

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diacomit 100 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 100 mg (E)-Stiripentol (Stiripentol).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Rosa-weiße Kapseln Größe 4, bedruckt mit „Diacomit 100 mg“, 14 mm Länge.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Diacomit ist indiziert als Zusatztherapie für die Anwendung in Verbindung mit Clobazam und Valproat bei refraktären generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten mit schwerer myoklonischer Epilepsie im Kindesalter (SMEI, Dravet-Syndrom), deren Anfälle mit Clobazam und Valproat nicht angemessen kontrolliert werden können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Diacomit sollte nur unter Überwachung eines mit der Diagnose und Behandlung der Epilepsie bei Kleinkindern und Kindern erfahrenen Pädiaters / Neuropädiaters angewendet werden.

Dosierung

Kinder und Jugendliche

Die Stiripentol-Dosis wird auf der Grundlage von mg/kg Körpergewicht berechnet.

Die tägliche Dosis kann in 2 oder 3 Teildosen eingenommen werden.

Zu Beginn der Zusatzbehandlung mit Stiripentol sollte die Dosis schrittweise bis zur empfohlenen Dosis von 50 mg/kg/Tag erhöht werden, welche in Verbindung mit Clobazam und Valproat verabreicht wird.

Die Stiripentol-Dosis ist schrittweise zu erhöhen von 20 mg/kg/Tag in der 1. Woche auf 30 mg/kg/Tag in der 2. Woche. Die weitere Dosiserhöhung ist altersabhängig:

- Kinder unter 6 Jahren sollten in der dritten Woche weitere 20 mg/kg/Tag erhalten, womit die empfohlene Dosis von 50 mg/kg/Tag in drei Wochen erreicht wird;
- Kinder zwischen 6 und 12 Jahren sollten wöchentlich weitere 10 mg/kg/Tag erhalten, womit die empfohlene Dosis von 50 mg/kg/Tag in vier Wochen erreicht wird;
- Kinder und Jugendliche über 12 Jahren sollten wöchentlich weitere 5 mg/kg/Tag erhalten, bis die nach klinischer Einschätzung optimale Dosis erreicht ist.

Die empfohlene Dosis von 50 mg/kg/Tag basiert auf den verfügbaren Ergebnissen klinischer Studien und war die einzige Diacomit-Dosis, die in den Pivotalstudien untersucht wurde (siehe Abschnitt 5.1).

Stiripentol muss immer mit einer Mahlzeit eingenommen werden, da es sich in einer sauren Umgebung schnell zersetzt (z. B. in Anwesenheit von Magensäure in einem leeren Magen). Stiripentol darf nicht mit Milch oder Milchprodukten (Joghurt, Rahmkäse usw.), Kohlensäure enthaltenden Getränken, Fruchtsäften oder Nahrungsmitteln und Getränken, die Koffein oder Theophyllin enthalten, eingenommen werden.

Kinder unter 3 Jahren

Die klinische Pivotalbeurteilung von Stiripentol erfolgte bei Kindern ab 3 Jahren mit SMEI. Die klinische Entscheidung der Anwendung von Stiripentol bei Kindern mit SMEI unter 3 Jahren muss im Einzelfall unter Berücksichtigung des potentiellen klinischen Nutzens und Risikos erfolgen. In dieser jüngeren Patientengruppe sollte eine Zusatztherapie mit Stiripentol nur dann begonnen werden, wenn die Diagnose der SMEI klinisch bestätigt ist (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Stiripentol bei Kindern im Alter unter 12 Monaten vor. Bei diesen Kindern erfolgt die Anwendung von Stiripentol unter engmaschiger Kontrolle durch den Arzt.

Patienten ≥ 18 Jahre

Für Erwachsene liegen keine langfristigen, in der Anzahl ausreichenden Daten vor, welche die Aufrechterhaltung der Wirkung in dieser Bevölkerungsgruppe bestätigen. Die Behandlung sollte so lange weitergeführt werden, wie sie wirksam bleibt.

Dosisanpassungen anderer in Kombination mit Stiripentol angewendeter Antiepileptika

Trotz des Fehlens umfassender pharmakologischer Daten über potentielle Arzneimittelwechselwirkungen beruhen folgende Hinweise zu Änderungen der Dosen und Dosierungspläne der anderen, in Verbindung mit Stiripentol angewendeten Antiepileptika auf klinischen Erfahrungen.

- Clobazam

In den Pivotalstudien betrug die tägliche Dosis Clobazam zu Beginn der Anwendung von Stiripentol 0,5 mg/kg/Tag, die im Allgemeinen in zwei Teildosen pro Tag eingenommen wurde. Bei klinischen Anzeichen von unerwünschten Wirkungen oder einer Überdosierung von Clobazam (d. h. Benommenheit, Hypotonie und Reizbarkeit bei Kleinkindern) wurde diese tägliche Dosis jede Woche um 25 % reduziert. Ein ca. zwei- bis dreifacher Anstieg der Plasmakonzentration von Clobazam bzw. ein fünffacher Anstieg von Norclobazam wurde bei der gleichzeitigen Anwendung von Stiripentol bei Kindern mit Dravet-Syndrom beobachtet.

- Valproat

Das Potential für metabolische Wechselwirkungen zwischen Stiripentol und Valproat wird als geringfügig betrachtet, daher sollte keine Änderung der Valproat-Dosierung notwendig sein, wenn Stiripentol zusätzlich angewendet wird, es sei denn aus Gründen der klinischen Sicherheit. In den Pivotalstudien wurde bei gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Appetitverlust und Gewichtsverlust die tägliche Dosis Valproat jede Woche um ca. 30 % reduziert.

Anormale Laborbefunde

Bei einem anormalen Blutbild oder einem anormalen Leberfunktionstest muss die klinische Entscheidung, ob die Anwendung fortgesetzt oder die Stiripentol-Dosis bei gleichzeitiger Dosisanpassung von Clobazam und Valproat angepasst wird, im Einzelfall unter Berücksichtigung des potentiellen klinischen Nutzens und Risikos erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkung der Darreichungsform

Das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Beuteln weist eine geringfügig höhere C_{max} als die Kapseln auf. Daher besteht zwischen den Darreichungsformen keine Bioäquivalenz. Bei einem erforderlichen Wechsel der Darreichungsform wird wegen möglicher Verträglichkeitsprobleme eine klinische Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Die Anwendung von Stiripentol wird bei Patienten mit beeinträchtigter Leber- und/oder Nierenfunktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Kapsel ist im Ganzen mit einem Glas Wasser einzunehmen.

Um sicherzustellen, dass die gesamte Pulvermenge vom Patienten aufgenommen wird, sollte die Kapsel nicht geöffnet werden. Bezüglich Wechselwirkungen von Stiripentol mit Nahrung, siehe Abschnitt 4.5.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Vorgeschichte mit Psychosen in Form deliranter Anfälle.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital

Diese Substanzen sollten nicht in Verbindung mit Stiripentol bei der Behandlung des Dravet-Syndroms angewendet werden. Die tägliche Dosis von Clobazam und/oder Valproat sollte in Abhängigkeit vom Auftreten von Nebenwirkungen während der Stiripentol-Therapie reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wachstumsrate von Kindern

Angesichts der Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Stiripentol und Valproat (Anorexie, Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen) sollte die Wachstumsrate von Kindern mit dieser Behandlungskombination sorgfältig überwacht werden.

Blutbild

Eine Neutropenie kann mit der Anwendung von Stiripentol, Clobazam und Valproat assoziiert sein. Das Blutbild sollte vor Beginn der Behandlung mit Stiripentol untersucht werden. Sofern keine anderen klinischen Indikationen vorliegen, sollte das Blutbild alle 6 Monate untersucht werden.

Leberfunktion

Vor Beginn der Behandlung mit Stiripentol sollte die Leberfunktion untersucht werden. Sofern keine anderen klinischen Indikationen vorliegen, sollte die Leberfunktion alle 6 Monate untersucht werden.

Leber- oder Niereninsuffizienz

In Ermangelung spezifischer klinischer Daten von Patienten mit beeinträchtigter Leber- oder Nierenfunktion wird die Anwendung von Stiripentol bei Patienten mit beeinträchtigter Leber- und/oder Nierenfunktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Mit CYP Enzymen interagierende Substanzen

Stiripentol hemmt die Enzyme CYP2C19, CYP3A4 und CYP2D6 und kann die Plasmakonzentrationen von Substanzen, die von diesen Enzymen metabolisiert werden, deutlich erhöhen und das Risiko unerwünschter Wirkungen steigern (siehe Abschnitt 4.5). *In vitro*-Studien weisen darauf hin, dass der Phase 1-Metabolismus des Stiripentol durch die Enzyme CYP1A2, CYP2C19 und CYP3A4 sowie möglicherweise durch weitere Enzyme ausgelöst wird. Vorsicht ist geboten, wenn Stiripentol mit anderen Substanzen gleichzeitig angewendet wird, die eines oder mehrere dieser Enzyme hemmen bzw. induzieren.

Kinder und Jugendliche

In die klinischen Pivotalstudien wurden keine Kinder unter 3 Jahren aufgenommen. Infolgedessen wird empfohlen, Kinder zwischen 6 Monaten und 3 Jahren während einer Stiripentol-Therapie sorgfältig zu überwachen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mögliche Arzneimittelwechselwirkungen mit Stiripentol

Der Einfluss anderer Antiepileptika auf die Pharmakokinetik von Stiripentol ist nicht ausreichend nachgewiesen.

Die Wirkung von Makroliden und Azol-Antimykotika, die bekanntermaßen CYP3A4-Hemmer und Substrate des gleichen Enzyms sind, auf den Stiripentol-Metabolismus ist nicht bekannt. Ebenso sind auch die Auswirkungen von Stiripentol auf deren Metabolismus nicht bekannt.

In vitro-Studien weisen darauf hin, dass der Phase 1-Metabolismus des Stiripentol durch die Enzyme CYP1A2, CYP2C19 und CYP3A4 sowie möglicherweise durch weitere Enzyme ausgelöst wird. Vorsicht ist geboten, wenn Stiripentol mit anderen Substanzen gleichzeitig angewendet wird, die eines oder mehrere dieser Enzyme hemmen bzw. induzieren.

Auswirkung von Stiripentol auf Cytochrom P450-Enzyme

Viele dieser Wechselwirkungen wurden teilweise durch *in vitro*-Studien und in klinischen Versuchen bestätigt. Der Anstieg der Steady-State-Level bei der kombinierten Anwendung von Stiripentol, Valproat und Clobazam ist bei Erwachsenen und Kindern ähnlich, auch wenn eine deutliche interindividuelle Variabilität vorliegt.

Bei therapeutischen Konzentrationen hemmt Stiripentol signifikant mehrere CYP450 Isoenzyme: z. B. CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4. Daher können pharmakokinetische Wechselwirkungen metabolischen Ursprungs mit anderen Arzneimitteln erwartet werden. Diese Wechselwirkungen können erhöhte systemische Konzentrationen dieser Wirkstoffe hervorrufen, die zu verstärkten pharmakologischen Wirkungen und verstärkten unerwünschten Wirkungen führen können.

Aufgrund des erhöhten Risikos unerwünschter Wirkungen (siehe unten in diesem Abschnitt unter antiepileptisch wirkende Arzneimittel) ist Vorsicht geboten, wenn die klinischen Umstände eine Kombination von Stiripentol mit Substanzen erfordern, die von CYP2C19 (z. B. Citalopram, Omeprazol) oder CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. HIV Proteasehemmer, Antihistamine wie Astemizol und Chlorpheniramin, Kalziumkanalblocker, Statine, orale Kontrazeptiva, Codein). Die Überwachung der Plasmakonzentrationen und unerwünschten Wirkungen wird empfohlen. Eine Dosisanpassung kann notwendig sein.

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Substraten mit geringer therapeutischer Breite sollte aufgrund des deutlich erhöhten Risikos schwerer unerwünschter Wirkungen vermieden werden.

Daten zur hemmenden Wirkung auf CYP1A2 sind begrenzt. So können Wechselwirkungen mit Theophyllin und Koffein nicht ausgeschlossen werden, da die durch Hemmung ihres hepatischen Metabolismus möglicherweise auftretenden erhöhten Theophyllin- und Koffein-Plasmakonzentrationen potentiell zu Toxizität führen können. Die Anwendung in Verbindung mit Stiripentol wird nicht empfohlen. Diese Warnung ist nicht nur auf Arzneimittel begrenzt, sondern gilt auch für eine beträchtliche Zahl von Nahrungsmitteln (z. B. Cola, Schokolade, Kaffee, Tee und Energydrinks) und Nährstoffen für Kinder: Patienten dürfen keine Colagetränke zu sich nehmen, die signifikante Mengen an Koffein enthalten, oder Schokolade, die Spuren von Theophyllin enthält (siehe Abschnitt 4.2).

Da Stiripentol CYP2D6 *in vitro* in Konzentrationen hemmt, die klinisch im Plasma erreicht werden, kann es mit Substanzen, die von diesem Isoenzym metabolisiert werden, z. B. Betablockern (Propranolol, Carvedilol, Timolol), Antidepressiva (Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Imipramin, Clomipramin), Antipsychotika (Haloperidol), Analgetika (Codein, Dextromethorphan, Tramadol), zu metabolischen Wechselwirkungen mit Stiripentol kommen. Bei Substanzen, die durch CYP2D6 metabolisiert werden und die individuell titriert werden, kann eine Dosisanpassung notwendig sein.

Wechselwirkungspotential von Stiripentol mit anderen Arzneimitteln

In Ermangelung klinischer Daten ist Vorsicht geboten bei folgenden klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Stiripentol:

Unerwünschte Kombinationen (zu vermeiden, wenn sie nicht absolut notwendig sind)

- Mutterkornalkaloide (Ergotamin, Dihydroergotamin)

Ergotismus mit möglicher Nekrose der Extremitäten (Hemmung der hepatischen Elimination des Mutterkorns).

- Cisaprid, Halofantrin, Pimozid, Chinidin, Bepiridil

Erhöhtes Risiko von Herzrhythmusstörungen, insbesondere Torsades de pointes-/Wave-Burst-Arrhythmie.

- Immunsuppressiva (Tacrolimus, Cyclosporin, Sirolimus)

Erhöhte Blutkonzentrationen der Immunsuppressiva (verminderter hepatischer Metabolismus).

- Statine (Atorvastatin, Simvastatin usw.)

Erhöhtes Risiko dosisabhängiger Nebenwirkungen wie Rhabdomyolyse (verminderter hepatischer Metabolismus cholesterinsenkender Arzneimittel).

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist

- *Midazolam, Triazolam, Alprazolam*

Erhöhte Plasmabenzodiazepin-Konzentrationen können durch einen verminderten hepatischen Metabolismus auftreten, was zu übermäßiger Sedierung führt.

- *Chlorpromazin*

Stiripentol erhöht die zentrale dämpfende Wirkung von Chlorpromazin.

- *Auswirkungen auf andere Antiepileptika*

Die Hemmung der CYP450 Isoenzyme CYP2C19 und CYP3A4 kann pharmakokinetische Wechselwirkungen (Hemmung ihres hepatischen Metabolismus) mit Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Clobazam (siehe Abschnitt 4.2), Valproat (siehe Abschnitt 4.2), Diazepam (verstärkte Muskelrelaxation), Ethosuximid und Tiagabin auslösen. Die Konsequenzen sind erhöhte Plasmakonzentrationen dieser Antikonvulsiva mit dem potentiellen Risiko einer Überdosierung. Bei Kombination mit Stiripentol wird eine klinische Überwachung der Plasmaspiegel anderer Antikonvulsiva, mit möglicher Dosisanpassung, empfohlen.

- *Topiramät*

In einem französischen Compassionate-Use-Programm mit Stiripentol wurde in 41 % von 230 Fällen Topiramät zu Stiripentol, Clobazam und Valproat hinzugefügt. Aufgrund der klinischen Beobachtungen in dieser Patientengruppe liegt kein Grund dafür vor, bei gleichzeitiger Anwendung mit Stiripentol eine Änderung der Topiramät-Dosis und des Dosierungsplans vorzuschlagen.

Bei Topiramät geht man davon aus, dass die potentielle Konkurrenz der Hemmung von CYP2C19 nicht auftritt, da sie wahrscheinlich 5-15 mal höhere Plasmakonzentrationen erfordert als die mit der empfohlenen Standard-Topiramät-Dosis und den Dosierungsplänen erzielten.

- Levetiracetam

Levetiracetam unterliegt nicht in größerem Umfang einem hepatischen Metabolismus. Infolgedessen ist keine pharmakokinetische metabolische Arzneimittelwechselwirkung zwischen Stiripentol und Levetiracetam zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Risiko in Verbindung mit Epilepsie und Antiepileptika im Allgemeinen

Es wurde nachgewiesen, dass bei den Nachkommen von Frauen mit Epilepsie die Prävalenz von Missbildungen zwei- bis dreimal größer ist als der Prozentsatz von ca. 3 % in der Allgemeinbevölkerung. Wenn auch andere Faktoren wie z. B. die Epilepsie selbst, dazu beitragen können, weisen die verfügbaren Erkenntnisse darauf hin, dass dieser Anstieg weitgehend auf die Behandlung zurückzuführen ist. In der behandelten Population wurde ein Anstieg der Missbildungen nach Polytherapie festgestellt.

Dennoch sollte eine wirksame antiepileptische Therapie während der Schwangerschaft nicht unterbrochen werden, da sich die Verschlimmerung der Krankheit für die Mutter und den Fötus nachteilig auswirken kann.

Risiko in Verbindung mit Stiripentol

Es liegen keine Daten über exponierte Schwangerschaften vor. Tierexperimentelle Studien lassen bei nicht-maternal-toxischen Dosen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Angesichts der Indikation ist eine Anwendung von Stiripentol während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht zu erwarten. Die klinische Entscheidung zur Anwendung von Stiripentol während der Schwangerschaft muss im Einzelfall unter Berücksichtigung des potentiellen klinischen Nutzens und Risikos erfolgen. Bei der Verordnung an schwangere Frauen ist Vorsicht geboten. Die Anwendung zuverlässiger Verhütungsmethoden wird angeraten.

Stillzeit

In Ermangelung von Studien am Menschen bezüglich der Ausscheidung in die Muttermilch und angesichts der Tatsache, dass Stiripentol bei Ziegen ungehindert vom Plasma in die Milch übergeht, wird Stillen während der Behandlung nicht empfohlen. Falls die Stiripentol-Therapie während des Stillens fortgesetzt wird, muss der gestillte Säugling sorgfältig auf potentielle Nebenwirkungen überwacht werden.

Fertilität

In Tierstudien wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine klinischen Daten vor und mögliche Gefahren für die menschliche Gesundheit sind nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Stiripentol hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es Benommenheit und Ataxie verursachen kann. Patienten sollten daher angewiesen werden, weder ein Fahrzeug zu führen noch Maschinen zu bedienen, bis sie genügend Erfahrung gesammelt haben, um abschätzen zu können, ob es ihre Fähigkeiten beeinträchtigt (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen von Stiripentol sind Anorexie, Gewichtsverlust, Schlafstörungen, Benommenheit, Ataxie, Hypotonie und Dystonie.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind wie folgt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), unbekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse (MedDRA Terminologie)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Neutropenie		Thrombozytopenie*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie, Appetitverlust, Gewichtsverlust			
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Aggressivität, Reizbarkeit, Verhaltensstörungen, ablehnendes Verhalten, Übererregbarkeit, Schlafstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems	Benommenheit, Ataxie, Hypotonie, Dystonie	Hyperkinesie		
Augenerkrankungen			Diplopie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Lichtempfindlichkeit, Hautausschlag, Hautallergie, Urtikaria	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Müdigkeit	
Untersuchungen		Erhöhte γ GT		Auffällige Leberfunktionswerte

*Die Thrombozytopenie-Daten stammen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Viele der oben aufgeführten Nebenwirkungen sind häufig auf eine Zunahme der Plasmakonzentrationen anderer Antikonvulsiva zurückzuführen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) und können sich zurückbilden, wenn die Dosis dieser Arzneimittel reduziert wird.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Daten über klinische Überdosierungen liegen nicht vor. Die Behandlung ist unterstützend (symptomatische Maßnahmen auf Intensivstationen).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX17

Wirkmechanismus

Im Tiermodell antagonisiert Stiripentol durch Elektroschocks, Pentetrazol und Bicucullin induzierte Anfälle. Im Nagetiermodell scheint Stiripentol die Konzentration von Gamma-Amino-Buttersäure (GABA), dem wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter im Säugetiergehirn, zu erhöhen. Das könnte durch Hemmung der synaptischen Aufnahme von GABA und/oder Hemmung der GABA Transaminase erfolgen. Es wurde auch aufgezeigt, dass Stiripentol die GABA-A-Rezeptor-vermittelte Transmission im unreifen Rattenhippocampus verstärkt und die durchschnittliche Öffnungsdauer (aber nicht die Häufigkeit) der GABA-A-Rezeptor-Chloridionenkanäle durch einen Barbiturat-ähnlichen Mechanismus erhöht. Stiripentol potenziert die Wirksamkeit anderer Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Natriumvalproat, Phenytoin, Phenobarbital und vieler Benzodiazepine aufgrund pharmakokinetischer Wechselwirkungen. Die zweite Wirkung des Stiripentols beruht hauptsächlich auf der metabolischen Hemmung mehrerer Isoenzyme, insbesondere CYP450 3A4 und 2C19, die am hepatischen Metabolismus anderer antiepileptisch wirkender Arzneimittel beteiligt sind.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Pivotalbeurteilung von Stiripentol erfolgte bei Kindern ab 3 Jahren mit SMEI.

An einem französischen Compassionate-Use-Programm nahmen Kinder ab 6 Monaten teil, denn die Diagnose des Dravet-Syndroms kann bei manchen Patienten in diesem Alter mit Sicherheit gestellt werden. Die klinische Entscheidung für die Anwendung von Diacomit bei Kindern unter 3 Jahren mit SMEI muss im Einzelfall unter Berücksichtigung des potentiellen klinischen Nutzens und Risikos erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

41 Kinder mit SMEI wurden in eine randomisierte, placebo-kontrollierte Zusatzstudie aufgenommen. Nach einem Baseline-Zeitraum von 1 Monat wurden Placebo (n = 20) oder Stiripentol (n = 21) während eines doppelblinden Zeitraums von 2 Monaten zu Valproat und Clobazam hinzugefügt. Die Patienten erhielten Stiripentol dann offen. Als Responder wurden diejenigen Probanden bezeichnet, bei denen eine mehr als 50 %ige Reduktion der Häufigkeit der klonischen (oder tonisch-klonischen) Anfälle während des zweiten Monats des doppelblinden Zeitraums im Vergleich zur Baseline zu verzeichnen war. 15 (71 %) Patienten waren Responder auf Stiripentol (bei neun davon fanden gar keine klonischen oder tonisch-klonischen Anfälle statt), während es nur einen Responder (5 %) auf Placebo gab (keiner war anfallsfrei; Stiripentol 95 % CI 52,1 - 90,7 vs. Placebo 0 - 14,6). Das 95 % Konfidenzintervall der Differenz betrug 42,2 - 85,7. Der Prozentsatz der Veränderungen gegenüber der Baseline war bei Stiripentol höher (69 %) als bei Placebo (+ 7 %), $p < 0,0001$. 21 Patienten mit Stiripentol wiesen moderate Nebenwirkungen auf (Benommenheit, Appetitverlust) im Vergleich zu

acht bei Placebo, aber die Nebenwirkungen verschwanden nach Herabsetzung der Dosis der Begleitmedikation in 12 von 21 Fällen (Chiron et al, Lancet, 2000).

Es liegen keine klinischen Studiendaten zur Unterstützung der klinischen Sicherheit von Stiripentol bei Anwendung in täglichen Dosen von mehr als 50 mg/kg/Tag vor. Es liegen keine klinischen Studiendaten zur Unterstützung der Anwendung von Stiripentol als Monotherapie beim Dravet-Syndrom vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die folgenden pharmakokinetischen Eigenschaften des Stiripentols wurden aus Studien mit gesunden erwachsenen Freiwilligen und erwachsenen Patienten berichtet.

Resorption

Stiripentol wird schnell resorbiert, mit einer Zeitdauer von ca. 1,5 Stunden bis zum Erreichen der höchsten Plasmakonzentration. Die absolute Bioverfügbarkeit von Stiripentol ist nicht bekannt, da keine intravenöse Formulierung für Tests zur Verfügung steht. Es wird bei oraler Gabe gut resorbiert; der größte Teil einer oralen Dosis wird über den Harn ausgeschieden.

Die relative Bioäquivalenz zwischen den Kapseln und dem Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Beuteln wurde bei gesunden männlichen Probanden nach einer einmaligen oralen Verabreichung von 1.000 mg untersucht. Die beiden Darreichungsformen waren hinsichtlich der AUC bioäquivalent, nicht jedoch in Hinblick auf die C_{max} . Die C_{max} des Pulvers zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen lag im Vergleich zur Kapsel geringfügig höher (23 %) und entsprach nicht den Kriterien der Bioäquivalenz. Die T_{max} war bei beiden Darreichungsformen identisch. Bei einem Wechsel zwischen der Stiripentol-Kapsel und dem Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Beuteln wird eine klinische Überwachung empfohlen.

Verteilung

Stiripentol bindet extensiv an zirkulierende Plasmaproteine (ca. 99 %).

