de pointes/"wave burst" arytmier spesielt.

- Immunosuppressiva (takrolimus, cyklosporin, sirolimus)
Økt blodnivå av immunosuppressiva (reduisert hepatisk metabolisme).

- Statiner (atorvastatin, simvastatin, osv)
Økt risiko for doseavhengige bivirkninger, som rhabdomyolyse (reduisert hepatisk metabolisme av kolesterolsenkende legemiddel).

Kombinasjoner som krever varsomhet

- Midazolam, triazolam, alprazolam
Økt plasmanivå av benzodiazepiner kan oppstå via redusert hepatisk metabolisme, som fører til økt sedasjon.

- Klorpromazin
Stiripentol forsterker den sentrale beroligende effekten av klorpromazin.

- Effekter på andre antiepileptiske legemidler
Hemming av CYP450 isoenzymene CYP2C19 og CYP3A4 kan fremkalle farmakokinetiske interaksjoner (hemming av deres hepatiske metabolisme) med fenobarbital, primidon, fenytoin, karbamazepin, klobazam (se avsnitt 4.2), valproat (se avsnitt 4.2), diazepam (økt myorelaksasjon), ethosuximid og tiagabin. Konsekvensene er økt plasmanivå av disse antikonvulsiva med potensiell risiko for overdose. Klinisk monitorering av plasmanivåene av andre antikonvulsiva når de kombineres med stiripentol, med mulige dosejusteringer, er anbefalt.

- Topiramat
I et fransk "compassionate use program" for stiripentol, ble topiramat gitt i tillegg til stiripentol, klobazam og valproat i 41 % av 230 tilfeller. Basert på kliniske observasjoner i denne gruppen av pasienter, er det ingen tegn som tyder på at en endring i topiramatdose og doseringsregime er nødvendig ved ko-administrering med stiripentol.
Hva angår topiramat, er det vurdert at potensiell konkurrerende hemming av CYP2C19 ikke bør forekomme fordi dette sannsynligvis krever plasmakonsentrasjoner 5–15 ganger høyere enn plasmakonsentrasjoner oppnådd med standard anbefalt topiramatdose og doseringsregime.

- Levetiracetam
Levetiracetam gjennomgår ikke hepatisk metabolisme i uttalt grad. Som en følge av dette er det ikke forventet farmakokinetisk metabolsk legemiddelinteraksjon mellom stiripentol og levetiracetam.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko relatert til epilepsi og antiepileptiske legemidler generelt

Det har vist seg at for barn av kvinner med epilepsi, er risikoen for medfødte misdannelser to til tre ganger høyere enn den forventede insidensen på ca 3 % i befolkningen generelt. Selv om andre faktorer, for eksempel epilepsien, kan bidra, antyder tilgjengelige data at denne økningen i stor grad er forårsaket av behandlingen. Kombinasjonsbehandling er assosiert med en høyere risiko for medfødte misdannelser.

Imidlertid bør ikke effektiv antiepileptisk behandling avbrytes under svangerskap, fordi en forverring av sykdommen kan være skadelig for både moren og fosteret.

Risiko relatert til stiripentol

Det foreligger ikke tilstrekkelig data på bruk av stiripentol hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling ved non-maternotoksiske doser (se avsnitt 5.3). I lys av indikasjonen, forventes

ikke stiripentol administrert under svangerskap og til kvinner med mulig svangerskap. Den kliniske beslutningen for bruk av stiripentol under graviditet bør gjøres på individuell pasientbasis der det tas hensyn til potensiell klinisk nytte og risiko. Varsomhet bør utvises når man foreskriver til gravide kvinner, og bruk av effektive metoder for prevensjon er anbefalt.

Amming

Grunnet mangel på menneskelige studier på utskillelse i brystmelk, og gitt at stiripentol passerer fritt fra plasma over i melk hos geit, anbefales det ikke å amme under behandlingen. I tilfeller der stiripentol-behandlingen fortsettes under amming, bør det diende barnet nøye observeres for mulige bivirkninger.

Fertilitet

Dyreforsøk har ikke vist noen innvirkning på fertiliteten (se avsnitt 5.3). For mennesker finnes det ingen kliniske data, så potensiell risiko er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Stiripentol har stor påvirkning på evnen til å kjøre eller bruke maskiner, da det kan føre til svimmelhet og ataksi. Pasienter bør rådes til å ikke kjøre eller bruke maskiner før de har fått tilstrekkelig erfaring til å vurdere om det påvirker deres evner negativt (se avsnitt 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene ved bruk av stiripentol er anoreksi, vekttap, søvnløshet, døsighet, ataksi, hypotoni og dystoni.

Bivirkningstabell

De vanligste bivirkninger er følgende: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

System Organ Klasser (MedDRA terminologi)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Nøytropeni		Trombocytopeni*	
Stoffskifte- og ernærings- betingede sykdommer	Anoreksi, tap av appetitt, vekttap				
Psykiatriske lidelser	Insomnia	Aggressivitet, irritabilitet, adferdsforstyrrelser, opposisjonell adferd, hypereksitabilitet, søvnforstyrrelser			

System Organ Klasser (MedDRA terminologi)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Søvnighet, ataksi, hypotoni, dystoni	Hyperkinesi			
Øyesykdommer			Diplopia		
Gastro-intestinale sykdommer		Kvalme, oppkast			
Hud og underhuds- sykdommer			Fotosensitivitet, utslett, hudallergi, urtikaria		
Generelle lidelser og reaksjoner på applikasjonsstedet			Tretthet		
Undersøkelser		Økning av γ -GT		Abnormal leverfunksjon	
Infeksiøse og parasittære sykdommer					Pneumoni, aspirasjonspneumoni

*Thrombocytopeni-informasjonen stammer fra både kliniske forsøk og fra erfaringer etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Mange av de ovennevnte bivirkningene har ofte årsak i en økning i plasmanivåer av andre antikonvulsive legemidler (se avsnitt 4.4 og 4.5) og kan gå tilbake når dosen av disse legemidlene reduseres.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Data angående klinisk overdosering er ikke tilgjengelig. Behandling understøttes (symptomatiske målinger ved intensivavdelinger).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, Diverse antiepileptika, ATC kode: N03AX17

Virkningsmekanismer

Hos dyremodeller antagoniserer stiripentol anfall induert av elektrisk sjokk, pentetrazol og bicucullin. Hos modeller for gnagere synes stiripentol å øke hjernenivåene av gamma-aminosmørsyre (GABA) –

den viktigste hemmende neurotransmitteren i pattedyrhjerner. Dette kan forekomme ved hemming av synaptosomalt opptak av GABA og/eller hemming av GABA transaminase. Stiripentol har også vist seg å øke GABAA reseptormediert transmisjon hos umoden rotte hippocampus og å øke middelverdien av åpningstiden (men ikke frekvensen) av GABAA reseptor klorid kanaler ved en barbiturat-liknende mekanisme. Stiripentol forsterker effekten av andre antikonvulsiva, som karbamazepin, natrium valproat, fenytoin, fenobarbital og mange benzodiazepiner, som et resultat av farmakokinetiske interaksjoner. Den andre effekten av stiripentol er i hovedsak basert på metabolsk hemming av flere isoenzymer, særlig CYP450 3A4 og 2C19, involvert i hepatisk metabolisme av andre antiepileptiske legemidler.

Klinisk effekt og sikkerhet

Den pivotale kliniske evalueringen av stiripentol foregikk hos barn fra 3 år og oppover, med SMEI.

Et fransk "compassionate use program" inkluderte barn i alder fra 6 måneder fordi diagnosen på Dravets syndrom kan gjøres med sikkerhet i denne alderen hos noen pasienter. Den kliniske beslutningen for bruk av Diacomit hos barn med SMEI under 3 år må gjøres på individuell pasientbasis, der det tas hensyn til potensiell klinisk nytte og risiko (se avsnitt 4.2).

41 barn med SMEI var inkludert i en randomisert, placebo-kontrollert, "add-on" studie. Etter en baseline periode på 1 måned, ble placebo (n=20) eller stiripentol (n=21) gitt i tillegg til valproat og klobazam under en dobbel-blind periode på 2 måneder. Pasienter mottok deretter stiripentol "på åpent vis". Å respondere ble definert til å ha mer enn 50 % reduksjon i frekvensen av kloniske (eller tonisk-kloniske) anfall i løpet av den andre måneden av den dobbelt-blinde perioden, sammenliknet med baseline. 15 (71 %) pasienter responderte på stiripentol (inkludert ni som var fri for kloniske eller tonisk-kloniske anfall), mens det kun var en (5 %) på placebo (ingen var anfallsfri; stiripentol 95 % CI 52,1-90,7 vs placebo 0-14,6). 95 % CI for differansen var 42,2-85,7. Prosentandel endring fra baseline var høyere med stiripentol (-69 %) enn med placebo (+7 %), $p < 0,0001$. 21 pasienter på stiripentol hadde moderate bivirkninger (søvnighet, tap av appetitt) sammenliknet med åtte på placebo, men bivirkningene forsvant når dosen av ko-medisinerte legemidler ble redusert i 12 av 21 tilfeller (Chiron et al, Lancet, 2000).

Det finnes ingen kliniske studiedata som støtter klinisk sikkerhet til stiripentol administrert i daglige doser over 50 mg/kg/dag.

Det finnes ingen kliniske studiedata som støtter bruken av stiripentol som monoterapi i Draves syndrom.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Følgende farmakokinetiske egenskaper for stiripentol har blitt rapportert fra studier hos voksne, friske frivillige og voksne pasienter.

Absorpsjon

Stiripentol blir raskt absorbert. Det tar ca 1,5 time å nå maksimal plasmakonsentrasjon. Den absolutte biotilgjengeligheten av stiripentol er ikke kjent, siden en intravenøs formulering ikke er tilgjengelig for testing. Stiripentol er godt absorbert oralt siden hoveddelen av en oral dose utskilles i urinen.

Relativ biotilgjengelighet mellom legemiddelformene kapsler og pulver til mikstur, suspensjon i doseposser er studert blant friske, frivillige menn etter en enkel oral dose på 1 000 mg. De to formuleringene var bioekvivalente når det gjaldt AUC, men ikke når det gjaldt C_{max} . C_{max} til doseposen var litt høyere (23 %) sammenliknet med kapselen og tilfredsstilte ikke kriteriene for bioekvivalens. T_{max} var lik i begge formuleringene. Klinisk overvåking anbefales hvis det skal byttes mellom stiripentol-kapsel og pulver til mikstur suspensjon i doseposser

Distribusjon

Stiripentol binder seg i stor utstrekning til sirkulerende plasma proteiner (ca 99 %).

Eliminasjon

Systemisk eksponering av stiripentol økes tydelig sammenliknet med doseproportjonalitet. Plasma clearance reduseres tydelig ved høye doser; den faller fra anslagsvis 40 l/kg/dag ved doser på 600 mg/dag til omlag 8 l/kg/dag ved doser på 2 400 mg. Clearance reduseres etter gjentatt administrering av stiripentol, antagelig på grunn av hemming av cytokrom P450 isoenzymer som er ansvarlige for dens metabolisme. Halveringstiden av eliminasjonen varierte fra 4,5 timer til 13 timer, økende med dosen.

Biotransformasjon

Stiripentol er i stor grad metabolisert, 13 forskjellige metabolitter har blitt funnet i urin. De viktigste metabolske prosessene er demetylering og glukuronidering, selv om presis identifisering av enzymene involvert ikke har blitt oppnådd enda.

På grunnlag av *in vitro*-studier anslås de viktigste levercytokromen P450 isoenzymer involvert i fase 1-metabolisme å være CYP1A2, CYP2C19 and CYP3A4.

Utskillelse

Mesteparten av stiripentol blir utskilt via nyrene.

Urinmetabolitter av stiripentol talte kollektivt for majoriteten (73 %) av en oral akutt dose, mens ytterligere 13-24 % ble funnet i faeces som uendret stoff.

Pediatrisk farmakokinetisk befolkningsstudie

En farmakokinetisk befolkningsstudie ble gjennomført hos 35 barn med Dravet Syndrom behandlet med stiripentol og to stoffer uten kjent effekt på stiripentol-farmakokinetikk; valproat og klobazam. Median alder var 7,3 år (fra 1 til 17,6 år) og median daglig dose med stiripentol var 45,4 mg/kg/dag (fra 27,1 til 89,3 mg/kg/dag) inntatt oppdelt i to eller tre doser.

Dataene ble best avpasset med en-seksjonsmodell med en første ordnings absorberings- og elimineringsprosess. Befolkningsanslag for absorberingshastighetskonstanten K_a var 2,08 t⁻¹ (standardavvik fra tilfeldig effekt = 122 %). Clearance og distribusjonsvolum ble knyttet til kroppsvekt med en allometrisk modell med eksponenter på henholdsvis 0,433 og 1: Siden kroppsvekt økte fra 10 to 60 kg, økte tilsynelatende oral clearance fra 2,60 til 5,65 L/t og tilsynelatende distribusjonsvolum økte fra 32,0 til 191,8 L. Som resultat, eliminering av halveringstid økte fra 8,5t (for 10 kg) til 23,5 t (for 60 kg).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier hos dyr (rotte, ape, mus) har ikke avdekket noen konsistent mønster for toksisitet, med unntak av leverforstørrelse assosiert med hepatocellular hypertrofi, som oppstod da høye doser av stiripentol ble administrert til både gnagere og ikke-gnagere. Disse funnene er antatt å være en adaptiv respons til en høy metabolsk belastning på leveren.

Stiripentol var ikke teratogent når det ble testet på rotte og kanin; i en studie på mus, men ikke i flere andre liknende studier, ble det observert en lav insidens av ganespalte formasjon ved maternotoksisk dose (800 mg/kg/dag). Disse studier hos mus og kaniner ble foretatt før innføring av retningslinjer for GLP (Good Laboratory Practice). Studier hos rotte på fruktbarhet og generell reproduktivitet, og på pre- og postnatal utvikling, var begivenhetsløse med unntak av en mindre reduksjon i overlevelse blant rotteunger diet av mødre som framviste toksisk respons til stiripentol ved en dose på 800 mg/kg/dag (se avsnitt 4.6).

Genotoksiske studier har ikke avdekket noe mutagen eller klastogen aktivitet.

Karsinogene studier ga negativt resultat hos rotte. Hos mus var det kun en liten økning i insidensen av hepatiske adenomer og karsinomer hos dyr behandlet med 200 eller 600 mg/kg/dag i 78 uker, men ikke hos de som ble gitt 60 mg/kg/dag. Med tanke på mangelen på genotoksisitet av stiripentol, og den velkjente spesielle mottakeligheten museleveren har til tumor dannelse ved tilstedeværelsen av hepatisk enzym induksjon, er ikke dette funnet antatt å indikere en risiko for tumorgenisitet hos pasienter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapselkjerne

Povidon

Natriumstivelseglykolat

Magnesiumstearat (E470b)

Kapselskall

Gelatin

Titandioksid (E171)

Erytrosin (E127)

Indigotin (E132)

Trykkfarge

Skjellakk (E904)

Svart jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen, for å beskytte mot lys..

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polypropylenflaske med anbruddssikker forsegling og polyetylenkrukork med 30 og 90 kapsler.

En ugjennomsiktig polyetylenflaske lukket med en barnesikret og anbruddssikker

polypropylenskrucork med 60 kapsler.

Flasker er pakket i kartongesker.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/367/001-3

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 4. januar 2007

Dato for siste fornyelse: 20. september 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diacomit 500 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 500 mg stiripentol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Harde kapsler

Hvit kapsel, størrelse 0, påtrykt «Diacomit 500 mg».

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Diacomit er indisert for bruk i kombinasjon med klobazam og valproat som tilleggsbehandling ved refraktære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos pasienter med alvorlig myoklonisk epilepsi i tidlig barndom (SMEI, Dravet's syndrom) der anfallene ikke er tilstrekkelig kontrollert med klobazam og valproat.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Diacomit bør kun administreres under overoppsyn av en pediater / pediatrik nevrolog med erfaring i diagnostisering og behandling av epilepsi hos spebarn og barn.

Kapslene skal svelges hele sammen med et glass vann i forbindelse med måltid.

Dosering

Pediatrik populasjon

Den daglige doseringen av stiripentol kan administreres fordelt på 2 eller 3 doser.

Initieringen av tilleggsbehandling med stiripentol bør foregå gradvis der dosen trinnvis økes til den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag, administrert i kombinasjon med klobazam og valproat.

Doseringsøkningen av stiripentol bør foregå gradvis med 20 mg/kg/dag i 1 uke til å begynne med, og deretter 30 mg/kg/dag i 1 uke. Videre doseringsøkning er aldersavhengig:

- barn under 6 år bør få en tilleggsdose på 20 mg/kg/dag i den tredje uken slik at de oppnår den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag innen tre uker;
- barn fra 6 til under 12 år bør få en tilleggsdose på 10 mg/kg/dag hver uke slik at de oppnår den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag innen fire uker;
- barn og ungdom fra 12 år og oppover bør få en tilleggsdose på 5 mg/kg/dag hver uke inntil den optimale dosen er oppnådd basert på en klinisk vurdering.

Den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag er basert på funn i tilgjengelige kliniske studier, og var den eneste dosen med Diacomit som ble evaluert i de pivotale studiene (se avsnitt 5.1).

Stiripentol må alltid tas sammen med mat, da det nedbrytes raskt i et surt miljø (f.eks. utsettelse for magesyre i en tom magesekk).

Stiripentol bør ikke tas sammen med melk eller meieriprodukter (yoghurt, bløt smøreost, etc.), kullsyreholdige drikker, fruktjuice eller mat og drikke som inneholder koffein eller teofyllin.

