PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Diacomit 100 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje stiripentolum 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Růžová a bílá tobolka velikosti 4 s potiskem „Diacomit 100 mg“, délka 14 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Diacomit je indikován k použití v kombinaci s klobazamem a valproátem jako přídatná léčba refrakterních generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u pacientů s těžkou myoklonickou epilepsií v časném dětství (SMEI, syndrom Dravetové), u nichž záchvaty nejsou dostatečně kontrolovány při léčbě klobazamem a valproátem.

4.2 Dávkování a způsob podávání

Diacomit smí být podáván pouze pod dohledem dětského lékaře nebo dětského neurologa se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou epilepsie kojenců a dětí.

<u>Dávkování</u>

Pediatrická populace

Dávka stiripentolu se vypočítá v mg/kg tělesné hmotnosti.

Denní dávka se podává ve 2 nebo 3 dílčích dávkách.

Zahájení přídatné léčby stiripentolem má probíhat postupně, zvyšováním dávek až do dosažení doporučené dávky 50 mg/kg/den podávané v kombinaci s klobazamem a valproátem.

Zvyšování dávky stiripentolu má být postupné, počínaje 20 mg/kg/den po dobu jednoho týdne, následně 30 mg/kg/den po dobu jednoho týdne. Další zvyšování dávkování závisí na věku:
- děti do 6 let majéí dostat dalších 20 mg/kg/den ve třetím týdnu, čímž se dosáhne doporučené dávky 50 mg/kg/den za tři týdny;
- děti od 6 let do méně než 12 let mají dostat dalších 10 mg/kg/den každý týden, čímž se dosáhne doporučené dávky 50 mg/kg/den za čtyři týdny;

- děti a dospívající od 12 let mají dostat každý týden dalších 5 mg/kg/den, dokud nebude na základě klinického úsudku dosažena optimální dávka.

Doporučená dávka 50 mg/kg/den je založena na výsledcích dostupných klinických studií a byla jedinou dávkou přípravku Diacomit hodnocenou v pivotních studiích (viz bod 5.1).

Stiripentol musí být vždy podáván s jídlem, protože v kyselém prostředí je velmi rychle odbouráván (např. pokud je vystaven žaludeční kyselině v prázdném žaludku).

Stiripentol nemá být podáván současně s mlékem nebo mléčnými výrobky (jogurt, čerstvé sýry atd.), sycenými nápoji, ovocnými šťávami nebo s jídlem a nápoji, které obsahují kofein nebo teofylin.

Děti do 3 let

Pivotní klinické hodnocení stiripentolu bylo prováděno u dětí se SMEI od 3 let věku. Klinické rozhodnutí, zda podávat stiripentol dětem se SMEI mladším 3 let je nutno činit na základě individuálního posouzení pacienta, po zvážení možných klinických přínosů a rizik. V této skupině dětských pacientů raného věku je vhodné zahájit přídatnou léčbu stiripentolem pouze tehdy, byla-li diagnóza SMEI klinicky potvrzena (viz bod 5.1). Existuje jen omezené množství údajů o podávání stiripentolu kojencům do 12 měsíců. U těchto dětí bude užívání stiripentolu prováděno pod pečlivým dohledem lékaře.

Pacienti ve věku ≥ 18 let

K potvrzení účinku v populaci dospělých nebylo shromážděno dostatečné množství dlouhodobých údajů. Léčba má pokračovat tak dlouho, dokud je pozorována účinnost.

Úpravy dávek dalších antiepileptik použitých v kombinaci se stiripentolem

Třebaže nejsou k dispozici ucelené farmakologické údaje o možných lékových interakcích, jsou následující doporučení úpravy dávky a schémat dávkování ostatních antiepileptik podávaných spolu se stiripentolem poskytnuta na základě klinických zkušeností.

- Klobazam

V pivotních studiích byla po zahájení léčby stiripentolem denní dávka klobazamu 0,5 mg/kg/den obvykle podávaná v dílčích dávkách, dvakrát denně. V případě klinických známek nežádoucích účinků nebo předávkování klobazamem (tj. ospalost, hypotonie a podrážděnost u malých dětí) byla tato dávka snižována každý týden o 25 %. U dětí se syndromem Dravetové bylo při podávání společně se stiripentolem hlášeno přibližně dvoj- až trojnásobné zvýšení hladin klobazamu a pětinásobné zvýšení hladin norklobazamu v plazmě.