Elimination

Die systemische Exposition gegenüber Stiripentol steigt deutlich stärker an im Vergleich zur Dosisproportionalität. Die Plasma-Clearance nimmt bei hohen Dosen deutlich ab; sie fällt von ca. 40 l/kg/Tag bei einer Dosis von 600 mg/Tag auf etwa 8 l/kg/Tag bei einer Dosis von 2400 mg ab. Nach wiederholter Anwendung von Stiripentol ist die Clearance geringer, wahrscheinlich aufgrund der Hemmung der Cytochrom P450 Isoenzyme, die für diesen Metabolismus verantwortlich sind. Die Eliminationshalbwertszeit lag zwischen 4,5 und 13 Stunden und stieg mit zunehmender Dosis an.

Biotransformation

Stiripentol wird weitgehend metabolisiert, 13 verschiedene Metaboliten wurden im Harn gefunden. Die Hauptstoffwechselprozesse sind die Demethylenisierung und die Glucuronidierung, obwohl bisher noch keine genaue Identifizierung der beteiligten Enzyme erfolgt ist.

In vitro-Studien belegen, dass CYP1A2, CYP2C19 und CYP3A4 als die Haupt-Leber-Cytochrom P450 Isoenzyme gelten, die am Phase 1-Metabolismus beteiligt sind.

Exkretion

Der größte Teil des Stiripentols wird über die Nieren ausgeschieden.

Die Harnmetaboliten des Stiripentols betrugen insgesamt die Mehrheit (73 %) einer oralen akuten Dosis, während weitere 13 bis 24 % als unveränderte Substanz in den Fäzes wiedergefunden wurden.

Pharmakokinetische Studie an Kindern und Jugendlichen

Es wurde eine pharmakokinetische Populationsstudie an 35 Kindern mit Dravet-Syndrom durchgeführt, die mit Stiripentol und zwei weiteren Substanzen, Valproat und Clobazam, behandelt wurden, welche soweit bekannt die pharmakokinetischen Eigenschaften von Stiripentol nicht beeinflussen. Das Durchschnittsalter betrug 7,3 Jahre (Altersbereich: 1 bis 17,6 Jahre) und die durchschnittliche Tagesdosis Stiripentol betrug 45,4 mg/kg/Tag (Dosisbereich: 27,1 bis 89,3 mg/kg/Tag), verteilt über zwei bis drei Einzeldosen.

Die Daten stimmten am besten mit einem Einkompartimentmodell mit Absorptions- und Eliminationsprozessen erster Ordnung überein. Die für die Population geschätzte Absorptionsratenkonstante K_a betrug 2,08 Std.⁻¹ (Standardabweichung des Zufallseffekts = 122 %). Die Clearance und das Verteilungsvolumen waren abhängig vom Körpergewicht gemäß einem allometrischen Modell mit den Exponenten 0,433 bzw. 1: je mehr das Körpergewicht von 10 kg auf 60 kg ansteigt, desto mehr steigt die sichtbare orale Clearance von 2,60 auf 5,65 l/Std. und das sichtbare Verteilungsvolumen von 32,0 auf 191,8 l. Die Folge davon war das Ansteigen der Halbwertszeit von 8,5 Std. (bei 10 kg) auf 23,5 Std. (bei 60 kg).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien mit Tieren (Ratte, Affe, Maus) ergaben kein einheitliches Toxizitätsmuster außer einer Lebervergrößerung in Verbindung mit Leberzellhypertrophie, die auftrat, wenn hohe Stiripentol-Dosen an Nagetiere und Nicht-Nagetiere verabreicht wurden. Dieser Befund wird als adaptive Antwort auf eine hohe Stoffwechselbelastung der Leber betrachtet.

Stiripentol war in Untersuchungen mit Ratten und Kaninchen nicht teratogen; in einer Studie mit Mäusen, aber nicht in mehreren ähnlichen anderen Studien wurde bei einer maternotoxischen Dosis (800 mg/kg/Tag) eine geringe Inzidenz für Gaumenspaltbildung beobachtet. Diese Studien an Mäusen und Kaninchen wurden vor der Einführung der GLP-Anforderungen durchgeführt. Untersuchungen der Fruchtbarkeit und der allgemeinen Reproduktionsleistung sowie der prä- und postnatalen Entwicklung bei der Ratte verliefen ereignislos außer einer geringen Reduktion der Überlebensrate der Jungtiere, die von Muttertieren mit toxischem Ansprechen auf eine Stiripentol-Dosis von 800 mg/kg/Tag gesäugt wurden (siehe Abschnitt 4.6).

Bei Genotoxizitätsuntersuchungen wurde keine mutagene oder clastogene Aktivität nachgewiesen.

Die Ergebnisse der Karzinogenitätsstudien bei der Ratte waren negativ. Bei der Maus war nur eine geringe Zunahme der Inzidenz von Leberadenomen und -karzinomen bei solchen Tieren zu beobachten, die 78 Wochen lang mit 200 oder 600 mg/kg/Tag behandelt wurden, aber nicht bei denjenigen, die 60 mg/kg/Tag erhielten. Angesichts der fehlenden Genotoxizität von Stiripentol und der wohlbekannten, besonderen Empfindlichkeit der Mausleber für Tumorbildungen in Anwesenheit von Leberenzyminduktion wird bei diesem Ergebnis nicht davon ausgegangen, dass es auf ein Risiko für Tumorbildung bei Patienten hinweist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Povidon

Carboxymethylstärke-Natrium (Ph.Eur.)

Magnesiumstearat (E470b)

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E171)
Erythrosin (E127)
Indigocarmin (E132)

Drucktinte

Schellack (E904)
Eisen(II,III)-oxid(E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyethylenflasche mit Originalitätssiegell und kindergesichertem Polypropylen-Schraubverschluss.
Die Flaschen mit 100 Kapseln sind in Pappkartons verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/367/013

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Januar 2007
Datum der letzten Verlängerung: 20. September 2018

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diacomit 250 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 250 mg (E)-Stiripentol (Stiripentol).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Rosa Kapseln Größe 2, bedruckt mit „Diacomit 250 mg“

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Diacomit ist indiziert als Zusatztherapie für die Anwendung in Verbindung mit Clobazam und Valproat bei refraktären generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten mit schwerer myoklonischer Epilepsie im Kindesalter (SMEI, Dravet-Syndrom), deren Anfälle mit Clobazam und Valproat nicht angemessen kontrolliert werden können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Diacomit sollte nur unter Überwachung eines mit der Diagnose und Behandlung der Epilepsie bei Kleinkindern und Kindern erfahrenen Pädiaters / Neuropädiaters angewendet werden.

Dosierung

Kinder und Jugendliche

Die Stiripentol-Dosis wird auf der Grundlage von mg/kg Körpergewicht berechnet.

Die tägliche Dosis kann in 2 oder 3 Teildosen eingenommen werden.

Zu Beginn der Zusatzbehandlung mit Stiripentol sollte die Dosis schrittweise bis zur empfohlenen Dosis von 50 mg/kg/Tag erhöht werden, welche in Verbindung mit Clobazam und Valproat verabreicht wird.

Die Stiripentol- Dosis ist schrittweise zu erhöhen von 20mg/kg/Tag in der 1. Woche auf 30mg/kg/Tag in der 2. Woche. Die weitere Dosiserhöhung ist altersabhängig:

- Kinder unter 6 Jahren sollten in der dritten Woche weitere 20 mg/kg/Tag erhalten, womit die empfohlene Dosis von 50mg/kg/Tag in drei Wochen erreicht wird.
- Kinder zwischen 6 und 12 Jahren sollten wöchentlich weitere 10 mg/kg/Tag erhalten, womit die empfohlene Dosis von 50mg/kg/Tag in vier Wochen erreicht wird.
- Kinder und Jugendliche über 12 Jahren sollten wöchentlich weitere 5 mg/kg/Tag erhalten, bis die nach klinischer Einschätzung optimale Dosis erreicht ist.

Die empfohlene Dosis von 50 mg/kg/Tag basiert auf den verfügbaren Ergebnissen klinischer Studien und war die einzige Diacomit-Dosis, die in den Pivotalstudien untersucht wurde (siehe Abschnitt 5.1).

Stiripentol muss immer mit einer Mahlzeit eingenommen werden, da es sich in einer sauren Umgebung schnell zersetzt (z. B. in Anwesenheit von Magensäure in einem leeren Magen). Stiripentol darf nicht mit Milch oder Milchprodukten (Joghurt, Rahmkäse, usw.), Kohlensäure enthaltenden Getränken, Fruchtsäften oder Nahrungsmitteln und Getränken, die Koffein oder Theophyllin enthalten, eingenommen werden.

Kinder unter 3 Jahren

Die klinische Pivotalbeurteilung von Stiripentol erfolgte bei Kindern ab 3 Jahren mit SMEI. Die klinische Entscheidung der Anwendung von Stiripentol bei Kindern mit SMEI unter 3 Jahren muss im Einzelfall unter Berücksichtigung des potentiellen klinischen Nutzens und Risikos erfolgen. In dieser jüngeren Patientengruppe sollte eine Zusatztherapie mit Stiripentol nur dann begonnen werden, wenn die Diagnose der SMEI klinisch bestätigt ist (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Stiripentol bei Kindern im Alter unter 12 Monaten vor. Bei diesen Kindern erfolgt die Anwendung von Stiripentol unter engmaschiger Kontrolle durch den Arzt.

Patienten ≥ 18 Jahre

Für Erwachsene liegen keine langfristigen, in der Anzahl ausreichenden Daten vor, welche die Aufrechterhaltung der Wirkung in dieser Bevölkerungsgruppe bestätigen. Die Behandlung sollte so lange weitergeführt werden, wie sie wirksam bleibt.

Dosisanpassungen anderer in Kombination mit Stiripentol angewendeter Antiepileptika

Trotz des Fehlens umfassender pharmakologischer Daten über potentielle Arzneimittelwechselwirkungen beruhen folgende Hinweise zu Änderungen der Dosen und Dosierungspläne der anderen, in Verbindung mit Stiripentol angewendeten Antiepileptika auf klinischen Erfahrungen.

- Clobazam

In den Pivotalstudien betrug die tägliche Dosis Clobazam zu Beginn der Anwendung von Stiripentol 0,5 mg/kg/Tag, die im Allgemeinen in zwei Teildosen pro Tag eingenommen wurde. Bei klinischen Anzeichen von unerwünschten Wirkungen oder einer Überdosierung von Clobazam (d. h. Benommenheit, Hypotonie und Reizbarkeit bei Kleinkindern) wurde diese tägliche Dosis jede Woche um 25% reduziert. Ein ca. zwei- bis dreifacher Anstieg der Plasmakonzentration von Clobazam bzw. ein fünffacher Anstieg von Norclobazam wurde bei der gleichzeitigen Anwendung von Stiripentol bei Kindern mit Dravet-Syndrom beobachtet.

- Valproat

Das Potential für metabolische Wechselwirkungen zwischen Stiripentol und Valproat wird als geringfügig betrachtet, daher sollte keine Änderung der Valproat-Dosierung notwendig sein, wenn Stiripentol zusätzlich angewendet wird, es sei denn aus Gründen der klinischen Sicherheit. In den Pivotalstudien wurde bei gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Appetitverlust und Gewichtsverlust die tägliche Dosis Valproat jede Woche um ca. 30% reduziert.

Anormale Laborbefunde

Bei einem anormalen Blutbild oder einem anormalen Leberfunktionstest muss die klinische Entscheidung, ob die Anwendung fortgesetzt oder die Stiripentol -Dosis bei gleichzeitiger Dosisanpassung von Clobazam und Valproat angepasst wird, im Einzelfall unter Berücksichtigung des potentiellen klinischen Nutzens und Risikos erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkung der Darreichungsform

Das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Beuteln weist eine geringfügig höhere C_{\max} als die Kapseln auf. Daher besteht zwischen den Darreichungsformen keine Bioäquivalenz. Bei einem erforderlichen Wechsel der Darreichungsform wird wegen möglicher Verträglichkeitsprobleme eine klinische Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Die Anwendung von Stiripentol wird bei Patienten mit beeinträchtigter Leber- und/oder Nierenfunktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Kapsel ist im Ganzen mit einem Glas Wasser einzunehmen.

Um sicherzustellen, dass die gesamte Pulvermenge vom Patienten aufgenommen wird, sollte die Kapsel nicht geöffnet werden. Bezüglich Wechselwirkungen von Stiripentol mit Nahrung, siehe Abschnitt 4.5.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Vorgeschichte mit Psychosen in Form deliranter Anfälle.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital

Diese Substanzen sollten nicht in Verbindung mit Stiripentol bei der Behandlung des Dravet-Syndroms angewendet werden. Die tägliche Dosis von Clobazam und/oder Valproat sollte in Abhängigkeit vom Auftreten von Nebenwirkungen während der Stiripentol -Therapie reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wachstumsrate von Kindern

Angeichts der Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Stiripentol und Valproat (Anorexie, Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen) sollte die Wachstumsrate von Kindern mit dieser Behandlungskombination sorgfältig überwacht werden.

Blutbild

Eine Neutropenie kann mit der Anwendung von Stiripentol, Clobazam und Valproat assoziiert sein. Das Blutbild sollte vor Beginn der Behandlung mit Stiripentol untersucht werden. Sofern keine anderen klinischen Indikationen vorliegen, sollte das Blutbild alle 6 Monate untersucht werden.

Leberfunktion

Vor Beginn der Behandlung mit Stiripentol sollte die Leberfunktion untersucht werden. Sofern keine anderen klinischen Indikationen vorliegen, sollte die Leberfunktion alle 6 Monate untersucht werden.

Leber- oder Niereninsuffizienz

In Ermangelung spezifischer klinischer Daten von Patienten mit beeinträchtigter Leber- oder Nierenfunktion wird die Anwendung von Stiripentol bei Patienten mit beeinträchtigter Leber- und/oder Nierenfunktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Mit CYP Enzymen interagierende Substanzen

Stiripentol hemmt die Enzyme CYP2C19, CYP3A4 und CYP2D6 und kann die Plasmakonzentrationen von Substanzen, die von diesen Enzymen metabolisiert werden, deutlich erhöhen und das Risiko unerwünschter Wirkungen steigern (siehe Abschnitt 4.5.). *In vitro*-Studien weisen darauf hin, dass der Phase 1-Metabolismus des Stiripentol durch die Enzyme CYP1A2, CYP2C19 und CYP3A4 sowie möglicherweise durch weitere Enzyme ausgelöst wird. Vorsicht ist geboten, wenn Stiripentol mit anderen Substanzen gleichzeitig angewendet wird, die eines oder mehrere dieser Enzyme hemmen bzw. induzieren.

Kinder und Jugendliche

In die klinischen Pivotalstudien wurden keine Kinder unter 3 Jahren aufgenommen. Infolgedessen wird empfohlen, Kinder zwischen 6 Monaten und 3 Jahren während einer Stiripentol-Therapie sorgfältig zu überwachen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mögliche Arzneimittelwechselwirkungen mit Stiripentol

Der Einfluss anderer Antiepileptika auf die Pharmakokinetik von Stiripentol ist nicht ausreichend nachgewiesen.

Die Wirkung von Makroliden und Azol-Antimykotika, die bekanntermaßen CYP 3A4-Hemmer und Substrate des gleichen Enzyms sind, auf den Stiripentol-Metabolismus, ist nicht bekannt. Ebenso sind auch die Auswirkungen von Stiripentol auf deren Metabolismus nicht bekannt.

In vitro-Studien weisen darauf hin, dass der Phase 1-Metabolismus des Stiripentol durch die Enzyme CYP1A2, CYP2C19 und CYP3A4 sowie möglicherweise durch weitere Enzyme ausgelöst wird. Vorsicht ist geboten, wenn Stiripentol mit anderen Substanzen gleichzeitig angewendet wird, die eines oder mehrere dieser Enzyme hemmen bzw. induzieren.

Auswirkung von Stiripentol auf Cytochrom P450-Enzyme

Viele dieser Wechselwirkungen wurden teilweise durch *in vitro* Studien und in klinischen Versuchen bestätigt. Der Anstieg der Steady-State-Level bei der kombinierten Anwendung von Stiripentol, Valproat und Clobazam ist bei Erwachsenen und Kindern ähnlich, auch wenn eine deutliche interindividuelle Variabilität vorliegt.

Bei therapeutischen Konzentrationen hemmt Stiripentol signifikant mehrere CYP 450 Isoenzyme: z. B. CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4. Daher können pharmakokinetische Wechselwirkungen metabolischen Ursprungs mit anderen Arzneimitteln erwartet werden. Diese Wechselwirkungen können erhöhte systemische Konzentrationen dieser Wirkstoffe hervorrufen, die zu verstärkten pharmakologischen Wirkungen und verstärkten unerwünschten Wirkungen führen können.

Aufgrund des erhöhten Risikos unerwünschter Wirkungen (siehe unten in diesem Abschnitt unter antiepileptisch wirkende Arzneimittel) ist Vorsicht geboten, wenn die klinischen Umstände eine Kombination von Stiripentol mit Substanzen erfordern, die von CYP2C19 (z. B. Citalopram, Omeprazol) oder CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. HIV Proteasehemmer, Antihistamine wie Astemizol und Chlorpheniramin, Kalziumkanalblocker, Statine, orale Kontrazeptiva, Codein). Die Überwachung der Plasmakonzentrationen und unerwünschten Wirkungen wird empfohlen. Eine Dosisanpassung kann notwendig sein.

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Substraten mit geringer therapeutischer Breite sollte aufgrund des deutlich erhöhten Risikos schwerer unerwünschter Wirkungen vermieden werden.

Daten zur hemmenden Wirkung auf CYP 1A2 sind begrenzt. So können Wechselwirkungen mit Theophyllin und Koffein nicht ausgeschlossen werden, da die durch Hemmung ihres hepatischen Metabolismus möglicherweise auftretenden erhöhten Theophyllin- und Koffein-Plasmakonzentrationen potentiell zu Toxizität führen können. Die Anwendung in Verbindung mit Stiripentol wird nicht empfohlen. Diese Warnung ist nicht nur auf Arzneimittel begrenzt, sondern gilt auch für eine beträchtliche Zahl von Nahrungsmitteln (z. B. Cola, Schokolade, Kaffee, Tee und Energydrinks) und Nährstoffen für Kinder: Patienten dürfen keine Colagetränke zu sich nehmen, die signifikante Mengen an Koffein enthalten, oder Schokolade, die Spuren von Theophyllin enthält (siehe Abschnitt 4.2).

Da Stiripentol CYP-2D6 *in vitro* in Konzentrationen hemmte, die klinisch im Plasma erreicht werden, kann es mit Substanzen, die von diesem Isoenzym metabolisiert werden, zu metabolischen Wechselwirkungen mit Stiripentol kommen, z.B.: Betablocker (Propranolol, Carvedilol, Timolol), Antidepressiva (Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Imipramin, Clomipramin), Antipsychotika (Haloperidol), Analgetika (Kodein, Dextromethorphan, Tramadol). Bei Substanzen, die durch CYP2D6 metabolisiert werden und die individuell titriert werden, kann eine Dosisanpassung notwendig sein.

Wechselwirkungspotential von Stiripentol mit anderen Arzneimitteln

In Ermangelung klinischer Daten ist Vorsicht geboten bei folgenden klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Stiripentol:

Unerwünschte Kombinationen (zu vermeiden, wenn sie nicht absolut notwendig sind)

- Mutterkornalkaloide (Ergotamin, Dihydroergotamin)

Ergotismus mit möglicher Nekrose der Extremitäten (Hemmung der hepatischen Elimination des Mutterkorns).

- Cisaprid, Halofantrin, Pimozid, Chinidin, Bepridil

Erhöhtes Risiko von Herzrhythmusstörungen, insbesondere Torsades de pointes-/Wave-Burst-Arrhythmie.

- Immunsuppressiva (Tacrolimus, Cyclosporin, Sirolimus)

Erhöhte Blutkonzentrationen der Immunsuppressiva (verminderter hepatischer Metabolismus).

- Statine (Atorvastatin, Simvastatin, usw.)

Erhöhtes Risiko dosisabhängiger Nebenwirkungen wie Rhabdomyolyse (verminderter hepatischer Metabolismus cholesterinsenkender Arzneimittel)

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist

- *Midazolam, Triazolam, Alprazolam*

Erhöhte Plasmabenzodiazepin-Konzentrationen können durch einen verminderten hepatischen Metabolismus auftreten, was zu übermäßiger Sedierung führt.

- *Chlorpromazin*

Stiripentol erhöht die zentrale dämpfende Wirkung von Chlorpromazin.

- *Auswirkungen auf andere Antiepileptika*

Die Hemmung der CYP450 Isoenzyme CYP2C19 und CYP3A4 kann pharmakokinetische Wechselwirkungen (Hemmung ihres hepatischen Metabolismus) mit Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Clobazam (siehe Abschnitt 4.2), Valproat (siehe Abschnitt 4.2), Diazepam (verstärkte Muskelrelaxation), Ethosuximid und Tiagabin auslösen. Die Konsequenzen sind erhöhte Plasmakonzentrationen dieser Antikonvulsiva mit dem potentiellen Risiko einer Überdosierung. Bei Kombination mit Stiripentol wird eine klinische Überwachung der Plasmaspiegel anderer Antikonvulsiva, mit möglicher Dosisanpassung, empfohlen.

- *Topiramat*

In einem französischen Compassionate-Use-Programm mit Stiripentol wurde in 41% von 230 Fällen Topiramat zu Stiripentol, Clobazam und Valproat hinzugefügt. Aufgrund der klinischen Beobachtungen in dieser Patientengruppe liegt kein Grund dafür vor, bei gleichzeitiger Anwendung mit Stiripentol eine Änderung der Topiramat-Dosis und des Dosierungsplans vorzuschlagen. Bei Topiramat geht man davon aus, dass die potentielle Konkurrenz der Hemmung von CYP 2C19 nicht auftritt, da sie wahrscheinlich 5-15mal höhere Plasmakonzentrationen erfordert als die mit der empfohlenen Standard-Topiramat-Dosis und den Dosierungsplänen erzielten.

- *Levetiracetam*

Levetiracetam unterliegt nicht in größerem Umfang einem hepatischen Metabolismus. Infolgedessen ist keine pharmakokinetische metabolische Arzneimittelwechselwirkung zwischen Stiripentol und Levetiracetam zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Risiko in Verbindung mit Epilepsie und Antiepileptika im Allgemeinen

Es wurde nachgewiesen, dass bei den Nachkommen von Frauen mit Epilepsie die Prävalenz von Missbildungen zwei- bis dreimal größer ist als der Prozentsatz von ca. 3% in der Allgemeinbevölkerung. Wenn auch andere Faktoren wie z. B. die Epilepsie selbst, dazu beitragen können, weisen die verfügbaren Erkenntnisse darauf hin, dass dieser Anstieg weitgehend auf die Behandlung zurückzuführen ist. In der behandelten Population wurde ein Anstieg der Missbildungen nach Polytherapie festgestellt.

Dennoch sollte eine wirksame antiepileptische Therapie während der Schwangerschaft nicht unterbrochen werden, da sich die Verschlimmerung der Krankheit für die Mutter und den Fötus nachteilig auswirken kann.

Risiko in Verbindung mit Stiripentol

Es liegen keine Daten über exponierte Schwangerschaften vor. Tierexperimentelle Studien lassen bei nicht-maternal-toxischen Dosen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Angesichts der Indikation ist eine Anwendung von Stiripentol während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht zu erwarten. Die klinische Entscheidung zur Anwendung von Stiripentol während der Schwangerschaft muss im Einzelfall unter Berücksichtigung des potentiellen klinischen Nutzens und Risikos erfolgen. Bei der Verordnung an schwangere Frauen ist Vorsicht geboten. Die Anwendung zuverlässiger Verhütungsmethoden wird angeraten.

Stillzeit

In Ermangelung von Studien am Menschen bezüglich der Ausscheidung in die Muttermilch und angesichts der Tatsache, dass Stiripentol bei Ziegen ungehindert vom Plasma in die Milch übergeht, wird Stillen während der Behandlung nicht empfohlen. Falls die Stiripentol -Therapie während des Stillens fortgesetzt wird, muss der gestillte Säugling sorgfältig auf potentielle Nebenwirkungen überwacht werden.

Fertilität

In Tierstudien wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine klinischen Daten vor und mögliche Gefahren für die menschliche Gesundheit sind nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Stiripentol hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es Benommenheit und Ataxie verursachen kann. Patienten sollten daher angewiesen werden, weder ein Fahrzeug zu führen noch Maschinen zu bedienen, bis sie genügend Erfahrung gesammelt haben, um abschätzen zu können, ob es ihre Fähigkeiten beeinträchtigt (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen von Stiripentol sind Anorexie, Gewichtsverlust, Schlafstörungen, Benommenheit, Ataxie, Hypotonie und Dystonie.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind wie folgt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($> 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), unbekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse (MedDRA Terminologie)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Neutropenie		Thrombozytopenie *
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie, Appetitverlust, Gewichtsverlust			
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Aggressivität, Reizbarkeit, Verhaltensstörungen, ablehnendes Verhalten, Übererregbarkeit, Schlafstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems	Benommenheit, Ataxie, Hypotonie, Dystonie	Hyperkinesie		
Augenerkrankungen			Diplopie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Lichtempfindlichkeit, Hautausschlag, Hautallergie, Urtikaria	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Müdigkeit	
Untersuchungen		Erhöhte γ GT		Auffällige Leberfunktionswerte

*Die Thrombozytopenie-Daten stammen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung.