Barn under 3 år

Den pivotale kliniske evalueringen av stiripentol foregikk hos barn fra 3 år og oppover med SMEI. Den kliniske beslutningen for bruk av stiripentol hos barn under 3 år med SMEI må tas på individuell pasientbasis, der det tas hensyn til klinisk nytte og risiko. Hos denne gruppen yngre pasienter bør tilleggsbehandling med stiripentol bare starte når diagnosen SMEI har blitt klinisk bekreftet (se avsnitt 5.1). Det er utilstrekkelig informasjon om bruk av stiripentol hos barn under 12 måneder. For disse barna må bruken av stiripentol skje under nøye overvåking av lege.

Pasienter som er ≥ 18 år

Langsiktig data har ikke blitt innhentet hos et tilstrekkelig antall voksne til å bekrefte opprettholdt effekt hos denne befolkningen. Behandlingen bør fortsettes så lenge det observeres en effekt.

Dosejusteringer av andre antiepileptika i kombinasjon med stiripentol

Til tross for mangel på omfattende farmakologiske data om potensielle legemiddelinteraksjoner, er følgende råd vedrørende justering av dose og doseringsregimer for andre antiepileptika administrert i kombinasjon med stiripentol, fremskaffet basert på klinisk erfaring.

- Klobazam

I de pivotale studiene, når bruken av stiripentol ble initiert, var den daglige dosen med klobazam 0,5 mg/kg/dag vanligvis administrert i delte doser, to ganger daglig. Ved tilfeller av kliniske tegn på bivirkninger eller overdosering av klobazam (f.eks. søvnighet, hypotoni og irritabilitet hos små barn), ble denne daglige dosen redusert med 25 % hver uke. En anslagsvis økning i plasmanivået på to til tre ganger for klobazam og fem ganger for norklobazam har blitt rapportert ved ko-administrering med stiripentol hos barn med Dravet's syndrom.

- Valproat

Muligheten for metabolsk interaksjon mellom stiripentol og valproat er ansett som beskjeden, og det bør derfor ikke være behov for justering av valproat-doseringen når stiripentol tillegges, med unntak av kliniske sikkerhetsårsaker. I de pivotale studiene ble den daglige dosen med valproat redusert med omlag 30 % hver uke ved tilfeller av gastrointestinale bivirkninger, slik som tap av appetitt og vekttap.

Unormale laboratoriefunn

Ved funn av unormale blodverdier eller ved funn på leverfunksjonstest, bør den kliniske beslutningen for fortsatt bruk eller justering av dosen av stiripentol, i kombinasjon med justering av dosene med klobazam og valproat, tas på individuell pasientbasis, der det tas hensyn til klinisk nytte og risiko (se avsnitt 4.4).

Effekt av formulering

Pulveret i doseposen har litt høyere C_{max} enn kapslene og derfor er formuleringene ikke bioekvivalente. Dersom det skal byttes fra kapsel til dosepose eller omvendt anbefales det derfor at pasienten observeres klinisk i tilfelle toleranseproblemer vil oppstå (se avsnitt 5.2).

Nedsett nyre- og leverfunksjon

Stiripentol er ikke anbefalt for bruk hos pasienter med nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon (se avsnitt 4.4).

Administrasjonsmåte

Oral bruk

Kapselen skal svelges hel med et glass vann.

For å forsikre at hele mengden pulver har blitt tatt av pasienten, bør ikke kapselen åpnes. For oversikt over reaksjonene stiripentol har med mat, se avsnitt 4.5.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i avsnitt 6.1.. Tidligere historie av psykose i form av episoder med delirium.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Karbamazepin, fenytoin og fenobarbital

Disse stoffene bør ikke brukes i kombinasjon med stiripentol ved behandling av Dravet's syndrom. Den daglige doseringen av klobazam og/eller valproat bør reduseres i samsvar med inntreden av bivirkninger mens pasienten behandles med stiripentol (se avsnitt 4.2).

Vekstkurve hos barn

Gitt frekvensen av gastrointestinale bivirkninger ved behandling med stiripentol og valproat (anoreksi, tap av appetitt, kvalme, oppkast), bør vekstkurven hos barn overvåkes nøye ved denne behandlingskombinasjonen.

Blodtall

Nøytropeni kan forbindes med administrering av stiripentol, klobazam og valproat. Blodtall bør vurderes før behandlingsoppstart med stiripentol. Med mindre det eller er kliniske indikert, bør blodtall sjekkes hver 6. måned.

Leverfunksjon

Leverfunksjonen bør vurderes før behandlingsoppstart med stiripentol. Med mindre det ellers er klinisk indikert, bør leverfunksjonen sjekkes hver 6. måned.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Grunnet mangel på spesifikke kliniske data hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon, er Diacomit ikke anbefalt for bruk hos pasienter med nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon (se avsnitt 4.2).

Stoffer som interferer med CYP-enzymmer

Stiripentol er en hemmer av enzymene CYP2C19, CYP3A4 og CYP2D6 og kan øke plasmakonsentrasjonen betydelig av legemidler metabolisert av disse enzymene, og øke risikoen for bivirkninger (se avsnitt 4.5). *In vitro*-studier antydte at stiripentol, fase 1-metabolisme er katalysert av CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og muligvis andre enzymer. Det anbefales å være forsiktig når stiripentol kombineres med andre legemidler som hemmer eller induserer en eller flere av disse enzymene.

Pediatrisk populasjon

De privote kliniske studier omfattet ikke barn under 3 år. Som en konsekvens av dette anbefales det at barn mellom 6 måneder og 3 år blir nøye overvåket mens de behandles med stiripentol.

Denne medisinen inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel, og er dvs så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Potensielle legemiddelinteraksjoner som påvirker stiripentol

Innvirkningen av andre antiepileptiske legemidler på stiripentols farmakokinetikk er ikke godt dokumentert.

Innvirkningen av makrolider og azole antimykotika på stiripentols metabolisme, kjent for å være hemmere av CYP3A4 og substrater for det samme enzym, er ikke kjent. Likeledes er effekten av stiripentol på deres metabolisme ukjent.

In vitro-studier antydnet at stiripentol, fase I-metabolisme er katalysert av CYP1A2, CYP2C19 and CYP3A4 og muligvis andre enzymer. Det anbefales å være forsiktig når stiripentol kombineres med andre stoffer som hemmer eller induserer en eller flere av disse enzymene.

Effekt av stiripentol på cytochrom P450 enzymer

Mange av disse interaksjoner har blitt delvis bekreftet ved *in vitro*-studier og i kliniske forsøk. Økningen i steady-state nivåer med kombinasjonsbruk av stiripentol, valproat og klobazam er lik hos voksne og barn, selv om inter-individuelle variabilitet er betydelig.

Ved terapeutiske konsentrasjoner hemmer stiripentol signifikant flere CYP450 isoenzymer: for eksempel CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4. Som et resultat kan det forventes metabolske farmakokinetiske interaksjoner med andre legemidler. Disse interaksjonene kan resultere i økte systemiske nivåer av disse aktive substansene, som kan føre til økte farmakologiske effekter, og til en økning i bivirkninger og uønskede reaksjoner.

Varsomhet må utvises hvis kliniske omstendigheter krever en kombinerings av stiripentol med stoffer som blir metabolisert av CYP2C19 (for eksempel citalopram, omeprazol) eller CYP3A4 (for eksempel hiv proteasehemmere, antihistaminer, som astemizol og klorfeniramin, kalsium kanalblokkere, statiner, orale antikonsepsjonsmidler, kodein), på grunn av økt risiko for uheldige reaksjoner (se videre i dette avsnittet for antiepileptika). Overvåking av plasmakonsentrasjoner eller bivirkninger er anbefalt. Dosejustering kan være nødvendig.

Ko-administrering av CYP3A4 substrater med smalt terapeutisk vindu bør unngås på grunn av betydelig økt risiko for alvorlige bivirkninger.

Det finnes begrensede data angående potensialet for hemming av CYP1A2, og interaksjoner med teofyllin og koffein kan derfor ikke utelukkes, fordi økt plasmanivå av teofyllin og koffein kan oppstå via hemming av deres hepatiske metabolisme, noe som potensielt medfører toksisitet. Bruk i kombinasjon med stiripentol er ikke anbefalt. Denne advarselen er ikke bare begrenset til legemidler, men også til en betydelig mengde matvarer (for eksempel: cola, sjokolade, kaffe, te og energidrikker) og næringsprodukter beregnet på barn. Pasienter må ikke drikke cola-drikker, som inneholder betydelige mengder med koffein, eller sjokolade som inneholder spormengder av teofyllin (se avsnitt 4.2).

Ettersom stiripentol hemmer CYP2D6 *in vitro* ved konsentrasjoner som er oppnådd klinisk i plasma, kan stoffer som er metabolisert av dette isoenzymet, som: beta-blokkere (propranolol, karvedilol, timolol), antidepressiva (fluoksetin, paroksetin, sertralin, imipramin, klomipramin), antipsykotika (haloperidol), smertestillende midler (kodein, dextrometorfan, tramadol), være subjekt for metabolske interaksjoner med stiripentol. En dosejustering kan være nødvendig for stoffer metabolisert av CYP2D6 og som er individuelt dosettrert.

Mulighet for stiripentol til å interagere med andre legemidler

I mangel på tilgjengelige kliniske data må det utvises varsomhet ved følgende kliniske relevante interaksjoner med stiripentol:

Uønskede kombinasjoner (må unngås med mindre det er helt nødvendig)

- Meldrøye alkaloider (ergotamin, dihydroergotamin)

Ergotisme med muligheter for nekrose i ekstremitetene (hemming av hepatisk eliminasjon av melldrøye)

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, kinidin, bepridil

Økt risiko for hjertearytmier og torsades de pointes/"wave burst" arytmier spesielt.

- Immunosuppressiva (takrolimus, cyklosporin, sirolimus)

Økt blodnivå av immunosuppressiva (reduisert hepatisk metabolisme).

- Statiner (atorvastatin, simvastatin, osv)

Økt risiko for doseavhengige bivirkninger, som rhabdomyolyse (reduisert hepatisk metabolisme av kolesterolsenkende legemiddel)

Kombinasjoner som krever varsomhet

- Midazolam, triazolam, alprazolam

Økt plasmanivå av benzodiazepiner kan oppstå via redusert hepatisk metabolismen som fører til økt sedasjon.

- Klorpromazin

Stiripentol forsterker den sentrale beroligende effekten av klorpromazin.

- Effekter på andre antiepileptiske legemidler

Hemming av CYP450 isoenzymene CYP2C19 og CYP3A4 kan fremkalle farmakokinetiske interaksjoner (hemming av deres hepatiske metabolisme) med fenobarbital, primidon, fenytoin, karbamazepin, klobazam (se avsnitt 4.2), valproat (se avsnitt 4.2), diazepam (forøkt myorelaksasjon), ethosuximid og tiagabin. Konsekvensene er økt plasmanivå av disse antikonvulsiva med potensiell risiko for overdose. Klinisk monitorering av plasmanivåene av andre antikonvulsiva når de kombineres med stiripentol, med mulige dosejusteringer, er anbefalt.

- Topiramat

I et fransk "compassionate use program" for stiripentol, ble topiramat gitt i tillegg til stiripentol, klobazam og valproat i 41 % av 230 tilfeller. Basert på kliniske observasjoner i denne gruppen av pasienter, er det ingen tegn som tyder på at en endring i topiramatdose og doseringsregime er nødvendig ved ko-administrering med stiripentol.

Hva angår topiramat, er det vurdert at potensiell konkurrerende hemming av CYP2C19 ikke bør forekomme fordi dette sannsynligvis krever plasmakonsentrasjoner 5–15 ganger høyere enn plasmakonsentrasjoner oppnådd med standard anbefalt topiramatdose og doseringsregime.

- Levetiracetam

Levetiracetam gjennomgår ikke hepatisk metabolisme i uttalt grad. Som en følge av dette er det ikke forventet farmakokinetisk metabolsk legemiddelinteraksjon mellom stiripentol og levetiracetam.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko relatert til epilepsi og antiepileptiske legemidler generelt

Det har vist seg at for barn av kvinner med epilepsi, er risikoen for misdannelser to til tre ganger høyere enn den forventede insidensen på ca 3 % i befolkningen generelt. Selv om andre faktorer, for eksempel epilepsien, kan bidra, antyder tilgjengelige data at denne økningen i stor grad er forårsaket av behandlingen. Kombinasjonsbehandling er assosiert med en høyere risiko for medfødte misdannelser.

Imidlertid bør ikke effektiv antiepileptisk behandling avbrytes under svangerskap, fordi en forverring av sykdommen kan være skadelig for både moren og fosteret.

Risiko relatert til stiripentol

Det foreligger ikke tilstrekkelig data på bruk av stiripentol hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling ved non-maternotoksiske doser (se avsnitt 5.3). I lys av indikasjonen, forventes ikke stiripentol administrert under svangerskap og til kvinner med mulig svangerskap. Den kliniske beslutningen for bruk av stiripentol under graviditet bør gjøres på individuell pasientbasis der det tas hensyn til potensiell klinisk nytte og risiko. Varsomhet bør utvises når man foreskriver til gravide kvinner, og bruk av effektive metoder for prevensjon er anbefalt.

Amming

Grunnet mangel på humane studier på utskillelse i brystmelk og gitt at stiripentol passerer fritt fra plasma over i melk hos geit, anbefales det ikke å amme under behandlingen. I tilfelle der stiripentol behandlingen fortsettes under amming, bør det diende barnet nøye observeres for mulige bivirkninger.

Fertilitet

Dyreforsøk har ikke vist noen innvirkning på fertiliteten (se avsnitt 5.3). For mennesker finnes det ingen kliniske data, så potensiell risiko er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Stiripentol har stor påvirkning på evnen til å kjøre eller bruke maskiner, da det kan føre til svimmelhet og ataksi. Pasienter bør rådes til å ikke kjøre eller bruke maskiner før de har fått tilstrekkelig erfaring til å vurdere om det påvirker deres evner negativt (se avsnitt 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene ved bruk av stiripentol er anoreksi, vekttap, søvnløshet, døsighet, ataksi, hypotoni og dystoni.

Bivirkningstabell

De vanligste bivirkninger er følgende: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

System Organ Klasser (MedDRA terminologi)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Nøytropeni		Trombocytopeni*	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi, tap av appetitt, vekttap				

System Organ Klasser (MedDRA terminologi)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Psykiatriske lidelser	Insomnia	Aggressivitet, irritabilitet, adferdsforstyrrelser, opposisjonell adferd, hypereksitabilitet, søvnforstyrrelser			
Nevrologiske sykdommer	Søvnighet, ataksi, hypotoni, dystoni	Hyperkinesi			
Øyesykdommer			Diplopia		
Gastro-intestinale sykdommer		Kvalme, oppkast			
Hud og underhuds- sykdommer			Fotosensitivitet, utslett, hudallergi, urtikaria		
Generelle lidelser og reaksjoner på applikasjonsstedet			Tretthet		
Undersøkelser		Økning av γ -GT		Abnormal leverfunksjon	
Infeksiøse og parasittære sykdommer					Pneumoni, aspirasjonspneumoni

*Thrombocytopeni-informasjonen stammer fra både kliniske forsøk og fra erfaringer etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Mange av de ovenfornevnte bivirkningene har ofte årsak i en økning i plasmanivåer av andre antikonvulsive legemidler (se avsnitt 4.4 og 4.5) og kan gå tilbake når dosen av disse legemidlene reduseres.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Data angående klinisk overdosering er ikke tilgjengelig. Behandling understøttes dette (symptomatiske målinger ved intensivavdelinger).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, Diverse antiepileptika, ATC kode: N03AX17

Virkningsmekanismer

Hos dyremodeller antagoniserer stiripentol anfall induisert av elektrisk sjokk, pentetrazol og bicucullin. Hos modeller for gnagere synes stiripentol å øke hjernenivåene av gamma-aminosmørsyre (GABA) – den viktigste hemmende neurotransmitteren i pattedyrhjerner. Dette kan forekomme ved hemming av synaptosomalt opptak av GABA og/eller hemming av GABA transaminase. Stiripentol har også vist seg å øke GABAA reseptormediert transmisjon hos umoden rotte hippocampus og å øke middelverdien av åpningstiden (men ikke frekvensen) av GABAA reseptor klorid kanaler ved en barbiturat-liknende mekanisme. Stiripentol forsterker effekten av andre antikonvulsiva, som karbamazepin, natrium valproat, fenytoin, fenobarbital og mange benzodiazepiner, som et resultat av farmakokinetiske interaksjoner. Den andre effekten av stiripentol er i hovedsak basert på metabolsk hemming av flere isoenzymer, særlig CYP450 3A4 og 2C19, involvert i hepatisk metabolisme av andre antiepileptiske legemidler.

Klinisk effekt og sikkerhet

Den pivotale kliniske evalueringen av stiripentol foregikk hos barn fra 3 år og oppover, med SMEI.

Et fransk "compassionate use program" inkluderte barn i alder fra 6 måneder fordi diagnosen på Dravets syndrom kan gjøres med sikkerhet i denne alderen hos noen pasienter. Den kliniske beslutningen for bruk av Diacomit hos barn med SMEI under 3 år må gjøres på individuell pasientbasis, der det tas hensyn til potensiell klinisk nytte og risiko. (se avsnitt 4.2).