- Valproát

Potenciál pro metabolickou interakci mezi stiripentolem a valproátem je považován za nízký, takže by po přidání stiripentolu neměla být zapotřebí žádná úprava dávkování valproátu, s výjimkou toho, je-li činěna z důvodů klinické bezpečnosti. V pivotních studiích v případě gastrointestinálních nežádoucích účinků, jako ztráta chuti k jídlu a pokles tělesné hmotnosti, byla denní dávka valproátu snižována o přibližně 30 % každý týden.

Abnormální laboratorní nálezy

Při abnormálním nálezu v krevním obraze nebo jaterních funkčních testech je klinické rozhodnutí, zda pokračovat v podávání nebo upravit dávku stiripentolu s úpravou dávek klobazamu a vylproátu, třeba činit individuálně po zvážení možných klinických přínosů a rizik (viz bod 4.4).

Vliv lékové formy

Léková forma v sáčku má lehce vyšší C_{max}, než tobolky, a proto tyto lékové formy nejsou bioekvivalentní. Je-li vyžadován přechod mezi těmito lékovými formami, doporučuje se, aby tak bylo učiněno pod klinickým dohledem, a to pro případ potíží se snášenlivostí (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin nebo jater
Stiripentol se nedoporučuje podávat nemocným s poruchou funkcí jater a/nebo ledvin (viz bod 4.4).

Způsob podání

Perorální podání

Tobolky se polykají celé a zapíjejí se sklenicí vody.

Aby se zajistilo, že pacient užije celé množství prášku, tobolka se nesmí otevírat. Informace o interakci stiripentolu s jídlem naleznete v bodě 4.5.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Anamnéza psychózy v podobě epizod deliria.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Karbamazepin, fenytoin a fenobarbital

Tyto látky nemají být používány v kombinaci se stiripentolem při léčbě syndromu Dravetové. Denní dávkování klobazamu a/nebo valproátu je při léčbě stiripentolem nutno snížit podle nástupu nežádoucích účinků (viz bod 4.2).

Rychlost růstu dětí

S ohledem na výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků při léčbě stiripentolem a valproátem (anorexie, ztráta chuti k jídlu, nauzea, zvracení) je u dětí s touto kombinovanou léčbou nutno pečlivě sledovat růst.

Krevní obraz

Podávání stiripentolu, klobazamu a valproátu může být spojeno s neutropenií. Před zahájením léčby stiripentolem je třeba vyšetřit krevní obraz. Není-li z klinického hlediska požadováno jinak, je krevní obraz nutno kontrolovat vždy po 6 měsících.

Funkce jater

Dále je před zahájením léčby stiripentolem potřeba vyšetřit jaterní funkce. Není-li z klinického hlediska požadováno jinak, je funkce jater třeba kontrolovat vždy po 6 měsících.

Porucha funkce jater nebo ledvin

Vzhledem k absenci specifických klinických údajů od pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin se nedoporučuje podávat stiripentol pacientům s poruchou funkce jater nebo ledvin (viz bod 4.2).

Látky interferující s enzymy CYP

Stiripentol je inhibitorem enzymů CYP2C19, CYP3A4 a CYP2D6 a může značně zvyšovat plazmatické koncentrace látek metabolizovaných těmito enzymy a zvyšovat riziko nežádoucích účinků (viz bod 4.5). Studie *in vitro* ukazují, že stiripentol ve fázi 1 metabolismu je katalyzován CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4 a možná i jinými enzymy. Při kombinování stiripentolu s jinými látkami, které inhibují nebo indukují jeden nebo více těchto enzymů, se doporučuje opatrnost.

Pediatrická populace

V pivotních klinických studiích nebyly zahrnuty děti mladší 3 let. Proto se doporučuje, aby děti ve věku 6 měsíců až 3 roky byly při léčbě stiripentolem pečlivě sledovány.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě bez sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Možné interakce léčivých přípravků ovlivňující stiripentol

Vliv jiných antiepileptik na farmakokinetiku stiripentolu není dobře stanoven.

Vliv makrolidů a azolových antimykotik, které jsou známými inhibitory CYP3A4 a substráty téhož enzymu, na metabolismus stiripentolu není znám. Stejně tak účinek stiripentolu na jejich metabolismus není znám.

Studie *in vitro* ukazují, že stiripentol ve fázi 1 metabolismu je katalyzován CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4 a možná i jinými enzymy. Při kombinování stiripentolu s jinými látkami, které inhibují nebo indukují jeden nebo více těchto enzymů, se doporučuje opatrnost.