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Reaktionen

Viele der oben aufgeführten Nebenwirkungen sind häufig auf eine Zunahme der Plasmakonzentrationen anderer Antikonvulsiva zurückzuführen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) und können sich zurückbilden, wenn die Dosis dieser Arzneimittel reduziert wird.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Daten über klinische Überdosierungen liegen nicht vor. Die Behandlung ist unterstützend (symptomatische Maßnahmen auf Intensivstationen).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX17

Wirkmechanismus

Im Tiermodell antagonisiert Stiripentol durch Elektroschocks, Pentetrazol und Bicucullin induzierte Anfälle. Im Nagetiermodell scheint Stiripentol die Konzentration von Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) - dem wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter im Säugetiergehirn - zu erhöhen. Das könnte durch Hemmung der synaptischen Aufnahme von GABA und/oder Hemmung der GABA-Transaminase erfolgen. Es wurde auch aufgezeigt, dass Stiripentol die GABA-A-Rezeptor-vermittelte Transmission im unreifen Rattenhippocampus verstärkt und die durchschnittliche Öffnungsdauer (aber nicht die Häufigkeit) der GABA-A-Rezeptor-Chloridionenkanäle durch einen Barbiturat-ähnlichen Mechanismus erhöht. Stiripentol potenziert die Wirksamkeit anderer Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Natriumvalproat, Phenytoin, Phenobarbital und vieler Benzodiazepine aufgrund pharmakokinetischer Wechselwirkungen. Die zweite Wirkung des Stiripentols beruht hauptsächlich auf der metabolischen Hemmung mehrerer Isoenzyme, insbesondere CYP450 3A4 und 2C19, die am hepatischen Metabolismus anderer antiepileptisch wirkender Arzneimittel beteiligt sind.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Pivotalbeurteilung von Stiripentol erfolgte bei Kindern ab 3 Jahren mit SMEI.

An einem französischen Compassionate-Use-Programm nahmen Kinder ab 6 Monaten teil, denn die Diagnose des Dravet-Syndroms kann bei manchen Patienten in diesem Alter mit Sicherheit gestellt werden. Die klinische Entscheidung für die Anwendung von Diacomit bei Kindern unter 3 Jahren mit SMEI muss im Einzelfall unter Berücksichtigung des potentiellen klinischen Nutzens und Risikos erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

41 Kinder mit SMEI wurden in eine randomisierte, placebo-kontrollierte Zusatzstudie aufgenommen. Nach einem Baseline-Zeitraum von 1 Monat wurden Placebo (n=20) oder Stiripentol (n=21) während eines doppelblinden Zeitraums von 2 Monaten zu Valproat und Clobazam hinzugefügt. Die Patienten erhielten Stiripentol dann offen. Als Responder wurden diejenigen Probanden bezeichnet, bei denen eine mehr als 50%ige Reduktion der Häufigkeit der klonischen (oder tonisch-klonischen) Anfälle während des zweiten Monats des doppelblinden Zeitraums im Vergleich zur Baseline zu verzeichnen war. 15 (71%) Patienten waren Responder auf Stiripentol (bei neun davon fanden gar keine klonischen

oder tonisch-klonischen Anfälle statt), während es nur einen Responder (5%) auf Placebo gab (keiner war anfallsfrei; Stiripentol 95% CI 52,1-90,7 vs. Placebo 0-14,6). Das 95% Konfidenzintervall der Differenz betrug 42,2-85,7. Der Prozentsatz der Veränderungen gegenüber der Baseline war bei Stiripentol höher (-69%) als bei Placebo (+7%), $p < 0,0001$. 21 Patienten mit Stiripentol wiesen moderate Nebenwirkungen auf (Benommenheit, Appetitverlust) im Vergleich zu acht bei Placebo, aber die Nebenwirkungen verschwanden nach Herabsetzung der Dosis der Begleitmedikation in 12 von 21 Fällen (Chiron et al, Lancet, 2000).

Es liegen keine klinischen Studiendaten zur Unterstützung der klinischen Sicherheit von Stiripentol bei Anwendung in täglichen Dosen von mehr als 50 mg/kg/Tag vor.

Es liegen keine klinischen Studiendaten zur Unterstützung der Anwendung von Stiripentol als Monotherapie beim Dravet-Syndrom vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die folgenden pharmakokinetischen Eigenschaften des Stiripentols wurden aus Studien mit gesunden erwachsenen Freiwilligen und erwachsenen Patienten berichtet.

Resorption

Stiripentol wird schnell resorbiert, mit einer Zeitdauer von ca. 1,5 Stunden bis zum Erreichen der höchsten Plasmakonzentration. Die absolute Bioverfügbarkeit von Stiripentol ist nicht bekannt, da keine intravenöse Formulierung für Tests zur Verfügung steht. Es wird bei oraler Gabe gut resorbiert; der größte Teil einer oralen Dosis wird über den Harn ausgeschieden.

Die relative Bioäquivalenz zwischen den Kapseln und dem Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Beuteln wurde bei gesunden männlichen Probanden nach einer einmaligen oralen Verabreichung von 1.000 mg untersucht. Die beiden Darreichungsformen waren hinsichtlich der AUC bioäquivalent, nicht jedoch in Hinblick auf die C_{max} . Die C_{max} des Pulvers zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen lag im Vergleich zur Kapsel geringfügig höher (23%) und entsprach nicht den Kriterien der Bioäquivalenz. Die T_{max} war bei beiden Darreichungsformen identisch. Bei einem Wechsel zwischen der Stiripentol-Kapsel und dem Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Beuteln wird eine klinische Überwachung empfohlen.

Verteilung

Stiripentol bindet extensiv an zirkulierende Plasmaproteine (ca. 99%).

Elimination

Die systemische Exposition gegenüber Stiripentol steigt deutlich stärker an im Vergleich zur Dosisproportionalität. Die Plasma-Clearance nimmt bei hohen Dosen deutlich ab; sie fällt von ca. 40 l/kg/Tag bei der Dosis von 600 mg/Tag auf etwa 8 l/kg/Tag bei einer Dosis von 2400 mg ab. Nach wiederholter Anwendung von Stiripentol ist die Clearance geringer, wahrscheinlich aufgrund der Hemmung der Cytochrom P450 Isoenzyme, die für diesen Metabolismus verantwortlich sind. Die Eliminationshalbwertszeit lag zwischen 4,5 und 13 Stunden und stieg mit zunehmender Dosis an.

Biotransformation

Stiripentol wird weitgehend metabolisiert, 13 verschiedene Metaboliten wurden im Harn gefunden. Die Hauptstoffwechselprozesse sind die Demethylenisierung und die Glucuronidierung, obwohl bisher noch keine genaue Identifizierung der beteiligten Enzyme erfolgt ist.

In vitro-Studien belegen, dass CYP1A2, CYP2C19 und CYP3A4 als die Haupt-Leber-Cytochrom P450 Isoenzyme gelten, die am Phase 1-Metabolismus beteiligt sind.

Exkretion

Der größte Teil des Stiripentols wird über die Nieren ausgeschieden.

Die Harnmetaboliten des Stiripentols betrugen insgesamt die Mehrheit (73%) einer oralen akuten Dosis, während weitere 13 bis 24% als unveränderte Substanz in den Fäzes wiedergefunden wurden.

Pharmakokinetische Studie an Kindern und Jugendlichen

Es wurde eine pharmakokinetische Populationsstudie an 35 Kindern mit Dravet-Syndrom durchgeführt, die mit Stiripentol und zwei weiteren Substanzen, Valproat und Clobazam, behandelt wurden, welche soweit bekannt die pharmakokinetischen Eigenschaften von Stiripentol nicht beeinflussen. Das Durchschnittsalter betrug 7,3 Jahre (Altersbereich: 1 bis 17,6 Jahre) und die durchschnittliche Tagesdosis Stiripentol betrug 45,4 mg/kg/Tag (Dosisbereich: 27,1 bis 89,3 mg/kg/Tag), verteilt über zwei bis drei Einzeldosen.

Die Daten stimmten am besten mit einem Einkompartimentmodell mit Absorptions- und Eliminationsprozessen erster Ordnung überein. Die für die Population geschätzte Absorptionsratenkonstante K_a betrug $2,08 \text{ Std.}^{-1}$ (Standardabweichung des Zufallseffekts = 122%). Die Clearance und das Verteilungsvolumen waren abhängig vom Körpergewicht gemäß einem allometrischen Modell mit den Exponenten 0,433 bzw. 1: je mehr das Körpergewicht von 10 kg auf 60 kg ansteigt, desto mehr steigt die sichtbare orale Clearance von 2,60 auf 5,65 l/Std. und das sichtbare Verteilungsvolumen von 32,0 auf 191,8 l. Die Folge davon war das Ansteigen der Halbwertszeit von 8,5 Std. (bei 10 kg) auf 23,5 Std. (bei 60 kg).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien mit Tieren (Ratte, Affe, Maus) ergaben kein einheitliches Toxizitätsmuster außer einer Lebervergrößerung in Verbindung mit Leberzellhypertrophie, die auftrat, wenn hohe Stiripentol-Dosen an Nagetiere und Nicht-Nagetiere verabreicht wurden. Dieser Befund wird als adaptive Antwort auf eine hohe Stoffwechselbelastung der Leber betrachtet.

Stiripentol war in Untersuchungen mit Ratten und Kaninchen nicht teratogen; in einer Studie mit Mäusen, aber nicht in mehreren ähnlichen anderen Studien wurde bei einer maternotoxischen Dosis (800 mg/kg/Tag) eine geringe Inzidenz für Gaumenspaltbildung beobachtet. Diese Studien an Mäusen und Kaninchen wurde vor der Einführung der GLP-Anforderungen durchgeführt. Untersuchungen der Fruchtbarkeit und der allgemeinen Reproduktionsleistung sowie der prä- und postnatalen Entwicklung bei der Ratte verliefen ereignislos außer einer geringen Reduktion der Überlebensrate der Jungtiere, die von Muttertieren mit toxischem Ansprechen auf eine Stiripentol-Dosis von 800 mg/kg/Tag gesäugt wurden (siehe Abschnitt 4.6). Bei Genotoxizitätsuntersuchungen wurde keine mutagene oder clastogene Aktivität nachgewiesen.

Die Ergebnisse der Karzinogenitätsstudien bei der Ratte waren negativ. Bei der Maus war nur eine geringe Zunahme der Inzidenz von Leberadenomen und -karzinomen bei solchen Tieren zu beobachten, die 78 Wochen lang mit 200 oder 600 mg/kg/Tag behandelt wurden, aber nicht bei denjenigen, die 60 mg/kg/Tag erhielten. Angesichts der fehlenden Genotoxizität von Stiripentol und der wohlbekannten, besonderen Empfindlichkeit der Mausleber für Tumorbildungen in Anwesenheit von Leberenzyminduktion wird bei diesem Ergebnis nicht davon ausgegangen, dass es auf ein Risiko für Tumorbildung bei Patienten hinweist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Povidon
Carboxymethylstärke-Natrium (Ph.Eur.)
Magnesiumstearat (E470b)

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E171)
Erythrosin (E127)
Indigocarmin (E132)

Drucktinte

Schellack (E904)
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polypropylenflasche mit Originalitätssiegel und Polyethylen-Schraubverschluss mit 30 und 90 Kapseln.
Undurchsichtige Polyethylenflasche mit Originalitätssiegel und kindergesichertem Polypropylen-Schraubverschluss mit 60 Kapseln.
Die Flaschen sind in Pappkartons verpackt.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/367/001-3

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04/01/2007

Datum der letzten Verlängerung: 20/09/2018

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diacomit 500 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 500 mg (E)-Stiripentol (Stiripentol).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Weißes Kapsel Größe 0, bedruckt mit „Diacomit 500 mg“

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Diacomit ist indiziert als Zusatztherapie für die Anwendung in Verbindung mit Clobazam und Valproat bei refraktären generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten mit schwerer myoklonischer Epilepsie im Kindesalter (SMEI, Dravet-Syndrom), deren Anfälle mit Clobazam und Valproat nicht angemessen kontrolliert werden können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Diacomit sollte nur unter Überwachung eines mit der Diagnose und Behandlung der Epilepsie bei Kleinkindern und Kindern erfahrenen Pädiaters / Neuropädiaters angewendet werden.

Dosierung

Kinder und Jugendliche

Die Stiripentol-Dosis wird auf der Grundlage von mg/kg Körpergewicht berechnet.

Die tägliche Dosis kann in 2 oder 3 Teildosen eingenommen werden.

Zu Beginn der Zusatzbehandlung mit Stiripentol sollte die Dosis schrittweise bis zur empfohlenen Dosis von 50 mg/kg/Tag erhöht werden, welche in Verbindung mit Clobazam und Valproat verabreicht wird.

Die Stiripentol- Dosis ist schrittweise zu erhöhen von 20mg/kg/Tag in der 1. Woche auf 30mg/kg/Tag in der 2. Woche. Die weitere Dosiserhöhung ist altersabhängig:

- Kinder unter 6 Jahren sollten in der dritten Woche weitere 20 mg/kg/Tag erhalten, womit die empfohlene Dosis von 50mg/kg/Tag in drei Wochen erreicht wird.
- Kinder zwischen 6 und 12 Jahren sollten wöchentlich weitere 10 mg/kg/Tag erhalten, womit die empfohlene Dosis von 50mg/kg/Tag in vier Wochen erreicht wird.
- Kinder und Jugendliche über 12 Jahren sollten wöchentlich weitere 5 mg/kg/Tag erhalten, bis die nach klinischer Einschätzung optimale Dosis erreicht ist.

Die empfohlene Dosis von 50 mg/kg/Tag basiert auf den verfügbaren Ergebnissen klinischer Studien und war die einzige Diacomit- Dosis, die in den Pivotalstudien untersucht wurde (siehe Abschnitt 5.1).

Stiripentol muss immer mit einer Mahlzeit eingenommen werden, da es sich in einer sauren Umgebung schnell zersetzt (z. B. in Anwesenheit von Magensäure in einem leeren Magen). Stiripentol darf nicht mit Milch oder Milchprodukten (Joghurt, Rahmkäse, usw.), Kohlensäure enthaltenden Getränken, Fruchtsäften oder Nahrungsmitteln und Getränken, die Koffein oder Theophyllin enthalten, eingenommen werden.

Kinder unter 3 Jahren

Die klinische Pivotalbeurteilung von Stiripentol erfolgte bei Kindern ab 3 Jahren mit SMEI. Die klinische Entscheidung der Anwendung von Stiripentol bei Kindern mit SMEI unter 3 Jahren muss im Einzelfall unter Berücksichtigung des potentiellen klinischen Nutzens und Risikos erfolgen. In dieser jüngeren Patientengruppe sollte eine Zusatztherapie mit Stiripentol nur dann begonnen werden, wenn die Diagnose der SMEI klinisch bestätigt ist (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen nur begrenzte Daten vor zur Anwendung von Stiripentol bei Kindern im Alter unter 12 Monaten. Bei diesen Kindern erfolgt die Anwendung von Stiripentol unter engmaschiger Kontrolle durch den Arzt.

Patienten ≥ 18 Jahre

Für Erwachsene liegen keine langfristigen, in der Anzahl ausreichenden Daten vor, welche die Aufrechterhaltung der Wirkung in dieser Bevölkerungsgruppe bestätigen. Die Behandlung sollte so lange weitergeführt werden, wie sie wirksam bleibt.

Dosisanpassungen anderer in Kombination mit Stiripentol angewendeter Antiepileptika

Trotz des Fehlens umfassender pharmakologischer Daten über potentielle Arzneimittelwechselwirkungen beruhen folgende Hinweise zu Änderungen der Dosen und Dosierungspläne der anderen, in Verbindung mit Stiripentol angewendeten Antiepileptika auf klinischen Erfahrungen.

- Clobazam

In den Pivotalstudien betrug die tägliche Dosis Clobazam zu Beginn der Anwendung von Stiripentol 0,5 mg/kg/Tag, die im Allgemeinen in zwei Teildosen pro Tag eingenommen wurde. Bei klinischen Anzeichen von unerwünschten Wirkungen oder einer Überdosierung von Clobazam (d. h. Benommenheit, Hypotonie und Reizbarkeit bei Kleinkindern) wurde diese tägliche Dosis jede Woche um 25% reduziert. Ein ca. zwei- bis dreifacher Anstieg der Plasmakonzentration von Clobazam bzw. ein fünffacher Anstieg von Norclobazam wurde bei der gleichzeitigen Anwendung von Stiripentol bei Kindern mit Dravet-Syndrom beobachtet.

- Valproat

Das Potential für metabolische Wechselwirkungen zwischen Stiripentol und Valproat wird als geringfügig betrachtet, daher sollte keine Änderung der Valproat-Dosierung notwendig sein, wenn Stiripentol zusätzlich angewendet wird, es sei denn aus Gründen der klinischen Sicherheit. In den Pivotalstudien wurde bei gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Appetitverlust und Gewichtsverlust die tägliche Dosis Valproat jede Woche um ca. 30% reduziert.

Anormale Laborbefunde

Bei einem anormalen Blutbild oder einem anormalen Leberfunktionstest muss die klinische Entscheidung, ob die Anwendung fortgesetzt oder die Stiripentol-Dosis bei gleichzeitiger Dosisanpassung von Clobazam und Valproat angepasst wird, im Einzelfall unter Berücksichtigung des potentiellen klinischen Nutzens und Risikos erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkung der Darreichungsform

Das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Beuteln weist eine geringfügig höhere C_{\max} als die Kapseln auf. Daher besteht zwischen den Darreichungsformen keine Bioäquivalenz. Bei einem erforderlichen Wechsel der Darreichungsform wird wegen möglicher Verträglichkeitsprobleme eine klinische Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Die Anwendung von Stiripentol bei Patienten mit beeinträchtigter Leber- und/oder Nierenfunktion wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Kapsel ist im Ganzen mit einem Glas Wasser einzunehmen.

Um sicherzustellen, dass die gesamte Pulvermenge vom Patienten aufgenommen wird, sollte die Kapsel nicht geöffnet werden. Bezüglich Wechselwirkungen von Stiripentol mit Nahrung, siehe Abschnitt 4.5.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Vorgeschichte mit Psychosen in Form deliranter Anfälle.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital

Diese Substanzen sollten nicht in Verbindung mit Stiripentol bei der Behandlung des Dravet-Syndroms angewendet werden. Die tägliche Dosis von Clobazam und/oder Valproat sollte in Abhängigkeit vom Auftreten von Nebenwirkungen während der Stiripentol -Therapie reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wachstumsrate von Kindern

Angeichts der Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Stiripentol und Valproat (Anorexie, Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen) sollte die Wachstumsrate von Kindern mit dieser Behandlungskombination sorgfältig überwacht werden.

Blutbild

Eine Neutropenie kann mit der Anwendung von Stiripentol, Clobazam und Valproat assoziiert sein. Das Blutbild sollte vor Beginn der Behandlung mit Stiripentol untersucht werden. Sofern keine anderen klinischen Indikationen vorliegen, sollte das Blutbild alle 6 Monate untersucht werden.

Leberfunktion

Vor Beginn der Behandlung mit Stiripentol sollte die Leberfunktion untersucht werden. Sofern keine anderen klinischen Indikationen vorliegen, sollte die Leberfunktion alle 6 Monate untersucht werden.

Leber- oder Niereninsuffizienz

In Ermangelung spezifischer klinischer Daten von Patienten mit beeinträchtigter Leber- oder Nierenfunktion wird die Anwendung von Stiripentol bei Patienten mit beeinträchtigter Leber- und/oder Nierenfunktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Mit CYP Enzymen interagierende Substanzen

Stiripentol hemmt die Enzyme CYP2C19, CYP3A4 und CYP2D6 und kann die Plasmakonzentrationen von Substanzen, die von diesen Enzymen metabolisiert werden, deutlich erhöhen und das Risiko unerwünschter Wirkungen steigern (siehe Abschnitt 4.5.). *In vitro*-Studien weisen darauf hin, dass der Phase 1-Metabolismus des Stiripentol durch die Enzyme CYP1A2, CYP2C19 und CYP3A4 sowie möglicherweise durch weitere Enzyme ausgelöst wird. Vorsicht ist geboten, wenn Stiripentol mit anderen Substanzen gleichzeitig angewendet wird, die eines oder mehrere dieser Enzyme hemmen bzw. induzieren.

Kinder und Jugendliche

In die klinischen Pivotalstudien wurden keine Kinder unter 3 Jahren aufgenommen. Infolgedessen wird empfohlen, Kinder zwischen 6 Monaten und 3 Jahren während einer Stiripentol-Therapie sorgfältig zu überwachen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mögliche Arzneimittelwechselwirkungen mit Stiripentol

Der Einfluss anderer Antiepileptika auf die Pharmakokinetik von Stiripentol ist nicht ausreichend nachgewiesen.

Die Wirkung von Makroliden und Azol-Antimykotika, die bekanntermaßen CYP 3A4-Hemmer und Substrate des gleichen Enzyms sind, auf den Stiripentol-Metabolismus, ist nicht bekannt. Ebenso sind auch die Auswirkungen von Stiripentol auf deren Metabolismus nicht bekannt.

In vitro-Studien weisen darauf hin, dass der Phase 1-Metabolismus des Stiripentol durch die Enzyme CYP1A2, CYP2C19 und CYP3A4 sowie möglicherweise durch weitere Enzyme ausgelöst wird. Vorsicht ist geboten, wenn Stiripentol mit anderen Substanzen gleichzeitig angewendet wird, die eines oder mehrere dieser Enzyme hemmen bzw. induzieren.

Auswirkung von Stiripentol auf Cytochrom P450-Enzyme

Viele dieser Wechselwirkungen wurden teilweise durch *in vitro* Studien und in klinischen Versuchen bestätigt. Der Anstieg der Steady-State-Level bei der kombinierten Anwendung von Stiripentol, Valproat und Clobazam ist bei Erwachsenen und Kindern ähnlich, auch wenn eine deutliche interindividuelle Variabilität vorliegt.

Bei therapeutischen Konzentrationen hemmt Stiripentol signifikant mehrere CYP 450 Isoenzyme: z. B. CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4. Daher können pharmakokinetische Wechselwirkungen metabolischen Ursprungs mit anderen Arzneimitteln erwartet werden. Diese Wechselwirkungen können erhöhte systemische Konzentrationen dieser Wirkstoffe hervorrufen, die zu verstärkten pharmakologischen Wirkungen und verstärkten unerwünschten Wirkungen führen können.

Aufgrund des erhöhten Risikos unerwünschter Wirkungen (siehe unten in diesem Abschnitt unter antiepileptisch wirkende Arzneimittel) ist Vorsicht geboten, wenn die klinischen Umstände eine Kombination von Stiripentol mit Substanzen erfordern, die von CYP2C19 (z. B. Citalopram, Omeprazol) oder CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. HIV Proteasehemmer, Antihistamine wie Astemizol und Chlorpheniramin, Kalziumkanalblocker, Statine, orale Kontrazeptiva, Codein). Die Überwachung der Plasmakonzentrationen und unerwünschten Wirkungen wird empfohlen. Eine Dosisanpassung kann notwendig sein.

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Substraten mit geringer therapeutischer Breite sollte aufgrund des deutlich erhöhten Risikos schwerer unerwünschter Wirkungen vermieden werden.

Daten zur hemmenden Wirkung auf CYP 1A2 sind begrenzt. So können Wechselwirkungen mit Theophyllin und Koffein nicht ausgeschlossen werden, da die durch Hemmung ihres hepatischen Metabolismus möglicherweise auftretenden erhöhten Theophyllin- und Koffein-Plasmakonzentrationen potentiell zu Toxizität führen können. Die Anwendung in Verbindung mit Stiripentol wird nicht empfohlen. Diese Warnung ist nicht nur auf Arzneimittel begrenzt, sondern gilt auch für eine beträchtliche Zahl von Nahrungsmitteln (z. B. Cola, Schokolade, Kaffee, Tee und Energydrinks) und Nährstoffen für Kinder: Patienten dürfen keine Colagetränke zu sich nehmen, die signifikante Mengen an Koffein enthalten, oder Schokolade, die Spuren von Theophyllin enthält (siehe Abschnitt 4.2).

Da Stiripentol CYP-2D6 *in vitro* in Konzentrationen hemmte, die klinisch im Plasma erreicht werden, kann es mit Substanzen, die von diesem Isoenzym metabolisiert werden, zu metabolischen Wechselwirkungen mit Stiripentol kommen, z.B.: Betablocker (Propranolol, Carvedilol, Timolol), Antidepressiva (Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Imipramin, Clomipramin), Antipsychotika (Haloperidol), Analgetika (Kodein, Dextromethorphan, Tramadol). Bei Substanzen, die durch CYP2D6 metabolisiert werden und die individuell titriert werden, kann eine Dosisanpassung notwendig sein.

Wechselwirkungspotential von Stiripentol mit anderen Arzneimitteln:

In Ermangelung klinischer Daten ist Vorsicht geboten bei folgenden klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Stiripentol:

Unerwünschte Kombinationen (zu vermeiden, wenn sie nicht absolut notwendig sind)

- Mutterkornalkaloide (Ergotamin, Dihydroergotamin)

Ergotismus mit möglicher Nekrose der Extremitäten (Hemmung der hepatischen Elimination des Mutterkorns).

- Cisaprid, Halofantrin, Pimozid, Chinidin, Bepridil

Erhöhtes Risiko von Herzrhythmusstörungen, insbesondere Torsades de pointes-/Wave-Burst-Arrhythmie.

- Immunsuppressiva (Tacrolimus, Cyclosporin, Sirolimus)

Erhöhte Blutkonzentrationen der Immunsuppressiva (verminderter hepatischer Metabolismus).

- Statine (Atorvastatin, Simvastatin, usw.)

Erhöhtes Risiko dosisabhängiger Nebenwirkungen wie Rhabdomyolyse (verminderter hepatischer Metabolismus cholesterinsenkender Arzneimittel)

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist

- *Midazolam, Triazolam, Alprazolam*

Erhöhte Plasmabenzodiazepin-Konzentrationen können durch einen verminderten hepatischen Metabolismus auftreten, was zu übermäßiger Sedierung führt.