41 barn med SMEI var inkludert i en randomisert, placebo-kontrollert, "add-on" studie. Etter en baseline periode på 1 måned, ble placebo (n=20) eller stiripentol (n=21) gitt i tillegg til valproat og klobazam under en dobbel-blind periode på 2 måneder. Pasienter mottok deretter stiripentol "på åpent vis". Å respondere ble definert til å ha mer enn 50 % reduksjon i frekvensen av kloniske (eller tonisk-kloniske) anfall i løpet av den andre måneden av den dobbelt-blinde perioden, sammenliknet med baseline. 15 (71 %) pasienter responderte på stiripentol (inkludert ni som var fri for kloniske eller tonisk-kloniske anfall), mens det kun var en (5 %) på placebo (ingen var anfallsfrie; stiripentol 95 % CI 52,1-90,7 vs placebo 0-14,6). 95 % CI for differansen var 42,2-85,7. Prosentandel endring fra baseline var høyere med stiripentol (-69 %) enn med placebo (+7 %), $p < 0,0001$. 21 pasienter på stiripentol hadde moderate bivirkninger (søvnighet, tap av appetitt) sammenliknet med åtte på placebo, men bivirkningene forsvant når dosen av ko-medisinerte legemidler ble redusert i 12 av 21 tilfeller (Chiron et al, Lancet, 2000).

Det finnes ingen kliniske studiedata som støtter klinisk sikkerhet til stiripentol administrert i daglige doser over 50 mg/kg/dag.

Det finnes ingen kliniske studiedata som støtter bruken av stiripentol som monoterapi i Draves syndrom.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Følgende farmakokinetiske egenskaper for stiripentol har blitt rapportert fra studier hos voksne, friske frivillige og voksne pasienter.

Absorbsjon

Stiripentol blir raskt absorbert. Det tar ca 1,5 time å nå maksimal plasmakonsentrasjon. Den absolutte biotilgjengeligheten av stiripentol er ikke kjent, siden en intravenøs formulering ikke er tilgjengelig for testing. Stiripentol er godt absorbert oralt siden hoveddelen av en oral dose utskilles i urinen.

Relativ biotilgjengelighet mellom legemiddelformene kapsler og pulver til mikstur, suspensjon i doseposer er studert blant friske, frivillige menn etter en enkel oral dose på 1 000 mg. De to formuleringene var bioekvivalente når det gjaldt AUC, men ikke når det gjaldt C_{max} . C_{max} til doseposen var litt høyere (23 %) sammenlignet med kapselen og tilfredsstilte ikke kriteriene for bioekvivalens. T_{max} var lik i begge formuleringene. Klinisk overvåking anbefales hvis det skal byttes mellom stiripentol-kapsel og pulver til mikstur suspensjon i doseposer

Distribusjon

Stiripentol binder seg i stor utstrekning til sirkulerende plasma proteiner (ca 99 %).

Eliminasjon

Systemisk eksponering av stiripentol økes tydelig sammenliknet med doseproporsjonalitet. Plasma clearance reduseres tydelig ved høye doser; den faller fra anslagsvis 40 l/kg/dag ved doser på 600 mg/dag til omlag 8 l/kg/dag ved doser på 2 400 mg. Clearance reduseres etter gjentatt administrering av stiripentol, antagelig på grunn av hemming av cytokrom P450 isoenzymer som er ansvarlige for dens metabolisme. Halveringstiden av eliminasjonen varierende fra 4,5 timer til 13 timer, økende med dosen.

Biotransformasjon

Stiripentol er i stor grad metabolisert, 13 forskjellige metabolitter har blitt funnet i urin. De viktigste metabolske prosessene er demetylering og glukuronidering, selv om presis identifisering av enzymene involvert ikke har blitt oppnådd enda.

På grunnlag av *in vitro*-studier anslås de viktigste levercytokromen P450 isoenzymer involvert i fase 1-metabolisme å være CYP1A2, CYP2C19 and CYP3A4.

Uskillelse

Mesteparten av stiripentol blir utskilt via nyrene.

Urinmetabolitter av stiripentol talte kollektivt for majoriteten (73 %) av en oral akutt dose, mens ytterligere 13-24 % ble funnet i fæces som uendret legemiddel.

Pediatrik farmakokinetisk befolkningsstudie

En farmakokinetisk befolkningsstudie ble gjennomført hos 35 barn med Dravet Syndrom behandlet med stiripentol og to stoffer uten kjent effekt på stiripentol-farmakokinetikk; valproat og klobazam. Median alder var 7,3 år (fra 1 til 17,6 år) og median daglig dose med stiripentol var 45,4 mg/kg/dag (fra 27,1 til 89,3 mg/kg/dag) inntatt oppdelt i to eller tre doser.

Dataene ble best avpasset med en-seksjonsmodell med en første ordnings absorberings- og elimineringsprosess. Befolkningsanslag for absorberingshastighetskonstanten K_a var 2,08 t⁻¹ (standardavvik fra tilfeldig effekt = 122 %). Clearance og distribusjonsvolum ble knyttet til kroppsvekt med en allometrisk modell med eksponenter på henholdsvis 0,433 og 1: Siden kroppsvekt økte fra 10 to 60 kg, økte tilsynelatende oral clearance fra 2,60 til 5,65 L/t og tilsynelatende distribusjonsvolum økte fra 32,0 til 191,8 L. Som resultat, eliminering av halveringstid økte fra 8,5t (for 10 kg) til 23,5 t (for 60 kg).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier hos dyr (rotte, ape, mus) har ikke avdekket noen konsistent mønster for toksisitet, med unntak av leverforstørrelse assosiert med hepatocellular hypertrofi, som oppstod da høye doser av stiripentol ble administrert til både gnagere og ikke-gnagere. Disse funnene er antatt å være en adaptiv respons til en høy metabolsk belastning på leveren.

Stiripentol var ikke teratogent når det ble testet på rotte og kanin; i en studie på mus, men ikke i flere andre liknende studier, ble det observert en lav insidens av ganespalte formasjon ved maternotoksisk dose (800 mg/kg/dag). Disse studier hos mus og kaniner ble foretatt før innføringen av retningslinjer for GLP (Good Laboratory Practice). Studier hos rotte på fruktbarhet og generell reproduktivitet, og på pre- og postnatal utvikling, var begivenhetsløse med unntak av en mindre reduksjon i overlevelse blant rotteunger diet av mødre som framviste toksisk respons til stiripentol ved en dose på 800 mg/kg/dag (se avsnitt 4.6).

Genotoksiske studier har ikke avdekket noe mutagen eller klastogen aktivitet.

Karsinogene studier ga negativt resultat hos rotte. Hos mus var det kun en liten økning i insidensen av hepatiske adenomer og karsinomer hos dyr behandlet med 200 eller 600 mg/kg/dag i 78 uker, men ikke hos de som ble gitt 60 mg/kg/dag. Med tanke på mangelen på genotoksitet av stiripentol, og den velkjente spesielle mottakeligheten museleveren har til tumor dannelse ved tilstedeværelsen av hepatisk enzym induksjon, er ikke dette funnet antatt å indikere en risiko for å tumorigenitet hos pasienter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Kapselkjerne

Povidone

Natriumstivelseglykolat

Magnesiumstearat (E470b)

Kapselskall

Gelatin

Titandioksid (E171)

Trykkfarge

Skjellakk (E904)

Svart jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen, for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polypropylenflaske med anbruddssikker forsegling og polyetylenskrukork med 30 og 90 kapsler.

En ugjennomsiktig polyetylenflaske lukket med en barnesikret og anbruddssikker

polypropylenskrukork med 60 kapsler.

Flasker er pakket i kartongesker.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/367/004-6

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 4. januar 2007

Dato for siste fornyelse: 20. september 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diacomit 250 mg pulver til mikstur, suspensjon i dosepose.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hverdosepose inneholder 250 mg stiripentol.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver dosepose inneholder 2,5 mg aspartam, 500 mg glukose flytende spray og 2,4 mg sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til mikstur, suspensjon
Blekt rosa krystallinsk pulver

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Diacomit er indisert for bruk i kombinasjon med klobazam og valproat som tilleggsbehandling ved refraktære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos pasienter med alvorlig myoklonisk epilepsi i tidlig barndom (SMEI, Dravet's syndrom) der anfallene ikke er tilstrekkelig kontrollert med klobazam og valproat.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Diacomit bør kun administreres under overoppsyn av en pediater / pediatrik nevrolog med erfaring i diagnostisering og behandling av epilepsi hos spebarn og barn.

Dosering

Pediatrik populasjon

Doseringen av stiripentol blir beregnet på grunnlag av mg/kg kroppsvekt.

Den daglige doseringen kan administreres fordelt på 2 eller 3 doser.

Initieringen av tilleggsbehandling med stiripentol bør foregå gradvis der dosen trinnvis økes til den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag, administrert i kombinasjon med klobazam og valproat.

Doseringsøkningen av stiripentol bør foregå gradvis med 20 mg/kg/dag i 1 uke til å begynne med, og deretter 30 mg/kg/dag i 1 uke. Videre doseringsøkning er aldersavhengig:

- barn under 6 år bør få en tilleggsdose på 20 mg/kg/dag i den tredje uken slik at de oppnår den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag innen tre uker;
- barn fra 6 til under 12 år bør få en tilleggsdose på 10 mg/kg/dag hver uke slik at de oppnår den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag innen fire uker;
- barn og ungdom fra 12 år og oppover bør få en tilleggsdose på 5 mg/kg/dag hver uke inntil den optimale dosen er oppnådd basert på en klinisk vurdering.

Den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag er basert på funn i tilgjengelige kliniske studier, og var den eneste dosen med Diacomit som ble evaluert i de pivotale studiene (se avsnitt 5.1).

Stiripentol må alltid tas sammen med mat, da det nedbrytes raskt i et surt miljø (f.eks. utsettelse for magesyre i en tom magesekk).

Stiripentol bør ikke tas sammen med melk eller meieriprodukter (yoghurt, bløt smøreost, etc.), kullsyreholdige drikker, fruktjuice eller mat og drikke som inneholder koffein eller teofyllin.

Barn under 3 år

Den pivotale kliniske evalueringen av stiripentol foregikk hos barn fra 3 år og oppover med SMEI. Den kliniske beslutningen for bruk av stiripentol hos barn under 3 år med SMEI må tas på individuell pasientbasis, der det tas hensyn til klinisk nytte og risiko. Hos denne gruppen yngre pasienter bør tilleggsbehandling med stiripentol bare starte når diagnosen SMEI har blitt klinisk bekreftet (se avsnitt 5.1). Det er utilstrekkelig informasjon om bruk av stiripentol hos barn under 12 måneder. For disse barna må bruken av stiripentol skje under nøye overvåking av lege.

Pasienter som er ≥ 18 år

Langsiktig data har ikke blitt innhentet hos et tilstrekkelig antall voksne til å bekrefte opprettholdt effekt hos denne befolkningen. Behandlingen bør fortsettes så lenge det observeres en effekt.

Dosejusteringer av andre epileptika i kombinasjon med stiripentol

Til tross for mangel på omfattende farmakologiske data om potensielle legemiddelinteraksjoner, er følgende råd vedrørende justering av dose og doseringsregimer for andre antiepileptika administrert i kombinasjon med stiripentol, fremskaffet basert på klinisk erfaring.

- Klobazam

I de pivotale studiene, når bruken av stiripentol ble initiert, var den daglige dosen med klobazam 0,5 mg/kg/dag vanligvis administrert i delte doser, to ganger daglig. Ved tilfeller av kliniske tegn på bivirkninger eller overdosering av klobazam (f.eks. søvnighet, hypotoni og irritabilitet hos små barn), ble denne daglige dosen redusert med 25 % hver uke. En anslagsvis økning i plasmanivå på to til tre ganger for klobazam og fem ganger for norklobazam har blitt rapportert ved ko-administrering med stiripentol hos barn med Dravet's syndrom.

- Valproat

Muligheten for metabolsk interaksjon mellom stiripentol og valproat er ansett som beskjedent, og det bør derfor ikke være behov for justering av valproat-doseringen når stiripentol tillegges, med unntak av for kliniske sikkerhetsårsaker. I de pivotale studiene ble den daglige dosen med valproat redusert med omlag 30 % hver uke ved tilfeller av gastrointestinale bivirkninger, slik som tap av appetitt og vekttap.

Unormale laboratoriefunn

Ved funn av unormale blodverdier eller ved funn på leverfunksjonstest, bør den kliniske beslutningen for fortsatt bruk eller justering av dosen av stiripentol i kombinasjon med justering av dosene med klobazam og valproat, tas på individuell pasientbasis, der det tas hensyn til klinisk nytte og risiko (se avsnitt 4.4).

Effekt av formulering

Pulveret i doseposen har litt høyere C_{max} enn kapslene og derfor er formuleringene ikke bioekvivalente. Dersom det skal byttes fra kapsel til dosepose eller omvendt anbefales det derfor at pasienten observeres klinisk i tilfelle toleranseproblemer vil oppstå (se avsnitt 5.2).

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Stiripentol er ikke anbefalt for bruk hos pasienter med nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon (se avsnitt 4.4).

Administrasjonsmåte

Oral bruk

Pulveret blandes i et glass vann og inntas straks etter blanding.

Stiripentol bør ikke tas sammen med melk eller meieriprodukter (yoghurt, bløt smøreost, etc.), kullsyreholdige drikker, fruktjuice eller mat og drikke som inneholder koffein eller teofyllin.

For oversikt over reaksjonene stiripentol har med mat, se avsnitt 4.5.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i avsnitt 6.1. Tidligere historie av psykose i form av episoder med delirium.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Karbamazepin, fenytoin og fenobarbital

Disse stoffene bør ikke brukes i kombinasjon med stiripentol ved behandling av Dravet's syndrom. Den daglige doseringen av klobazam og/eller valproat bør reduseres i samsvar med inntreden av bivirkninger mens pasienten behandles med stiripentol (se avsnitt 4.2).

Disse stoffene bør ikke brukes i kombinasjon med stiripentol ved behandling av Dravet's syndrom. Den daglige doseringen av klobazam og/eller valproat bør reduseres i samsvar med inntreden av bivirkninger mens pasienten behandles med stiripentol. (se avsnitt 4.2).

Vekstkurve hos barn

Gitt frekvensen av gastrointestinale bivirkninger ved behandling med stiripentol og valproat (anoreksi, tap av appetitt, kvalme, oppkast), bør vekstkurven hos barn overvåkes nøye ved denne behandlingskombinasjonen.

Blodtall

Nøytropeni kan forbindes med administrering av stiripentol, klobazam og valproat. Blodtall bør vurderes før behandlingsoppstart med stiripentol. Med mindre det ellers er klinisk indisert, bør blodtall sjekkes hver 6. måned.

Leverfunksjon

Leverfunksjonen bør vurderes før behandlingsoppstart med stiripentol. Med mindre det ellers er klinisk indikert, bør leverfunksjonen sjekkes hver 6. måned.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Grunnet mangel på spesifikke kliniske data hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon, er stiripentol ikke anbefalt for bruk hos pasienter med nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon (se avsnitt 4.2).

Stoffer som interfererer med CYP-enzym

Stiripentol er en hemmer av enzymene CYP2C19, CYP3A4 og CYP2D6 og kan øke plasmakonsentrasjonen betydelig av stoffer metabolisert av disse enzymene, og øke risikoen for bivirkninger (se avsnitt 4.5). *In vitro*-studier antydte at stiripentol, fase 1-metabolisme er katalysert av CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og muligvis andre enzymer. Det anbefales å være forsiktig når stiripentol kombineres med andre stoffer som hemmer eller induserer en eller flere av disse enzymene.

Pediatrisk populasjon

De pivotale kliniske studier omfattet ikke barn under 3 år. Som en konsekvens av dette anbefales det at barn mellom 6 måneder og 3 år blir nøye overvåket mens de behandles med stiripentol.

Stiripentolpulver til mikstur, suspensjon i doseposer inneholder aspartam, som er en kilde til fenyylalanin. Hverken ikke-klinisk eller klinisk data er tilgjengelig for å vurdere aspartambruk hos spedbarn under 12 uker. Det kan derfor være skadelig for mennesker med fenyylketonuri. Pasienter med sjelden glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta denne medisinen, da formuleringen inneholder glukose. Fordi smakstilsetningene inneholder små mengder sorbitol, bør pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse ikke ta dette legemidlet.

Denne medisinen inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dosepose, og er dvs så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Potensielle legemiddelinteraksjoner som påvirker stiripentol

Innvirkningen av andre antiepileptiske legemidler på stiripentols farmakokinetikk er ikke godt dokumentert.

Innvirkningen av makrolider og azole antimykotika på stiripentols metabolisme, kjent for å være hemmere av CYP3A4 og substrater for det samme enzym, er ikke kjent. Likeledes er effekten av stiripentol på deres metabolisme ukjent.

In vitro-studier antydnet at stiripentol, fase 1-metabolisme er katalysert av CYP1A2, CYP2C19 and CYP3A4 og muligvis andre enzymer. Det anbefales å være forsiktig når stiripentol kombineres med andre stoffer som hemmer eller induserer en eller flere av disse enzymene.

Effekt av stiripentol på cytochrom P450 enzymer

Mange av disse interaksjoner har blitt delvis bekreftet ved *in vitro*-studier og i kliniske forsøk. Økningen i steady-state nivåer ved kombinasjonsbruk av stiripentol, valproat og klobazam er lik hos voksne og barn, selv om inter-individuell variabilitet er betydelig.

Ved terapeutiske konsentrasjoner hemmer stiripentol signifikant flere CYP450 isoenzymer: for eksempel CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4. Som et resultat kan det forventes metabolske farmakokinetiske interaksjoner med andre legemidler. Disse interaksjonene kan resultere i økte systemiske nivåer av disse aktive substansene som kan føre til økte farmakologiske effekter, og til en økning i bivirkninger.