Účinek stiripentolu na enzymy cytochromu P450

Mnohé z těchto interakcí byly částečně potvrzeny ve studiích *in vitro* a v klinických studiích. Zvýšení ustálených hladin při kombinovaném užití stiripentolu, valproátu a klobazamu je u dospělých i dětí podobné, třebaže interindividuální variabilita je značná.

Stiripentol v terapeutických koncentracích významně inhibuje některé izoenzymy CYP450: například CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4. V důsledku toho lze očekávat farmakokinetické interakce metabolického původu s jinými léky. Následkem těchto interakcí může dojít ke zvýšení koncentrací těchto léčivých látek, což může vést k zesíleným farmakologickým účinkům a k zesílení nežádoucích účinků.

Vzhledem ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků je nutná zvýšená opatrnost, pokud je z klinických důvodů nutné podávat stiripentol společně s látkami, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP2C19 (např. citalopram, omeprazol) nebo CYP3A4 (např. inhibitory HIV proteáz, antihistaminika jako je astemizol a chlorpheniramin, blokátory kalciových kanálů, statiny, perorální kontraceptiva, kodein) (antiepileptika viz níže). Doporučuje se monitorovat plazmatické koncentrace nebo nežádoucí účinky. Může být nutná úprava dávky.

Společnému podávání se substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem je lépe se vyhnout vzhledem ke značně zvýšenému riziku závažných nežádoucích účinků.

Údaje o potenciálu pro inhibici CYP1A2 jsou omezené, takže nelze vyloučit interakce s teofylinem a kofeinem kvůli zvýšeným plazmatickým hladinám teofylinu a kofeinu, které mohou být důsledkem inhibice jejich jaterního metabolismu, což může vést k toxicitě. Jejich podávání v kombinaci se stiripentolem se nedoporučuje. Toto varování se neomezuje pouze na léčivé přípravky, ale i na značný počet potravin (například: kola, čokoláda, káva, čaj a energetické nápoje) a nutriční produkty cílené na dětskou populaci: Pacient nemá pít kolové nápoje, které obsahují značná množství kofeinu, nebo čokoládu obsahující stopová množství teofylinu (viz bod 4.2).

Vzhledem k tomu, že stiripentol *in vitro* inhibuje CYP2D6 v koncentracích, které jsou klinicky dosahovány v plazmě, mohou do metabolických interakcí se stiripentolem vstupovat látky metabolizované tímto izoenzymem, k nimž patří: beta-blokátory (propranolol, karvedilol, timolol), antidepresiva (fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, klomipramin), antipsychotika (haloperidol), analgetika (kodein, dextrometorfan, tramadol). U látek metabolizovaných CYP2D6 může být nutná úprava dávky s individuální titrací.

<u>Potenciál pro interakci stiripentolu s jinými léčivými přípravky</u>

Při absenci dostupných klinických údajů je třeba věnovat zvýšenou pozornost následujícím klinicky významným interakcím se stiripentolem:

Nežádoucí kombinace (nepodávat, není-li naprosto nutné)
- Námelové alkaloidy (ergotamin, dihydroergotamin)

Ergotismus s možností nekrózy končetin (inhibice jaterní eliminace námelových alkaloidů).

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, chinidin, bepridil

Zvýšené riziko srdečních arytmií, zejména torsades de pointes/wave burst arytmie.

- Imunosupresiva (takrolimus, cyklosporin, sirolimus)

Zvýšené krevní hladiny imunosupresiv (snížený jaterní metabolismus).

- Statiny (atorvastatin, simvastatin atd.)

Zvýšené riziko nežádoucích účinků závislých na dávce, např. rabdomyolýzy (snížený jaterní metabolismus léčivého přípravku používaného ke snížení cholesterolu)

Kombinace vyžadující opatrnost

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

V důsledku sníženého jaterního metabolismu se mohou zvýšit plazmatické hladiny benzodiazepinu, které vedou k silnému útlumu.

- *Chlorpromazin*

Stiripentol zesiluje centrální depresivní účinek chlorpromazinu.

