

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Chiron C. Lancet 2000;356:1638-42.  (mg/l)/(mg/kg) = concentratie gecorrigeerd voor variabele dosering van patiënten		toename Cmin clobazam van 0.39 naar 0.84 (mg/l)/(mg/kg) en toename Cmin norclobazam van 3.6 naar 11.6 (mg/l)/(mg/kg); afname Cmin hydroxynor-clobazam van 0.26 naar 0.06 (mg/l)/(mg/kg) na toevoeging stiripentol in studie onder 37 kinderen met epilepsie. Regime: clobazam max. 0.5 mg/kg/dag, plus stiripentol 50 mg/kg/dag (n=20) of placebo (n=17). Clobazam verlaagd van gem. 0.5 naar 0.38 mg/kg/dag ivm bijwerkingen.	3A
SPC Diacomit		er zijn respectievelijk ongeveer twee- tot driedubbele toenames gemeld van de clobazamspiegel en vijfvoudige toenames van de norclobazamspiegels met de gelijktijdige toediening van Diacomit aan kinderen met het syndroom van Dravet. In onderzoeken werd dagelijkse dosering clobazam bij bijwerkingen elke week met 25% verminderd.	2A
Edelbroek PM. Presentatie Research Section Dutch League against Epilepsy (23 jan 2009).		positieve correlatie tussen stiripentol spiegels (=x) en ratio norclobazam spiegel/dosering clobazam (=y): $y=18.512x + 219.26$ , $r^2=0.57$ . Onderzoek bij meisje (5) met epilepsie.	0A

Overig	Stof	Effect
Scientific Discussion Diacomit		stiripentol interacts with clobazam by inhibiting the CYP450 system. Interactions with AEDs such as clobazam have been assessed as combinations with a dose reduction of 50% recommended for all agents when combined with stiripentol. Overall, stiripentol appears to potentiate other AEDs in controlling seizure activity.
SPC Frisium		vermeldt de interactie niet.
Giraud C. Drug Metab Dispos 2006;34:608-11.		stiripentol remt N-demethylatie van clobazam via CYP3A4 ( $K_i = 1.6 \mu\text{M}$ ) en CYP2C19 ( $K_i = 0.52 \mu\text{M}$ ). Ook sterke remming van vorming OH-N-desmethylclobazam uit N-desmethylclobazam via CYP2C19 ( $K_i = 0.14 \mu\text{M}$ ).

### Opmerkingen

Risicogroep	
Incidentie	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	12 mei 2009

# Valproïnezuur + Stiripentol

B

Valproïnezuur = VPZ

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Levy RH. Clin Pharmacol Ther 1990;48:225-35.		<p>↑ plasmaconcentratie VPZ van 62.6 naar 68.5 µg/ml en ↓ 'formation clearance' hepatotoxische metaboliet Δ<sup>4</sup>valproïnezuur met 32% na toevoeging stiripentol aan VPZ. Ook ↓ 'formation clearance' metabolieten 4-OH VPZ en 5-OH VPZ. Belangrijke metabolisatie-routes (glucuronidatie, β-oxidatie) niet beïnvloed. Studie onder 8 gezonde mannen, VPZ 500 mg 2 dd op dag 1 t/m 11, stiripentol 600 mg 2 dd op dag 4 t/m 11.</p> <p>Formation clearance were calculated as amount of urinary metabolites excreted in a particular pathway divided by the AUC during the dosing interval.</p> <p>Auteurs: drugs that affect only CYP P450 are not expected to alter VPZ clearance appreciably because those pathways account for less than 10% of the dose. Stiripentol falls in that category and VPZ dosing need not to be altered when stiripentol is added to or removed from the therapeutic regime.</p>	2A
Chiron C. Lancet 2000;356:1638-42. (mg/l)/(mg/kg) = concentratie gecorrigeerd voor variabele dosering van patiënten		<p>↑ C<sub>min</sub> valproaat van 3.6 naar 4.3 (mg/l)/(mg/kg) na toevoeging stiripentol aan VPZ in studie onder 37 kinderen met epilepsie.</p> <p>Regime: VPZ max 30 mg/kg/dag, plus stiripentol 50 mg/kg/dag (n=20) of placebo (n=17).</p>	3A
Edelbroek PM. Presentatie Research Section Dutch League against Eilepsy (23 jan 2009).		<p>positieve correlatie tussen stiripentol spiegels (=x) en ratio VPZ spiegel/dosering VPZ (=y): <math>y=0.0049x + 0.1805</math>; <math>r^2=0.33</math>.</p> <p>negatieve correlatie tussen VPZ spiegels (=x) en ratio stiripentol spiegel/dosering stiripentol (=y): <math>y=-0.0002x + 0.0416</math>; <math>r^2=0.51</math>.</p> <p>Onderzoek bij meisje (5) met epilepsie.</p>	0A

Overig	Stof	Effect
SPC Diacomit		kans op metabole interacties met valproaat wordt als gering beschouwd, daarom dosering valproaat niet aanpassen bij toevoegen Diacomit, behalve om klinische veiligheidsredenen. In onderzoeken werd dagelijkse dosis valproaat bij bijwerkingen elke week verminderd met ca. 30%.
Scientific Discussion Diacomit		<p>as stiripentol affects valproate metabolism minimally but limits formation of the hepatotoxic metabolite of valproate, this may be an advantage for this combination.</p> <p>Interactions with AEDs such as valproate have been assessed as combinations with a dose reduction of 50% recommended for all agents when combined with stiripentol. Overall, stiripentol appears to potentiate other AEDs in controlling seizure activity.</p>
SPC Depakine		vermeldt de interactie niet.

Opmerkingen

Risicogroep	
Incidentie	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		