Varsomhet må utvises hvis kliniske omstendigheter krever en kombinerende av stiripentol med stoffer som blir metabolisert av CYP2C19 (for eksempel citalopram, omeprazol) eller CYP3A4 (for eksempel hiv proteasehemmere, antihistaminer som astemizol og klorfeniramin, kalsium kanalblokkere, statiner, orale antikonsepsjonsmidler, kodein), på grunn av økt risiko for uheldige reaksjoner (se videre i dette avsnittet for antiepileptika). Overvåkning av plasmakonsentrasjoner eller bivirkninger er anbefalt. Dosejustering kan være nødvendig.

Ko-administrering av CYP3A4-substrater med smalt terapeutisk vindu bør unngås på grunn av betydelig økt risiko for alvorlige bivirkninger.

Det finnes begrensede data angående potensialet for hemming av CYP1A2, og interaksjoner med teofyllin og koffein kan derfor ikke utelukkes, fordi økt plasmanivå av teofyllin og koffein kan oppstå via hemming av deres hepatiske metabolisme, noe som potensielt medfører toksisitet. Bruk i kombinasjon med stiripentol er ikke anbefalt. Denne advarselen er ikke bare begrenset til legemidler, men også til en betydelig mengde matvarer (for eksempel: cola, sjokolade, kaffe, te og energidrikker) og næringsprodukter beregnet på barn. Pasienter må ikke drikke cola-drikker, som inneholder betydelige mengder med koffein, eller sjokolade som inneholder spormengder av teofyllin (se avsnitt 4.2).

Ettersom stiripentol hemmer CYP2D6 *in vitro* ved konsentrasjoner som er oppnådd klinisk i plasma, kan stoffer som er metabolisert av dette isoenzymet, som: beta-blokkere (propranolol, karvedilol, timolol), antidepressiva (fluoksetin, paroksetin, sertralin, imipramin, klomipramin), antipsykotika (haloperidol), smertestillende midler (kodein, dekstrometorfan, tramadol), være gjenstand for metaboliske interaksjoner med stiripentol. En dosejustering kan være nødvendig for stoffer metabolisert av CYP2D6 og som er individuelt dosetitrert.

Mulighet for stiripentol til å interagere med andre legemidler

I mangel på tilgjengelige kliniske data må det utvises varsomhet ved følgende kliniske relevante interaksjoner med stiripentol:

Uønskede kombinasjoner (må unngås med mindre det er helt nødvendig)

- Meldrøye alkaloider (ergotamin, dihydroergotamin)

Ergotisme med muligheter for nekrose i ekstremitetene (hemming av hepatisk eliminering av melldrøye).

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, kinidin, bepridil

Økt risiko for hjertearytmier og torsades de pointes/"wave burst" arytmier spesielt.

- Immunosuppressiva (takrolimus, cyklosporin, sirolimus)

Økt blodnivå av immunosuppressiva (reduert hepatisk metabolisme).

- Statiner (atorvastatin, simvastatin, osv)

Økt risiko for doseavhengige bivirkninger, som rhabdomyolyse (reduert hepatisk metabolisme av kolesterolsenkende legemiddel).

Kombinasjoner som krever varsomhet

- Midazolam, triazolam, alprazolam

Økt plasmanivå av benzodiazepiner kan oppstå via redusert hepatisk metabolisme, som fører til økt sedasjon.

- Klorpromazin

Stiripentol forsterker den sentrale beroligende effekten av klorpromazin.

- Effekter på andre antiepileptiske legemidler

Hemming av CYP450 isoenzymene CYP2C19 og CYP3A4 kan fremkalle farmakokinetiske interaksjoner (hemming av deres hepatiske metabolisme) med fenobarbital, primidon, fenytoin, karbamazepin, klobazam (se avsnitt 4.2), valproat (se avsnitt 4.2), diazepam (økt myorelaksasjon), ethosuximid og tiagabin. Konsekvensene er økt plasmanivå av disse anti-konvulsiva med potensiell risiko for overdose. Klinisk monitorering av plasmanivåene av andre antikonvulsiva når de kombineres med stiripentol, med mulige dosejusteringer, er anbefalt.

- Topiramate

I et fransk "compassionate use program" for stiripentol, ble topiramate gitt i tillegg til stiripentol, klobazam og valproat i 41 % av 230 tilfeller. Basert på kliniske observasjoner i denne gruppen av pasienter, er det ingen tegn som tyder på at en endring i topiramate-dose og doseringsregime er nødvendig ved ko-administrering med stiripentol.

Hva angår topiramate, er det vurdert at potensiell konkurrerende hemming av CYP2C19 ikke bør forekomme fordi dette sannsynligvis krever plasmakonsentrasjoner 5–15 ganger høyere enn plasmakonsentrasjoner oppnådd med standard anbefalt topiramate-dose og doseringsregime.

- Levetiracetam

Levetiracetam gjennomgår ikke hepatisk metabolisme i uttalt grad. Som en følge av dette er det ikke forventet farmakokinetisk metabolisk legemiddelinteraksjon mellom stiripentol og levetiracetam.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko relatert til epilepsi og antiepileptiske legemidler generelt

Det har vist seg at for barn av kvinner med epilepsi, er risikoen for medfødte misdannelser to til tre ganger høyere enn den forventede insidensen på ca 3 % i befolkningen generelt. Selv om andre faktorer, for eksempel epilepsien, kan bidra, antyder tilgjengelige data at denne økningen i stor grad er forårsaket av behandlingen. Kombinasjonsbehandling er assosiert med en høyere risiko for medfødte misdannelser.

Imidlertid bør ikke effektiv antiepileptisk behandling avbrytes under svangerskap, fordi en forverring av sykdommen kan være skadelig for både moren og fosteret.

Risiko relatert til stiripentol

Det foreligger ikke tilstrekkelig data på bruk av stiripentol hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte, skadelige effekter på svangerskapsforløp, fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling ved non-maternotoksiske doser (se avsnitt 5.3). I lys av indikasjonen, forventes ikke stiripentol administrert under svangerskap og til kvinner med mulig svangerskap. Den kliniske beslutningen for bruk av stiripentol under graviditet bør gjøres på individuell pasientbasis der det tas hensyn til potensiell klinisk nytte og risiko. Varsomhet bør utvises når man foreskriver til gravide kvinner, og bruk av effektive metoder for prevensjon er anbefalt.

Amming

Grunnet mangel på menneskelige studier på utskillelse i brystmelk, og gitt at stiripentol passerer fritt fra plasma over i melk hos geit, anbefales det ikke å amme under behandlingen. I tilfelle der stiripentol-behandlingen fortsettes under amming, bør det diende barnet nøye observeres for mulige bivirkninger.

Fertilitet

Dyreforsøk har ikke vist noen innvirkning på fertiliteten (se avsnitt 5.3). For mennesker finnes det ingen kliniske data, så potensiell risiko er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Stiripentol har stor påvirkning på evnen til å kjøre eller bruke maskiner, da det kan føre til svimmelhet og ataksi. Pasienter bør rådes til å ikke kjøre eller bruke maskiner før de har fått tilstrekkelig erfaring til å vurdere om det påvirker deres evner negativt (se avsnitt 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene ved bruk av stiripentol er anoreksi, vekttap, søvnløshet, døsighet, ataksi, hypotoni og dystoni.

Bivirkningstabell

De vanligste bivirkninger er følgende: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

System organ Klasser (MedDRA terminologi)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Nøytropeni.		Trombocytopeni*	
Stoffskifte og ernærings- betingede sykdommer	Anoreksi, tap av appetitt, vekttap				
Psykiatriske lidelser	Insomnia	Aggressivitet, irritabilitet, adferdsforstyrrelser, opposisjonell adferd, hypereksitabilitet, søvnforstyrrelser			
Nevrologiske sykdommer	Søvnighet, ataksi, hypotoni, dystoni	Hyperkinesi			
Øyesykdommer			Diplopia		
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme, oppkast			
Hud og underhuds- sykdommer			Fotosensitivitet, utslett, hudallergi, urtikaria		
Generelle lidelser og reaksjoner på applikasjonsstedet			Tretthet		
Undersøkelser		Forhøyning av γ - GT		Abnormal leverfunksjon	
Infeksiøse og parasittære sykdommer					Pneumoni, aspirasjonspneumoni

*Thrombocytopeni-informasjonen stammer fra både kliniske forsøk og fra erfaringer etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Mange av de ovennevnte bivirkningene har ofte årsak i en økning i plasmanivåer av andre antikonvulsive legemidler (se avsnitt 4.4 og 4.5) og kan gå tilbake når dosen av disse legemidlene reduseres.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Data angående klinisk overdosering er ikke tilgjengelig. Behandling understøttes (symptomatiske målinger ved intensivavdelinger).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, Diverse antiepileptika, ATC kode: N03AX17

Virkningsmekanismer

Hos dyremodeller antagoniserer stiripentol anfall induisert av elektrisk sjokk, pentetrazol og bicucullin. Hos modeller for gnagere synes stiripentol å øke hjernenivåene av gamma-aminosmørsyre (GABA) – den viktigste hemmende neurotransmitteren i pattedyrhjerner. Dette kan forekomme ved hemming av synaptosomalt opptak av GABA og/eller hemming av GABA transaminase. Stiripentol har også vist seg å øke GABAA reseptormediert transmisjon hos umoden rotte hippocampus og å øke middelverdien av åpningstiden (men ikke frekvensen) av GABAA reseptor klorid kanaler ved en barbiturat-liknende mekanisme. Stiripentol forsterker effekten av andre antikonvulsiva, som karbamazepin, natrium valproat, fenytoin, fenobarbital og mange benzodiazepiner, som et resultat av farmakokinetiske interaksjoner. Den andre effekten av stiripentol er i hovedsak basert på metabolsk hemming av flere isoenzymer, særlig CYP450 3A4 og 2C19, involvert i hepatisk metabolisme av andre antiepileptiske legemidler.

Klinisk effekt og sikkerhet

Den pivotale kliniske evalueringen av stiripentol foregikk hos barn fra 3 år og oppover, med SMEI.

Et fransk "compassionate use program" inkluderte barn i alder fra 6 måneder fordi diagnosen på Dravets syndrom kan gjøres med sikkerhet i denne alderen hos noen pasienter. Den kliniske beslutningen for bruk av Diacomit hos barn med SMEI under 3 år må gjøres på individuell pasientbasis, der det tas hensyn til potensiell klinisk nytte og risiko (se avsnitt 4.2)

41 barn med SMEI var inkludert i en randomisert, placebo-kontrollert, "add-on" studie. Etter en baseline periode på 1 måned, ble placebo (n=20) eller stiripentol (n=21) gitt i tillegg til valproat og klobazam under en dobbel-blind periode på 2 måneder. Pasienter mottok deretter stiripentol "på åpent vis". Å respondere ble definert til å ha mer enn 50 % reduksjon i frekvensen av kloniske (eller tonisk-kloniske) anfall i løpet av den andre måneden av den dobbelt-blinde perioden, sammenliknet med baseline. 15 (71 %) pasienter responderte på stiripentol (inkludert ni som var fri for kloniske eller tonisk-kloniske anfall), mens det kun var en (5 %) på placebo (ingen var anfallsfrie; stiripentol 95 % CI 52,1-90,7 vs placebo 0-14,6). 95 % CI for differansen var 42,2-85,7. Prosentandel endring fra baseline var høyere med stiripentol (-69 %) enn med placebo (+7 %), $p < 0,0001$. 21 pasienter på stiripentol hadde moderate bivirkninger (søvnighet, tap av appetitt) sammenliknet med åtte på placebo, men bivirkningene forsvant når dosen av ko-medisinerte legemidler ble redusert i 12 av 21 tilfeller (Chiron et al, Lancet, 2000).

Det finnes ingen kliniske studiedata som støtter klinisk sikkerhet til stiripentol administrert i daglige doser over 50 mg/kg/dag.

Det finnes ingen kliniske studiedata som støtter bruken av stiripentol som monoterapi i Draves syndrom.

5.2 Farmakologiske egenskaper

Følgende farmakokinetiske egenskaper for stiripentol har blitt rapportert fra studier hos voksne, friske frivillige og voksne pasienter.

Absorpsjon

Stiripentol blir raskt absorbert. Det tar ca 1,5 time å nå maksimal plasmakonsentrasjon. Den absolutte biotilgjengeligheten av stiripentol er ikke kjent, siden en intravenøs formulering ikke er tilgjengelig for testing. Stiripentol er godt absorbert oralt siden hoveddelen av en oral dose utskilles i urinen.

Relativ biotilgjengelighet mellom legemiddelformene kapsler og pulver til mikstur suspensjon i doseposer er studert blant friske, frivillige menn etter en enkel oral dose på 1 000 mg. De to formuleringene var bioekvivalente når det gjaldt AUC, men ikke når det gjaldt C_{max} . C_{max} til doseposen var litt høyere (23 %) sammenlignet med kapselen og tilfredsstilte ikke kriteriene for bioekvivalens. T_{max} var lik i begge formuleringene. Klinisk overvåking anbefales hvis det skal byttes mellom stiripentol-kapsel og pulver til mikstur suspensjon i doseposer.

Distribusjon

Stiripentol binder seg i stor utstrekning til sirkulerende plasma proteiner (ca 99 %).

Eliminasjon

Systemisk eksponering av stiripentol økes tydelig sammenliknet med doseproportjonalitet. Plasma clearance reduseres tydelig ved høye doser; den faller fra anslagsvis 40 l/kg/dag ved doser på 600 mg/dag til omlag 8 l/kg/dag ved doser på 2 400 mg. Clearance reduseres etter gjentatt administrering av stiripentol, antagelig på grunn av hemming av cytokrom P450 isoenzymer som er ansvarlige for dens metabolisme. Halveringstiden av eliminasjonen varierende fra 4,5 timer til 13 timer, økende med dosen.

Biotransformasjon

Stiripentol er i stor grad metabolisert, 13 forskjellige metabolitter har blitt funnet i urin. De viktigste metabolske prosessene er demetylering og glukuronidering, selv om presis identifisering av enzymene involvert ikke har blitt oppnådd enda.

På grunnlag av *in vitro*-studier anslås de viktigste levercytokromen P450 isoenzymer involvert i fase 1-metabolisme å være CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4.

Utskillelse

Mesteparten av stiripentol blir utskilt via nyrene.

Urinmetabolitter av stiripentol talte kollektivt for majoriteten (73 %) av en oral akutt dose, mens ytterligere 13-24 % ble funnet i faeces som uendret stoff.

Pediatrik farmakokinetisk befolkningsstudie

En farmakokinetisk befolkningsstudie ble gjennomført hos 35 barn med Dravet Syndrom behandlet med stiripentol og to stoffer uten kjent effekt på stiripentol-farmakokinetikk; valproat og klobazam. Median alder var 7,3 år (fra 1 til 17,6 år) og median daglig dose med stiripentol var 45,4 mg/kg/dag (fra 27,1 til 89,3 mg/kg/dag) inntatt oppdelt i to eller tre doser.

Dataene ble best avpasset med en-seksjonsmodell med en første ordnings absorberings- og elimineringsprosess. Befolkningsanslag for absorberingshastighetskonstanten K_a var 2,08 t⁻¹ (standardavvik fra tilfeldig effekt = 122 %). Clearance og distribusjonsvolum ble knyttet til kroppsvekt med en allometrisk modell med eksponenter på henholdsvis 0,433 og 1: Siden kroppsvekt økte fra 10

to 60 kg, økte tilsynelatende oral clearance fra 2,60 til 5,65 L/t og tilsynelatende distribusjonsvolum økte fra 32,0 til 191,8 L. Som resultat, elimineringshalveringstid økte fra 8,5 t (for 10 kg) til 23,5 t (for 60 kg).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier hos dyr (rotte, ape, mus) har ikke avdekket noen konsistent mønster for toksisitet, med unntak av leverforstørrelse assosiert med hepatocellular hypertrofi, som oppstod da høye doser av stiripentol ble administrert til både gnagere og ikke-gnagere. Disse funnene er antatt å være en adaptiv respons til en høy metabolsk belastning på leveren.

Stiripentol var ikke teratogent når det ble testet på rotte og kanin; i en studie på mus, men ikke i flere andre liknende studier, ble det observert en lav insidens av ganespalte formasjon ved maternotoksisk dose (800 mg/kg/dag). Disse studier hos mus og kaniner ble foretatt før innføringen av retningslinjer for GLP (Good Laboratory Practice). Studier hos rotte på fruktbarhet og generell reproduktivitet, og på pre- og postnatal utvikling, var begivenhetsløse med unntak av en mindre reduksjon i overlevelse blant rotteunger diet av mødre som framviste toksisk respons til stiripentol ved en dose på 800 mg/kg/dag (se avsnitt 4.6).

Genotoksiske studier har ikke avdekket noe mutagen eller klastogen aktivitet.

Karsinogene studier ga negativt resultat hos rotte. Hos mus var det kun en liten økning i insidensen av hepatiske adenomer og karsinomer hos dyr behandlet med 200 eller 600 mg/kg/dag i 78 uker, men ikke hos de som ble gitt 60 mg/kg/dag. Med tanke på mangelen på genotoksitet av stiripentol, og den velkjente spesielle mottakeligheten museleveren har til tumor dannelse ved tilstedeværelsen av hepatisk enzym induksjon, er ikke dette funnet antatt å indikere en risiko for å tumorigenitet hos pasienter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Povidon
Natriumstivelseglykolat
Glukose, flytende, spraytørret
Erytrosin (E127)
Titandioksid (E171)
Aspartam (E951)
Tutti frutti smak (inneholder sorbitol)
Karmellosenatrium
Hydroksyetylcellulose

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen, for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Doseposene er laget av en sammensetning av papir/aluminium/polyetylen -film.