- *Účinky na jiné antiepileptika (AED)*

Inhibice CYP450 izoenzymů CYP2C19 a CYP3A4 může podněcovat farmakokinetické interakce (inhibicí jejich jaterního metabolismu) s fenobarbitalem, primidonem, fenytoinem, karbamazepinem, klobazamem (viz bod 4.2), valproátem (viz bod 4.2), diazepamem (zvýšená myorelaxace), etosuximidem a tiagabinem. Důsledkem jsou zvýšené plazmatické hladiny těchto antikonvulsiv s možným rizikem předávkování. Doporučuje se klinické monitorování plazmatických hladin ostatních antikonvulsiv, jsou-li podávány v kombinaci se stiripentolem a případná úprava dávek.

- Topiramát

Ve francouzském programu podávání stiripentolu v rámci zvláštní léčby z humánních důvodů byl topiramát přidán ke stiripentolu, klobazamu a valproátu u 41 % z celkem 230 případů. Na základě klinických pozorování v této skupině pacientů nebyl zjištěn žádný důkaz, z něhož by vyplývala potřeba změny dávky či schématu dávkování topiramátu při společném podávání se stiripentolem.

U topiramátu se soudí, že kompetitivní inhibice CYP2C19 patrně nenastává, protože nejspíše vyžaduje plazmatické koncentrace 5-15x vyšší, než jsou plazmatické koncentrace při standardně doporučovaných dávkách a dávkovacích schématech topiramátu.

- Levetiracetam

Levetiracetam nepodléhá jaternímu metabolismu v podstatné míře. Proto se nepředpokládají žádné farmakokinetické metabolické lékové interakce mezi stiripentolem a levetiracetamem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Riziko spojené s epilepsií a antilepileptiky obecně
U potomků žen s epilepsií je známa dvakrát až třikrát vyšší prevalence malformací, než jsou přibližně 3 % v celkové populaci. Třebaže k nim mohou přispívat i jiné faktory, např. epilepsie, z dostupných důkazů je zřejmé, že toto zvýšení je do značné míry způsobeno léčbou. V léčené populaci se zvýšený výskyt malformací uvádí u polyterapie.
Nedoporučuje se však účinnou antiepileptickou léčbu během těhotenství přerušit, protože zhoršení nemoci může mít vážné následky pro matku i plod.

Riziko spojené se stiripentolem
Nejsou k dispozici žádné údaje o expozici během těhotenství. Studie u zvířat neukazují na přímé ani nepřímé škodlivé účinky ve vztahu k těhotenství, vývoji plodu, porodu nebo postnatálnímu vývoji při dávkách netoxických pro matku (viz bod 5.3). Vzhledem k indikaci léku se podávání stiripentolu v těhotenství a u žen ve fertilním věku nepředpokládá. Klinické rozhodnutí o použití stiripentolu

během těhotenství je třeba činit individuálně po zvážení možných klinických přínosů a rizik Při předepisování těhotným ženám je třeba velké opatrnosti a vhodné jsou účinné metody kontracepce.

Kojení

Při absenci humánních studií o vylučování do mateřského mléka a vzhledem k tomu, že stiripentol volně přechází z plazmy do mléka u koz, se kojení během léčby nedoporučuje. V případě, že je v léčbě stiripentolem během kojení pokračováno, je třeba kojené dítě pečlivě sledovat z hlediska možných nežádoucích účinků.

Fertilita

Ve studiích účinků na zvířatech nebyl zjištěn žádný vliv na fertilitu (viz bod 5.3). K dispozici nejsou žádné klinické údaje a nejsou známá žádná potenciální rizika pro člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Stiripentol silně ovlivňuje schopnost řídit a obsluhovat stroje, protože může způsobit závratě a ataxii. Pacienti mají být upozorněni, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, dokud nezískají dostatečné zkušenosti pro posouzení, zda to nepříznivě ovlivňuje jejich schopnosti (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu
Nejčastějšími nežádoucími účinky stiripentolu jsou anorexie, pokles tělesné hmotnosti, nespavost, ospalost, ataxie, hypotonie a dystonie.

Tabulka nežádoucích účinků

K nejčastěji zaznamenávaným nežádoucím účinkům patří tyto: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), málo časté (≥ 1/1,000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10,000 až < 1/1,000), velmi vzácné (< 1/10,000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů (terminologie MedDRA)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**	**Vzácné**	**Není známo**
Poruchy krve a lymfatického systému		Neutropenie		Thrombocytopenie *	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie, ztráta chuti k jídlu, pokles tělesné hmotnosti				