- *Chlorpromazin*

Stiripentol erhöht die zentrale dämpfende Wirkung von Chlorpromazin.

- *Auswirkungen auf andere Antiepileptika*

Die Hemmung der CYP450 Isoenzyme CYP2C19 und CYP3A4 kann pharmakokinetische Wechselwirkungen (Hemmung ihres hepatischen Metabolismus) mit Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Clobazam (siehe Abschnitt 4.2), Valproat (siehe Abschnitt 4.2), Diazepam (verstärkte Muskelrelaxation), Ethosuximid und Tiagabin auslösen. Die Konsequenzen sind erhöhte Plasmakonzentrationen dieser Antikonvulsiva mit dem potentiellen Risiko einer Überdosierung. Bei Kombination mit Stiripentol wird eine klinische Überwachung der Plasmaspiegel anderer Antikonvulsiva, mit möglicher Dosisanpassung, empfohlen.

- Topiramat

In einem französischen Compassionate-Use-Programm mit Stiripentol wurde in 41% von 230 Fällen Topiramat zu Stiripentol, Clobazam und Valproat hinzugefügt. Aufgrund der klinischen Beobachtungen in dieser Patientengruppe liegt kein Grund dafür vor, bei gleichzeitiger Anwendung mit Stiripentol eine Änderung der Topiramat-Dosis und des Dosierungsplans vorzuschlagen.

Bei Topiramat geht man davon aus, dass die potentielle Konkurrenz der Hemmung von CYP 2C19 nicht auftritt, da sie wahrscheinlich 5-15 mal höhere Plasmakonzentrationen erfordert als die mit der empfohlenen Standard-Topiramat-Dosis und den Dosierungsplänen erzielten.

- Levetiracetam

Levetiracetam unterliegt nicht in größerem Umfang einem hepatischen Metabolismus. Infolgedessen ist keine pharmakokinetische metabolische Arzneimittelwechselwirkung zwischen Stiripentol und Levetiracetam zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Risiko in Verbindung mit Epilepsie und Antiepileptika im Allgemeinen

Es wurde nachgewiesen, dass bei den Nachkommen von Frauen mit Epilepsie die Prävalenz von Missbildungen zwei- bis dreimal größer ist als der Prozentsatz von ca. 3% in der Allgemeinbevölkerung. Wenn auch andere Faktoren wie z. B. die Epilepsie selbst, dazu beitragen können, weisen die verfügbaren Erkenntnisse darauf hin, dass dieser Anstieg weitgehend auf die Behandlung zurückzuführen ist. In der behandelten Population wurde ein Anstieg der Missbildungen nach Polytherapie festgestellt.

Dennoch sollte eine wirksame antiepileptische Therapie während der Schwangerschaft nicht unterbrochen werden, da sich die Verschlimmerung der Krankheit für die Mutter und den Fötus nachteilig auswirken kann.

Risiko in Verbindung mit Stiripentol

Es liegen keine Daten über exponierte Schwangerschaften vor. Tierexperimentelle Studien lassen bei nicht-maternal-toxischen Dosen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Angesichts der Indikation ist eine Anwendung von Stiripentol während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht zu erwarten. Die klinische Entscheidung zur Anwendung von Stiripentol während der Schwangerschaft muss im Einzelfall unter Berücksichtigung des potentiellen klinischen Nutzens und Risikos erfolgen. Bei der Verordnung an schwangere Frauen ist Vorsicht geboten. Die Anwendung zuverlässiger Verhütungsmethoden wird angeraten.

Stillzeit

In Ermangelung von Studien am Menschen bezüglich der Ausscheidung in die Muttermilch und angesichts der Tatsache, dass Stiripentol bei Ziegen ungehindert vom Plasma in die Milch übergeht, wird Stillen während der Behandlung nicht empfohlen. Falls die Stiripentol -Therapie während des Stillens fortgesetzt wird, muss der gestillte Säugling sorgfältig auf potentielle Nebenwirkungen überwacht werden.

Fertilität

In Tierstudien wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine klinischen Daten vor und mögliche Gefahren für die menschliche Gesundheit sind nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Stiripentol hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es Benommenheit und Ataxie verursachen kann. Patienten sollten daher angewiesen werden, weder ein Fahrzeug zu führen noch Maschinen zu bedienen, bis sie genügend Erfahrung gesammelt haben, um abschätzen zu können, ob es ihre Fähigkeiten beeinträchtigt (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen von Stiripentol sind Anorexie, Gewichtsverlust, Schlafstörungen, Benommenheit, Ataxie, Hypotonie und Dystonie.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind wie folgt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), unbekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse (MedDRA Terminologie)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Neutropenie		Thrombozytopenie *
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie, Appetitverlust, Gewichtsverlust			
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Aggressivität, Reizbarkeit, Verhaltensstörungen, ablehnendes Verhalten, Übererregbarkeit, Schlafstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems	Benommenheit, Ataxie, Hypotonie, Dystonie	Hyperkinesie		
Augenerkrankungen			Diplopie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Lichtempfindlichkeit, Hautausschlag, Hautallergie, Urtikaria	

Systemorganklasse (MedDRA Terminologie)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Müdigkeit	
Untersuchungen		Erhöhte γ GT		auffällige Leberfunktionswert e

*Die Thrombozytopenie-Daten stammen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung.

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Reaktionen

Viele der oben aufgeführten Nebenwirkungen sind häufig auf eine Zunahme der Plasmakonzentrationen anderer Antikonvulsiva zurückzuführen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) und können sich zurückbilden, wenn die Dosis dieser Arzneimittel reduziert wird.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Daten über klinische Überdosierungen liegen nicht vor. Die Behandlung ist unterstützend (symptomatische Maßnahmen auf Intensivstationen).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX17

Wirkmechanismus

Im Tiermodell antagonisiert Stiripentol durch Elektroschocks, Pentetrazol und Bicucullin induzierte Anfälle. Im Nagetiermodell scheint Stiripentol die Konzentration von Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) - dem wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter im Säugetiergehirn - zu erhöhen. Das könnte durch Hemmung der synaptischen Aufnahme von GABA und/oder Hemmung der GABA-Transaminase erfolgen. Es wurde auch aufgezeigt, dass Stiripentol die GABA-A-Rezeptor-vermittelte Transmission im unreifen Rattenhippocampus verstärkt und die durchschnittliche Öffnungsdauer (aber nicht die Häufigkeit) der GABA-A-Rezeptor-Chloridionenkanäle durch einen Barbiturat-ähnlichen Mechanismus erhöht. Stiripentol potenziert die Wirksamkeit anderer Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Natriumvalproat, Phenytoin, Phenobarbital und vieler Benzodiazepine aufgrund pharmakokinetischer Wechselwirkungen. Die zweite Wirkung des Stiripentols beruht hauptsächlich auf der metabolischen Hemmung mehrerer Isoenzyme, insbesondere CYP450 3A4 und 2C19, die am hepatischen Metabolismus anderer antiepileptisch wirkender Arzneimittel beteiligt sind.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Pivotalbeurteilung von Stiripentol erfolgte bei Kindern ab 3 Jahren mit SMEI.

An einem französischen Compassionate-Use-Programm nahmen Kinder ab 6 Monaten teil, denn die Diagnose des Dravet-Syndroms kann bei manchen Patienten in diesem Alter mit Sicherheit gestellt werden. Die klinische Entscheidung für die Anwendung von Diacomit bei Kindern unter 3 Jahren mit SMEI muss im Einzelfall unter Berücksichtigung des potentiellen klinischen Nutzens und Risikos erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

41 Kinder mit SMEI wurden in eine randomisierte, placebo-kontrollierte Zusatzstudie aufgenommen. Nach einem Baseline-Zeitraum von 1 Monat wurden Placebo (n=20) oder Stiripentol (n=21) während eines doppelblinden Zeitraums von 2 Monaten zu Valproat und Clobazam hinzugefügt. Die Patienten erhielten Stiripentol dann offen. Als Responder wurden diejenigen Probanden bezeichnet, bei denen eine mehr als 50%ige Reduktion der Häufigkeit der klonischen (oder tonisch-klonischen) Anfälle während des zweiten Monats des doppelblinden Zeitraums im Vergleich zur Baseline zu verzeichnen war. 15 (71%) Patienten waren Responder auf Stiripentol (bei neun davon fanden gar keine klonischen oder tonisch-klonischen Anfälle statt), während es nur einen Responder (5%) auf Placebo gab (keiner war anfallsfrei; Stiripentol 95% CI 52,1-90,7 vs. Placebo 0-14,6). Das 95% Konfidenzintervall der Differenz betrug 42,2-85,7. Der Prozentsatz der Veränderungen gegenüber der Baseline war bei Stiripentol höher (-69%) als bei Placebo (+7%), $p < 0,0001$. 21 Patienten mit Stiripentol wiesen moderate Nebenwirkungen auf (Benommenheit, Appetitverlust) im Vergleich zu acht bei Placebo, aber die Nebenwirkungen verschwanden nach Herabsetzung der Dosis der Begleitmedikation in 12 von 21 Fällen (Chiron et al, Lancet, 2000).

Es liegen keine klinischen Studiendaten zur Unterstützung der klinischen Sicherheit von Stiripentol bei Anwendung in täglichen Dosen von mehr als 50 mg/kg/Tag vor.

Es liegen keine klinischen Studiendaten zur Unterstützung der Anwendung von Stiripentol als Monotherapie beim Dravet-Syndrom vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die folgenden pharmakokinetischen Eigenschaften des Stiripentols wurden aus Studien mit gesunden erwachsenen Freiwilligen und erwachsenen Patienten berichtet.

Resorption

Stiripentol wird schnell resorbiert, mit einer Zeitdauer von ca. 1,5 Stunden bis zum Erreichen der höchsten Plasmakonzentration. Die absolute Bioverfügbarkeit von Stiripentol ist nicht bekannt, da keine intravenöse Formulierung für Tests zur Verfügung steht. Es wird bei oraler Gabe gut resorbiert; der größte Teil einer oralen Dosis wird über den Harn ausgeschieden.

Die relative Bioäquivalenz zwischen den Kapseln und dem Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Beuteln wurde bei gesunden männlichen Probanden nach einer einmaligen oralen Verabreichung von 1.000 mg untersucht. Die beiden Darreichungsformen waren hinsichtlich der AUC bioäquivalent, nicht jedoch in Hinblick auf die C_{max} . Die C_{max} des Pulvers zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen lag im Vergleich zur Kapsel geringfügig höher (23%) und entsprach nicht den Kriterien der Bioäquivalenz. Die T_{max} war bei beiden Darreichungsformen identisch. Bei einem Wechsel zwischen der Stiripentol-Kapsel und dem Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Beuteln wird eine klinische Überwachung empfohlen.

Verteilung

Stiripentol bindet extensiv an zirkulierende Plasmaproteine (ca. 99%).

Elimination

Die systemische Exposition gegenüber Stiripentol steigt deutlich stärker an im Vergleich zur Dosisproportionalität. Die Plasma-Clearance nimmt bei hohen Dosen deutlich ab; sie fällt von ca.

40 l/kg/Tag bei der Dosis von 600 mg/Tag auf etwa 8 l/kg/Tag bei einer Dosis von 2400 mg ab. Nach wiederholter Anwendung von Stiripentol ist die Clearance geringer, wahrscheinlich aufgrund der Hemmung der Cytochrom P450 Isoenzyme, die für diesen Metabolismus verantwortlich sind. Die Eliminationshalbwertszeit lag zwischen 4,5 und 13 Stunden und stieg mit zunehmender Dosis an.

Biotransformation

Stiripentol wird weitgehend metabolisiert, 13 verschiedene Metaboliten wurden im Harn gefunden. Die Hauptstoffwechselprozesse sind die Demethylenisierung und die Glucuronidierung, obwohl bisher noch keine genaue Identifizierung der beteiligten Enzyme erfolgt ist.

In vitro-Studien belegen, dass CYP1A2, CYP2C19 und CYP3A4 als die Haupt-Leber-Cytochrom P450 Isoenzyme gelten, die am Phase 1-Metabolismus beteiligt sind.

Exkretion

Der größte Teil des Stiripentols wird über die Nieren ausgeschieden.

Die Harnmetaboliten des Stiripentols betrugen insgesamt die Mehrheit (73%) einer oralen akuten Dosis, während weitere 13-24% als unveränderte Substanz in den Fäzes wiedergefunden wurden.

Pharmakokinetische Studie an Kindern und Jugendlichen

Es wurde eine pharmakokinetische Populationsstudie an 35 Kindern mit Dravet-Syndrom durchgeführt, die mit Stiripentol und zwei weiteren Substanzen, Valproat und Clobazam, behandelt wurden, welche soweit bekannt die pharmakokinetischen Eigenschaften von Stiripentol nicht beeinflussen. Das Durchschnittsalter betrug 7,3 Jahre (Altersbereich: 1 bis 17,6 Jahre) und die durchschnittliche Tagesdosis Stiripentol betrug 45,4 mg/kg/Tag (Dosisbereich: 27,1 bis 89,3 mg/kg/Tag), verteilt über zwei bis drei Einzeldosen.

Die Daten stimmten am besten mit einem Einkompartimentmodell mit Absorptions- und Eliminationsprozessen erster Ordnung überein. Die für die Population geschätzte Absorptionsratenkonstante K_a betrug $2,08 \text{ Std.}^{-1}$ (Standardabweichung des Zufallseffekts = 122%). Die Clearance und das Verteilungsvolumen waren abhängig vom Körpergewicht gemäß einem allometrischen Modell mit den Exponenten 0,433 bzw. 1: je mehr das Körpergewicht von 10 kg auf 60 kg ansteigt, desto mehr steigt die sichtbare orale Clearance von 2,60 auf 5,65 l/Std. und das sichtbare Verteilungsvolumen von 32,0 auf 191,8 l. Die Folge davon war das Ansteigen der Halbwertszeit von 8,5 Std. (bei 10 kg) auf 23,5 Std. (bei 60 kg).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien mit Tieren (Ratte, Affe, Maus) ergaben kein einheitliches Toxizitätsmuster außer einer Lebervergrößerung in Verbindung mit Leberzellhypertrophie, die auftrat, wenn hohe Stiripentol-Dosen an Nagetiere und Nicht-Nagetiere verabreicht wurden. Dieser Befund wird als adaptive Antwort auf eine hohe Stoffwechselbelastung der Leber betrachtet.

Stiripentol war in Untersuchungen mit Ratten und Kaninchen nicht teratogen; in einer Studie mit Mäusen, aber nicht in mehreren ähnlichen anderen Studien wurde bei einer maternotoxischen Dosis (800 mg/kg/Tag) eine geringe Inzidenz für Gaumenspaltbildung beobachtet. Diese Studien an Mäusen und Kaninchen wurde vor der Einführung der GLP-Anforderungen durchgeführt. Untersuchungen der Fruchtbarkeit und der allgemeinen Reproduktionsleistung sowie der prä- und postnatalen Entwicklung bei der Ratte verliefen ereignislos außer einer geringen Reduktion der Überlebensrate der Jungtiere, die von Muttertieren mit toxischem Ansprechen auf eine Stiripentol-Dosis von 800 mg/kg/Tag gesäugt wurden (siehe Abschnitt 4.6). Bei Genotoxizitätsuntersuchungen wurde keine mutagene oder clastogene Aktivität nachgewiesen.

Die Ergebnisse der Karzinogenitätsstudien bei der Ratte waren negativ. Bei der Maus war nur eine geringe Zunahme der Inzidenz von Leberadenomen und -karzinomen bei solchen Tieren zu beobachten, die 78 Wochen lang mit 200 oder 600 mg/kg/Tag behandelt wurden, aber nicht bei denjenigen, die 60 mg/kg/Tag erhielten. Angesichts der fehlenden Genotoxizität von Stiripentol und der wohlbekannten, besonderen Empfindlichkeit der Mausleber für Tumorbildungen in Anwesenheit

von Leberenzyminduktion wird bei diesem Ergebnis nicht davon ausgegangen, dass es auf ein Risiko für Tumorbildung bei Patienten hinweist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Povidon
Carboxymethylstärke-Natrium (Ph.Eur.)
Magnesiumstearat (E470b)

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E171)

Druckfarbe

Schellack (E904)
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polypropylenflasche mit Originalitätssiegel und Polyethylen-Schraubverschluss mit 30 und 90 Kapseln.
Undurchsichtige Polyethylenflasche mit Originalitätssiegel und kindergesichertem Polypropylen-Schraubverschluss mit 60 Kapseln.
Die Flaschen sind in Pappkartons verpackt.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/06/367/004-6

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04/01/2007

Datum der letzten Verlängerung: 20/09/2018

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diacomit 250 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen im Beutel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Beutel enthält 250 mg (E)-Stiripentol (Stiripentol).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder Beutel enthält 2,5 mg Aspartam, 500 mg sprühgetrockneten Glucose-Sirup und 2,4 mg Sorbitol (Ph.Eur.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Blassrosa kristallines Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Diacomit ist indiziert als Zusatztherapie für die Anwendung in Verbindung mit Clobazam und Valproat bei refraktären generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten mit schwerer myoklonischer Epilepsie im Kindesalter (SMEI, Dravet-Syndrom), deren Anfälle mit Clobazam und Valproat nicht angemessen kontrolliert werden können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Diacomit sollte nur unter Überwachung eines mit der Diagnose und Behandlung der Epilepsie bei Kleinkindern und Kindern erfahrenen Pädiaters / Neuropädiaters angewendet werden.

Dosierung

Kinder und Jugendliche

Die Stiripentol-Dosis wird auf der Grundlage von mg/kg Körpergewicht berechnet.

Die tägliche Dosis kann in 2 oder 3 Teildosen eingenommen werden.

Zu Beginn der Zusatzbehandlung mit Stiripentol sollte die Dosis schrittweise bis zur empfohlenen Dosis von 50 mg/kg/Tag erhöht werden, welche in Verbindung mit Clobazam und Valproat verabreicht wird.

Die Stiripentol- Dosis ist schrittweise zu erhöhen von 20mg/kg/Tag in der 1. Woche auf 30 mg/kg/Tag in der 2. Woche. Die weitere Dosiserhöhung ist altersabhängig:

- Kinder unter 6 Jahren sollten in der dritten Woche weitere 20 mg/kg/Tag erhalten, womit die empfohlene Dosis von 50mg/kg/Tag in drei Wochen erreicht wird.
- Kinder zwischen 6 und 12 Jahren sollten in der dritten Woche weitere 10 mg/kg/Tag erhalten, womit die empfohlene Dosis von 50mg/kg/Tag in vier Wochen erreicht wird.
- Kinder und Jugendliche über 12 Jahren sollten wöchentlich weitere 5 mg/kg/Tag erhalten, bis die nach klinischer Einschätzung optimale Dosis erreicht ist.

Die empfohlene Dosis von 50 mg/kg/Tag basiert auf den verfügbaren Ergebnissen klinischer Studien und war die einzige Diacomit- Dosis, die in den Pivotalstudien untersucht wurde (siehe Abschnitt 5.1).

Stiripentol muss immer mit einer Mahlzeit eingenommen werden, da es sich in einer sauren Umgebung schnell zersetzt (z. B. in Anwesenheit von Magensäure in einem leeren Magen). Stiripentol darf nicht mit Milch oder Milchprodukten (Joghurt, Rahmkäse, usw.), Kohlensäure enthaltenden Getränken, Fruchtsäften oder Nahrungsmitteln und Getränken, die Koffein oder Theophyllin enthalten, eingenommen werden.

Kinder unter 3 Jahren

Die klinische Pivotalbeurteilung von Stiripentol erfolgte bei Kindern ab 3 Jahren mit SMEI. Die klinische Entscheidung der Anwendung von Stiripentol bei Kindern mit SMEI unter 3 Jahren muss im Einzelfall unter Berücksichtigung des potentiellen klinischen Nutzens und Risikos erfolgen. In dieser jüngeren Patientengruppe sollte eine Zusatztherapie mit Stiripentol nur dann begonnen werden, wenn die Diagnose der SMEI klinisch bestätigt ist (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen nur begrenzte Daten vor zur Anwendung von Stiripentol bei Kindern im Alter unter 12 Monaten. Bei diesen Kindern erfolgt die Anwendung von Stiripentol unter engmaschiger Kontrolle durch den Arzt.

Patienten ≥ 18 Jahre

Für Erwachsene liegen keine langfristigen, in der Anzahl ausreichenden Daten vor, welche die Aufrechterhaltung der Wirkung in dieser Bevölkerungsgruppe bestätigen. Die Behandlung sollte so lange weitergeführt werden, wie sie wirksam bleibt.

Dosisanpassungen anderer in Kombination mit Stiripentol angewendeter Antiepileptika

Trotz des Fehlens umfassender pharmakologischer Daten über potentielle Arzneimittelwechselwirkungen beruhen folgende Hinweise zu Änderungen der Dosen und Dosierungspläne der anderen, in Verbindung mit Stiripentol angewendeten Antiepileptika auf klinischen Erfahrungen.

- Clobazam

In den Pivotalstudien betrug die tägliche Dosis Clobazam zu Beginn der Anwendung von Stiripentol 0,5 mg/kg/Tag, die im Allgemeinen in zwei Teildosen pro Tag eingenommen wurde. Bei klinischen Anzeichen von unerwünschten Wirkungen oder einer Überdosierung von Clobazam (d. h. Benommenheit, Hypotonie und Reizbarkeit bei Kleinkindern) wurde diese tägliche Dosis jede Woche um 25% reduziert. Ein ca. zwei- bis dreifacher Anstieg der Plasmakonzentration von Clobazam bzw. ein fünffacher Anstieg von Norclobazam wurde bei der gleichzeitigen Anwendung von Stiripentol bei Kindern mit Dravet-Syndrom beobachtet.

- Valproat

Das Potential für metabolische Wechselwirkungen zwischen Stiripentol und Valproat wird als geringfügig betrachtet, daher sollte keine Änderung der Valproat-Dosierung notwendig sein, wenn Stiripentol zusätzlich angewendet wird, es sei denn aus Gründen der klinischen Sicherheit. In den Pivotalstudien wurde bei gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Appetitverlust und Gewichtsverlust die tägliche Dosis Valproat jede Woche um ca. 30% reduziert.

Anormale Laborbefunde

Bei einem anormalen Blutbild oder einem anormalen Leberfunktionstest muss die klinische Entscheidung, ob die Anwendung fortgesetzt oder die Stiripentol-Dosis bei gleichzeitiger Dosisanpassung von Clobazam und Valproat angepasst wird, im Einzelfall unter Berücksichtigung des potentiellen klinischen Nutzens und Risikos erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkung der Darreichungsform

Das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Beuteln weist eine geringfügig höhere C_{max} als die Kapseln auf. Daher besteht zwischen den Darreichungsformen keine

Bioäquivalenz. Bei einem erforderlichen Wechsel der Darreichungsform wird wegen möglicher Verträglichkeitsprobleme eine klinische Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Die Anwendung von Stiripentol bei Patienten mit beeinträchtigter Leber- und/oder Nierenfunktion wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Das Pulver ist in ein Glas Wasser zu geben und muss sofort nach der Zubereitung eingenommen werden.

Bezüglich Wechselwirkungen von Stiripentol mit Nahrung, siehe Abschnitt 4.5.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Vorgeschichte mit Psychosen in Form deliranter Anfälle.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital

Diese Substanzen sollten nicht in Verbindung mit Stiripentol bei der Behandlung des Dravet-Syndroms angewendet werden. Die tägliche Dosis von Clobazam und/oder Valproat sollte in Abhängigkeit vom Auftreten von Nebenwirkungen während der Stiripentol-Therapie reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wachstumsrate von Kindern

Angesichts der Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Stiripentol und Valproat (Anorexie, Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen) sollte die Wachstumsrate von Kindern mit dieser Behandlungskombination sorgfältig überwacht werden.

Blutbild

Eine Neutropenie kann mit der Anwendung von Stiripentol, Clobazam und Valproat assoziiert sein. Das Blutbild sollte vor Beginn der Behandlung mit Stiripentol untersucht werden. Sofern keine anderen klinischen Indikationen vorliegen, sollte das Blutbild alle 6 Monate untersucht werden.

Leberfunktion

Vor Beginn der Behandlung mit Stiripentol sollte die Leberfunktion untersucht werden. Sofern keine anderen klinischen Indikationen vorliegen, sollte die Leberfunktion alle 6 Monate untersucht werden.

Leber- oder Niereninsuffizienz

In Ermangelung spezifischer klinischer Daten von Patienten mit beeinträchtigter Leber- oder Nierenfunktion wird die Anwendung von Stiripentol bei Patienten mit beeinträchtigter Leber- und/oder Nierenfunktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Mit CYP Enzymen interagierende Substanzen

Stiripentol hemmt die Enzyme CYP2C19, CYP3A4 und CYP2D6 und kann die Plasmakonzentrationen von Substanzen, die von diesen Enzymen metabolisiert werden, deutlich erhöhen und das Risiko unerwünschter Wirkungen steigern (siehe Abschnitt 4.5.). *In vitro*-Studien

weisen darauf hin, dass der Phase 1-Metabolismus des Stiripentol durch die Enzyme CYP1A2, CYP2C19 und CYP3A4 sowie möglicherweise durch weitere Enzyme ausgelöst wird. Vorsicht ist geboten, wenn Stiripentol mit anderen Substanzen gleichzeitig angewendet wird, die eines oder mehrere dieser Enzyme hemmen bzw. induzieren.

Kinder und Jugendliche

In die klinischen Pivotalstudien wurden keine Kinder unter 3 Jahren aufgenommen. Infolgedessen wird empfohlen, Kinder zwischen 6 Monaten und 3 Jahren während einer Stiripentol-Therapie sorgfältig zu überwachen.