Esker med 30, 60 og 90 doseposer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/367/007-9

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 4. januar 2007

Dato for siste fornyelse: 20. september 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diacomit 500 mg pulver til mikstur, suspensjon i doseposer.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hverdosepose inneholder 500 mg stiripentol.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver dosepose inneholder 5 mg aspartam, 1000 mg glukose flytende spray og 4,8 mg sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til mikstur, suspensjon
Blekt rosa krystallinsk pulver

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Diacomit er indisert for bruk i kombinasjon med klobazam og valproat som tilleggbehandling ved refraktære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos pasienter med alvorlig myoklonisk epilepsi i tidlig barndom (SMEI, Dravet's syndrom) der anfallene ikke er tilstrekkelig kontrollert med klobazam og valproat.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Diacomit bør kun administreres under overoppsyn av en pediater / pediatrik nevrolog med erfaring i diagnostisering og behandling av epilepsi hos spebarn og barn.

Dosering

Pediatrik populasjon

Doseringen av stiripentol blir beregnet på grunnlag av mg/kg kroppsvekt.

Den daglige doseringen kan administreres fordelt på 2 eller 3 doser.

Initieringen av tilleggsbehandling med stiripentol bør foregå gradvis der dosen trinnvis økes til den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag, administrert i kombinasjon med klobazam og valproat.

Doseringsøkningen av stiripentol bør foregå gradvis med 20 mg/kg/dag i 1 uke til å begynne med, og deretter 30 mg/kg/dag i 1 uke. Videre doseringsøkning er aldersavhengig:

- barn under 6 år bør få en tilleggsdose på 20 mg/kg/dag i den tredje uken slik at de oppnår den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag innen tre uker;
- barn fra 6 til under 12 år bør få en tilleggsdose på 10 mg/kg/dag hver uke slik at de oppnår den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag innen fire uker;
- barn og ungdom fra 12 år og oppover bør få en tilleggsdose på 5 mg/kg/dag hver uke inntil den optimale dosen er oppnådd basert på en klinisk vurdering.

Den anbefalte dosen på 50 mg/kg/dag er basert på funn i tilgjengelige kliniske studier, og var den eneste dosen med Diacomit som ble evaluert i de pivotale studiene (se avsnitt 5.1).

Stiripentol må alltid tas sammen med mat, da det nedbrytes raskt i et surt miljø (f.eks. utsettelse for magesyre i en tom magesekk).

Stiripentol bør ikke tas sammen med melk eller meieriprodukter (yoghurt, bløt smøreost, etc.), kullsyreholdige drikker, fruktjuice eller mat og drikke som inneholder koffein eller teofyllin.

Barn under 3 år

Den pivotale kliniske evalueringen av stiripentol foregikk hos barn fra 3 år og oppover med SMEI. Den kliniske beslutningen for bruk av stiripentol hos barn under 3 år med SMEI må tas på individuell pasientbasis, der det tas hensyn til klinisk nytte og risiko. Hos denne gruppen yngre pasienter bør tilleggsbehandling med stiripentol bare starte når diagnosen SMEI har blitt klinisk bekreftet (se avsnitt 5.1). Det er utilstrekkelig informasjon om bruk av stiripentol hos barn under 12 måneder. For disse barna må bruken av stiripentol skje under nøye overvåking av lege.

Pasienter som er ≥ 18 år

Langsiktig data har ikke blitt innhentet hos et tilstrekkelig antall voksne til å bekrefte opprettholdt effekt hos denne befolkningen. Behandlingen bør fortsettes så lenge det observeres en effekt.

Dosejusteringer av andre epileptika i kombinasjon med stiripentol

Til tross for mangel på omfattende farmakologiske data om potensielle legemiddelinteraksjoner, er følgende råd vedrørende justering av dose og doseringsregimer for andre antiepileptika administrert i kombinasjon med stiripentol, fremskaffet basert på klinisk erfaring.

- Klobazam

I de pivotale studiene, når bruken av stiripentol ble initiert, var den daglige dosen med klobazam 0,5 mg/kg/dag vanligvis administrert i delte doser, to ganger daglig. Ved tilfeller av kliniske tegn på bivirkninger eller overdosering av klobazam (f.eks. søvnighet, hypotoni og irritabilitet hos små barn), ble denne daglige dosen redusert med 25 % hver uke. En anslagsvis økning i plasmanivå på to til tre ganger for klobazam og fem ganger for norklobazam har blitt rapportert ved ko-administrering med stiripentol hos barn med Dravet's syndrom.

- Valproat

Muligheten for metabolsk interaksjon mellom stiripentol og valproat er ansett som beskjeden, og det bør derfor ikke være behov for justering av valproat-doseringen når stiripentol tillegges, med unntak av for kliniske sikkerhetsårsaker. I de pivotale studiene ble den daglige dosen med valproat redusert med omlag 30 % hver uke ved tilfeller av gastrointestinale bivirkninger, slik som tap av appetitt og vekttap.

Unormale laboratoriefunn

Ved funn av unormale blodverdier eller ved funn på leverfunksjonstest, bør den kliniske beslutningen for fortsatt bruk eller justering av dosen av stiripentol, i kombinasjon med justering av dosene med klobazam og valproat, tas på individuell pasientbasis, der det tas hensyn til klinisk nytte og risiko (se avsnitt 4.4).

Effekt av formulering

Pulveret i doseposen har litt høyere C_{max} enn kapslene og derfor er formuleringene ikke bioekvivalente. Dersom det skal byttes fra kapsel til dosepose eller omvendt anbefales det derfor at pasienten observeres klinisk i tilfelle toleranseproblemer vil oppstå (se avsnitt 5.2).

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Stiripentol er ikke anbefalt for bruk hos pasienter med nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon (se avsnitt 4.4).

Administrasjonsmåte

Oral bruk

Pulveret blandes i et glass vann og inntas straks etter blanding.
For oversikt over reaksjonene stiripentol har med mat, se avsnitt 4.5.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet i avsnitt 6.1.
Tidligere historie av psykose i form av episoder med delirium.

4.5 Advarsler og forsiktighetsregler

Karbamazepin, fenytoin og fenobarbital

Disse stoffene bør ikke brukes i kombinasjon med stiripentol ved behandling av Dravet's syndrom.
Den daglige doseringen av klobazam og/eller valproat bør reduseres i samsvar med inntreden av bivirkninger mens pasienten behandles med stiripentol. (se avsnitt 4.2).

Vekstkurve hos barn

Gitt frekvensen av gastrointestinale bivirkninger ved behandling med stiripentol og valproat (anoreksi, tap av appetitt, kvalme, oppkast), bør vekstkurven hos barn overvåkes nøye ved denne behandlingskombinasjonen.

Blodtall

Nøytropeni kan forbindes med administrering av stiripentol, klobazam og valproat. Blodtall bør vurderes før behandlingsoppstart med stiripentol. Med mindre det ellers er klinisk indisert, bør blodtall sjekkes hver 6. måned.

Leverfunksjon

Leverfunksjonen bør vurderes før behandlingsoppstart med stiripentol. Med mindre det ellers er klinisk indikert, bør leverfunksjonen sjekkes hver 6. måned.

Lever- eller nyreproblemer

Grunnet mangel på spesifikke kliniske data hos pasienter med svekket lever- eller nyrefunksjon, er stiripentol ikke anbefalt for bruk hos pasienter med svekket lever- og/eller nyrefunksjon (se avsnitt 4.2).

Stoffer som interfererer med CYP-enzymmer

Stiripentol er en hemmer av enzymene CYP2C19, CYP3A4 og CYP2D6 og kan øke plasmakonsentrasjonen betydelig av stoffer metabolisert av disse enzymene, og øke risikoen for bivirkninger (se avsnitt 4.5). *In vitro*-studier antyder at stiripentol, fase 1-metabolisme er katalysert av CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4 og muligvis andre enzymmer. Det anbefales å være forsiktig når stiripentol kombineres med andre stoffer som hemmer eller induserer en eller flere av disse enzymene.

Pediatrisk populasjon

De pivotale kliniske studier omfattet ikke barn under 3 år. Som en konsekvens av dette anbefales det at barn mellom 6 måneder og 3 år blir nøye overvåket mens de behandles med Diacomit.

Diacomit pulver til mikstur, suspensjon i doseposser inneholder aspartam, som er en kilde til fenylalanin. Hverken ikke-klinisk eller klinisk data er tilgjengelig for å vurdere aspartambruk hos

spedbarn under 12 uker. Det kan derfor være skadelig for mennesker med fenylketonuri. Pasienter med sjelden glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta denne medisinen, da formuleringen inneholder glukose. Fordi smakstilsetningene inneholder små mengder sorbitol, bør pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse ikke ta dette legemidlet. Denne medisinen inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dosepose, og er dvs så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Potensielle legemiddelinteraksjoner som påvirker stiripentol

Innvirkningen av andre antiepileptiske legemidler på stiripentols farmakokinetikk er ikke godt dokumentert.

Innvirkningen av makrolider og azole antimykotika på stiripentols metabolisme, kjent for å være hemmere av CYP3A4 og substrater for det samme enzym, er ikke kjent. Likeledes er effekten av stiripentol på deres metabolisme ukjent

In vitro-studier antydte at stiripentol, fase 1-metabolisme er katalysert av CYP1A2, CYP2C19 and CYP3A4 og muligvis andre enzymer. Det anbefales å være forsiktig når stiripentol kombineres med andre stoffer som hemmer eller induserer en eller flere av disse enzymene.

Effekt av stiripentol på cytochrom P450 enzymer

Mange av disse interaksjoner har blitt delvis bekreftet ved *in vitro*-studier og i kliniske forsøk. Økningen i steady-state nivåer ved kombinasjonsbruk av stiripentol, valproat og klobazam er lik hos voksne og barn, selv om inter-individuell variabilitet er betydelig.

Ved terapeutiske konsentrasjoner hemmer stiripentol signifikant flere CYP450 isoenzymer: for eksempel CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4. Som et resultat kan det forventes metabolske farmakokinetiske interaksjoner med andre legemidler. Disse interaksjonene kan resultere i økte systemiske nivåer av disse aktive substansene som kan føre til økte farmakologiske effekter, og til en økning i bivirkninger og uønskede reaksjoner.

Varsomhet må utvises hvis kliniske omstendigheter krever en kombinerings av stiripentol med stoffer som blir metabolisert av CYP2C19 (for eksempel citalopram, omeprazol) eller CYP3A4 (for eksempel hiv proteasehemmere, antihistaminer som astemizol og klorfeniramin, kalsium kanalblokkere, statiner, orale antikonsepsjonsmidler, kodein), på grunn av økt risiko for uheldige reaksjoner (se videre i dette avsnittet for antiepileptika). Overvåkning av plasmakonsentrasjoner eller bivirkninger er anbefalt. Dosejustering kan være nødvendig.

Ko-administrering av CYP3A4-substrater med smalt terapeutisk vindu bør unngås på grunn av betydelig økt risiko for alvorlige bivirkninger.

Det finnes begrensede data angående potensialet for hemming av CYP1A2, og interaksjoner med teofyllin og koffein kan derfor ikke utelukkes, fordi økt plasmanivå av teofyllin og koffein kan oppstå via hemming av deres hepatiske metabolisme, noe som potensielt medfører toksisitet. Bruk i kombinasjon med stiripentol er ikke anbefalt. Denne advarselen er ikke bare begrenset til legemidler, men også til en betydelig mengde matvarer (for eksempel: cola, sjokolade, kaffe, te og energidrikker) og næringsprodukter beregnet på barn. Pasienter må ikke drikke cola-drikker, som inneholder betydelige mengder med koffein, eller sjokolade som inneholder spormengder av teofyllin (se avsnitt 4.2).

Ettersom stiripentol hemmer CYP2D6 *in vitro* ved konsentrasjoner som er oppnådd klinisk i plasma, kan legemidler som er metabolisert av dette isoenzym, som: beta-blokkere (propranolol, karvedilol, timolol), antidepressiva (fluoksetin, paroksetin, sertralin, imipramin, klomipramin), antipsykotika (haloperidol), smertestillende midler (kodein, dekstrometorfan, tramadol), være gjenstand for

metabolske interaksjoner med stiripentol. En dosejustering kan være nødvendig for stoffer metabolisert av CYP2D6 og som er individuelt dosetitrert.

Mulighet for stiripentol til å interagere med andre legemidler

I mangel på tilgjengelige kliniske data må det utvises varsomhet ved følgende kliniske relevante interaksjoner med stiripentol:

Uønskede kombinasjoner (må unngås med mindre det er helt nødvendig)

- Meldrøye alkaloider (ergotamin, dihydroergotamin)

Ergotisme med muligheter for nekrose i ekstremitetene (hemming av hepatisk eliminasjon av melldrøye).

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, kinidin, bepridil

Økt risiko for hjertearytmier og torsades de pointes/"wave burst" arytmier spesielt.

- Immunosuppressiva (takrolimus, cyklosporin, sirolimus)

Økt blodnivå av immunosuppressiva (reduert hepatisk metabolisme).

- Statiner (atorvastatin, simvastatin, osv)

Økt risiko for doseavhengige bivirkninger, som rhabdomyolyse (reduert hepatisk metabolisme av kolesterolsenkende legemiddel).

Kombinasjoner som krever varsomhet

- Midazolam, triazolam, alprazolam

Økt plasmanivå av benzodiazepiner kan oppstå via reduert hepatisk metabolisme, som fører til økt sedasjon.

- Klorpromazin

Stiripentol forsterker den sentrale beroligende effekten av klorpromazin.

- Effekter på andre antiepileptiske legemidler

Hemming av CYP450 isoenzymene CYP2C19 og CYP3A4 kan fremkalle farmakokinetiske interaksjoner (hemming av deres hepatiske metabolisme) med fenobarbital, primidon, fenytoin, karbamazepin, klobazam (se avsnitt 4.2), valproat (se avsnitt 4.2), diazepam (økt myorelaksasjon), ethosuximid og tiagabin. Konsekvensene er økt plasmanivå av disse anti-konvulsiva med potensiell risiko for overdose. Klinisk monitorering av plasmanivåene av andre antikonvulsiva når de kombineres med stiripentol, med mulige dosejusteringer, er anbefalt.

- Topiramate

I et fransk "compassionate use program" for stiripentol, ble topiramate gitt i tillegg til stiripentol, klobazam og valproat i 41 % av 230 tilfeller. Basert på kliniske observasjoner i denne gruppen av pasienter, er det ingen tegn som tyder på at en endring i topiramate-dose og doseringsregime er nødvendig ved ko-administrering med stiripentol.

Hva angår topiramate, er det vurdert at potensiell konkurrerende hemming av CYP2C19 ikke bør forekomme fordi dette sannsynligvis krever plasmakonsentrasjoner 5–15 ganger høyere enn plasmakonsentrasjoner oppnådd med standard anbefalt topiramate-dose og doseringsregime.

- Levetiracetam

Levetiracetam gjennomgår ikke hepatisk metabolisme i uttalt grad. Som en følge av dette er det ikke forventet farmakokinetisk metabolsk legemiddelinteraksjon mellom stiripentol og levetiracetam.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko relatert til epilepsi og antiepileptiske legemidler generelt

Det har vist seg at for barn av kvinner med epilepsi, er risikoen for medfødte misdannelser to til tre ganger høyere enn den forventede insidensen på ca 3 % i befolkningen generelt. Selv om andre faktorer, for eksempel epilepsien, kan bidra, antyder tilgjengelige data at denne økningen i stor grad er forårsaket av behandlingen. Kombinasjonsbehandling er assosiert med en høyere risiko for medfødte misdannelser.

Imidlertid bør ikke effektiv antiepileptisk behandling avbrytes under svangerskap, fordi en forverring av sykdommen kan være skadelig for både moren og fosteret.

Risiko relatert til stiripentol

Det foreligger ikke tilstrekkelig data på bruk av stiripentol hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte, skadelige effekter på svangerskapsforløp, fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling ved non-maternotoksiske doser (se avsnitt 5.3). I lys av indikasjonen, forventes ikke stiripentol administrert under svangerskap og til kvinner med mulig svangerskap. Den kliniske beslutningen for bruk av stiripentol under graviditet bør gjøres på individuell pasientbasis der det tas hensyn til potensiell klinisk nytte og risiko. Varsomhet bør utvises når man foreskriver til gravide kvinner, og bruk av effektive metoder for prevensjon er anbefalt.

Amming

Grunnet mangel på menneskelige studier på utskillelse i brystmelk, og gitt at stiripentol passerer fritt fra plasma over i melk hos geit, anbefales det ikke å amme under behandlingen. I tilfelle der stiripentol behandlingen fortsettes under amming, bør det diende barnet nøye observeres for mulige bivirkninger.

Fertilitet

Dyreforsøk har ikke vist noen innvirkning på fertiliteten (se avsnitt 5.3). For mennesker finnes det ingen kliniske data, så potensiell risiko er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Stiripentol har stor påvirkning på evnen til å kjøre eller bruke maskiner, da det kan føre til svimmelhet og ataksi. Pasienter bør rådes til å ikke kjøre eller bruke maskiner før de har fått tilstrekkelig erfaring til å vurdere om det påvirker deres evner negativt (se avsnitt 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene ved bruk av stiripentol er anoreksi, vekttap, søvnløshet, døsighet, ataksi, hypotoni og dystoni.