Psychiatrické poruchy	Nespavost	Agresivita, iritabilita, poruchy chování, nepřátelské chování, hyperexcitabilita, poruchy spánku			
Poruchy nervového systému	Ospalost, ataxie, hypotonie, dystonie	Hyperkineze			
Poruchy oka			Diplopie		
Gastrointestinální poruchy		Nauzea, zvracení			
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Fotosenzitivita, vyrážka, kožní alergie, kopřivka		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Únava		
Vyšetření		Zvýšení γ-GT		Abnormální jaterní testy	
Infekce a infestace					Pneumonie, aspirační pneumonie

* Údaje ohledně trombocytopenie jsou odvozovány z klinických studií a zkušeností získaných po uvedení přípravku na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Mnohé z výše uvedených nežádoucích účinků jsou často důsledkem zvýšení plazmatických hladin jiných antikonvulsiv (viz body 4.4 a 4.5) a mohou vymizet po snížení dávky těchto přípravků.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnickém pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Nejsou dostupné žádné údaje o klinickém předávkování. Léčba je podpůrná (symptomatická opatření na jednotkách intenzivní péče).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX17

Mechanismus účinku

Na zvířecích modelech stiripentol antagonizoval záchvaty navozené elektrickým výbojem, pentetrazolem a bikukulinem. Na modelech hlodavců stiripentol podle všeho zvyšoval hladiny gama-aminomáselné kyseliny (GABA) v mozku, která je hlavním inhibičním neurotransmiterem v mozku savců. To se může dít inhibicí synaptosomálního vychytávání GABA a/nebo inhibicí GABA transaminázy. Dále bylo prokázáno, že stiripentol zesiluje GABAA receptorem zprostředkovaný přenos v hippokampu nezralých potkanů a zvyšuje střední dobu otevření (ale nikoli frekvenci) chloridových kanálů GABAA receptoru mechanismem podobným barbiturátovému. V důsledku farmakokinetických interakcí zesiluje stiripentol účinnost jiných antikonvulsiv - karbamazepinu, natrium-valproátu, fenytoinu, fenobarbitalu a mnohých benzodiazepinů. Druhý účinek stiripentolu je založen především na metabolické inhibici několika izoenzymů, zejména CYP450 3A4 a 2C19, zapojených do jaterního metabolismu jiných antiepileptik.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pivotní klinické hodnocení stiripentolu bylo prováděno u dětí se SMEI starších 3 let.

Francouzský program podání v rámci zvláštní léčby z humánních důvodů zahrnoval děti ve věku od 6 měsíců, protože diagnóza syndromu Dravetové může být u některých pacientů s jistotou stanovena už v tomto věku. Klinické rozhodnutí o podávání přípravku Diacomit dětem se SMEI mladším než 3 roky je nutno činit individuálně po zvážení možných klinických přínosů a rizik. (viz bod 4.2).

41 dětí se SMEI se účastnilo randomizované, placebem kontrolované add-on studie. Po vstupním období jednoho měsíce byla léčba valproátem a klobazamem doplněna o placebo (n=20) nebo stiripentol (n=21) po dvojitě zaslepené období dvou měsíců. Pak pacienti dostávali stiripentol bez zaslepení. Respondéři byli definováni jako příjemci s 50% snížením frekvence klonických (nebo tonicko-klonických) záchvatů během druhého měsíce dvojitě zaslepeného období ve srovnání s výchozí hodnotou. Na stiripentol odpovědělo 15 (71 %) pacientů (včetně devíti, kteří se zcela zbavili klonických nebo tonicko-klonických křečí), ale pouze jeden pacient (5 %) s placebem (žádný pacient v této skupině nebyl zcela zbaven záchvatů; 95% CI [interval spolehlivosti] 52,1-90,7 stiripentolu proti placebu 0-14,6). 95% CI rozdílu byl 42,2-85,7. Procento změny proti výchozí hodnotě bylo vyšší

pro stiripentol (-69 %) než pro placebo (+7 %), p <0,0001. 21 pacientů na stiripentolu mělo středně závažné nežádoucí účinky (ospalost, ztráta chuti k jídlu) ve srovnání s osmi na placebu, ale u 12 z 21 případů nežádoucí účinky vymizely po snížení dávky souběžně užívaných léků (Chiron a spol., Lancet, 2000).

Neexistují žádné údaje z klinických studií podporující klinickou bezpečnost stiripentolu podávaného v denních dávkách vyšších než 50 mg/kg/den. Neexistují žádné údaje z klinických studií podporující použití stiripentolu jako monoterapie u syndromu Dravetové.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Níže uvedené farmakokinetické vlastnosti stiripentolu byly zjištěny ve studiích u zdravých dospělých dobrovolníků a dospělých pacientů.