Diacomit Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen im Beutel enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin. Es kann daher für Menschen mit Phenylketonurie schädlich sein.

Es liegen weder präklinische noch klinische Daten vor, um die Anwendung von Aspartam bei Kindern unter 12 Wochen zu bewerten.

Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen, da die Darreichungsform Glucose enthält.

Da der Aromastoff kleine Mengen Sorbitol (Ph.Eur.) enthält, sollten Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Beutel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mögliche Arzneimittelwechselwirkungen mit Stiripentol

Der Einfluss anderer Antiepileptika auf die Pharmakokinetik von Stiripentol ist nicht ausreichend nachgewiesen.

Die Wirkung von Makroliden und Azol-Antimykotika, die bekanntermaßen CYP 3A4-Hemmer und Substrate des gleichen Enzyms sind, auf den Stiripentol-Metabolismus, ist nicht bekannt. Ebenso sind auch die Auswirkungen von Stiripentol auf deren Metabolismus nicht bekannt.

In vitro-Studien weisen darauf hin, dass der Phase 1-Metabolismus des Stiripentol durch die Enzyme CYP1A2, CYP2C19 und CYP3A4 sowie möglicherweise durch weitere Enzyme ausgelöst wird. Vorsicht ist geboten, wenn Stiripentol mit anderen Substanzen gleichzeitig angewendet wird, die eines oder mehrere dieser Enzyme hemmen bzw. induzieren.

Auswirkung von Stiripentol auf Cytochrom P450-Enzyme

Viele dieser Wechselwirkungen wurden teilweise durch *in vitro* Studien und in klinischen Versuchen bestätigt. Der Anstieg der Steady-State-Level bei der kombinierten Anwendung von Stiripentol, Valproat und Clobazam ist bei Erwachsenen und Kindern ähnlich, auch wenn eine deutliche interindividuelle Variabilität vorliegt.

Bei therapeutischen Konzentrationen hemmt Stiripentol signifikant mehrere CYP 450 Isoenzyme: z. B. CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4. Daher können pharmakokinetische Wechselwirkungen metabolischen Ursprungs mit anderen Arzneimitteln erwartet werden. Diese Wechselwirkungen können erhöhte systemische Konzentrationen dieser Wirkstoffe hervorrufen, die zu verstärkten pharmakologischen Wirkungen und verstärkten unerwünschten Wirkungen führen können.

Aufgrund des erhöhten Risikos unerwünschter Wirkungen (siehe unten in diesem Abschnitt unter antiepileptisch wirkende Arzneimittel) ist Vorsicht geboten, wenn die klinischen Umstände eine Kombination von Stiripentol mit Substanzen erfordern, die von CYP2C19 (z. B. Citalopram, Omeprazol) oder CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. HIV Proteasehemmer, Antihistamine wie Astemizol und Chlorpheniramin, Kalziumkanalblocker, Statine, orale Kontrazeptiva, Codein). Die Überwachung der Plasmakonzentrationen und unerwünschten Wirkungen wird empfohlen. Eine Dosisanpassung kann notwendig sein.

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Substraten mit geringer therapeutischer Breite sollte aufgrund des deutlich erhöhten Risikos schwerer unerwünschter Wirkungen vermieden werden.

Daten zur hemmenden Wirkung auf CYP 1A2 sind begrenzt. So können Wechselwirkungen mit Theophyllin und Koffein nicht ausgeschlossen werden, da die durch Hemmung ihres hepatischen Metabolismus möglicherweise auftretenden erhöhten Theophyllin- und Koffein-Plasmakonzentrationen potentiell zu Toxizität führen können. Die Anwendung in Verbindung mit Stiripentol wird nicht empfohlen. Diese Warnung ist nicht nur auf Arzneimittel begrenzt, sondern gilt auch für eine beträchtliche Zahl von Nahrungsmitteln (z. B. Cola, Schokolade, Kaffee, Tee und Energydrinks) und Nährstoffen für Kinder: Patienten dürfen keine Colagetränke zu sich nehmen, die signifikante Mengen an Koffein enthalten, oder Schokolade die Spuren von Theophyllin enthalten kann (siehe Abschnitt 4.2).

Da Stiripentol CYP-2D6 *in vitro* in Konzentrationen hemmte, die klinisch im Plasma erreicht werden, kann es mit Substanzen, die von diesem Isoenzym metabolisiert werden, zu metabolischen Wechselwirkungen mit Stiripentol kommen, z.B.: Betablocker (Propranolol, Carvedilol, Timolol), Antidepressiva (Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Imipramin, Clomipramin), Antipsychotika (Haloperidol), Analgetika (Kodein, Dextromethorphan, Tramadol). Bei Substanzen, die durch CYP2D6 metabolisiert werden und die individuell titriert werden, kann eine Dosisanpassung notwendig sein.

Wechselwirkungspotential von Stiripentol mit anderen Arzneimitteln

In Ermangelung klinischer Daten ist Vorsicht geboten bei folgenden klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Stiripentol:

Unerwünschte Kombinationen (zu vermeiden, wenn sie nicht absolut notwendig sind)

- Mutterkornalkaloide (Ergotamin, Dihydroergotamin)

Ergotismus mit möglicher Nekrose der Extremitäten (Hemmung der hepatischen Elimination des Mutterkorns).

- Cisaprid, Halofantrin, Pimozid, Chinidin, Bepridil

Erhöhtes Risiko von Herzrhythmusstörungen, insbesondere Torsades de pointes-/Wave-Burst-Arrhythmie.

- Immunsuppressiva (Tacrolimus, Cyclosporin, Sirolimus)

Erhöhte Blutkonzentrationen der Immunsuppressiva (verminderter hepatischer Metabolismus).

- Statine (Atorvastatin, Simvastatin, usw.)

Erhöhtes Risiko dosisabhängiger Nebenwirkungen wie Rhabdomyolyse (verminderter hepatischer Metabolismus cholesterinsenkender Arzneimittel)

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist

- *Midazolam, Triazolam, Alprazolam*

Erhöhte Plasmabenzodiazepin-Konzentrationen können durch einen verminderten hepatischen Metabolismus auftreten, was zu übermäßiger Sedierung führt.

- *Chlorpromazin*

Stiripentol erhöht die zentrale dämpfende Wirkung von Chlorpromazin.

- *Auswirkungen auf andere Antiepileptika*

Die Hemmung der CYP450 Isoenzyme CYP2C19 und CYP3A4 kann pharmakokinetische Wechselwirkungen (Hemmung ihres hepatischen Metabolismus) mit Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Clobazam (siehe Abschnitt 4.2), Valproat (siehe Abschnitt 4.2), Diazepam (verstärkte Muskelrelaxation), Ethosuximid und Tiagabin auslösen. Die Konsequenzen sind erhöhte

Plasmakonzentrationen dieser Antikonvulsiva mit dem potentiellen Risiko einer Überdosierung. Bei Kombination mit Stiripentol wird eine klinische Überwachung der Plasmaspiegel anderer Antikonvulsiva, mit möglicher Dosisanpassung, empfohlen.

- Topiramat

In einem französischen Compassionate-Use-Programm mit Stiripentol wurde in 41% von 230 Fällen Topiramat zu Stiripentol, Clobazam und Valproat hinzugefügt. Aufgrund der klinischen Beobachtungen in dieser Patientengruppe liegt kein Grund dafür vor, bei gleichzeitiger Anwendung mit Stiripentol eine Änderung der Topiramat-Dosis und des Dosierungsplans vorzuschlagen. Bei Topiramat geht man davon aus, dass die potentielle Konkurrenz der Hemmung von CYP 2C19 nicht auftritt, da sie wahrscheinlich 5-15 mal höhere Plasmakonzentrationen erfordert als die mit der empfohlenen Standard-Topiramat-Dosis und den Dosierungsplänen erzielten.

- Levetiracetam

Levetiracetam unterliegt nicht in größerem Umfang einem hepatischen Metabolismus. Infolgedessen ist keine pharmakokinetische metabolische Arzneimittelwechselwirkung zwischen Stiripentol und Levetiracetam zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Risiko in Verbindung mit Epilepsie und Antiepileptika im Allgemeinen

Es wurde nachgewiesen, dass bei den Nachkommen von Frauen mit Epilepsie die Prävalenz von Missbildungen zwei- bis dreimal größer ist als der Prozentsatz von ca. 3% in der Allgemeinbevölkerung. Wenn auch andere Faktoren wie z. B. die Epilepsie selbst, dazu beitragen können, weisen die verfügbaren Erkenntnisse darauf hin, dass dieser Anstieg weitgehend auf die Behandlung zurückzuführen ist. In der behandelten Population wurde ein Anstieg der Missbildungen nach Polytherapie festgestellt.

Dennoch sollte eine wirksame antiepileptische Therapie während der Schwangerschaft nicht unterbrochen werden, da sich die Verschlimmerung der Krankheit für die Mutter und den Fötus nachteilig auswirken kann.

Risiko in Verbindung mit Stiripentol

Es liegen keine Daten über exponierte Schwangerschaften vor. Tierexperimentelle Studien lassen bei nicht-maternal-toxischen Dosen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Angesichts der Indikation ist eine Anwendung von Stiripentol während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht zu erwarten. Die klinische Entscheidung zur Anwendung von Stiripentol während der Schwangerschaft muss im Einzelfall unter Berücksichtigung des potentiellen klinischen Nutzens und Risikos erfolgen. Bei der Verordnung an schwangere Frauen ist Vorsicht geboten. Die Anwendung zuverlässiger Verhütungsmethoden wird angeraten.

Stillzeit

In Ermangelung von Studien am Menschen bezüglich der Ausscheidung in die Muttermilch und angesichts der Tatsache, dass Stiripentol bei Ziegen ungehindert vom Plasma in die Milch übergeht, wird Stillen während der Behandlung nicht empfohlen. Falls die Stiripentol -Therapie während des Stillens fortgesetzt wird, muss der gestillte Säugling sorgfältig auf potentielle Nebenwirkungen überwacht werden.

Fertilität

In Tierstudien wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine klinischen Daten vor und mögliche Gefahren für die menschliche Gesundheit sind nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Stiripentol hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es Benommenheit und Ataxie verursachen kann. Patienten sollten daher angewiesen werden, weder ein Fahrzeug zu führen noch Maschinen zu bedienen, bis sie genügend Erfahrung gesammelt haben, um abschätzen zu können, ob es ihre Fähigkeiten beeinträchtigt (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen von Stiripentol (bei mehr als 1 von 10 Patienten) sind Anorexie, Gewichtsverlust, Schlafstörungen, Benommenheit, Ataxie, Hypotonie und Dystonie.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind wie folgt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) unbekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse (MedDRA Terminologie)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Neutropenie.		Thrombozytopenie *
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie, Appetitverlust, Gewichtsverlust			
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Aggressivität, Reizbarkeit, Verhaltensstörungen, ablehnendes Verhalten, Übererregbarkeit, Schlafstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems	Benommenheit, Ataxie, Hypotonie, Dystonie	Hyperkinesie		

Systemorganklasse (MedDRA Terminologie)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Augenerkrankungen			Diplopie	
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts		Übelkeit, Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes			Lichtempfindlichkeit, Hautausschlag, Hautallergie, Urtikaria	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Müdigkeit	
Untersuchungen		Erhöhte γ GT		Auffällige Leberfunktionswerte

*Die Thrombozytopenie-Daten stammen aus klinischen Studien und der Erfahrungen nach der Markteinführung.

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Reaktionen

Viele der oben aufgeführten Nebenwirkungen sind häufig auf eine Zunahme der Plasmakonzentrationen anderer Antikonvulsiva zurückzuführen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) und können sich zurückbilden, wenn die Dosis dieser Arzneimittel reduziert wird.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Daten über klinische Überdosierungen liegen nicht vor. Die Behandlung ist unterstützend (symptomatische Maßnahmen auf Intensivstationen).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX17

Wirkmechanismus

Im Tiermodell antagonisiert Stiripentol durch Elektroschocks, Pentetrazol und Bicucullin induzierte Anfälle. Im Nagetiermodell scheint Stiripentol die Konzentration von Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) - dem wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter im Säugetiergehirn - zu erhöhen. Das könnte durch Hemmung der synaptischen Aufnahme von GABA und/oder Hemmung der GABA-Transaminase erfolgen. Es wurde auch aufgezeigt, dass Stiripentol die GABA-A-Rezeptor-vermittelte

Transmission im unreifen Rattenhippocampus verstärkt und die durchschnittliche Öffnungsdauer (aber nicht die Häufigkeit) der GABA-A-Rezeptor-Chloridionenkanäle durch einen Barbiturat-ähnlichen Mechanismus erhöht. Stiripentol potenziert die Wirksamkeit anderer Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Natriumvalproat, Phenytoin, Phenobarbital und vieler Benzodiazepine aufgrund pharmakokinetischer Wechselwirkungen. Die zweite Wirkung des Stiripentols beruht hauptsächlich auf der metabolischen Hemmung mehrerer Isoenzyme, insbesondere CYP450 3A4 und 2C19, die am hepatischen Metabolismus anderer antiepileptisch wirkender Arzneimittel beteiligt sind.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Pivotalbeurteilung von Stiripentol erfolgte bei Kindern ab 3 Jahren mit SMEI.

An einem französischen Compassionate-Use-Programm nahmen Kinder ab 6 Monaten teil, denn die Diagnose des Dravet-Syndroms kann bei manchen Patienten in diesem Alter mit Sicherheit gestellt werden. Die klinische Entscheidung für die Anwendung von Diacomit bei Kindern unter 3 Jahren mit SMEI muss im Einzelfall unter Berücksichtigung des potentiellen klinischen Nutzens und Risikos erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

41 Kinder mit SMEI wurden in eine randomisierte, placebo-kontrollierte Zusatzstudie aufgenommen. Nach einem Baseline-Zeitraum von 1 Monat wurden Placebo (n=20) oder Stiripentol (n=21) während eines doppelblinden Zeitraums von 2 Monaten zu Valproat und Clobazam hinzugefügt. Die Patienten erhielten Stiripentol dann offen. Als Responder wurden diejenigen Probanden bezeichnet, bei denen eine mehr als 50%ige Reduktion der Häufigkeit der klonischen (oder tonisch-klonischen) Anfälle während des zweiten Monats des doppelblinden Zeitraums im Vergleich zur Baseline zu verzeichnen war. 15 (71%) Patienten waren Responder auf Stiripentol (bei neun davon fanden gar keine klonischen oder tonisch-klonischen Anfälle statt), während es nur einen Responder (5%) auf Placebo gab (keiner war anfallsfrei; Stiripentol 95% CI 52,1-90,7 vs. Placebo 0-14,6). Das 95% Konfidenzintervall der Differenz betrug 42,2-85,7. Der Prozentsatz der Veränderungen gegenüber der Baseline war bei Stiripentol höher (-69%) als bei Placebo (+7%), $p < 0,0001$. 21 Patienten mit Stiripentol wiesen moderate Nebenwirkungen auf (Benommenheit, Appetitverlust) im Vergleich zu acht bei Placebo, aber die Nebenwirkungen verschwanden nach Herabsetzung der Dosis der Begleitmedikation in 12 von 21 Fällen (Chiron et al, Lancet, 2000).

Es liegen keine klinischen Studiendaten zur Unterstützung der klinischen Sicherheit von Stiripentol bei Anwendung in täglichen Dosen von mehr als 50 mg/kg/Tag vor.

Es liegen keine klinischen Studiendaten zur Unterstützung der Anwendung von Stiripentol als Monotherapie beim Dravet-Syndrom vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die folgenden pharmakokinetischen Eigenschaften des Stiripentols wurden aus Studien mit gesunden erwachsenen Freiwilligen und erwachsenen Patienten berichtet.

Resorption

Stiripentol wird schnell resorbiert, mit einer Zeitdauer von ca. 1,5 Stunden bis zum Erreichen der höchsten Plasmakonzentration. Die absolute Bioverfügbarkeit von Stiripentol ist nicht bekannt, da keine intravenöse Formulierung für Tests zur Verfügung steht. Es wird bei oraler Gabe gut resorbiert; der größte Teil einer oralen Dosis wird über den Harn ausgeschieden.

Die relative Bioäquivalenz zwischen den Kapseln und dem Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Beuteln wurde bei gesunden männlichen Probanden nach einer einmaligen oralen Verabreichung von 1.000 mg untersucht. Die beiden Darreichungsformen waren hinsichtlich der AUC bioäquivalent, nicht jedoch in Hinblick auf die C_{max} . Die C_{max} des Pulvers zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen lag im Vergleich zur Kapsel geringfügig höher (23%) und entsprach nicht den Kriterien der Bioäquivalenz. Die T_{max} war bei beiden Darreichungsformen identisch. Bei einem

Wechsel zwischen der Stiripentol-Kapsel und dem Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Beuteln wird eine klinische Überwachung empfohlen.

Verteilung

Stiripentol bindet extensiv an zirkulierende Plasmaproteine (ca. 99%).

Elimination

Die systemische Exposition gegenüber Stiripentol steigt deutlich stärker an im Vergleich zur Dosisproportionalität. Die Plasma-Clearance nimmt bei hohen Dosen deutlich ab; sie fällt von ca. 40 l/kg/Tag bei der Dosis von 600 mg/Tag auf etwa 8 l/kg/Tag bei einer Dosis von 2400 mg ab. Nach wiederholter Anwendung von Stiripentol ist die Clearance geringer, wahrscheinlich aufgrund der Hemmung der Cytochrom P450 Isoenzyme, die für diesen Metabolismus verantwortlich sind. Die Eliminationshalbwertszeit lag zwischen 4,5 und 13 Stunden und stieg mit zunehmender Dosis an.

Biotransformation

Stiripentol wird weitgehend metabolisiert, 13 verschiedene Metaboliten wurden im Harn gefunden. Die Hauptstoffwechselprozesse sind die Demethylenisierung und die Glucuronidierung, obwohl bisher noch keine genaue Identifizierung der beteiligten Enzyme erfolgt ist. *In vitro*-Studien belegen, dass CYP1A2, CYP2C19 und CYP3A4 als die Haupt-Leber-Cytochrom P450 Isoenzyme gelten, die am Phase 1-Metabolismus beteiligt sind.

Exkretion

Der größte Teil des Stiripentols wird über die Nieren ausgeschieden. Die Harnmetaboliten des Stiripentols betrugen insgesamt die Mehrheit (73%) einer oralen akuten Dosis, während weitere 13-24% als unveränderte Substanz in den Fäzes wiedergefunden wurden.

Pharmakokinetische Studie an Kindern und Jugendlichen

Es wurde eine pharmakokinetische Populationsstudie an 35 Kindern mit Dravet-Syndrom durchgeführt, die mit Stiripentol und zwei weiteren Substanzen, Valproat und Clobazam, behandelt wurden, welche soweit bekannt die pharmakokinetischen Eigenschaften von Stiripentol nicht beeinflussen. Das Durchschnittsalter betrug 7,3 Jahre (Altersbereich: 1 bis 17,6 Jahre) und die durchschnittliche Tagesdosis Stiripentol betrug 45,4 mg/kg/Tag (Dosisbereich: 27,1 bis 89,3 mg/kg/Tag), verteilt über zwei bis drei Einzeldosen.

Die Daten stimmten am besten mit einem Einkompartimentmodell mit Absorptions- und Eliminationsprozessen erster Ordnung überein. Die für die Population geschätzte Absorptionsratenkonstante K_a betrug $2,08 \text{ Std.}^{-1}$ (Standardabweichung des Zufallseffekts = 122%). Die Clearance und das Verteilungsvolumen waren abhängig vom Körpergewicht gemäß einem allometrischen Modell mit den Exponenten 0,433 bzw. 1: je mehr das Körpergewicht von 10 kg auf 60 kg ansteigt, desto mehr steigt die sichtbare orale Clearance von 2,60 auf 5,65 l/Std. und das sichtbare Verteilungsvolumen von 32,0 auf 191,8 l. Die Folge davon war das Ansteigen der Halbwertszeit von 8,5 Std. (bei 10 kg) auf 23,5 Std. (bei 60 kg).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien mit Tieren (Ratte, Affe, Maus) ergaben kein einheitliches Toxizitätsmuster außer einer Lebervergrößerung in Verbindung mit Leberzellhypertrophie, die auftrat, wenn hohe Stiripentol-Dosen an Nagetiere und Nicht-Nagetiere verabreicht wurden. Dieser Befund wird als adaptive Antwort auf eine hohe Stoffwechselbelastung der Leber betrachtet.

Stiripentol war in Untersuchungen mit Ratten und Kaninchen nicht teratogen; in einer Studie mit Mäusen, aber nicht in mehreren ähnlichen anderen Studien wurde bei einer maternotoxischen Dosis (800 mg/kg/Tag) eine geringe Inzidenz für Gaumenspaltbildung beobachtet. Diese Studien an Mäusen

und Kaninchen wurde vor der Einführung der GLP-Anforderungen durchgeführt. Untersuchungen der Fruchtbarkeit und der allgemeinen Reproduktionsleistung sowie der prä- und postnatalen Entwicklung bei der Ratte verliefen ereignislos außer einer geringen Reduktion der Überlebensrate der Jungtiere, die von Muttertieren mit toxischem Ansprechen auf eine Stiripentol-Dosis von 800 mg/kg/Tag gesäugt wurden (siehe Abschnitt 4.6). Bei Genotoxizitätsuntersuchungen wurde keine mutagene oder clastogene Aktivität nachgewiesen.

Die Ergebnisse der Karzinogenitätsstudien bei der Ratte waren negativ. Bei der Maus war nur eine geringe Zunahme der Inzidenz von Leberadenomen und -karzinomen bei solchen Tieren zu beobachten, die 78 Wochen lang mit 200 oder 600 mg/kg/Tag behandelt wurden, aber nicht bei denjenigen, die 60 mg/kg/Tag erhielten. Angesichts der fehlenden Genotoxizität von Stiripentol und der wohlbekannten, besonderen Empfindlichkeit der Mausleber für Tumorbildungen in Anwesenheit von Leberenzyminduktion wird bei diesem Ergebnis nicht davon ausgegangen, dass es auf ein Risiko für Tumorbildung bei Patienten hinweist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon
Carboxymethylstärke-Natrium (Ph.Eur.)
Sprühgetrockneter Glucose-Sirup
Erythrosin (E127)
Titandioxid (E171)
Aspartam (E951)
Tutti-Frutti-Aroma (enthält Sorbitol (Ph.Eur.))
Carmellose-Natrium
Hyetellose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Beutel bestehen aus einer Papier/Aluminium/Polyethylen-Verbundfolie.
Kartons mit 30, 60 und 90 Beuteln.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Biocodex, 22 rue des Aqueducs 94250 Gentilly, Frankreich.

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/06/367/007-9

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04/01/2007

Datum der letzten Verlängerung: 20/09/2018

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diacomit 500 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen im Beutel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Beutel enthält 500 mg (E)-Stiripentol (Stiripentol).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder Beutel enthält 5 mg Aspartam, 1.000 mg sprühgetrockneten Glucose-Sirup und 4,8 mg Sorbitol (Ph.Eur.)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Blassrosa kristallines Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Diacomit ist indiziert als Zusatztherapie für die Anwendung in Verbindung mit Clobazam und Valproat bei refraktären generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten mit schwerer myoklonischer Epilepsie im Kindesalter (SMEI, Dravet-Syndrom), deren Anfälle mit Clobazam und Valproat nicht angemessen kontrolliert werden können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Diacomit sollte nur unter Überwachung eines mit der Diagnose und Behandlung der Epilepsie bei Kleinkindern und Kindern erfahrenen Pädiaters / Neuropädiaters angewendet werden.

Dosierung

Kinder und Jugendliche

Die Stiripentol-Dosis wird auf der Grundlage von mg/kg Körpergewicht berechnet.

Die tägliche Dosis kann in 2 oder 3 Teildosen eingenommen werden.

Zu Beginn der Zusatzbehandlung mit Stiripentol sollte die Dosis schrittweise bis zur empfohlenen Dosis von 50 mg/kg/Tag erhöht werden, welche in Verbindung mit Clobazam und Valproat verabreicht wird.

Die Stiripentol- Dosis ist schrittweise zu erhöhen von 20 mg/kg/Tag in der 1. Woche auf 30 mg/kg/Tag in der 2. Woche. Die weitere Dosiserhöhung ist altersabhängig:

- Kinder unter 6 Jahren sollten in der dritten Woche weitere 20 mg/kg/Tag erhalten, womit die empfohlene Dosis von 50mg/kg/Tag in drei Wochen erreicht wird.
- Kinder zwischen 6 und 12 Jahren sollten wöchentlich weitere 10 mg/kg/Tag erhalten, womit die empfohlene Dosis von 50mg/kg/Tag in vier Wochen erreicht wird.
- Kinder und Jugendliche über 12 Jahren sollten wöchentlich weitere 5 mg/kg/Tag erhalten, bis die nach klinischer Einschätzung optimale Dosis erreicht ist.

Die empfohlene Dosis von 50 mg/kg/Tag basiert auf den verfügbaren Ergebnissen klinischer Studien und war die einzige Diacomit- Dosis, die in den Pivotalstudien untersucht wurde (siehe Abschnitt 5.1).

Stiripentol muss immer mit einer Mahlzeit eingenommen werden, da es sich in einer sauren Umgebung schnell zersetzt (z. B. in Anwesenheit von Magensäure in einem leeren Magen). Stiripentol darf nicht mit Milch oder Milchprodukten (Joghurt, Rahmkäse, usw.), Kohlensäure enthaltenden Getränken, Fruchtsäften oder Nahrungsmitteln und Getränken, die Koffein oder Theophyllin enthalten, eingenommen werden.