Bivirkningstabell

De vanligste bivirkninger er følgende: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

System organ Klasser (MedDRA terminologi)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Nøytropeni.		Trombocytopeni*	
Stoffskifte og ernærings- betingede sykdommer	Anoreksi, tap av appetitt, vekttap				
Psykiatriske lidelser	Insomnia	Aggressivitet, irritabilitet, adferdsforstyrrelser, opposisjonell adferd, hypereksitabilitet, søvnforstyrrelser			
Nevrologiske sykdommer	Søvnighet, ataksi, hypotoni, dystoni	Hyperkinesi			
Øyesykdommer			Diplopia		
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme, oppkast			
Hud og underhuds- sykdommer			Fotosensitivitet, utslett, hudallergi, urtikaria		
Generelle lidelser og reaksjoner på applikasjonsstedet			Tretthet		
Undersøkelser		Forhøyning av γ - GT		Abnormal leverfunksjon	
Infeksiøse og parasittære sykdommer					Pneumoni, aspirasjonspneumoni

*Thrombocytopeni-informasjonen stammer fra både kliniske forsøk og fra erfaringer etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Mange av de ovennevnte bivirkningene har ofte årsak i en økning i plasmanivåer av andre antikonvulsive legemidler (se avsnitt 4.4 og 4.5) og kan gå tilbake når dosen av disse legemidlene reduseres.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Data angående klinisk overdosering er ikke tilgjengelig. Behandling understøttes (symptomatiske målinger ved intensivavdelinger).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, Diverse antiepileptika, ATC kode: N03AX17

Virkningsmekanismer

Hos dyremodeller antagoniserer stiripentol anfall induisert av elektrisk sjokk, pentetrazol og bicucullin. Hos modeller for gnagere synes stiripentol å øke hjernenivåene av gamma-aminosmørsyre (GABA) – den viktigste hemmende neurotransmitteren i pattedyrhjerner. Dette kan forekomme ved hemming av synaptosomalt opptak av GABA og/eller hemming av GABA transaminase. Stiripentol har også vist seg å øke GABAA reseptormediert transmisjon hos umoden rotte hippocampus og å øke middelverdien av åpningstiden (men ikke frekvensen) av GABAA reseptor klorid kanaler ved en barbiturat-liknende mekanisme. Stiripentol forsterker effekten av andre antikonvulsiva, som karbamazepin, natrium valproat, fenytoin, fenobarbital og mange benzodiazepiner, som et resultat av farmakokinetiske interaksjoner. Den andre effekten av stiripentol er i hovedsak basert på metabolsk hemming av flere isoenzymer, særlig CYP450 3A4 og 2C19, involvert i hepatisk metabolisme av andre antiepileptiske legemidler.

Klinisk effekt og sikkerhet

Den pivotale kliniske evalueringen av stiripentol foregikk hos barn fra 3 år og oppover, med SMEI.

Et fransk "compassionate use program" inkluderte barn i alder fra 6 måneder fordi diagnosen på Dravets syndrom kan gjøres med sikkerhet i denne alderen hos noen pasienter. Den kliniske beslutningen for bruk av Diacomit hos barn med SMEI under 3 år må gjøres på individuell pasientbasis, der det tas hensyn til potensiell klinisk nytte og risiko (se avsnitt 4.2).

41 barn med SMEI var inkludert i en randomisert, placebo-kontrollert, "add-on" studie. Etter en baseline periode på 1 måned, ble placebo (n=20) eller stiripentol (n=21) gitt i tillegg til valproat og klobazam under en dobbel-blind periode på 2 måneder. Pasienter mottok deretter stiripentol "på åpent vis". Å respondere ble definert til å ha mer enn 50 % reduksjon i frekvensen av kloniske (eller tonisk-kloniske) anfall i løpet av den andre måneden av den dobbelt-blinde perioden, sammenliknet med baseline. 15 (71 %) pasienter responderte på stiripentol (inkludert ni som var fri for kloniske eller tonisk-kloniske anfall), mens det kun var en (5 %) på placebo (ingen var anfallsfrie; stiripentol 95 % CI 52.1-90,7 vs placebo 0-14,6). 95 % CI for differansen var 42,2-85,7. Prosentandel endring fra baseline var høyere med stiripentol (-69 %) enn med placebo (+7 %), $p < 0,0001$. 21 pasienter på stiripentol hadde moderate bivirkninger (søvnighet, tap av appetitt) sammenliknet med åtte på placebo, men bivirkningene forsvant når dosen av ko-medisinerte legemidler ble redusert i 12 av 21 tilfeller (Chiron et al, Lancet, 2000).

Det finnes ingen kliniske studiedata som støtter klinisk sikkerhet til stiripentol administrert i daglige doser over 50 mg/kg/dag.

Det finnes ingen kliniske studiedata som støtter bruken av stiripentol som monoterapi i Draves syndrom.

5.2 Farmakologiske egenskaper

Følgende farmakokinetiske egenskaper for stiripentol har blitt rapportert fra studier hos voksne, friske frivillige og voksne pasienter.

Absorpsjon

Stiripentol blir raskt absorbert. Det tar ca 1,5 time å nå maksimal plasmakonsentrasjon. Den absolutte biotilgjengeligheten av stiripentol er ikke kjent, siden en intravenøs formulering ikke er tilgjengelig for testing. Stiripentol er godt absorbert oralt siden hoveddelen av en oral dose utskilles i urinen.

Relativ biotilgjengelighet mellom legemiddelformene kapsler og pulver til mikstur suspensjon i doseposer er studert blant friske, frivillige menn etter en enkel oral dose på 1 000 mg. De to formuleringene var bioekvivalente når det gjaldt AUC, men ikke når det gjaldt C_{max} . C_{max} til doseposen var litt høyere (23 %) sammenlignet med kapselen og tilfredsstilte ikke kriteriene for bioekvivalens. T_{max} var lik i begge formuleringene. Klinisk overvåkning anbefales hvis det skal byttes mellom stiripentol-kapsel og pulver til mikstur suspensjon i doseposer.

Distribusjon

Stiripentol binder seg i stor utstrekning til sirkulerende plasma proteiner (ca 99 %).

Eliminasjon

Systemisk eksponering av stiripentol økes tydelig sammenliknet med doseproportjonalitet. Plasma clearance reduseres tydelig ved høye doser; den faller fra anslagsvis 40 l/kg/dag ved doser på 600 mg/dag til omlag 8 l/kg/dag ved doser på 2 400 mg. Clearance reduseres etter gjentatt administrering av stiripentol, antagelig på grunn av hemming av cytokrom P450 isoenzymer som er ansvarlige for dens metabolisme. Halveringstiden av eliminasjonen varierende fra 4,5 timer til 13 timer, økende med dosen.

Biotransformasjon:

Stiripentol er i stor grad metabolisert, 13 forskjellige metabolitter har blitt funnet i urin. De viktigste metabolske prosessene er demetylering og glukuronidering, selv om presis identifisering av enzymene involvert ikke har blitt oppnådd enda.

På grunnlag av *in vitro*-studier anslås de viktigste levercytokromen P450 isoenzymer involvert i fase 1-metabolisme å være CYP1A2, CYP2C19 and CYP3A4.

Utskillelse

Mesteparten av stiripentol blir utskilt via nyrene.

Urinmetabolitter av stiripentol talte kollektivt for majoriteten (73 %) av en oral akutt dose, mens ytterligere 13-24 % ble funnet i faeces som uendret stoff.

Pediatrik farmakokinetisk befolkningsstudie

En farmakokinetisk befolkningsstudie ble gjennomført hos 35 barn med Dravet Syndrom behandlet med stiripentol og to medikamenter uten kjent effekt på stiripentol-farmakokinetikk; valproat og klobazam. Median alder var 7,3 år (fra 1 til 17,6 år) og median daglig dose med stiripentol var 45,4 mg/kg/dag (fra 27,1 til 89,3 mg/kg/dag) inntatt oppdelt i to eller tre doser.

Dataene ble best avpasset med en-seksjonsmodell med en første ordnings absorberings- og elimineringsprosess. Befolkningsanslag for absorberingshastighetskonstanten K_a var 2,08 t⁻¹ (standardavvik fra tilfeldig effekt = 122 %). Clearance og distribusjonsvolum ble knyttet til kroppsvekt med en allometrisk modell med eksponenter på henholdsvis 0,433 og 1: Siden kroppsvekt økte fra 10

to 60 kg, økte tilsynelatende oral clearance fra 2,60 til 5,65 L/t og tilsynelatende distribusjonsvolum økte fra 32,0 til 191,8 L. Som resultat, elimineringshalveringstid økte fra 8,5t (for 10 kg) til 23,5 t (for 60 kg).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier hos dyr (rotte, ape, mus) har ikke avdekket noen konsistent mønster for toksisitet, med unntak av leverforstørrelse assosiert med hepatocellular hypertrofi, noe som oppsto når høye doser av stiripentol ble administrert til både gnagere og ikke-gnagere. Disse funnene er antatt å være en adaptiv respons til en høy metabolsk belastning på leveren.

Stiripentol var ikke teratogent når det ble testet på rotte og kanin; i en studie på mus, men ikke i flere andre liknende studier, ble det observert en lav insidens av ganespalte formasjon ved maternotoksisk dose (800 mg/kg/dag). Disse studier hos mus og kaniner ble foretatt før innføringen av retningslinjer for GLP (Good Laboratory Practice). Studier hos rotte på fruktbarhet og generell reproduktivitet, og på pre- og postnatal utvikling, var begivenhetsløse med unntak av en mindre reduksjon i overlevelse blant rotteunger diet av mødre som framviste toksisk respons til stiripentol ved en dose på 800 mg/kg/dag (se avsnitt 4.6).

Genotoksiske studier har ikke avdekket noe mutagen eller klastogen aktivitet.

Karsinogene studier ga negativt resultat hos rotte. Hos mus var det kun en liten økning i insidensen av hepatiske adenomer og karsinomer hos dyr behandlet med 200 eller 600 mg/kg/dag i 78 uker, men ikke hos de som ble gitt 60 mg/kg/dag. Med tanke på mangelen på genotoksitet av stiripentol, og den velkjente spesielle mottakeligheten museleveren har til tumor dannelse ved tilstedeværelsen av hepatisk enzym induksjon, er ikke dette funnet antatt å indikere en risiko for å tumorigenitet hos pasienter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Povidon
Natriumstivelseglykolat
Glukose, flytende, spraytørret
Erytrosin (E127)
Titandioksid (E171)
Aspartam (E951)
Tutti frutti smak (inneholder sorbitol)
Karmellosenatrium
Hydroksyetylcellulose

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen, for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Doseposene er laget av en sammensetning av papir/aluminium/polyetylen film.

Esker med 30, 60 og 90 doseposer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/367/010-12

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 4. januar 2007

Dato for siste fornyelse: 20. september 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER ANGÅENDE SALG OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til innehaver av tilvirkertillatelse ansvarlig for batch release

BIOCODEX
1 avenue Blaise Pascal,
60000 Beauvais
FRANKRIKE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av PSUR for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTON****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Diacomit 100 mg harde kapsler
stiripentol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 kapsel inneholder 100 mg stiripentol.

3. FORTEGNELSE OVER HJELPESTOFFER

Se vedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

100 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
For oral bruk.
Disse kapslene skal svelges hele med vann ved et måltid. Kapslene skal ikke tygges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

UTL.

9. SPESIELLE OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN PÅ OG ADRESSE TIL EIER AV MARKEDSFØRINGSAUTORISASJON

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

12. MARKEDSFØRINGSAUTORISASJONNUMMER (-NUMRE)

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

13. PARTINUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Diacomit 100 mg harde kapsler

17. UNIK IDENTIFIKATOR - 2D STREKKODE

2D strekkode med den unike identifikatoren inkludert.

18. UNIK IDENTIFIKATOR - MENNESKELESELIG DATA

PC
SN
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN UMIDDELBARE EMBALLASJEN**TEKST PÅ FLASKEETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Diacomit 100 mg harde kapsler
stiripentol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 kapsel inneholder 100 mg stiripentol.

3. FORTEGNELSE OVER HJELPESTOFFER

Se vedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

100 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
For oral bruk.
Disse kapslene skal svelges hele med vann ved et måltid. Kapslene skal ikke tygges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

UTL.

9. SPESIELLE OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN PÅ OG ADRESSE TIL EIER AV MARKEDSFØRINGSAUTORISASJON
--

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

12. MARKEDSFØRINGSAUTORISASJONNUMMER (-NUMRE)
--

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

13. PARTINUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN**YTRE KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Diacomit 250 mg harde kapsler
stiripentol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 kapsel inneholder 250 mg stiripentol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 harde kapsler
60 harde kapsler
90 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
For oral bruk.
Disse kapslene bør svelges hele med vann. Kapslene skal ikke tygges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen, for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Diacomit 250 mg harde kapsler

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC: {nummer} [produktkode]
SN: {nummer} [serienummer]
NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjøre det mulig å identifisere legemidlet]

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**FLASKE ETIKETT TEKST****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Diacomit 250 mg harde kapsler
stiripentol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 kapsel inneholder 250 mg stiripentol.

3. LISTE OVER VIRKESTOFFER

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 harde kapsler
60 harde kapsler
90 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
For oral bruk.
Disse kapslene bør svelges hele med vann. Kapslene skal ikke tygges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen, for å beskytte mot lys

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN**YTRE KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Diacomit 500 mg harde kapsler
stiripentol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 kapsel inneholder 500 mg stiripentol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 harde kapsler
60 harde kapsler
90 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
For oral bruk.
Disse kapslene bør svelges hele med vann. Kapslene skal ikke tygges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen, for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Diacomit 500 mg harde kapsler

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC: {nummer} [produktkode]
SN: {nummer} [serienummer]
NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjøre det mulig å
identifisere legemidlet]

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**FLASKE ETIKETT TEKST****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Diacomit 500 mg harde kapsler
stiripentol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 kapsel inneholder 500 mg stiripentol.

3. LISTE OVER VIRKESTOFFER

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 harde kapsler
60 harde kapsler
90 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
For oral bruk.
Disse kapslene bør svelges hele med vann. Kapslene skal ikke tygges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen, for å beskytte mot lys

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN**YTRE KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Diacomit 250 mg pulver til mikstur, suspensjon i pose
stiripentol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 dosepose inneholder 250 mg stiripentol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Aspartam (E951)
Sorbitol
Glukose, flytende, spraytørret

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til mikstur, suspensjon i pose
30 poser
60 poser
90 poser

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
For oral bruk.
Pulveret skal blandes i et glass vann og drikkes umiddelbart etter at det er blandet i forbindelse med måltid.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen, for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Diacomit 250 mg pulver til mikstur, suspensjon

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

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

NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjøre det mulig å identifisere legemidlet]

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

POSE ETIKETT TEKST

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Diacomit 250 mg pulver til mikstur, suspensjon i pose
stiripentol
For oral bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

250 mg

6. ANNET

Oppbevares i originalpakningen, for å beskytte mot lys.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN**YTRE KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Diacomit 500 mg pulver til mikstur, suspensjon i pose
stiripentol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 dosepose inneholder 500 mg stiripentol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Aspartam (E951)
Sorbitol
Glukose, flytende, spraytørret

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til mikstur, suspensjon i pose
30 poser
60 poser
90 poser

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
For oral bruk.
Pulveret skal blandes i et glass vann og drikkes umiddelbart etter at det er blandet i forbindelse med måltid.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen, for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Diacomit 500 mg pulver til mikstur, suspensjon

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

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

NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjøre det mulig å identifisere legemidlet]

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

POSE ETIKETT TEKST

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Diacomit 500 mg pulver til mikstur, suspensjon i pose
stiripentol
For oral bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

500 mg

6. ANNET

Oppbevares i originalpakningen, for å beskytte mot lys.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Diacomit 100 mg harde kapsler stiripentol

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Spar på dette pakningsvedlegget. Det kan hende du må lese den igjen.
- Spør barnets lege eller apotek dersom du har flere spørsmål.
- Denne legemidlet har kun blitt foreskrevet til ditt barn. Ikke gi det til andre. Det kan skade dem, selv om symptomene deres er de samme som ditt barns.
- Om barnet ditt får noen bivirkninger, snakk med ditt barns lege eller apotek. Dette inkluderer mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

Hva du finner i dette pakningsvedlegget

1. Hva Diacomit er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet ditt tar Diacomit
3. Hvordan å ta Diacomit
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan oppbevare Diacomit
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Diacomit er og hva det brukes mot

Stiripentol, virkestoffet i Diacomit, tilhører en gruppe legemidler som kalles antiepileptika.

Det brukes sammen med klobazam og valproat (andre antiepileptiske legemidler) for å behandle en spesiell form for epilepsi kalt alvorlig myoklonisk epilepsi hos spebarn (Dravets syndrom), som rammer barn. Ditt barns lege har foreskrevet dette legemidlet for å hjelpe til og behandle ditt barns epilepsi.

2. Hva du må vite før ditt barn bruker Diacomit

Ditt barn må IKKE bruke Diacomit

- dersom ditt barn er allergisk overfor stiripentol eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom ditt barn noen gang har opplevd deliriumanfall (en mental tilstand med forvirring, opphisselse, rastløshet og hallusinasjoner).

Advarsler og forholdsregler

Snakk med barnets lege eller apotek før du bruker Diacomit

- dersom ditt barn har nyre- eller leverproblemer.
- Barnets leverfunksjon bør kontrolleres før oppstart av bruk av Diacomit og deretter kontrolleres hver 6. måned.
- Barnets blodtall bør kontrolleres før oppstart av bruk av Diacomit og deretter kontrolleres hver 6. måned.
- På grunn av hyppigheten av gastrointestinale bivirkninger ved bruk av Diacomit, klobazam og valproat, slik som anoreksi, manglende appetitt, kvalme, må barnets vekstkurve overvåkes grundig.