Absorpce

Stiripentol se rychle vstřebává a vrcholové koncentrace v plazmě dosahuje asi za 1,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost stiripentolu není známa, protože není dostupná intravenózní forma léku pro testování. Stiripentol se po perorálním podání dobře vstřebává a většina perorální dávky se vyloučí do moči.

Relativní biologická dostupnost mezi tobolkami a práškem pro perorální suspenzi v sáčcích byla zkoumána na zdravých dobrovolnících mužského pohlaví po perorálním podání 1000 mg. Tyto dvě lékové formy byly bioekvivalentní v rámci AUC, ale ne v rámci C_{max}. C_{max} ze sáčků bylo lehce vyšší (o 23 %) v porovnání s tobolkami a nevyhovělo kritériím pro bioekvivalenci. T_{max} bylo u obou lékových forem podobné. Při přechodu z tobolek na prášek pro perorální suspenzi stiripentolu v sáčku se doporučuje klinický dohled.

Distribuce

Stiripentol se rozsáhle váže na cirkulující plazmatické bílkoviny (asi z 99 %).

Eliminace

Systémová expozice stiripentolu se zvyšuje výrazněji, než by odpovídalo dávce. Plazmatická clearance se při vysokých dávkách značně snižuje; klesá z přibližně 40 l/kg/den při dávce 600 mg/den na asi 8 l/kg/den při dávce 2400 mg. Clearance je snížena po opakovaném podání stiripentolu, pravděpodobně v důsledku inhibice izoenzymů cytochromu P450 odpovědných za metabolismus stiripentolu. Poločas eliminace byl v rozmezí 4,5 hodiny až 13 hodin a prodlužoval se s dávkou.

Biotransformace

Stiripentol je rozsáhle metabolizován, v moči bylo dosud nalezeno 13 různých metabolitů. Hlavními metabolickými procesy jsou demetylace a glukuronidace. Přesná identifikace zapojených enzymů nebyla dosud dokončena.
Na základě studií *in vitro* jsou za hlavní jaterní izoenzymy cytochromu P450, zapojené do fáze 1 metabolismu, považovány CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4.

Exkrece

Stiripentol je převážně vylučován ledvinami.
Močové metabolity stiripentolu odpovídají většině (73 %) akutní perorální dávky, zatímco ze 13-24 % přechází látka v nezměněné podobě do stolice.

Pediatrická populační farmakokinetická studie

Populační farmakokinetická studie byla provedena za účasti 35 dětí se syndromem Dravetové léčených stiripentolem a dvěma látkami, o nichž nebylo známo, že by měly vliv na farmakokinetiku stiripentolu - valproátem a klobazamem. Průměrný věk byl 7,3 roku (věkové rozpětí: 1 až 17,6 roku) a průměrná denní dávka stiripentolu byla 45,4 mg/kg/den (v rozsahu: 27,1 až 89,3 mg/kg/den) a byla přijímána ve dvou nebo třech dílčích dávkách.

Data byla pečlivě zanesena do jednosložkového modelu s absorpcí prvního řádu a eliminačními procesy. Populační odhad absorpční rychlosti - konstanty Ka byl 2,08 hod^{-1} (standardní odchylka od náhodného efektu = 122 %). Clearance a distribuční objem souvisely s tělesnou hmotností dle alometrického modelu s exponenty 0,433 a 1 v daném pořadí: se zvyšující se tělesnou hmotností od 10 do 60 kg narůstala perorální clearance od 2,60 do 5,65 l/hod a distribuční objem se zvyšoval od 32,0 do 191,8 l. Výsledkem bylo zvýšení poločasu eliminace z 8,5 hodiny (na 10 kg) na 23,5 hodin (na 60 kg).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity u zvířat (potkan, opice, myš) neodhalily žádné konzistentní projevy toxicity s výjimkou zvětšení jater spojeného s hepatocelulární hypertrofií, které nastalo při podávání vysokých dávek stiripentolu hlodavcům i jiným zvířatům. Tento nález je považován za adaptivní odpověď na vysokou metabolickou zátěž jater.
Stiripentol nebyl teratogenní v testech u potkanů a králíků; v jedné studii u myší, ale nikoli v několika dalších podobných studiích, byl pozorován nízký výskyt rozštěpu patra při dávce toxické pro matku (800 mg/kg/den). Tyto studie u myší a králíků byly provedeny před zavedením požadavků Správné laboratorní praxe (Good Laboratory Practice). Studie fertility, celkové reprodukce, prenatálního a postnatálního vývoje u potkanů byly bez zvláštností, až na velmi mírně zkrácené přežití mláďat kojených matkami projevujícími toxickou odpověď na stiripentol v dávce 800 mg/kg/den (viz bod 4.6).
Genotoxické studie neodhalily žádnou mutagenní ani klastogenní aktivitu.
Studie kancerogenity dávaly negativní výsledky u potkanů. U myší bylo pozorováno jen malé zvýšení výskytu jaterních adenomů a karcinomů u zvířat užívajících dávku 200 až 600 mg/kg/den po 78 týdnů, ale nikoli ve skupině s dávkou 60 mg/kg/den. S přihlédnutím k chybějící genotoxicitě stiripentolu a dobře známé speciální vnímavosti myších jater ke vzniku nádorů v přítomnosti indukce jaterních enzymů není tento nález považován za ukazatele rizika tumorogenity u pacientů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Povidon
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Magnesium-stearát (E470b)