Kinder unter 3 Jahren

Die klinische Pivotalbeurteilung von Stiripentol erfolgte bei Kindern ab 3 Jahren mit SMEI. Die klinische Entscheidung der Anwendung von Stiripentol bei Kindern mit SMEI unter 3 Jahren muss im Einzelfall unter Berücksichtigung des potentiellen klinischen Nutzens und Risikos erfolgen. In dieser jüngeren Patientengruppe sollte eine Zusatztherapie mit Stiripentol nur dann begonnen werden, wenn die Diagnose der SMEI klinisch bestätigt ist (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen nur begrenzte Daten vor zur Anwendung von Stiripentol bei Kindern im Alter unter 12 Monaten. Bei diesen Kindern erfolgt die Anwendung von Stiripentol unter engmaschiger Kontrolle durch den Arzt.

Patienten ≥ 18 Jahre

Für Erwachsene liegen keine langfristigen, in der Anzahl ausreichenden Daten vor, welche die Aufrechterhaltung der Wirkung in dieser Bevölkerungsgruppe bestätigen. Die Behandlung sollte so lange weitergeführt werden, wie sie wirksam bleibt.

Dosisanpassungen anderer in Kombination mit Stiripentol angewendeter Antiepileptika

Trotz des Fehlens umfassender pharmakologischer Daten über potentielle Arzneimittelwechselwirkungen beruhen folgende Hinweise zu Änderungen der Dosen und Dosierungspläne der anderen, in Verbindung mit Stiripentol angewendeten Antiepileptika auf klinischen Erfahrungen.

- Clobazam

In den Pivotalstudien betrug die tägliche Dosis Clobazam zu Beginn der Anwendung von Stiripentol 0,5 mg/kg/Tag, die im Allgemeinen in zwei Teildosen pro Tag eingenommen wurde. Bei klinischen Anzeichen von unerwünschten Wirkungen oder einer Überdosierung von Clobazam (d. h. Benommenheit, Hypotonie und Reizbarkeit bei Kleinkindern) wurde diese tägliche Dosis jede Woche um 25% reduziert. Ein ca. zwei- bis dreifacher Anstieg der Plasmakonzentration von Clobazam bzw. ein fünffacher Anstieg von Norclobazam wurde bei der gleichzeitigen Anwendung von Stiripentol bei Kindern mit Dravet-Syndrom beobachtet.

- Valproat

Das Potential für metabolische Wechselwirkungen zwischen Stiripentol und Valproat wird als geringfügig betrachtet, daher sollte keine Änderung der Valproat-Dosierung notwendig sein, wenn Stiripentol zusätzlich angewendet wird, es sei denn aus Gründen der klinischen Sicherheit. In den Pivotalstudien wurde bei gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Appetitverlust und Gewichtsverlust die tägliche Dosis Valproat jede Woche um ca. 30% reduziert.

Anormale Laborbefunde

Bei einem anormalen Blutbild oder einem anormalen Leberfunktionstest muss die klinische Entscheidung, ob die Anwendung fortgesetzt oder die Stiripentol -Dosis bei gleichzeitiger Dosisanpassung von Clobazam und Valproat angepasst wird, im Einzelfall unter Berücksichtigung des potentiellen klinischen Nutzens und Risikos erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkung der Darreichungsform

Das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Beuteln weist eine geringfügig höhere C_{max} als die Kapseln auf. Daher besteht zwischen den Darreichungsformen keine

Bioäquivalenz. Bei einem erforderlichen Wechsel der Darreichungsform wird wegen möglicher Verträglichkeitsprobleme eine klinische Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Die Anwendung von Stiripentol bei Patienten mit beeinträchtigter Leber- und/oder Nierenfunktion wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Das Pulver ist in ein Glas Wasser zu geben und muss sofort nach der Zubereitung eingenommen werden. Bezüglich Wechselwirkungen von Stiripentol mit Nahrung, siehe Abschnitt 4.5.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Vorgeschichte mit Psychosen in Form deliranter Anfälle.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital

Diese Substanzen sollten nicht in Verbindung mit Stiripentol bei der Behandlung des Dravet-Syndroms angewendet werden. Die tägliche Dosis von Clobazam und/oder Valproat sollte in Abhängigkeit vom Auftreten von Nebenwirkungen während der Stiripentol-Therapie reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wachstumsrate von Kindern

Angesichts der Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Stiripentol und Valproat (Anorexie, Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen) sollte die Wachstumsrate von Kindern mit dieser Behandlungskombination sorgfältig überwacht werden.

Blutbild

Eine Neutropenie kann mit der Anwendung von Stiripentol, Clobazam und Valproat assoziiert sein. Das Blutbild sollte vor Beginn der Behandlung mit Stiripentol untersucht werden. Sofern keine anderen klinischen Indikationen vorliegen, sollte das Blutbild alle 6 Monate untersucht werden.

Leberfunktion

Vor Beginn der Behandlung mit Stiripentol sollte die Leberfunktion untersucht werden. Sofern keine anderen klinischen Indikationen vorliegen, sollte die Leberfunktion alle 6 Monate untersucht werden.

Leber- oder Niereninsuffizienz

In Ermangelung spezifischer klinischer Daten von Patienten mit beeinträchtigter Leber- oder Nierenfunktion wird die Anwendung von Stiripentol bei Patienten mit beeinträchtigter Leber- und/oder Nierenfunktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Mit CYP Enzymen interagierende Substanzen

Stiripentol hemmt die Enzyme CYP2C19, CYP3A4 und CYP2D6 und kann die Plasmakonzentrationen von Substanzen, die von diesen Enzymen metabolisiert werden, deutlich erhöhen und das Risiko unerwünschter Wirkungen steigern (siehe Abschnitt 4.5.). *In vitro*-Studien weisen darauf hin, dass der Phase 1-Metabolismus des Stiripentol durch die Enzyme CYP1A2, CYP2C19 und CYP3A4 sowie möglicherweise durch weitere Enzyme ausgelöst wird. Vorsicht ist geboten, wenn Stiripentol mit anderen Substanzen gleichzeitig angewendet wird, die eines oder mehrere dieser Enzyme hemmen bzw. induzieren.

Kinder und Jugendliche

In die klinischen Pivotalstudien wurden keine Kinder unter 3 Jahren aufgenommen. Infolgedessen wird empfohlen, Kinder zwischen 6 Monaten und 3 Jahren während einer Stiripentol-Therapie sorgfältig zu überwachen.

Diacomit Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen im Beutel enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin. Es kann daher für Menschen mit Phenylketonurie schädlich sein. Es liegen weder präklinische noch klinische Daten vor, um die Anwendung von Aspartam bei Kindern unter 12 Wochen zu bewerten.

Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen, da die Darreichungsform Glucose enthält.

Da der Aromastoff kleine Mengen Sorbitol enthält, sollten Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Beutel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mögliche Arzneimittelwechselwirkungen mit Stiripentol

Der Einfluss anderer Antiepileptika auf die Pharmakokinetik von Stiripentol ist nicht ausreichend nachgewiesen.

Die Wirkung von Makroliden und Azol-Antimykotika, die bekanntermaßen CYP 3A4-Hemmer und Substrate des gleichen Enzyms sind, auf den Stiripentol-Metabolismus, ist nicht bekannt. Ebenso sind auch die Auswirkungen von Stiripentol auf deren Metabolismus nicht bekannt.

In vitro-Studien weisen darauf hin, dass der Phase 1-Metabolismus des Stiripentol durch die Enzyme CYP1A2, CYP2C19 und CYP3A4 sowie möglicherweise durch weitere Enzyme ausgelöst wird. Vorsicht ist geboten, wenn Stiripentol mit anderen Substanzen gleichzeitig angewendet wird, die eines oder mehrere dieser Enzyme hemmen bzw. induzieren.

Auswirkung von Stiripentol auf Cytochrom P450-Enzyme

Viele dieser Wechselwirkungen wurden teilweise durch *in vitro* Studien und in klinischen Versuchen bestätigt. Der Anstieg der Steady-State-Level bei der kombinierten Anwendung von Stiripentol, Valproat und Clobazam ist bei Erwachsenen und Kindern ähnlich, auch wenn eine deutliche interindividuelle Variabilität vorliegt.

Bei therapeutischen Konzentrationen hemmt Stiripentol signifikant mehrere CYP 450 Isoenzyme: z. B. CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4. Daher können pharmakokinetische Wechselwirkungen metabolischen Ursprungs mit anderen Arzneimitteln erwartet werden. Diese Wechselwirkungen können erhöhte systemische Konzentrationen dieser Wirkstoffe hervorrufen, die zu verstärkten pharmakologischen Wirkungen und unerwünschten Wirkungen führen können.

Aufgrund des erhöhten Risikos unerwünschter Wirkungen (siehe unten in diesem Abschnitt unter antiepileptisch wirkende Arzneimittel) ist Vorsicht geboten, wenn die klinischen Umstände eine Kombination von Stiripentol mit Substanzen erfordern, die von CYP2C19 (z. B. Citalopram, Omeprazol) oder CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. HIV Proteasehemmer, Antihistamine wie

Astemizol und Chlorpheniramin, Kalziumkanalblocker, Statine, orale Kontrazeptiva, Codein). Die Überwachung der Plasmakonzentrationen und unerwünschten Wirkungen wird empfohlen. Eine Dosisanpassung kann notwendig sein.

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Substraten mit geringer therapeutischer Breite sollte aufgrund des deutlich erhöhten Risikos schwerer unerwünschter Wirkungen vermieden werden.

Daten zur hemmenden Wirkung auf CYP 1A2 sind begrenzt. So können Wechselwirkungen mit Theophyllin und Koffein nicht ausgeschlossen werden, da die durch Hemmung ihres hepatischen Metabolismus möglicherweise auftretenden erhöhten Theophyllin- und Koffein-Plasmakonzentrationen potentiell zu Toxizität führen können. Die Anwendung in Verbindung mit Stiripentol wird nicht empfohlen. Diese Warnung ist nicht nur auf Arzneimittel begrenzt, sondern gilt auch für eine beträchtliche Zahl von Nahrungsmitteln (z. B. Cola, Schokolade, Kaffee, Tee und Energydrinks) und Nährstoffen für Kinder: Patienten dürfen keine Colagetränke zu sich nehmen, die signifikante Mengen an Koffein enthalten, oder Schokolade, die Spuren von Theophyllin enthalten kann (siehe Abschnitt 4.2).

Da Stiripentol CYP-2D6 *in vitro* in Konzentrationen hemmte, die klinisch im Plasma erreicht werden, kann es mit Substanzen, die von diesem Isoenzym metabolisiert werden, zu metabolischen Wechselwirkungen mit Stiripentol kommen, z.B.: Betablocker (Propranolol, Carvedilol, Timolol), Antidepressiva (Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Imipramin, Clomipramin), Antipsychotika (Haloperidol), Analgetika (Kodein, Dextromethorphan, Tramadol). Bei Substanzen, die durch CYP2D6 metabolisiert werden und die individuell titriert werden, kann eine Dosisanpassung notwendig sein.

Wechselwirkungspotential von Stiripentol mit anderen Arzneimitteln:

In Ermangelung klinischer Daten ist Vorsicht geboten bei folgenden klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Stiripentol:

Unerwünschte Kombinationen (zu vermeiden, wenn sie nicht absolut notwendig sind)

- Mutterkornalkaloide (Ergotamin, Dihydroergotamin)

Ergotismus mit möglicher Nekrose der Extremitäten (Hemmung der hepatischen Elimination des Mutterkorns).

- Cisaprid, Halofantrin, Pimozid, Chinidin, Bepidil

Erhöhtes Risiko von Herzrhythmusstörungen, insbesondere Torsades de pointes-/Wave-Burst-Arrhythmie.

- Immunsuppressiva (Tacrolimus, Cyclosporin, Sirolimus)

Erhöhte Blutkonzentrationen der Immunsuppressiva (verminderter hepatischer Metabolismus).

- Statine (Atorvastatin, Simvastatin, usw.)

Erhöhtes Risiko dosisabhängiger Nebenwirkungen wie Rhabdomyolyse (verminderter hepatischer Metabolismus cholesterinsenkender Arzneimittel)

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist

- Midazolam, Triazolam, Alprazolam

Erhöhte Plasmabenzodiazepin-Konzentrationen können durch einen verminderten hepatischen Metabolismus auftreten, was zu übermäßiger Sedierung führt.

- Chlorpromazin

Stiripentol erhöht die zentrale dämpfende Wirkung von Chlorpromazin.

- Auswirkungen auf andere Antiepileptika

Die Hemmung der CYP450 Isoenzyme CYP2C19 und CYP3A4 kann pharmakokinetische Wechselwirkungen (Hemmung ihres hepatischen Metabolismus) mit Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Clobazam (siehe Abschnitt 4.2), Valproat (siehe Abschnitt 4.2), Diazepam (verstärkte Muskelrelaxation), Ethosuximid und Tiagabin auslösen. Die Konsequenzen sind erhöhte Plasmakonzentrationen dieser Antikonvulsiva mit dem potentiellen Risiko einer Überdosierung. Bei Kombination mit Stiripentol wird eine klinische Überwachung der Plasmaspiegel anderer Antikonvulsiva, mit möglicher Dosisanpassung, empfohlen.

- Topiramat

In einem französischen Compassionate-Use-Programm mit Stiripentol wurde in 41% von 230 Fällen Topiramat zu Stiripentol, Clobazam und Valproat hinzugefügt. Aufgrund der klinischen Beobachtungen in dieser Patientengruppe liegt kein Grund dafür vor, bei gleichzeitiger Anwendung mit Stiripentol eine Änderung der Topiramat-Dosis und des Dosierungsplans vorzuschlagen. Bei Topiramat geht man davon aus, dass die potentielle Konkurrenz der Hemmung von CYP 2C19 nicht auftritt, da sie wahrscheinlich 5-15 mal höhere Plasmakonzentrationen erfordert als die mit der empfohlenen Standard-Topiramat-Dosis und den Dosierungsplänen erzielten.

- Levetiracetam

Levetiracetam unterliegt nicht in größerem Umfang einem hepatischen Metabolismus. Infolgedessen ist keine pharmakokinetische metabolische Arzneimittelwechselwirkung zwischen Stiripentol und Levetiracetam zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Risiko in Verbindung mit Epilepsie und Antiepileptika im Allgemeinen

Es wurde nachgewiesen, dass bei den Nachkommen von Frauen mit Epilepsie die Prävalenz von Missbildungen zwei- bis dreimal größer ist als der Prozentsatz von ca. 3% in der Allgemeinbevölkerung. Wenn auch andere Faktoren wie z. B. die Epilepsie selbst, dazu beitragen können, weisen die verfügbaren Erkenntnisse darauf hin, dass dieser Anstieg weitgehend auf die Behandlung zurückzuführen ist. In der behandelten Population wurde ein Anstieg der Missbildungen nach Polytherapie festgestellt.

Dennoch sollte eine wirksame antiepileptische Therapie während der Schwangerschaft nicht unterbrochen werden, da sich die Verschlimmerung der Krankheit für die Mutter und den Fötus nachteilig auswirken kann.

Risiko in Verbindung mit Stiripentol

Es liegen keine Daten über exponierte Schwangerschaften vor. Tierexperimentelle Studien lassen bei nicht-maternal-toxischen Dosen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Angesichts der Indikation ist eine Anwendung von Stiripentol während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht zu erwarten. Die klinische Entscheidung zur Anwendung von Stiripentol während der Schwangerschaft muss im Einzelfall unter Berücksichtigung des potentiellen klinischen Nutzens und Risikos erfolgen. Bei der Verordnung an schwangere Frauen ist Vorsicht geboten. Die Anwendung zuverlässiger Verhütungsmethoden wird angeraten.

Stillzeit

In Ermangelung von Studien am Menschen bezüglich der Ausscheidung in die Muttermilch und angesichts der Tatsache, dass Stiripentol bei Ziegen ungehindert vom Plasma in die Milch übergeht, wird Stillen während der Behandlung nicht empfohlen. Falls die Stiripentol-Therapie während des Stillens fortgesetzt wird, muss der gestillte Säugling sorgfältig auf potentielle Nebenwirkungen überwacht werden.

Fertilität

In Tierstudien wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine klinischen Daten vor und mögliche Gefahren für die menschliche Gesundheit sind nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Stiripentol hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es Benommenheit und Ataxie verursachen kann. Patienten sollten daher angewiesen werden, weder ein Fahrzeug zu führen noch Maschinen zu bedienen, bis sie genügend Erfahrung gesammelt haben, um abschätzen zu können, ob es ihre Fähigkeiten beeinträchtigt (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen von Stiripentol (bei mehr als 1 von 10 Patienten) sind Anorexie, Gewichtsverlust, Schlafstörungen, Benommenheit, Ataxie, Hypotonie und Dystonie.

Tabellarische Zusammenstellung der unerwünschten Reaktionen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind wie folgt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), unbekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse (MedDRA Terminologie)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Neutropenie		Thrombozytopenie *
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie, Appetitverlust, Gewichtsverlust			
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Aggressivität, Reizbarkeit, Verhaltensstörungen, ablehnendes Verhalten, Übererregbarkeit, Schlafstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems	Benommenheit, Ataxie, Hypotonie, Dystonie	Hyperkinesie		
Augenerkrankungen			Diplopie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen		

Systemorganklasse (MedDRA Terminologie)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes			Lichtempfindlichkeit, Hautausschlag, Hautallergie, Urtikaria	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Müdigkeit	
Untersuchungen		Erhöhte γ GT		Auffällige Leberfunktionswerte

*Die Thrombozytopenie-Daten stammen aus klinischen Studien und der Erfahrungen nach der Markteinführung.

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Reaktionen

Viele der oben aufgeführten Nebenwirkungen sind häufig auf eine Zunahme der Plasmakonzentrationen anderer Antikonvulsiva zurückzuführen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) und können sich zurückbilden, wenn die Dosis dieser Arzneimittel reduziert wird.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Daten über klinische Überdosierungen liegen nicht vor. Die Behandlung ist unterstützend (symptomatische Maßnahmen auf Intensivstationen).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX17

Wirkmechanismus

Im Tiermodell antagonisiert Stiripentol durch Elektroschocks, Pentetrazol und Bicucullin induzierte Anfälle. Im Nagetiermodell scheint Stiripentol die Konzentration von Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) - dem wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter im Säugetiergehirn - zu erhöhen. Das könnte durch Hemmung der synaptischen Aufnahme von GABA und/oder Hemmung der GABA-Transaminase erfolgen. Es wurde auch aufgezeigt, dass Stiripentol die GABA-A-Rezeptor-vermittelte Transmission im unreifen Rattenhippocampus verstärkt und die durchschnittliche Öffnungsdauer (aber nicht die Häufigkeit) der GABA-A-Rezeptor-Chloridionenkanäle durch einen Barbiturat-ähnlichen Mechanismus erhöht. Stiripentol potenziert die Wirksamkeit anderer Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Natriumvalproat, Phenytoin, Phenobarbital und vieler Benzodiazepine aufgrund pharmakokinetischer Wechselwirkungen. Die zweite Wirkung des Stiripentols beruht hauptsächlich

auf der metabolischen Hemmung mehrerer Isoenzyme, insbesondere CYP450 3A4 und 2C19, die am hepatischen Metabolismus anderer antiepileptisch wirkender Arzneimittel beteiligt sind.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Pivotalbeurteilung von Stiripentol erfolgte bei Kindern ab 3 Jahren mit SMEI.

An einem französischen Compassionate-Use-Programm nahmen Kinder ab 6 Monaten teil, denn die Diagnose des Dravet-Syndroms kann bei manchen Patienten in diesem Alter mit Sicherheit gestellt werden. Die klinische Entscheidung für die Anwendung von Diacomit bei Kindern unter 3 Jahren mit SMEI muss im Einzelfall unter Berücksichtigung des potentiellen klinischen Nutzens und Risikos erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

41 Kinder mit SMEI wurden in eine randomisierte, placebo-kontrollierte Zusatzstudie aufgenommen. Nach einem Baseline-Zeitraum von 1 Monat wurden Placebo (n=20) oder Stiripentol (n=21) während eines doppelblinden Zeitraums von 2 Monaten zu Valproat und Clobazam hinzugefügt. Die Patienten erhielten Stiripentol dann offen. Als Responder wurden diejenigen Probanden bezeichnet, bei denen eine mehr als 50%ige Reduktion der Häufigkeit der klonischen (oder tonisch-klonischen) Anfälle während des zweiten Monats des doppelblinden Zeitraums im Vergleich zur Baseline zu verzeichnen war. 15 (71%) Patienten waren Responder auf Stiripentol (bei neun davon fanden gar keine klonischen oder tonisch-klonischen Anfälle statt), während es nur einen Responder (5%) auf Placebo gab (keiner war anfallsfrei; Stiripentol 95% CI 52,1-90,7 vs. Placebo 0-14,6). Das 95% Konfidenzintervall der Differenz betrug 42,2-85,7. Der Prozentsatz der Veränderungen gegenüber der Baseline war bei Stiripentol höher (-69%) als bei Placebo (+7%), $p < 0,0001$. 21 Patienten mit Stiripentol wiesen moderate Nebenwirkungen auf (Benommenheit, Appetitverlust) im Vergleich zu acht bei Placebo, aber die Nebenwirkungen verschwanden nach Herabsetzung der Dosis der Begleitmedikation in 12 von 21 Fällen (Chiron et al, Lancet, 2000).

Es liegen keine klinischen Studiendaten zur Unterstützung der klinischen Sicherheit von Stiripentol bei Anwendung in täglichen Dosen von mehr als 50 mg/kg/Tag vor.

Es liegen keine klinischen Studiendaten zur Unterstützung der Anwendung von Stiripentol als Monotherapie beim Dravet-Syndrom vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die folgenden pharmakokinetischen Eigenschaften des Stiripentols wurden aus Studien mit gesunden erwachsenen Freiwilligen und erwachsenen Patienten berichtet.

Resorption

Stiripentol wird schnell resorbiert, mit einer Zeitdauer von ca. 1,5 Stunden bis zum Erreichen der höchsten Plasmakonzentration. Die absolute Bioverfügbarkeit von Stiripentol ist nicht bekannt, da keine intravenöse Formulierung für Tests zur Verfügung steht. Es wird bei oraler Gabe gut resorbiert; der größte Teil einer oralen Dosis wird über den Harn ausgeschieden.

Die relative Bioäquivalenz zwischen den Kapseln und dem Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Beuteln wurde bei gesunden männlichen Probanden nach einer einmaligen oralen Verabreichung von 1.000 mg untersucht. Die beiden Darreichungsformen waren hinsichtlich der AUC bioäquivalent, nicht jedoch in Hinblick auf die C_{max} . Die C_{max} des Pulvers zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen lag im Vergleich zur Kapsel geringfügig höher (23%) und entsprach nicht den Kriterien der Bioäquivalenz. Die T_{max} war bei beiden Darreichungsformen identisch. Bei einem Wechsel zwischen der Stiripentol-Kapsel und dem Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Beuteln wird eine klinische Überwachung empfohlen.

Verteilung

Stiripentol bindet extensiv an zirkulierende Plasmaproteine (ca. 99%).

Elimination

Die systemische Exposition gegenüber Stiripentol steigt deutlich stärker an im Vergleich zur Dosisproportionalität. Die Plasma-Clearance nimmt bei hohen Dosen deutlich ab; sie fällt von ca. 40 l/kg/Tag bei der Dosis von 600 mg/Tag auf etwa 8 l/kg/Tag bei einer Dosis von 2400 mg ab. Nach wiederholter Anwendung von Stiripentol ist die Clearance geringer, wahrscheinlich aufgrund der Hemmung der Cytochrom P450 Isoenzyme, die für diesen Metabolismus verantwortlich sind. Die Eliminationshalbwertszeit lag zwischen 4,5 und 13 Stunden und stieg mit zunehmender Dosis an.

Biotransformation

Stiripentol wird weitgehend metabolisiert, 13 verschiedene Metaboliten wurden im Harn gefunden. Die Hauptstoffwechselprozesse sind die Demethylenisierung und die Glucuronidierung, obwohl bisher noch keine genaue Identifizierung der beteiligten Enzyme erfolgt ist. *In vitro*-Studien belegen, dass CYP1A2, CYP2C19 und CYP3A4 als die Haupt-Leber-Cytochrom P450 Isoenzyme gelten, die am Phase 1-Metabolismus beteiligt sind.

Exkretion

Der größte Teil des Stiripentols wird über die Nieren ausgeschieden. Die Harnmetaboliten des Stiripentols betrugen insgesamt die Mehrheit (73%) einer oralen akuten Dosis, während weitere 13-24% als unveränderte Substanz in den Fäzes wiedergefunden wurden.

Pharmakokinetische Studie an Kindern und Jugendlichen

Es wurde eine pharmakokinetische Populationsstudie an 35 Kindern mit Dravet-Syndrom durchgeführt, die mit Stiripentol und zwei weiteren Substanzen, Valproat und Clobazam, behandelt wurden, welche soweit bekannt die pharmakokinetischen Eigenschaften von Stiripentol nicht beeinflussen. Das Durchschnittsalter betrug 7,3 Jahre (Altersbereich: 1 bis 17,6 Jahre) und die durchschnittliche Tagesdosis Stiripentol betrug 45,4 mg/kg/Tag (Dosisbereich: 27,1 bis 89,3 mg/kg/Tag), verteilt über zwei bis drei Einzeldosen.