Andre legemidler og Diacomit

Opplys barnets lege eller apotek om barnet ditt tar, nylig har tatt eller kan ta noen av følgende legemidler:

- legemidler som inneholder:
 - cisaprid (brukt til å behandle symptomer mot nattlig halsbrann);
 - pimozid (brukt til å behandle symptomene ved Tourette's syndrom, dvs. stemmeutbrudd og ukontrollerte, repeterende bevegelser av kroppen);
 - ergotamin (brukt til å behandle migrene);
 - dihydroergotamin (brukt til å lindre tegn og symptomer på svinnende mental kapasitet grunnet aldringsprosessen);
 - halofantrin (en antimalaria behandling);
 - kinidin (brukt til å behandle unormale hjerterytmmer);
 - bepridil (brukt til å kontrollere bryst smerter);
 - cyklosporin, takrolimus, sirolimus (alle tre brukt til å forebygge avstøting av lever-, nyre- og hjertetransplantater);
 - statiner (simvastatin og atorvastatin, begge brukt til å redusere mengden av kolesterol i blodet).
 - antiepileptiske legemidler som inneholder:
fenobarbital, primidon, fenytoin, karbamazepin, diazepam.
 - legemidler som inneholder:
midazolam eller triazolam (legemidler brukt for å redusere angst og søvnløshet – i kombinasjon med Diacomit kan de gjøre barnet ditt veldig søvnig);
klorpromazin (brukt ved mental sykdom, slik som psykoser).
- Hvis barnet ditt tar legemidler som inneholder:
koffein (disse stoffene hjelper til med å gjenopprette mental våkenhet) eller teofyllin (dette stoffet brukes ved astma). Kombinasjon med Diacomit bør unngås, ettersom det kan øke deres blodnivåer, noe som leder til fordøyelsesplager, raske hjerteslag og søvnløshet.
- Hvis barnet ditt tar legemidler metabolisert av enkelte leverenzymmer:
 - Citalopram (brukt i behandling av depresjon);
 - Omeprazol (brukt ved magesår);
 - Hiv proteasehemmere (brukt i behandlingen av hiv);
 - astemizol, klorfeniramin (antihistaminer);
 - kalsiumkanalblokkere (brukt i behandlingen av angina eller problemer med hjerterytmten);
 - orale prevensjonsmidler;
 - propranolol, carvedilol, timolol (brukt ved høyt blodtrykk);
 - fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, klomipramin (antidepressiva);
 - haloperidol (antipsykotika);
 - kodein, deksametofan, tramadol (smertestillende).

Inntak av Diacomit sammen med mat og drikke

Ta IKKE Diacomit sammen med melk eller melkeprodukter (yoghurt, bløt smøreost osv.), fruktjuice, kullsyreholdige drikker eller mat og drikke som inneholder koffein eller teofyllin (f.eks. cola, sjokolade, kaffe, te og energi-drikker).

Graviditet og amming

Dersom ditt barn er gravid, ammende eller tror hun kan bli gravid / planlegger å få et barn må du rådføre deg med legen før legemidlet tas i bruk.

Under graviditet skal effektiv antiepileptisk behandling IKKE stanses.

Amming er ikke anbefalt under behandling med denne legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet kan få ditt barn til å føle seg søvnig.

Ditt barn bør ikke bruke noe verktøy, maskiner, ri eller kjøre hvis det er påvirket på en slik måte. Rådfør deg med barnets lege.

Diakomit inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Diakomit

Ditt barn må alltid bruke disse kapslene nøyaktig slik ditt barns lege har fortalt deg. Kontakt barnets lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosering

Dosen er regulert av legen i samsvar med ditt barns alder, vekt og tilstand, generelt 50 mg per kg kroppsvekt og per dag

Når skal man ta Diakomit

Ditt barn bør ta dette legemidlet to eller tre ganger daglig med jevne mellomrom som anvist av ditt barns lege, for eksempel morgen, middag og kveld, for å dekke hele døgnet.

Dosejustering

Doseøkninger bør skje gradvis over et par uker mens dosen(e) med de(n) andre antiepileptiske legemiddel/legemidler reduseres samtidig. Ditt barns lege vil fortelle deg den nye dosen av de(n) andre antiepileptiske legemiddel/legemidlene.

Dersom du har følelsen av at effekten av dette legemidlet er for sterk eller for svak, kontakt ditt barns lege eller apotek. Dosen vil bli justert av legen i samsvar med ditt barns tilstand.

Kontakt ditt barns lege ved bivirkninger, ettersom det kan være nødvendig for legen å justere dosen av dette legemidlet eller av andre antiepileptiske legemidler.

Det finnes en liten forskjell mellom Diakomit-kapselen og pulveret til mikstur suspensjon. Hvis barnet opplever problemer med å bytte fra kapsler til pulver til mikstur, suspensjon eller omvendt, skal det gis beskjed til legen. Bytte mellom kapsel og pulver til mikstur skal kun skje under kontroll av barnets lege.

I tilfeller med oppkast innen de første fem minuttene etter inntak går man ut i fra at ikke noe av legemidlet har blitt tatt opp, og ny dose gis.

Situasjonen forholder seg imidlertid annerledes hvis oppkast skjer mer enn én time etter inntak av legemidlet, da stiripentol opptas raskt i kroppen.

I slike tilfeller antas de at en betydelig del av den inntatt dosen allerede er absorbert fra fordøyelsessystemet, og det er derfor ikke behov for ny dose eller justering av den neste dosen.

Hvordan ta Diakomit-kapslene

Disse kapslene bør svelges hele med vann. Kapslene bør ikke tygges. Barnet bør ta Diakomit sammen med mat, IKKE på tom mage. For mat og drikke som skal unngås, se avsnittet *“Inntak av Diakomit sammen med mat og drikke”* over.

Dersom ditt barn tar for mye av Diakomit

Kontakt ditt barns lege hvis du vet eller tror ditt barn har tatt mer legemiddel enn han eller hun skulle.

Dersom ditt barn har glemt å ta Diacomit

Det er viktig at ditt barn tar dette legemidlet jevnlig på samme tid hver dag. Dersom ditt barn glemmer å ta en dose, må han eller hun ta den så snart dere husker det, med mindre det er tid for neste dose. Hvis det er tilfellet, fortsett med neste dose som normalt. Ditt barn skal ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom ditt barn avbryter behandlingen med Diacomit

Ditt barn skal ikke stanse å ta dette legemidlet, med mindre legen ber om det. Å avbryte behandlingen brått kan føre til et utbrudd av anfall.

Dersom du har ytterligere spørsmål om bruken av dette legemidlet, kontakt ditt barns lege eller apotek.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme mer enn en av 10 personer):

- Tap av appetitt, vekttap (især når kombinert med det antiepileptiske legemidlet natriumvalproat),
- insomnia (søvnløshet), søvnighet,
- ataksi (manglende evne til å koordinere muskelbevegelser), hypotoni (svak muskelstyrke), dystoni (ufrivillige muskelsammentrekninger).

Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- økte nivåer av lever enzymer, især når det er gitt sammen med en av disse antiepileptiske legemidlene: karbamazepin og natriumvalproat,
- aggressivitet, irritabilitet, opphisselse, hypereksitabilitet (tilstand av uvanlig opphisselse),
- søvnforstyrrelser (unormal søvn),
- hyperkinesi (overdrevne bevegelser),
- kvalme, oppkast,
- et lavt antall av en type hvite blodceller.

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- dobbeltsyn når brukt i kombinasjon med det antiepileptiske legemidlet karbamazepin,
- sensitivitet for lys,
- utslett, hudallergi, urtikaria (lyserøde, kløende hevelser på huden),
- fatigasjon (tretthet).

Sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 1000 personer):

- Senkning av blodplatenivået i blodet,
- Unormale verdier i leverfunksjonstest.

Ukjent (hyppigheten kan ikke estimeres ut fra tilgjengelige data)

- Pneumoni (infeksjon i lungene)

For å eliminere disse bivirkningene, må ditt barns lege kanskje endre dosen av Diacomit eller dosen av en eller flere legemidler som tas sammen med Diacomit.

Melding av bivirkninger

Kontakt barnets lege eller apotek eller dersom barnet opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Diacomit

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Ditt barn må ikke bruke Diacomit etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Hva Diacomit 100 mg inneholder

- Virkestoffet er stiripentol. Hver harde kapsel inneholder 100 mg stiripentol.
- Hjelpstoffene i denne kapselen er povidon, natriumstivelsesglykolat og magnesiumstearat (E470b.)
- Kapselskallet er laget av gelatin, titandioksid (E171), erytrosin (E127), indigokarin (E132). Trykkfargen inneholder shellak (E904), sort jernoksid (E172).

Hvordan Diacomit 100 mg ser ut og innholdet i pakningen

Diacomit 100 mg hard kapsel er hvit/rosa med påtrykt «Diacomit 100 mg».

De harde kapslene leveres i plastflasker som inneholder 100 kapsler i pappkartonger.

EIER AV MARKEDSFØRINGSAUTORISASJON

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

Tlf: + 33 1 41 24 30 00 - e-post: medinfo@biocodex.com

Produsent

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

Vennligst kontakt den lokale representanten for eieren av markedsføringsautorisasjonen for mer informasjon om dette legemiddelet.

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

Biocodex

Biocodex, 22 rue des Aqueducs - F-94250 Gentilly

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

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

e-postadresse: medinfo@biocodex.com

CZ

Desitin Pharma spol. s r.o
Opletalova 25
11121 Praha 1
Tsjekkia
Tlf: 00420-2-222 45 375
e-postadresse: desitin@desitin.cz

DE

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

EE

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

FI

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

LT

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

LV

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

RO

Desitin Pharma spol. s r.o
Sevastopol street, no 13-17
Diplomat Business Centre, office 102
Sector 1, 010991 București
Romania
Tlf: 004021-252-3481

e-postadresse: office@desitin.ro

SK

Desitin Pharma s.r.o.

Trojicné námestie 13

82106 Bratislava

Slovakia

Tlf: 00421-2-5556 38 10

e-postadresse: desitin@desitin.sk

Dette vedlegget ble sist revidert i

Andre kilder til informasjon

Detaljert informasjon om denne legemidlet er tilgjengelig på nettsiden til European Medicine Agency: <http://www.ema.europa.eu>. Det er også lenker til andre nettsider om sjeldne sykdommer og behandlinger.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Diacomit 250 mg hard kapsel

Diacomit 500 mg hard kapsel

stiripentol

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før ditt barn begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør ditt barns lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon. - Dette legemidlet er skrevet ut kun til ditt barn. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner ditt barns.
- Kontakt ditt barns lege eller apotek dersom barnet opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

Hva du finner i dette pakningsvedlegget:

1. Hva Diacomit er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før ditt barn bruker Diacomit
3. Hvordan du bruker Diacomit
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Diacomit
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Diacomit er og hva det brukes mot

Stiripentol, virkestoffet i Diacomit, tilhører en gruppe legemidler som kalles antiepileptika.

Det brukes sammen med klobazam og valproat (andre antiepileptiske legemidler) for å behandle en spesiell form for epilepsi kalt alvorlig myoklonisk epilepsi hos spebarn (Dravets syndrom), som rammer barn. Ditt barns lege har foreskrevet dette legemidlet for å hjelpe til og behandle ditt barns epilepsi.

2. Hva må du må vite før ditt barn bruker Diacomit

Ditt barn må IKKE bruke Diacomit

- dersom ditt barn er allergisk overfor stiripentol eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom ditt barn noen gang har opplevd deliriumanfall (en mental tilstand med forvirring, opphisselse, rastløshet og hallusinasjoner).

Advarsler og forholdsregler

Snakk med barnets lege eller apotek før du bruker Diacomit

- dersom ditt barn har nyre- eller leverproblemer.
- Barnets leverfunksjon bør kontrolleres før oppstart av bruk av Diacomit og deretter kontrolleres hver 6. måned.
- Barnets blodtall bør kontrolleres før oppstart av bruk av Diacomit og deretter kontrolleres hver 6. måned.
- På grunn av hyppigheten av gastrointestinale bivirkninger ved bruk av Diacomit, klobazam og valproat, slik som anoreksi, manglende appetitt, kvalme, må barnets vekstkurve overvåkes grundig.

Andre legemidler og Diacomit

Opplys barnets lege eller apotek om barnet ditt tar, nylig har tatt eller kan ta noen av følgende legemidler:

- legemidler som inneholder:
 - cisaprid (brukt til å behandle symptomer mot nattlig halsbrann);
 - pimozid (brukt til å behandle symptomene ved Tourette's syndrom, dvs. stemmeutbrudd og ukontrollerte, repeterende bevegelser av kroppen);
 - ergotamin (brukt til å behandle migrene);
 - dihydroergotamin (brukt til å lindre tegn og symptomer på svinnende mental kapasitet grunnet aldringsprosessen);
 - halofantrin (en antimalaria behandling);
 - kinidin (brukt til å behandle unormale hjerterytmer);
 - bepridil (brukt til å kontrollere brystsmarter);
 - cyklosporin, takrolimus, sirolimus (alle tre brukt til å forebygge avstøting av lever-, nyre- og hjertetransplantater);
 - statiner (simvastatin og atorvastatin, begge brukt til å redusere mengden av kolesterol i blodet).
- antiepileptiske legemidler som inneholder:
fenobarbital, primidon, fenytoin, karbamazepin, diazepam.
- legemidler som inneholder:
midazolam eller triazolam (legemidler brukt for å redusere angst og søvnløshet – i kombinasjon med Diacomit kan de gjøre barnet ditt veldig søvnig);
klorpromazin (brukt ved mental sykdom, slik som psykoser).
- Hvis barnet ditt tar legemidler som inneholder:
koffein (disse stoffene hjelper til med å gjenopprette mental våkenhet) eller teofyllin (dette stoffet brukes ved astma). Kombinasjon med Diacomit bør unngås, ettersom det kan øke deres blodnivåer, noe som leder til fordøyelsesplager, raske hjerteslag og søvnløshet.
- Hvis barnet ditt tar legemidler metabolisert av enkelte leverenzymmer:
 - Citalopram (brukt i behandling av depresjon);
 - Omeprazol (brukt ved magesår);
 - Hiv proteasehemmere (brukt i behandlingen av hiv);
 - astemizol, klorfeniramin (antihistaminer);
 - kalsiumkanalblokkere (brukt i behandlingen av angina eller problemer med hjerterytmen);
 - orale prevensjonsmidler;
 - propranolol, carvedilol, timolol (brukt ved høyt blodtrykk);
 - fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, klomipramin (antidepressiva);
 - haloperidol (antipsykotika);
 - kodein, deksametofan, tramadol (smertestillende).

Inntak av Diacomit sammen med mat og drikke

Ta IKKE Diacomit sammen med melk eller melkeprodukter (yoghurt, bløt smøreost osv.), fruktjuice, kullsyreholdige drikker eller mat og drikke som inneholder koffein eller teofyllin (f.eks. cola, sjokolade, kaffe, te og energi-drikker).

Graviditet og amming

Dersom ditt barn er gravid, ammende eller tror hun kan bli gravid / planlegger å få et barn må du rådføre deg med legen før legemidlet tas i bruk.

Under graviditet skal effektiv antiepileptisk behandling IKKE stanses.

Amming er ikke anbefalt under behandling med denne legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet kan få ditt barn til å føle seg søvnig.

Ditt barn bør ikke bruke noe verktøy, maskiner, ri eller kjøre hvis det er påvirket på en slik måte. Rådfør deg med barnets lege.

Diacomit inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Diacomit

Ditt barn må alltid bruke disse kapslene nøyaktig slik ditt barns lege har fortalt deg. Kontakt barnets lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosering

Dosen er regulert av legen i samsvar med ditt barns alder, vekt og tilstand, generelt 50 mg per kg kroppsvekt og per dag.

Når skal man ta Diacomit

Ditt barn bør ta dette legemidlet to eller tre ganger daglig med jevne mellomrom som anvist av ditt barns lege, for eksempel morgen, middag og kveld, for å dekke hele døgnet.

Dosejustering

Doseøkninger bør skje gradvis over et par uker mens dosen(e) med de(n) andre antiepileptiske legemiddel/legemidler reduseres samtidig. Ditt barns lege vil fortelle deg den nye dosen av de(n) andre antiepileptiske legemiddel/legemidlene.

Dersom du har følelsen av at effekten av dette legemidlet er for sterk eller for svak, kontakt ditt barns lege eller apotek. Dosen vil bli justert av legen i samsvar med ditt barns tilstand.

Kontakt ditt barns lege ved bivirkninger, ettersom det kan være nødvendig for legen å justere dosen av dette legemidlet eller av andre antiepileptiske legemidler.

Det finnes en liten forskjell mellom Diacomit-kapselen og pulveret til mikstur suspensjon. Hvis barnet opplever problemer med å bytte fra kapsler til pulver til mikstur, suspensjon eller omvendt, skal det gis beskjed til legen. Bytte mellom kapsel og pulver til mikstur skal kun skje under kontroll av barnets lege.

I tilfeller med oppkast innen de første fem minuttene etter inntak går man ut i fra at ikke noe av legemidlet har blitt tatt opp, og ny dose gis.

Situasjonen forholder seg imidlertid annerledes hvis oppkast skjer mer enn én time etter inntak av legemidlet, da stiripentol opptas raskt i kroppen.

I slike tilfeller antas de at en betydelig del av den inntatt dosen allerede er absorbert fra fordøyelsessystemet, og det er derfor ikke behov for ny dose eller justering av den neste dosen.

Hvordan ta Diacomit-kapslene

Disse kapslene bør svelges hele med vann. Kapslene bør ikke tygges. Barnet bør ta Diacomit sammen med mat, IKKE på tom mage. For mat og drikke som skal unngås, se avsnittet *“Inntak av Diacomit sammen med mat og drikke”* over.