Tobolka

Želatina
Oxid titaničitý (E171)
Erythrosin (E127)
Indigokarmín (E132)

Potiskový inkoust

Šelak (E 904)
Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Polypropylenová lahvička s pojistným kroužkem a polyethylenovým šroubovacím uzávěrem.
Lahvička obsahuje 100 tobolek v papírové krabičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/06/367/013

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. ledna 2007
Datum posledního prodloužení registrace: 20. září 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Diacomit 250 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje stiripentolum 250 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Tobolky růžové barvy velikosti 2, vyraženo „Diacomit 250mg“

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Diacomit je indikován v kombinaci s klobazamem a valproátem jako přídatná léčba refrakterních generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u pacientů s těžkou myoklonickou epilepsií v časném dětství (SMEI, syndrom Dravetové), u nichž záchvaty nejsou dostatečně kontrolovány při léčbě klobazamem a valproátem.

4.2 Dávkování a způsob podávání

Diacomit smí být podáván pouze pod dohledem dětského lékaře nebo dětského neurologa se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou epilepsie kojenců a dětí.

Dávkování:

Pediatrická populace
Dávka stiripentolu se vypočítá v mg/kg tělesné hmotnosti.

Denní dávka se podává ve 2 nebo 3 dílčích dávkách.

Zahájení přídatné léčby stiripentolem má probíhat postupně, zvyšováním dávek až do dosažení doporučené dávky 50 mg/kg/den podávané v kombinaci s klobazamem a valproátem.

Zvyšování dávky stiripentolu má být postupné, počínaje 20mg/kg/den po dobu jednoho týdne, potom 30 mg/kg/den po dobu jednoho týdne. Další zvyšování dávkování závisí na věku:
- děti do 6 let majéí dostat dalších 20 mg/kg/den ve třetím týdnu, čímž se dosáhne doporučené dávky 50 mg/kg/den za tři týdny;
- děti od 6 let do méně než 12 let mají dostat dalších 10 mg/kg/den každý týden, čímž se dosáhne doporučené dávky 50 mg/kg/den za čtyři týdny;
- děti a dospívající od 12 let mají dostat dalších 5 mg/kg/den každý týden, dokud na základě klinického stavu není dosažena optimální dávka.

Doporučená dávka 50 mg/kg/den je založena na výsledcích dostupných klinických studií a byla jedinou dávkou přípravku Diacomit hodnocenou v pivotních studiích (viz bod 5.1).

Stiripentol musí být vždy podáván s jídlem, protože v kyselém prostředí je velmi rychle odbouráván (např. pokud je vystaven žaludeční kyselině v prázdném žaludku).
Stiripentol nemá být podáván současně s mlékem nebo mléčnými výrobky (jogurt, čerstvé sýry, atd.), perlivými nápoji, ovocnými šťávami nebo s jídlem a nápoji, které obsahují kofein nebo teofylin.

Děti do 3 let:
Pivotní klinické hodnocení stiripentolu bylo prováděno u dětí se SMEI od 3 let věku. Klinické rozhodnutí, zda podávat stiripentol dětem se SMEI mladším 3 let je nutno činit individuálně po zvážení možných klinických přínosů a rizik. V této skupině dětských pacientů časného věku je vhodné zahájit přídatnou léčbu stiripentolem, jen pokud byla diagnóza SMEI klinicky potvrzena (viz bod 5.1). Existuje jen omezené množství údajů o podávání stiripentolu kojencům ve věku do 12 měsíců.
U těchto dětí bude užívání stiripentolu prováděno pod pečlivým dohledem lékaře.