Die Daten stimmten am besten mit einem Einkompartimentmodell mit Absorptions- und Eliminationsprozessen erster Ordnung überein. Die für die Population geschätzte Absorptionsratenkonstante K_a betrug $2,08 \text{ Std.}^{-1}$ (Standardabweichung des Zufallseffekts = 122%). Die Clearance und das Verteilungsvolumen waren abhängig vom Körpergewicht gemäß einem allometrischen Modell mit den Exponenten 0,433 bzw. 1: je mehr das Körpergewicht von 10kg auf 60kg ansteigt, desto mehr steigt die sichtbare orale Clearance von 2,60 auf 5,65 l/Std. und das sichtbare Verteilungsvolumen von 32,0 auf 191,8 l. Die Folge davon war das Ansteigen der Halbwertszeit von 8,5 Std. (bei 10 kg) auf 23,5 Std. (bei 60kg).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien mit Tieren (Ratte, Affe, Maus) ergaben kein einheitliches Toxizitätsmuster außer einer Lebervergrößerung in Verbindung mit Leberzellhypertrophie, die auftrat, wenn hohe Stiripentol-Dosen an Nagetiere und Nicht-Nagetiere verabreicht wurden. Dieser Befund wird als adaptive Antwort auf eine hohe Stoffwechselbelastung der Leber betrachtet.

Stiripentol war in Untersuchungen mit Ratten und Kaninchen nicht teratogen; in einer Studie mit Mäusen, aber nicht in mehreren ähnlichen anderen Studien wurde bei einer maternotoxischen Dosis (800 mg/kg/Tag) eine geringe Inzidenz für Gaumenspaltbildung beobachtet. Diese Studien an Mäusen und Kaninchen wurde vor der Einführung der GLP-Anforderungen durchgeführt. Untersuchungen der Fruchtbarkeit und der allgemeinen Reproduktionsleistung sowie der prä- und postnatalen Entwicklung bei der Ratte verliefen ereignislos außer einer geringen Reduktion der Überlebensrate der Jungtiere,

die von Muttertieren mit toxischem Ansprechen auf eine Stiripentol-Dosis von 800 mg/kg/Tag gesäugt wurden (siehe Abschnitt 4.6). Bei Genotoxizitätsuntersuchungen wurde keine mutagene oder clastogene Aktivität nachgewiesen.

Die Ergebnisse der Karzinogenitätsstudien bei der Ratte waren negativ. Bei der Maus war nur eine geringe Zunahme der Inzidenz von Leberadenomen und -karzinomen bei solchen Tieren zu beobachten, die 78 Wochen lang mit 200 oder 600 mg/kg/Tag behandelt wurden, aber nicht bei denjenigen, die 60 mg/kg/Tag erhielten. Angesichts der fehlenden Genotoxizität von Stiripentol und der wohlbekannten, besonderen Empfindlichkeit der Mausleber für Tumorbildungen in Anwesenheit von Leberenzyminduktion wird bei diesem Ergebnis nicht davon ausgegangen, dass es auf ein Risiko für Tumorbildung bei Patienten hinweist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon
Carboxymethylstärke-Natrium (Ph.Eur.)
Sprühgetrockneter Glucose-Sirup
Erythrosin (E127)
Titandioxid (E171)
Aspartam (E951)
Tutti-Frutti-Aroma (enthält Sorbitol (Ph.Eur.))
Carmellose-Natrium
Hyetellose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Beutel bestehen aus einer Papier/Aluminium/Polyethylen-Verbundfolie.
Kartons mit 30, 60 und 90 Beuteln.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Biocodex, 22 rue des Aqueducs 94250 Gentilly, Frankreich.

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/06/367/010-12

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04/01/2007

Datum der letzten Verlängerung: 20/09/2018

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

BIOCODEX
1 avenue Blaise Pascal,
F-60000 Beauvais
FRANKREICH

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (PSURs)**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Diacomit 100 mg Hartkapseln
(E)-Stiripentol

2. WIRKSTOFF(E)

1 Kapsel enthält 100 mg (E)-Stiripentol.

3. LISTE DER SONSTIGEN BESTANDTEILE

Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

100 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor Anwendung Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

Die Kapseln sind während einer Mahlzeit im Ganzen mit Wasser zu schlucken. Die Kapseln dürfen nicht zerkaut werden.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMAßNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES INHABERS DER ZULASSUNG

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Frankreich
Tel: + 33 1 41 24 30 00
E-Mail: medinfo@biocodex.com

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/367/013 100 Hartkapseln

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Diacomit 100 mg Hartkapseln

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF BEHÄLTNISSEN**FLASCHENETIKETTENTEXT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Diacomit 100 mg Hartkapseln
(E)-Stiripentol

2. WIRKSTOFF(E)

1 Kapsel enthält 100 mg (E)-Stiripentol.

3. LISTE DER SONSTIGEN BESTANDTEILE

Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

100 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor Anwendung Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

Die Kapseln sind während einer Mahlzeit im Ganzen mit Wasser zu schlucken. Die Kapseln dürfen nicht zerkaut werden.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMAßNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES INHABERS DER ZULASSUNG

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Frankreich
Tel: + 33 1 41 24 30 00
E-Mail: medinfo@biocodex.com

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/367/013 100 Hartkapseln

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diacomit 250 mg Hartkapseln
(E)-Stiripentol

2. WIRKSTOFF(E)

1 Kapsel enthält 250 mg (E)-Stiripentol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Hartkapseln
60 Hartkapseln
90 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor Anwendung Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Die Kapseln sind im Ganzen mit Wasser zu schlucken.
Die Kapseln dürfen nicht zerkaut werden.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMAßNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zul- Nr. EU/1/06/367/001 30 Hartkapseln
Zul- Nr. EU/1/06/367/002 60 Hartkapseln
Zul- Nr. EU/1/06/367/003 90 Hartkapseln

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Diacomit 250 mg Hartkapseln

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN
NN

ANGABEN AUF BEHÄLTNISSEN

FLASCHENETIKETTENTEXT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diacomit 250 mg Hartkapseln
(E)-Stiripentol

2. WIRKSTOFF(E)

1 Kapsel enthält 250 mg (E)-Stiripentol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Hartkapseln
60 Hartkapseln
90 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor Anwendung Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Die Kapseln sind im Ganzen mit Wasser zu schlucken.
Die Kapseln dürfen nicht zerkaut werden.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER NICHT SICHTBAR UND UNERREICHBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSBEDINGUNGEN

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMAßNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zul- Nr. EU/1/06/367/001 30 Hartkapseln
Zul- Nr. EU/1/06/367/002 60 Hartkapseln
Zul- Nr. EU/1/06/367/003 90 Hartkapseln

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diacomit 500 mg Hartkapseln
(E)-Stiripentol

2. WIRKSTOFF(E)

1 Kapsel enthält 500 mg (E)-Stiripentol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Hartkapseln
60 Hartkapseln
90 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor Anwendung Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Die Kapseln sind im Ganzen mit Wasser zu schlucken.
Die Kapseln dürfen nicht zerkaut werden.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER NICHT SICHTBAR UND UNERREICHBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMAßNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zul- Nr. EU/1/06/367/004 30 Hartkapseln
Zul- Nr. EU/1/06/367/005 60 Hartkapseln
Zul- Nr. EU/1/06/367/006 90 Hartkapseln

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Diacomit 500 mg Hartkapseln

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF BEHÄLTNISSEN

FLASCHENETIKETTENTEXT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diacomit 500 mg Hartkapseln
(E)-Stiripentol

2. WIRKSTOFF(E)

1 Kapsel enthält 500 mg (E)-Stiripentol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

.

Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Hartkapseln
60 Hartkapseln
90 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor Anwendung Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Die Kapseln sind im Ganzen mit Wasser zu schlucken.
Die Kapseln dürfen nicht zerkaut werden.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSBEDINGUNGEN

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMAßNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zul- Nr. EU/1/06/367/004 30 Hartkapseln
Zul- Nr. EU/1/06/367/005 60 Hartkapseln
Zul- Nr. EU/1/06/367/006 90 Hartkapseln

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diacomit 250 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen im Beutel
(E)-Stiripentol

2. WIRKSTOFF(E)

1 Beutel enthält 250 mg (E)-Stiripentol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Aspartam (E951)
Sorbitol (Ph.Eur.),
Sprühgetrockneter Glucose-Sirup,

Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen im Beutel
30 Beutel
60 Beutel
90 Beutel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor Anwendung Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Das Pulver ist in ein Glas Wasser zu geben und sollte sofort nach der Zubereitung während einer Mahlzeit eingenommen werden.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER NICHT SICHTBAR UND UNERREICHBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMAßNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zul- Nr. EU/1/06/367/007 30 Beutel
Zul- Nr. EU/1/06/367/008 60 Beutel
Zul- Nr. EU/1/06/367/009 90 Beutel

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Diacomit 250 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**BEUTELETIKETTENTEXT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Diacomit 250 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen im Beutel
(E)-Stiripentol
Zum Einnehmen.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

LOT

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

250 mg

6. WEITERE ANGABEN

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diacomit 500 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen im Beutel
(E)-Stiripentol

2. WIRKSTOFF(E)

1 Beutel enthält 500 mg (E)-Stiripentol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Aspartam (E951)
Sorbitol (Ph.Eur.),
Süßholzwurzel-Glucose-Sirup,

Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen im Beutel
30 Beutel
60 Beutel
90 Beutel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor Anwendung Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

Das Pulver sollte in ein Glas Wasser gegeben und sofort nach der Zubereitung während einer Mahlzeit eingenommen werden.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER NICHT SICHTBAR UND UNERREICHBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMAßNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zul- Nr. EU/1/06/367/010 30 Beutel
Zul- Nr. EU/1/06/367/011 60 Beutel
Zul- Nr. EU/1/06/367/012 90 Beutel

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Diacomit 500 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**BEUTELETIKETTEXT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Diacomit 500 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen im Beutel
(E)-Stiripentol
Zum Einnehmen.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

LOT

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

500 mg

6. WEITERE ANGABEN

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Diacomit 100 mg Hartkapseln (E)-Stiripentol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihr Kind mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnt, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an den Arzt oder Apotheker Ihres Kindes.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Ihr Kind.
- Sollten bei Ihrem Kind irgendwelche Nebenwirkungen auftreten, wenden Sie sich an den Arzt oder Apotheker Ihres Kindes. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Diacomit und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihr Kind Diacomit einnimmt?
3. Wie ist Diacomit einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Diacomit aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Diacomit und wofür wird es angewendet?

Stiripentol, der Wirkstoff von Diacomit, gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Antiepileptika bezeichnet werden.

Es wird in Verbindung mit Clobazam und Valproat (anderen Antiepileptika) angewendet, um eine bestimmte Form der Epilepsie, die so genannte schwere myoklonische Epilepsie des Kindesalters (Dravet-Syndrom), die bei Kindern auftritt, zu behandeln. Der Arzt Ihres Kindes hat dieses Arzneimittel verordnet, das bei der Behandlung der Epilepsie Ihres Kindes helfen soll.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihr Kind Diacomit einnimmt?

Ihr Kind darf Diacomit NICHT einnehmen

- wenn Ihr Kind allergisch gegen Stiripentol oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist.
- wenn Ihr Kind bereits Deliriumsanfälle hatte (hierbei handelt es sich um einen geistigen Zustand mit Verwirrung, Nervosität, Ruhelosigkeit und Halluzinationen).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit dem Arzt oder Apotheker Ihres Kindes, bevor Ihr Kind Diacomit einnimmt,

- wenn Ihr Kind Nieren- oder Leberprobleme hat.
- Vor Beginn der Behandlung mit Diacomit sollte die Leberfunktion Ihres Kindes untersucht und alle 6 Monate überprüft werden.
- Vor Beginn der Behandlung mit Diacomit sollte das Blutbild Ihres Kindes untersucht und alle 6 Monate überprüft werden.
- Aufgrund der Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Diacomit, Clobazam und Valproat wie etwa Anorexie, Appetitverlust und Erbrechen sollte die Wachstumsrate Ihres Kindes sorgfältig überwacht werden.

Einnahme von Diacomit zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie den Arzt oder Apotheker Ihres Kindes, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel anwendet, kürzlich andere Arzneimittel angewendet hat oder beabsichtigt andere Arzneimittel anzuwenden.

Teilen Sie bitte Ihrem Arzt mit, wenn Ihr Kind eines der folgenden Arzneimittel einnimmt:

- Arzneimittel, die folgende Wirkstoffe enthalten:
 - Cisaprid (zur Behandlung der Symptome des nächtlichen Sodbrennens);
 - Pimozid (zur Behandlung der Symptome des Tourette-Syndroms, z. B. Lautäußerungen und wiederholte, unkontrollierte Körperbewegungen);
 - Ergotamin (zur Behandlung von Migräne);
 - Dihydroergotamin (zur Milderung der Anzeichen und Symptome herabgesetzter geistiger Fähigkeiten aufgrund des Alterungsprozesses);
 - Halofantrin (zur Behandlung von Malaria);
 - Chinidin (zur Behandlung eines anormalen Herzrhythmus);
 - Bepridil (zur Behandlung von Schmerzen in der Brust);
 - Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus (alle drei zur Vorbeugung der Abstoßung von Leber-, Nieren- und Herztransplantaten);
 - Statine (Simvastatin und Atorvastatin, beide zur Reduzierung der Cholesterinmenge im Blut).
- antiepileptische Arzneimittel, die folgende Wirkstoffe enthalten:
Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Diazepam.
- Arzneimittel, die folgende Wirkstoffe enthalten:
Midazolam oder Triazolam (Arzneimittel zur Reduzierung von Angstzuständen und Schlaflosigkeit – in Verbindung mit Diacomit könnten sie Ihr Kind sehr schläfrig machen);
Chlorpromazin (zur Behandlung von geistig-seelischen Erkrankungen wie Psychose).
- Wenn Ihr Kind Arzneimittel einnimmt, die folgende Wirkstoffe enthalten:
Koffein (diese Substanz trägt zur Wiederherstellung der geistigen Wachsamkeit bei) oder Theophyllin (diese Substanz wird bei Asthma angewendet). Die Kombination mit Diacomit sollte vermieden werden, da es den Blutspiegel dieser Substanzen erhöhen und zu Verdauungsproblemen, Herzrasen und Schlaflosigkeit führen kann.
- Wenn Ihr Kind Arzneimittel einnimmt, die durch bestimmte Leberenzyme metabolisiert werden:
 - Citalopram (zur Behandlung von depressiven Episoden);
 - Omeprazol (zur Behandlung von Magengeschwüren);
 - HIV Proteasehemmer (zur Behandlung von HIV);
 - Astemizol, Chlorpheniramin (Antihistaminika);
 - Calciumantagonisten (zur Behandlung koronarer Herzkrankheiten oder Herzrhythmusstörungen);
 - orale Kontrazeptiva;
 - Propranolol, Carvedilol, Timolol (zur Behandlung von Bluthochdruck);
 - Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Imipramin, Clomipramin (Antidepressiva) ;
 - Haloperidol (Neuroleptika);
 - Codein, Dextromethorphan, Tramadol (zur Behandlung von Schmerzen).

Einnahme von Diacomit zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Diacomit darf NICHT mit Milch oder Milchprodukten (Joghurt, Frischkäse usw.), Fruchtsaft, Brausegetränken oder Nahrungsmitteln und Getränken, die Koffein oder Theophyllin enthalten (zum Beispiel Cola, Schokolade, Kaffee, Tee und Energiedrinks), eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Ihr Kind schwanger ist oder stillt, wenn es vermutet, schwanger zu sein, oder beabsichtigt, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Während der Schwangerschaft darf eine wirksame antiepileptische Behandlung NICHT abgebrochen werden.

Stillen wird während der Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht empfohlen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann Ihr Kind schläfrig machen.

Ihr Kind sollte keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen und nicht Fahrrad fahren oder ein Fahrzeug führen, wenn es in dieser Weise beeinträchtigt ist. Sprechen Sie darüber mit dem Arzt Ihres Kindes.

Diacomit enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Diacomit einzunehmen?

Ihr Kind sollte diese Kapseln immer genau nach Anweisung des Arztes einnehmen. Fragen Sie bei dem Arzt oder Apotheker Ihres Kindes nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosierung

Die Dosis wird vom Arzt entsprechend dem Alter, Gewicht und Zustand Ihres Kindes angepasst und beträgt normalerweise 50 mg pro Kilo Körpergewicht und Tag.

Wann ist Diacomit einzunehmen?

Ihr Kind sollte dieses Arzneimittel zwei- oder dreimal pro Tag in regelmäßigen Zeitabständen nach Anweisung des Arztes Ihres Kindes einnehmen: zum Beispiel morgens, mittags und vor dem Zubettgehen, um den Nacht-Tag-Zeitraum abzudecken.

Dosisanpassung

Jede Dosiserhöhung sollte schrittweise über einige Wochen vorgenommen werden, während die Dosis des bzw. der übrigen Arzneimittel(s) gegen Epilepsie gleichzeitig reduziert wird. Der Arzt Ihres Kindes wird Sie über die neue Dosis des/der anderen Arzneimittel(s) gegen Epilepsie informieren.

Wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung dieses Arzneimittels zu stark oder zu schwach ist, fragen Sie den Arzt oder Apotheker Ihres Kindes um Rat. Die Dosis wird vom Arzt dem gesundheitlichen Zustand Ihres Kindes angepasst.

Es bestehen geringfügige Unterschiede zwischen den Diacomit-Kapseln und dem Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Wenn bei Ihrem Kind bei der Umstellung von den Kapseln auf das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen *oder umgekehrt* Probleme auftreten, informieren Sie bitte den Arzt Ihres Kindes. Im Falle einer Umstellung von Kapseln auf Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sollte dies unter engmaschiger Überwachung durch den Arzt Ihres Kindes erfolgen.

Sollte Ihr Kind innerhalb der ersten Minuten nach Einnahme des Arzneimittels erbrechen, kann davon ausgegangen werden, dass das Arzneimittel nicht aufgenommen wurde, und es kann eine neue Dosis eingenommen werden.

Die Situation ist jedoch anders, wenn Ihr Kind mehr als eine Stunde nach der Einnahme erbricht, da Stiripentol schnell aufgenommen wird.

In diesem Fall kann davon ausgegangen werden, dass eine signifikante Menge der eingenommenen Dosis systematisch vom Verdauungstrakt aufgenommen worden ist. In diesem Fall ist daher keine neue Dosiseinnahme oder Anpassung der nächsten Dosis erforderlich.

Wie sind Diacomit Hartkapseln einzunehmen?

Um sicherzustellen, dass die gesamte Pulvermenge vom Patienten aufgenommen wird, sollte die Kapsel nicht geöffnet sondern im Ganzen geschluckt werden. Ihr Kind muss Diacomit zusammen

mit Nahrung einnehmen. Das Arzneimittel darf NICHT auf leeren Magen eingenommen werden. Zu vermeidende Nahrungsmittel und Getränke: siehe obigen Abschnitt „Einnahme von Diacomit zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken“.

Wenn Ihr Kind eine größere Menge Diacomit eingenommen hat, als es sollte

Wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes, wenn Sie wissen oder vermuten, dass Ihr Kind mehr Arzneimittel eingenommen hat, als es sollte.

Wenn Ihr Kind die Einnahme von Diacomit vergessen hat

Es ist wichtig, dass Ihr Kind dieses Arzneimittel regelmäßig jeden Tag zur gleichen Uhrzeit einnimmt. Wenn Ihr Kind vergessen hat, eine Dosis einzunehmen, sollte es diese einnehmen, sobald es daran denkt, es sei denn, es ist Zeit für die nächste Dosis. In diesem Fall sollte es wie gewohnt die nächste Dosis einnehmen. Ihr Kind sollte keine doppelte Dosis einnehmen, um die vergessene Einzeldosis nachzuholen.

Wenn Ihr Kind die Einnahme von Diacomit abbricht

Ihr Kind darf die Einnahme dieses Arzneimittels nicht abbrechen, außer wenn der Arzt diese Entscheidung trifft. Der plötzliche Abbruch der Behandlung kann zum Auftreten von Anfällen führen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an den Arzt oder Apotheker Ihres Kindes.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Appetitverlust, Gewichtsverlust (besonders in Verbindung mit dem Antiepileptikum Natriumvalproat);
- Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit;
- Ataxie (Unfähigkeit, seine Muskelbewegungen zu koordinieren), Hypotonie (geringe Muskelkraft), Dystonie (unwillkürliche Muskelanspannungen).

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- erhöhte Leberenzym-Werte, besonders bei Anwendung mit einem der Antiepileptika Carbamazepin und Natriumvalproat;
- Aggressivität, Reizbarkeit, Unruhe, Übererregbarkeit (Zustand der ungewöhnlichen Erregbarkeit);
- Schlafstörungen;
- Hyperkinese (übertriebene Bewegungen);
- Übelkeit, Erbrechen;
- geringe Anzahl einer bestimmten Art weißer Blutzellen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Doppeltsehen bei Anwendung in Verbindung mit dem Antiepileptikum Carbamazepin;
- Lichtempfindlichkeit;
- Hautausschlag, Hautallergie, Urtikaria (blassrosa juckende Schwellungen der Haut);
- Müdigkeit.

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen)

- Absinken der Thrombozytenzahl im Blut;
- Anormaler Leberfunktionstest.

Um diese Nebenwirkungen zu unterbinden, muss der Arzt Ihres Kindes eventuell die Dosis von Diacomit oder von einem der Ihrem Kind gleichzeitig verordneten Arzneimittel ändern.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bei Ihrem Kind bemerken, wenden Sie sich an den Arzt oder Apotheker Ihres Kindes. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Diacomit aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Ihr Kind darf dieses Arzneimittel nach dem Umkarton dem Etikett nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Diacomit 100 mg enthält

- Der Wirkstoff ist (E)-Stiripentol. Jede Hartkapsel enthält 100 mg (E)-Stiripentol.
- Die sonstigen Bestandteile der Kapsel sind: Povidon, Carboxymethylstärke-Natrium (Ph.Eur.) und Magnesiumstearat (E470b).
- Die Kapselhülle besteht aus Gelatine, Titandioxid (E171), Erythrosin (E127), Indigocarmin (E132).

Die Drucktinte enthält Schellack (E904), Eisen (II,III)-oxid (E172).

Wie Diacomit 100 mg aussieht und Inhalt der Packung

Diacomit 100 mg Hartkapseln sind rosa-weiß und bedruckt mit „Diacomit 100 mg“. Die Hartkapseln werden in Kunststoffflaschen mit 100 Kapseln in Pappkartons geliefert.

Inhaber der Zulassung

Biocodex, 22 rue des Aqueducs, 94250 Gentilly, Frankreich
Tel: + 33 1 41 24 30 00 – E-Mail: medinfo@biocodex.com

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Diacomit 250 mg Hartkapseln Diacomit 500 mg Hartkapseln (E)-Stiripentol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihr Kind mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnt, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an den Arzt oder Apotheker Ihres Kindes.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Ihr Kind.
- Sollten bei Ihrem Kind irgendwelche Nebenwirkungen auftreten, wenden Sie sich an den Arzt oder Apotheker Ihres Kindes. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Diacomit und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihr Kind Diacomit einnimmt?
3. Wie ist Diacomit einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Diacomit aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Diacomit und wofür wird es angewendet

Stiripentol, der Wirkstoff von Diacomit, gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Antiepileptika bezeichnet werden.

Es wird in Verbindung mit Clobazam und Valproat (anderen Antiepileptika) angewendet, um eine bestimmte Form der Epilepsie, die sogenannte schwere myoklonische Epilepsie des Kindesalters (Dravet-Syndrom), die bei Kindern auftritt, zu behandeln. Der Arzt Ihres Kindes hat dieses Arzneimittel verordnet, das bei der Behandlung der Epilepsie Ihres Kindes helfen soll.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihr Kind Diacomit einnimmt

Ihr Kind darf Diacomit NICHT einnehmen

- wenn Ihr Kind allergisch gegen Stiripentol oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist.
- wenn Ihr Kind bereits Deliriumsanfälle hatte (hierbei handelt es sich um einen geistigen Zustand mit Verwirrung, Nervosität, Ruhelosigkeit und Halluzinationen).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit dem Arzt oder Apotheker Ihres Kindes bevor Ihr Kind Diacomit einnimmt,

- wenn Ihr Kind Nieren- oder Leberprobleme hat.
- Vor Beginn der Behandlung mit Diacomit sollte die Leberfunktion Ihres Kindes untersucht und alle 6 Monate überprüft werden.
- Vor Beginn der Behandlung mit Diacomit sollte das Blutbild Ihres Kindes untersucht und alle 6 Monate überprüft werden.
- Aufgrund der Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Diacomit, Clobazam und Valproat wie etwa Anorexie, Appetitverlust und Erbrechen sollte die Wachstumsrate Ihres Kindes sorgfältig überwacht werden.

Einnahme von Diacomit zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie den Arzt oder Apotheker Ihres Kindes, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel anwendet, kürzlich andere Arzneimittel angewendet hat oder beabsichtigt andere Arzneimittel anzuwenden.