Dersom ditt barn tar for mye av Diacomit

Kontakt ditt barns lege hvis du vet eller tror ditt barn har tatt mer legemiddel enn han eller hun skulle.

Dersom ditt barn har glemt å ta Diacomit

Det er viktig at ditt barn tar dette legemidlet jevnlig på samme tid hver dag. Dersom ditt barn glemmer å ta en dose, må han eller hun ta den så snart dere husker det, med mindre det er tid for neste dose.

Hvis det er tilfellet, fortsett med neste dose som normalt. Ditt barn skal ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom ditt barn avbryter behandlingen med Diacomit

Ditt barn skal ikke stanse å ta dette legemidlet, med mindre legen ber om det. Å avbryte behandlingen brått kan føre til et utbrudd av anfall.

Dersom du har ytterligere spørsmål om bruken av dette legemidlet, kontakt ditt barns lege eller apotek.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme mer enn en av 10 personer):

- Tap av appetitt, vekttap (især når kombinert med det antiepileptiske legemidlet natriumvalproat),
- insomni (søvnløshet), søvnighet,
- ataksi (manglende evne til å koordinere muskelbevegelser), hypotoni (svak muskelstyrke), dystoni (ufrivillige muskelsammentrekninger).

Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- økte nivåer av lever enzymer, især når det er gitt sammen med en av disse antiepileptiske legemidlene: karbamazepin og natriumvalproat,
- aggressivitet, irritabilitet, opphisselse, hypereksitabilitet (tilstand av uvanlig opphisselse),
- søvnforstyrrelser (unormal søvn),
- hyperkinesi (overdrevne bevegelser),
- kvalme, oppkast,
- et lavt antall av en type hvite blodceller.

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- dobbeltsyn når brukt i kombinasjon med det antiepileptiske legemidlet karbamazepin,
- sensitivitet for lys,
- utslett, hudallergi, urtikaria (lyserøde, kløende hevelser på huden),
- fatigasjon (tretthet).

Sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 1000 personer):

- Senkning av blodplatenivået i blodet,
- Unormale verdier i leverfunksjonstest.

For å eliminere disse bivirkningene, må ditt barns lege kanskje endre dosen av Diacomit eller dosen av en eller flere legemidler som tas sammen med Diacomit.

Ukjent (hyppigheten kan ikke estimeres ut fra tilgjengelige data)

- Pneumoni (infeksjon i lungene)

Melding av bivirkninger

Kontakt barnets lege eller apotek eller dersom barnet opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte **via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Diacomit

- Oppbevares utilgjengelig for barn.

- Ditt barn må ikke bruke Diacomit etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevar i original forpakning, for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innhold i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Diacomit 250 mg

- Virkestoffet er stiripentol. Hver harde kapsel inneholder 250 mg stiripentol.
- Hjelpstoffene i denne kapselen er povidon, natriumstivelseglykolat og magnesiumstearat (E470b).
- Kapselskallet er laget av gelatin, titandioksid (E171), erytrosin (E127), indigotin (E132).
- Trykkfargen inneholder skjellakk (E904), svart jernoksid (E172).

Sammensetning av Diacomit 500 mg

- Virkestoffet er stiripentol. Hver harde kapsel inneholder 500 mg stiripentol.
- Hjelpstoffene i denne kapselen er povidon, natriumstivelseglykolat og magnesiumstearat (E470b).
- Kapselskallet er laget av gelatin, og titandioksid (E171).
- Trykkfargen inneholder skjellakk (E904), svart jernoksid (E172).

Hvordan Diacomit 250 mg ser ut og innholdet i pakningen

Diacomit 250 mg hard kapsel er rosa og påtrykt «Diacomit 250 mg».

De harde kapslene leveres i plastflasker som inneholder 30, 60 og 90 kapsler i pappkartonger. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Hvordan Diacomit 500 mg ser ut og innholdet i pakningen

Diacomit 500 mg hard kapsel er hvit og påtrykt «Diacomit 500 mg».

De harde kapslene leveres i plastflasker som inneholder 30, 60 og 90 kapsler i pappkartonger. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Diacomit er også tilgjengelig som 250 mg og 500 mg pulver for oral suspensjon i poser.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Biocodex

22 rue des Aqueducs – F-94250 Gentilly – Frankrike

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

Tilvirker

Biocodex

1 avenue Blaise Pascal – F-60000 Beauvais – Frankrike

Ta kontakt med den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist revidert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Diacomit 250 mg Pulver til mikstur, suspensjon i doseposers Diacomit 500 mg Pulver til mikstur, suspensjon i doseposers stiripentol

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før ditt barn begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør ditt barns lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon. - Dette legemidlet er skrevet ut til ditt kun barn. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner ditt barns.
- Kontakt ditt barns lege eller apotek dersom barnet opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

Hva du finner i dette pakningsvedlegget:

1. Hva Diacomit er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før ditt barn bruker Diacomit
3. Hvordan du bruker Diacomit
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Diacomit
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Diacomit er og hva det brukes mot

Stiripentol, virkestoffet i Diacomit, tilhører en gruppe legemidler som kalles antiepileptika.

Det brukes sammen med klobazam og valproat (andre antiepileptiske legemidler) for å behandle en spesiell form for epilepsi kalt alvorlig myoklonisk epilepsi hos spebarn (Dravets syndrom), som rammer barn. Ditt barns lege har foreskrevet dette legemidlet for å hjelpe til og behandle ditt barns epilepsi.

2. Hva må vite før ditt barn bruker Diacomit

Ditt barn må IKKE bruke Diacomit

- dersom ditt barn er allergisk overfor stiripentol eller noen av de andre innholdsstoffene i Diacomit (listet opp i avsnitt 6).
- dersom ditt barn noen gang har opplevd deliriumanfall (en mental tilstand med forvirring, opphisselse, rastløshet og hallusinasjoner).

Advarsler og forholdsregler

Snakk med barnets lege eller apotek før bruk av Diacomit

- dersom ditt barn har nyre- eller leverproblemer.
- Barnets leverfunksjon bør kontrolleres før oppstart av bruk av Diacomit og deretter kontrolleres hver 6. måned.
- Barnets blodtall bør kontrolleres før oppstart av bruk av Diacomit kontrolleres hver 6. måned.
- På grunn av hyppigheten av gastrointestinale bivirkninger ved bruk av Diacomit, klobazam og valproat, slik som anoreksi, manglende appetitt, kvalme, må barnets vekstkurve overvåkes grundig.

Hvis barnet ditt har problemer med noen av ingrediensene i Diacomit (for eksempel aspartam, glukose, sorbitol). Se avsnittet under "*Diacomit inneholder aspartam, glukose, sorbitol og natrium*".

Andre legemidler og Diacomit

Opplys barnets lege eller apotek om barnet ditt tar, nylig har tatt eller kan ta noen av følgende legemidler:

- legemidler som inneholder:
 - cisaprid (brukt til å behandle symptomer mot nattlig halsbrann);
 - pimozid (brukt til å behandle symptomene ved Tourette's syndrom, dvs. stemmeutbrudd og ukontrollerte, repeterende bevegelser av kroppen);
 - ergotamin (brukt til å behandle migrene);
 - dihydroergotamin (brukt til å lindre tegn og symptomer på svinnende mental kapasitet grunnet aldringsprosessen);
 - halofantrin (en antimalaria behandling);
 - kinidin (brukt til å behandle unormale hjerterytmmer);
 - bepridil (brukt til å kontrollere bryst smerter);
 - cyklosporin, takrolimus, sirolimus (alle tre brukt til å forebygge avstøting av lever-, nyre- og hjertetransplantater);
 - statiner (simvastatin og atorvastatin, begge brukt til å redusere mengden av kolesterol i blodet).
 - antiepileptiske legemidler som inneholder:
fenobarbital, primidon, fenytoin, karbamazepin, diazepam.
 - legemidler som inneholder:
midazolam eller triazolam (legemidler brukt for å redusere angst og søvnløshet – i kombinasjon med Diacomit kan de gjøre barnet ditt veldig søvnig);
klorpromazin (brukt ved mental sykdom, slik som psykoser).
- Hvis barnet ditt tar legemidler som inneholder:
Koffein (disse stoffene hjelper til med å gjenopprette mental våkenhet) eller teofyllin (dette stoffet brukes ved astma). Kombinasjon med Diacomit bør unngås, ettersom det kan øke deres blodnivåer, noe som leder til fordøyelsesplager, raske hjerteslag og søvnløshet.
- Hvis barnet ditt tar legemidler metabolisert av enkelte leverenzymmer:
 - Citalopram (brukt i behandling av depresjon);
 - Omeprazol (brukt ved magesår);
 - Hiv proteasehemmere (brukt i behandlingen av hiv);
 - astemizol, klorfeniramin (antihistaminer);
 - kalsiumkanalblokkere (brukt i behandlingen av angina eller problemer med hjerterytmten);
 - orale prevensjonsmidler;
 - propranolol, carvedilol, timolol (brukt ved høyt blodtrykk);
 - fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, klomipramin (antidepressiva);
 - haloperidol (antipsykotika);
 - kodein, deksametofan, tramadol (smertestillende).

Inntak av Diacomit sammen med mat og drikke

Ditt barn bør ta Diacomit sammen med mat, det bør IKKE tas på tom mage. Ta IKKE Diacomit sammen med melk eller melkeprodukter (yoghurt, bløt smøreost osv.), fruktjuice, kullsyreholdige drikker eller mat og drikke som inneholder koffein eller teofyllin (f.eks. cola, sjokolade, kaffe, te og energi-drikker).

Graviditet og amming

Dersom ditt barn er gravid, ammende eller tror hun kan bli gravid / planlegger å få et barn må du rådføre deg med legen før legemidlet tas i bruk.

Under graviditet skal effektiv antiepileptisk behandling IKKE stanses.

Amming er ikke anbefalt under behandling med denne legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet kan få ditt barn til å føle seg søvnig.

Ditt barn bør ikke bruke noe verktøy, maskiner, ri eller kjøre hvis det er påvirket på en slik måte.

Rådfør deg med barnets lege.

Diacomit inneholder aspartam, glukose, sorbitol og natrium

Dette legemidlet inneholder 2,5 mg aspartam i hver 250 mg dosepose og 5 mg i hver 500 mg dosepose. Aspartam er en kilde til fenylalanin. Fenylalanin kan være skadelig hvis du har PKU (fenylketonuri/Føllings sykdom), en sjelden arvelig sykdom hvor kroppen ikke klarer å bryte ned aminosyren fenylalanin som derfor hopper seg opp.

Dette legemidlet inneholder 2,4 mg sorbitol i hver 250 mg dosepose og 4,8 mg sorbitol i hver 500 mg dosepose.

Glukose kan være skadelig for tennene.

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dosepose, og er så godt som "natriumfritt".

3 . Hvordan du bruker Diacomit

Ditt barn må alltid bruke disse kapslene nøyaktig slik ditt barns lege har fortalt deg. Kontakt barnets lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosering

Dosen er regulert av legen i samsvar med ditt barns alder, vekt og tilstand, generelt 50 mg per kg kroppsvekt og per dag.

Når skal man ta Diacomit

Ditt barn bør ta dette legemidlet to eller tre ganger daglig med jevne mellomrom som anvist av ditt barns lege, for eksempel morgen, middag og kveld, for å dekke hele døgnet.

Dosejustering

Doseøkninger bør skje gradvis over et par uker mens dosen med de(t) andre antiepileptiske legemidlet/legemidlene reduseres samtidig. Ditt barns lege vil fortelle deg den nye dosen av de(t) andre antiepileptiske legemidlet/legemidlene.

Dersom du har følelsen av at effekten av dette legemidlet er for sterk eller for svak, kontakt ditt barns lege eller apotek. Dosen vil bli justert av legen i samsvar med ditt barns tilstand.

Kontakt ditt barns lege ved bivirkninger, ettersom det kan være nødvendig for legen å justere dosen av dette legemidlet eller av andre antiepileptiske legemidlet.

Det finnes en liten forskjell mellom Diacomit-kapselen og pulveret til mikstur suspensjon. Hvis barnet opplever problemer med å bytte fra kapsler til pulver til mikstur, suspensjon eller omvendt, skal det gis beskjed til legen. Bytte mellom kapsel og pulver til mikstur skal kun skje under kontroll av barnets lege.

I tilfeller med oppkast innen de første fem minuttene etter inntak går man ut i fra at ikke noe av legemidlet har blitt tatt opp, og ny dose gis.

Situasjonen forholder seg imidlertid annerledes hvis oppkast skjer mer enn én time etter inntak av legemidlet, da stiripentol opptas raskt i kroppen.

I slike tilfeller antas de at en betydelig del av den inntatt dosen allerede er absorbert fra fordøyelsessystemet, og det er derfor ikke behov for ny dose eller justering av den neste dosen.

Hvordan ta Diacomit pulver til oral suspensjon

Pulveret skal blandes i et glass med vann og tas umiddelbart etter at det er blandet, sammen med et måltid. Barnet må ta Diacomit sammen med mat, IKKE på tom mage. For mat og drikke som bør unngås, se avsnittet "*Inntak av Diacomit sammen med mat og drikke*" over.

Dersom ditt barn tar for mye av Diacomit

Kontakt ditt barns lege hvis du vet eller tror ditt barn har tatt mer legemiddel enn det skulle.

Dersom ditt barn har glemt å ta Diacomit

Det er viktig at ditt barn tar dette legemidlet jevnlig på samme tid hver dag. Dersom ditt barn glemmer å ta en dose, må han eller hun ta den så snart dere husker det, med mindre det er tid for neste dose. Hvis det er tilfellet fortsett med neste dose som normalt. Ditt barn skal ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom ditt barn avbryter behandlingen med Diacomit

Ditt barn skal ikke stanse å ta dette legemidlet med mindre legen ber om det. Å avbryte behandlingen brått kan føre til et utbrudd av anfall.

Dersom du har ytterligere spørsmål om bruken av dette legemidlet, kontakt ditt barns lege eller apotek.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn en av 10 personer):

- Tap av appetitt, vekttap (især når kombinert med det antiepileptiske legemidlet natriumvalproate),
- insomnia (søvnløshet), søvnighet,
- ataksi (manglende evne til å koordinere muskelbevegelser), hypotoni (svak muskelstyrke), dystoni (ufrivillige muskelsammentrekninger).

Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- økte nivåer av lever enzymer, især når det er gitt sammen med en av disse antiepileptiske legemidlene: karbamazepin og natriumvalproat,
- aggressivitet, irritabilitet, opphisselse, hypereksitabilitet (tilstand av uvanlig opphisselse),
- søvnforstyrrelser (unormal søvn),
- hyperkinesi (overdrevne bevegelser),
- kvalme, oppkast,
- et lavt antall av en type hvite blodceller.

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- dobbeltsyn når brukt i kombinasjon med det antiepileptiske legemidlet karbamazepin,
- sensitiv for lys,
- utslett, hudallergi, urtikaria (lyserøde, kløende hevelser på huden),
- fatigasjon (tretthet).

Sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 1000 personer):

- Senkning av blodplatenivået i blodet,
- Unormale verdier i leverfunksjonstest.

Ukjent (hyppigheten kan ikke estimeres ut fra tilgjengelige data)

- Pneumoni (infeksjon i lungene)

For å eliminere disse bivirkningene, må ditt barns lege kanskje endre dosen av Diacomit eller dosen av et eller flere legemidler som tas sammen med Diacomit.

Melding av bivirkninger

Kontakt barnets lege eller apotek eller dersom barnet opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V***. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Diacomit

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Ditt barn må ikke bruke Diacomit etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i originalpakningen, for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Diacomit 250 mg

- Virkestoffet er stiripentol. Hver dosepose inneholder 250 mg stiripentol.
- De andre innholdsstoffene i denne doseposen er povidon, natriumstivelseglykolat A, glukose flytende (spraytørret), erytrosin (E127), titandioksid (E171), aspartam (E951), tutti frutti smak (inneholder sorbitol), karmellosenatrium og hydroksyetylcellulose.

Sammensetning av Diacomit 500 mg

- Virkestoffet er stiripentol. Hver dosepose inneholder 500 mg stiripentol.
- De andre innholdsstoffene i denne doseposen er povidon, natriumstivelseglykolat, glukose flytende (spraytørret), erytrosin (E127), titandioksid (E171), aspartam (E951), tutti frutti smak (inneholder sorbitol), karmellosenatrium og hydroksyetylcellulose.

Hvordan Diacomit 250 mg ser ut og innholdet i pakningen

Dette legemidlet er et blekt rosa pulver levert i doseposer.

Eskene inneholder enten 30, 60 eller 90 doseposer. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Hvordan Diacomit 500 mg ser ut og innholdet i pakningen

Dette legemidlet er et blekt rosa pulver levert i doseposer.

Eskene inneholder enten 30, 60 eller 90 doseposer. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Diacomit er også tilgjengelig som 250 mg og 500 mg kapsler til oral bruk.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Biocodex

22 rue des Aqueducs - F-94250 Gentilly - Frankrike

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

Tilvirker

Biocodex

1 avenue Blaise Pascal - F-60000 Beauvais - Frankrike

Ta kontakt med den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om de:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist revidert**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Vedlegg IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene(e) (PSUR) for stiripentol har PRAC kommet fram til følgende konklusjoner:

I lys av tilgjengelige data om risiko fra klinisk(e) studie(r) og spontanrapporter, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom stiripentol og lungebetennelse i det minste en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder stiripentol bør endres tilsvarende.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for stiripentol mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder stiripentol er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).