Teilen Sie bitte Ihrem Arzt mit, wenn Ihr Kind eines der folgenden Arzneimittel einnimmt:

- Arzneimittel, die folgende Wirkstoffe enthalten:
 - Cisaprid (zur Behandlung der Symptome des nächtlichen Sodbrennens);
 - Pimozid (zur Behandlung der Symptome des Tourette-Syndroms, z. B. Lautäußerungen und wiederholte, unkontrollierte Körperbewegungen);
 - Ergotamin (zur Behandlung von Migräne);
 - Dihydroergotamin (zur Milderung der Anzeichen und Symptome herabgesetzter geistiger Fähigkeiten aufgrund des Alterungsprozesses);
 - Halofantrin (zur Behandlung von Malaria);
 - Chinidin (zur Behandlung eines anormalen Herzrhythmus);
 - Bepridil (zur Behandlung von Schmerzen in der Brust);
 - Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus (alle drei zur Vorbeugung der Abstoßung von Leber-, Nieren- und Herztransplantaten);
 - Statine (Simvastatin und Atorvastatin, beide zur Reduzierung der Cholesterinmenge im Blut).
- antiepileptische Arzneimittel, die folgende Wirkstoffe enthalten:
 - Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Diazepam.
- Arzneimittel, die folgende Wirkstoffe enthalten:
 - Midazolam oder Triazolam (Arzneimittel zur Reduzierung von Angstzuständen und Schlaflosigkeit – in Verbindung mit Diacomit könnten sie Ihr Kind sehr schläfrig machen)
 - Chlorpromazin (zur Behandlung von geistig-seelischen Erkrankungen wie Psychose).
- Wenn Ihr Kind Arzneimittel einnimmt, die folgende Wirkstoffe enthalten:
 - Koffein (diese Substanz trägt zur Wiederherstellung der geistigen Wachsamkeit bei) oder Theophyllin (diese Substanz wird bei Asthma angewendet). Die Kombination mit Diacomit sollte vermieden werden, da es den Blutspiegel dieser Substanzen erhöhen und zu Verdauungsproblemen, Herzrasen und Schlaflosigkeit führen kann.
- Wenn Ihr Kind Arzneimittel einnimmt, die durch bestimmte Leberenzyme metabolisiert werden:
 - Citalopram (zur Behandlung von depressiven Episoden);
 - Omeprazol (zur Behandlung von Magengeschwüren);
 - HIV-Proteasehemmer (zur Behandlung von HIV);
 - Astemizol, Chlorpheniramin (Antihistaminika);
 - Calciumantagonisten (zur Behandlung koronarer Herzkrankheiten oder Herzrhythmusstörungen);
 - orale Kontrazeptiva;
 - Propranolol, Carvedilol, Timolol (zur Behandlung von Bluthochdruck);
 - Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Imipramin, Clomipramin (Antidepressiva);
 - Haloperidol (Neuroleptika);
 - Codein, Dextromethorphan, Tramadol (zur Behandlung von Schmerzen).

Einnahme von Diacomit zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Diacomit darf NICHT mit Milch oder Milchprodukten (Joghurt, Frischkäse, usw.), Fruchtsaft, Brausegetränken oder Nahrungsmitteln und Getränken, die Koffein oder Theophyllin enthalten (zum Beispiel Cola, Schokolade, Kaffee, Tee und Energiedrinks), eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Ihr Kind schwanger ist oder stillt, wenn es vermutet, schwanger zu sein, oder beabsichtigt, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Während der Schwangerschaft darf eine wirksame antiepileptische Behandlung NICHT abgebrochen werden.

Stillen wird während der Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht empfohlen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann Ihr Kind schläfrig machen.

Ihr Kind sollte keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen und nicht Fahrrad fahren oder ein Fahrzeug führen, wenn es in dieser Weise beeinträchtigt ist. Sprechen Sie darüber mit dem Arzt Ihres Kindes.

Diacomit enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro -Kapsel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Diacomit einzunehmen

Ihr Kind sollte diese Kapseln immer genau nach Anweisung des Arztes einnehmen. Fragen Sie bei dem Arzt oder Apotheker Ihres Kindes nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosierung

Die Dosis wird vom Arzt entsprechend dem Alter, Gewicht und Zustand Ihres Kindes angepasst und beträgt normalerweise 50 mg pro Kilo Körpergewicht und Tag.

Wann ist Diacomit einzunehmen

Ihr Kind sollte dieses Arzneimittel zwei- oder dreimal pro Tag in regelmäßigen Zeitabständen nach Anweisung des Arztes Ihres Kindes einnehmen: zum Beispiel morgens, mittags und vor dem Zubettgehen, um den Nacht-Tag-Zeitraum abzudecken

Dosisanpassung

Jede Dosiserhöhung sollte schrittweise über einige Wochen vorgenommen werden, während die Dosis des bzw. der übrigen Arzneimittel(s) gegen Epilepsie gleichzeitig reduziert wird. Der Arzt Ihres Kindes wird Sie über die neue Dosis des/der anderen Arzneimittel(s) gegen Epilepsie informieren.

Wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung dieses Arzneimittels zu stark oder zu schwach ist, fragen Sie den Arzt Ihres Kindes oder Ihren Apotheker um Rat. Die Dosis wird vom Arzt dem gesundheitlichen Zustand Ihres Kindes angepasst.

Bitte wenden Sie sich im Fall von Nebenwirkungen an den Arzt Ihres Kindes, da der Arzt vielleicht die Dosis des Arzneimittels und des/der anderen antiepileptischen Arzneimittel(s) anpassen muss.

Es bestehen geringfügige Unterschiede zwischen den Diacomit-Kapseln und dem Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Wenn bei Ihrem Kind bei der Umstellung von den Kapseln auf das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen – oder umgekehrt – Probleme auftreten, informieren Sie bitte den Arzt Ihres Kindes. Im Falle einer Umstellung von Kapseln auf Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sollte dies unter engmaschiger Überwachung durch den Arzt Ihres Kindes erfolgen.

Sollte Ihr Kind innerhalb der ersten Minuten nach Einnahme des Arzneimittels erbrechen, kann davon ausgegangen werden, dass das Arzneimittel nicht aufgenommen wurde, und es kann eine neue Dosis eingenommen werden.

Die Situation ist jedoch anders, wenn Ihr Kind mehr als eine Stunde nach der Einnahme erbricht, da Stiripentol schnell aufgenommen wird.

In diesem Fall kann davon ausgegangen werden, dass eine signifikante Menge der eingenommenen Dosis systematisch vom Verdauungstrakt aufgenommen worden ist. In diesem Fall ist daher keine neue Dosiseinnahme oder eine Anpassung an die nächste Dosis erforderlich.

Wie sind Diacomit Hartkapseln einzunehmen

Um sicherzustellen, dass die gesamte Pulvermenge vom Patienten aufgenommen wird, sollte die Kapsel nicht geöffnet sondern im Ganzen geschluckt werden. Ihr Kind muss Diacomit zusammen mit Nahrung einnehmen. Das Arzneimittel darf NICHT auf leeren Magen eingenommen werden. Zu vermeidende Nahrungsmittel und Getränke: siehe obigen Abschnitt „*Einnahme von Diacomit zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken*“.

Wenn Ihr Kind eine größere Menge Diacomit eingenommen hat, als es sollte

Wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes, wenn Sie wissen oder vermuten, dass Ihr Kind mehr Arzneimittel eingenommen hat, als es sollte.

Wenn Ihr Kind die Einnahme von Diacomit vergessen hat

Es ist wichtig, dass Ihr Kind dieses Arzneimittel regelmäßig jeden Tag zur gleichen Uhrzeit einnimmt. Wenn Ihr Kind vergessen hat, eine Dosis einzunehmen, sollte es diese einnehmen, sobald es daran denkt, es sei denn, es ist Zeit für die nächste Dosis. In diesem Fall sollte es wie gewohnt die nächste Dosis einnehmen. Ihr Kind sollte keine doppelte Dosis einnehmen, um die vergessene Einzeldosis nachzuholen.

Wenn Ihr Kind die Einnahme von Diacomit abbricht

Ihr Kind darf die Einnahme dieses Arzneimittels nicht abbrechen, außer wenn der Arzt diese Entscheidung trifft. Der plötzliche Abbruch der Behandlung kann zum Auftreten von Anfällen führen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an den Arzt oder Apotheker Ihres Kindes.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Appetitverlust, Gewichtsverlust (besonders in Verbindung mit dem Antiepileptikum Natriumvalproat);
- Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit;
- Ataxie (Unfähigkeit, seine Muskelbewegungen zu koordinieren), Hypotonie (geringe Muskelkraft), Dystonie (unwillkürliche Muskelanspannungen).

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- erhöhte Leberenzym-Werte, besonders bei Anwendung mit einem der Antiepileptika Carbamazepin und Natriumvalproat;
- Aggressivität, Reizbarkeit, Unruhe, Übererregbarkeit (Zustand der ungewöhnlichen Erregbarkeit);
- Schlafstörungen;
- Hyperkinese (übertriebene Bewegungen);
- Übelkeit, Erbrechen;
- geringe Anzahl einer bestimmten Art weißer Blutzellen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Doppeltsehen bei Anwendung in Verbindung mit dem Antiepileptikum Carbamazepin;
- Lichtempfindlichkeit;
- Hautausschlag, Hautallergie, Urtikaria (blassrosa juckende Schwellungen der Haut);
- Müdigkeit.

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen):

- Absinken der Thrombozytenzahl im Blut;
- Anormaler Leberfunktionstest

Um diese Nebenwirkungen zu unterbinden, muss Ihr Kinderarzt eventuell die Dosis von Diacomit oder von einem der Ihrem Kind gleichzeitig verordneten Arzneimittel ändern.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bei Ihrem Kind bemerken, wenden Sie sich an den Arzt oder Apotheker Ihres Kindes. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Diacomit aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen Diacomit nach dem auf dem Etikett nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum Ihrem Kind nicht mehr geben. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Diacomit 250 mg enthält

- Der Wirkstoff ist (E)-Stiripentol (Stiripentol). Jede Hartkapsel enthält 250 mg Stiripentol.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Povidon, Carboxymethylstärke-Natrium (Ph.Eur.) und Magnesiumstearat (E470b).
- Die Kapselhülle besteht aus Gelatine, Titandioxid (E171), Erythrosin (E127), Indigocarmin (E132).
- Die Drucktinte enthält Schellack (E904), Eisen(II,III)-oxid (E172).

Was Diacomit 500 mg enthält

- Der Wirkstoff ist (E)-Stiripentol (Stiripentol). Jede Hartkapsel enthält 500 mg Stiripentol.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Povidon, Carboxymethylstärke-Natrium (Ph.Eur.) und Magnesiumstearat (E470b).
- Die Kapselhülle besteht aus Gelatine, Titandioxid (E171).
- Die Drucktinte enthält Schellack (E904), Eisen(II,III)-oxid (E172).

Wie Diacomit 250 mg aussieht und Inhalt der Packung

Diacomit 250 mg Hartkapseln sind rosa und bedruckt mit „Diacomit 250 mg“.

Die Hartkapseln werden in Kunststoffflaschen mit 30, 60 bzw. 90 Kapseln in Pappkartons geliefert. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Wie Diacomit 500 mg aussieht und Inhalt der Packung

Diacomit 500 mg Hartkapseln sind weiß und bedruckt mit „Diacomit 500 mg“.

Die Hartkapseln werden in Kunststoffflaschen mit 30, 60 bzw. 90 Kapseln in Pappkartons geliefert. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Diacomit ist auch als 250 mg und 500 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen im Beutel erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer:

Biocodex,
22 rue des Aqueducs - F-94250 Gentilly - Frankreich
Tel.: + 33 1 41 24 30 00 - e-mail: medinfo@biocodex.com

Hersteller:

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Diacomit 250 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen im Beutel Diacomit 500 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen im Beutel (E)-Stiripentol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihr Kind mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnt, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an den Arzt oder Apotheker Ihres Kindes.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese gleichen Beschwerden haben wie Ihr Kind.
- Sollten bei Ihrem Kind irgendwelche Nebenwirkungen auftreten, wenden Sie sich an den Arzt oder Apotheker Ihres Kindes. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Diacomit und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihr Kind Diacomit einnimmt?
3. Wie ist Diacomit einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Diacomit aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Diacomit und wofür wird es angewendet

Stiripentol, der Wirkstoff von Diacomit, gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Antiepileptika bezeichnet werden.

Es wird in Verbindung mit Clobazam und Valproat (andere Antiepileptika) angewendet, um eine bestimmte Form der Epilepsie, die sogenannte schwere myoklonische Epilepsie des Kindesalters (Dravet-Syndrom), die bei Kindern auftritt, zu behandeln. Der Arzt Ihres Kindes hat dieses Arzneimittel verordnet, das bei der Behandlung der Epilepsie Ihres Kindes helfen soll.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihr Kind Diacomit einnimmt

Ihr Kind darf Diacomit NICHT einnehmen

- wenn Ihr Kind allergisch gegen Stiripentol oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist.
- wenn Ihr Kind bereits Deliriumsanfälle hatte (hierbei handelt es sich um einen geistigen Zustand mit Verwirrung, Nervosität, Ruhelosigkeit und Halluzinationen).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit dem Arzt oder Apotheker Ihres Kindes, bevor Ihr Kind Diacomit einnimmt,

- wenn Ihr Kind Nieren- oder Leberprobleme hat.
- Vor Beginn der Behandlung mit Diacomit sollte die Leberfunktion Ihres Kindes untersucht und alle 6 Monate überprüft werden.
- Vor Beginn der Behandlung mit Diacomit sollte das Blutbild Ihres Kindes untersucht und alle 6 Monate überprüft werden.
- Aufgrund der Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Diacomit, Clobazam und Valproat wie etwa Anorexie, Appetitverlust und Erbrechen, sollte die Wachstumsrate Ihres Kindes sorgfältig überwacht werden.

Wenn Ihr Kind Probleme mit bestimmten Bestandteilen von Diacomit (z. B. Aspartam, Glucose, Sorbitol) hat. In diesem Fall siehe unter: „*Diacomit enthält Aspartam, Glucose, Sorbitol und Natrium*“.

Einnahme von Diacomit zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie den Arzt oder Apotheker Ihres Kindes, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel anwendet, kürzlich andere Arzneimittel angewendet hat oder beabsichtigt andere Arzneimittel anzuwenden. Teilen Sie bitte Ihrem Arzt mit, wenn Ihr Kind eines der folgenden Arzneimittel einnimmt:

- Arzneimittel, die folgende Wirkstoffe enthalten:
 - Cisaprid (zur Behandlung der Symptome des nächtlichen Sodbrennens);
 - Pimozid (zur Behandlung der Symptome des Tourette-Syndroms, z. B. Lautäußerungen und wiederholte, unkontrollierte Körperbewegungen);
 - Ergotamin (zur Behandlung von Migräne);
 - Dihydroergotamin (zur Milderung der Anzeichen und Symptome herabgesetzter geistiger Fähigkeiten aufgrund des Alterungsprozesses);
 - Halofantrin (zur Behandlung von Malaria);
 - Chinidin (zur Behandlung eines anormalen Herzrhythmus);
 - Bepridil (zur Behandlung von Schmerzen in der Brust);
 - Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus (alle drei zur Vorbeugung der Abstoßung von Leber-, Nieren- und Herztransplantaten);
 - Statine (Simvastatin und Atorvastatin, beide zur Reduzierung der Cholesterinmenge im Blut).
- antiepileptische Arzneimittel, die folgende Wirkstoffe enthalten:
 - Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Diazepam.
- Arzneimittel, die folgende Wirkstoffe enthalten:
 - Midazolam oder Triazolam (Arzneimittel zur Reduzierung von Angstzuständen und Schlaflosigkeit – in Verbindung mit Diacomit könnten sie Ihr Kind sehr schläfrig machen)
 - Chlorpromazin (zur Behandlung von geistig-seelischen Erkrankungen wie Psychose).
- Wenn Ihr Kind Arzneimittel einnimmt, die folgende Wirkstoffe enthalten:

Koffein (diese Substanz trägt zur Wiederherstellung der geistigen Wachsamkeit bei) oder Theophyllin (diese Substanz wird bei Asthma angewendet). Die Kombination mit Diacomit sollte vermieden werden, da es den Blutspiegel dieser Substanzen erhöhen und zu Verdauungsproblemen, Herzrasen und Schlaflosigkeit führen kann.
- Wenn Ihr Kind Arzneimittel einnimmt, die durch bestimmte Leberenzyme metabolisiert werden:
 - Citalopram (zur Behandlung von depressiven Episoden);
 - Omeprazol (zur Behandlung von Magengeschwüren);
 - HIV-Proteasehemmer (zur Behandlung von HIV);
 - Astemizol, Chlorpheniramin (Antihistaminika);
 - Calciumantagonisten (zur Behandlung koronarer Herzkrankheiten oder Herzrhythmusstörungen);
 - orale Kontrazeptiva;
 - Propranolol, Carvedilol, Timolol (zur Behandlung von Bluthochdruck);
 - Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Imipramin, Clomipramin (Antidepressiva);
 - Haloperidol (Neuroleptika);
 - Codein, Dextromethorphan, Tramadol (zur Behandlung von Schmerzen).

Einnahme von Diacomit zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Diacomit darf NICHT mit Milch oder Milchprodukten (Joghurt, Frischkäse, usw.), Fruchtsaft, Brausegetränken oder Nahrungsmitteln und Getränken, die Koffein oder Theophyllin enthalten (zum Beispiel Cola, Schokolade, Kaffee, Tee und Energiedrinks), eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Ihr Kind schwanger ist oder stillt, wenn es vermutet, schwanger zu sein, oder beabsichtigt schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Während der Schwangerschaft darf eine wirksame antiepileptische Behandlung NICHT abgebrochen werden.

Stillen wird während der Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht empfohlen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann Ihr Kind schläfrig machen.

Ihr Kind sollte keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen und nicht Fahrrad fahren oder ein Fahrzeug führen, wenn es in dieser Weise beeinträchtigt ist. Sprechen Sie darüber mit dem Arzt Ihres Kindes.

Diacomit enthält Aspartam (E951), Glucose, Sorbitol (Ph. Eur.) und Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 2,5 mg Aspartam pro 250mg-Beutel und 5 mg Aspartam pro 500mg-Beutel. Aspartam ist eine Quelle von Phenylalanin. Es kann schädlich sein, wenn Ihr Kind eine Phenylketonurie (PKU) hat, eine seltene angeborene Erkrankung, bei der sich Phenylalanin anreichert, weil der Körper es nicht ausreichend abbauen kann.

Dieses Arzneimittel enthält 2,4 mg Sorbitol pro 250 mg-Beutel und 4,8 mg Sorbitol pro 500mg-Beutel.

Glucose kann schädlich für die Zähne sein.

Bitte geben Sie Diacomit Ihrem Kind erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt, wenn Ihnen bekannt ist, dass es unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leidet. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Beutel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Diacomit einzunehmen

Ihr Kind sollte den Inhalt der Beutel immer genau nach Anweisung des Arztes einnehmen. Fragen Sie bei dem Arzt oder Apotheker Ihres Kindes nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosierung

Die Dosis wird vom Arzt entsprechend dem Alter, Gewicht und Zustand Ihres Kindes angepasst und beträgt normalerweise 50 mg pro Kilo Körpergewicht und Tag.

Wann ist Diacomit einzunehmen

Ihr Kind sollte dieses Arzneimittel zwei- oder dreimal pro Tag in regelmäßigen Zeitabständen nach Anweisungen des Arztes Ihres Kindes einnehmen: zum Beispiel morgens, mittags und vor dem Zubettgehen, um den Nacht-Tag-Zeitraum abzudecken.

Dosisanpassung

Jede Dosiserhöhung sollte schrittweise über einige Wochen vorgenommen werden, während die Dosis des bzw. der übrigen Arzneimittel(s) gegen Epilepsie gleichzeitig reduziert wird. Der Arzt Ihres Kindes wird Sie über die neue Dosis des/der anderen Arzneimittel(s) gegen Epilepsie informieren.

Wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung dieses Arzneimittels zu stark oder zu schwach ist, fragen Sie den Arzt Ihres Kindes oder Ihren Apotheker um Rat. Die Dosis wird vom Arzt dem gesundheitlichen Zustand Ihres Kindes angepasst.

Bitte wenden Sie sich im Fall von Nebenwirkungen an den Arzt Ihres Kindes, da der Arzt vielleicht die Dosis des Arzneimittels und des/der anderen antiepileptischen Arzneimittel(s) anpassen muss.

Es bestehen geringfügige Unterschiede zwischen den Diacomit-Kapseln und dem Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Wenn bei Ihrem Kind bei der Umstellung von den Kapseln auf das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen – oder umgekehrt – Probleme auftreten, informieren Sie bitte den Arzt Ihres Kindes. Im Falle einer Umstellung von Kapseln auf Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sollte dies unter engmaschiger Überwachung durch den Arzt Ihres Kindes erfolgen.

Sollte Ihr Kind innerhalb der ersten Minuten nach Einnahme des Arzneimittels erbrechen, kann davon ausgegangen werden, dass das Arzneimittel nicht aufgenommen wurde, und es sollte eine neue Dosis eingenommen werden.

Die Situation ist jedoch anders, wenn Ihr Kind mehr als eine Stunde nach der Einnahme erbricht, da Stiripentol schnell aufgenommen wird.

In diesem Fall kann davon ausgegangen werden, dass eine signifikante Menge der eingenommenen Dosis systematisch vom Verdauungstrakt aufgenommen worden ist. In diesem Fall ist daher keine neue Dosiseinnahme oder eine Anpassung an die nächste Dosis erforderlich.

Wie ist Diacomit Pulver zur Herstellung einer Suspension- einzunehmen

Das Pulver ist in ein Glas Wasser zu geben und muss sofort nach der Zubereitung während der Mahlzeit eingenommen werden. Ihr Kind muss Diacomit zusammen mit der Nahrung einnehmen. Das Arzneimittel darf NICHT auf leeren Magen eingenommen werden. Zu vermeidende Nahrungsmittel und Getränke: siehe obigen Abschnitt „Einnahme von Diacomit zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken“.

Wenn Ihr Kind eine größere Menge von Diacomit eingenommen hat, als es sollte

Wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes, wenn Sie wissen oder vermuten, dass Ihr Kind mehr Arzneimittel eingenommen hat, als es sollte.

Wenn Ihr Kind die Einnahme von Diacomit vergessen hat

Es ist wichtig, dass Ihr Kind dieses Arzneimittel regelmäßig jeden Tag zur gleichen Uhrzeit einnimmt. Wenn Ihr Kind vergessen hat, eine Dosis einzunehmen, sollte es diese einnehmen, sobald es daran denkt, es sei denn, es ist Zeit für die nächste Dosis. In diesem Fall sollte es wie gewohnt die nächste Dosis einnehmen. Ihr Kind sollte keine doppelte Dosis einnehmen, um die vergessene Einzeldosis nachzuholen.

Wenn Ihr Kind die Einnahme von Diacomit abbricht

Ihr Kind darf die Einnahme dieses Arzneimittels nicht abbrechen, außer wenn der Arzt diese Entscheidung trifft. Der plötzliche Abbruch der Behandlung kann zum Auftreten von Anfällen führen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an den Arzt oder Apotheker Ihres Kindes.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Appetitverlust, Gewichtsverlust (besonders in Verbindung mit dem Antiepileptikum Natriumvalproat);
- Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit;
- Ataxie (Unfähigkeit, seine Muskelbewegungen zu koordinieren), Hypotonie (geringe Muskelkraft), Dystonie (unwillkürliche Muskelanspannungen).

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- erhöhte Leberenzym-Werte, besonders bei Anwendung mit einem der Antiepileptika Carbamazepin und Natriumvalproat;
- Aggressivität, Reizbarkeit, Unruhe, Übererregbarkeit (Zustand der ungewöhnlichen Erregbarkeit);
- Schlafstörungen;
- Hyperkinese (übertriebene Bewegungen);
- Übelkeit, Erbrechen;
- geringe Anzahl einer bestimmten Art weißer Blutzellen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Doppeltsehen bei Anwendung in Verbindung mit dem Antiepileptikum Carbamazepin;
- Lichtempfindlichkeit;
- Hautausschlag, Hautallergie, Urtikaria (blassrosa juckende Schwellungen der Haut);
- Müdigkeit.

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen):

- Absinken der Thrombozytenzahl im Blut
- Anormale Leberfunktionstests

Um diese Nebenwirkungen zu unterbinden, muss der Arzt Ihres Kindes eventuell die Dosis von Diacomit oder von einem der Ihrem Kind gleichzeitig verordneten Arzneimittel ändern.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bei Ihrem Kind bemerken, wenden Sie sich an den Arzt oder Apotheker Ihres Kindes. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Diacomit aufzubewahren

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen Diacomit nach dem auf dem Beutel nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum Ihrem Kind nicht mehr geben. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Diacomit 250 mg enthält

- Der Wirkstoff ist Stiripentol. Jeder Beutel enthält 250 mg Stiripentol.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Povidon, Carboxymethylstärke-Natrium (Ph.Eur.), sprühgetrockneter Glucose-Sirup, Erythrosin (E127), Titandioxid (E171), Aspartam (E951), Tutti-Frutti-Aroma (enthält Sorbitol (Ph.Eur.)), Carmellose-Natrium, Hyetellose.

Was Diacomit 500 mg enthält

- Der Wirkstoff ist Stiripentol. Jeder Beutel enthält 500 mg Stiripentol.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Povidon, Carboxymethylstärke-Natrium (Ph.Eur.), sprühgetrockneter Glucose-Sirup, Erythrosin (E127), Titandioxid (E171), Aspartam (E951), Tutti-Frutti-Aroma (enthält Sorbitol (Ph.Eur.)), Carmellose-Natrium, Hyetellose.

Wie Diacomit 250 mg aussieht und Inhalt der Packung

Dieses Arzneimittel ist ein in Beuteln geliefertes blassrosa Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Die Kartons enthalten 30, 60 oder 90 Beutel. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Wie Diacomit 500 mg aussieht und Inhalt der Packung

Dieses Arzneimittel ist ein in Beuteln geliefertes blassrosa Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Die Kartons enthalten 30, 60 oder 90 Beutel. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Diacomit ist auch in Form von 250 mg und 500 mg Hartkapseln zum Einnehmen erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Biocodex,
22 rue des Aqueducs – F-94250 Gentilly - Frankreich
Tel.: + 33 1 41 24 30 00 - e-mail: medinfo@biocodex.com

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.