Pacienti ve věku ≥ 18 let
K potvrzení účinku v populaci dospělých nebylo shromážděno dostatečné množství dlouhodobých údajů. Léčba má pokračovat tak dlouho, dokud je pozorována účinnost.

Úpravy dávek dalších antiepileptik použitých v kombinaci se stiripentolem
Třebaže nejsou k dispozici ucelené farmakologické údaje o možných lékových interakcích, jsou následující doporučení úpravy dávky a schémat dávkování ostatních antiepileptik podávaných spolu se stiripentolem poskytnuta na základě klinických zkušeností.

- Klobazam
V pivotních studiích byla po zahájení léčby stiripentolem denní dávka klobazamu 0,5 mg/kg/den obvykle podávaná ve dvou dílčích dávkách. V případě klinických známek nežádoucích účinků nebo předávkování klobazamem (tj. ospalost, hypotonie a podrážděnost u malých dětí) byla tato dávka snižována o 25 % týdně. U dětí se syndromem Dravetové bylo při podávání společně se stiripentolem hlášeno přibližně dvoj- až trojnásobné zvýšení hladin klobazamu a pětinásobné zvýšení hladin norklobazamu v plazmě.

- Valproát
Potenciál pro metabolickou interakci mezi stiripentolem a valproátem je považován za nízký, takže by po přidání stiripentolu neměla být zapotřebí žádná úprava dávkování valproátu, s výjimkou toho, je-li činěna z důvodů klinické bezpečnosti. V pivotních studiích byla v případě gastrointestinálních nežádoucích účinků, jako ztráta chuti k jídlu a pokles tělesné hmotnosti, denní dávka valproátu snižována o přibližně 30 % každý týden.

Abnormální laboratorní nálezy
Při abnormálním nálezu v krevním obraze nebo jaterních funkčních testech je klinické rozhodnutí, zda pokračovat v podávání nebo upravit dávku stiripentolu společně s úpravou dávek klobazamu a valproátu, třeba činit individuálně po zvážení možných klinických přínosů a rizik (viz bod 4.4).

Vliv lékové formy
Přípravek v sáčku má poněkud vyšší C_{max}, než tobolky, a proto tyto lékové formy nejsou bioekvivalentní. Pokud je vyžadován přechod mezi těmito lékovými formami, doporučuje se, aby tak bylo učiněno pod klinickým dohledem, a to pro případ potíží se snášenlivostí (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin nebo jater
Stiripentol se nedoporučuje podávat nemocným s poruchou funkcí jater a/nebo ledvin (viz bod 4.4).

<u>Způsob podání</u>

Perorální podání

Tobolky se polykají celé a zapíjejí se sklenicí vody.
Aby se zajistilo, že pacient užije celé množství prášku, tobolka se nesmí otevírat.
.
Informace o interakci stiripentolu s jídlem naleznete v bodě 4.5.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Anamnéza psychózy v podobě epizod deliria.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Karbamazepin, fenytoin a fenobarbital

Tyto látky nemají být používány v kombinaci se stiripentolem při léčbě syndromu Dravetové. Denní dávkování klobazamu a/nebo valproátu je při léčbě stiripentolem nutno snížit podle nástupu nežádoucích účinků (viz bod 4.2).

Rychlost růstu dětí

S ohledem na výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků při léčbě stiripentolem a valproátem (anorexie, ztráta chuti k jídlu, nauzea, zvracení) je u dětí s touto kombinovanou léčbou nutno pečlivě sledovat růst.

Krevní obraz

Podávání stiripentolu, klobazamu a valproátu může být spojeno s neutropenií. Před zahájením léčby stiripentolem je třeba vyšetřit krevní obraz. Není-li z klinického hlediska požadováno jinak, je krevní obraz nutno kontrolovat vždy po 6 měsících.

Funkce jater

Dále je před zahájením léčby stiripentolem potřeba vyšetřit jaterní funkce. Není-li z klinického hlediska požadováno jinak, je funkce jater třeba kontrolovat vždy po 6 měsících.

Porucha funkce jater nebo ledvin

Vzhledem k absenci specifických klinických údajů od pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin se nedoporučuje podávat stiripentol pacientům s poruchou funkce jater nebo ledvin (viz bod 4.2).

Látky interferující s enzymy CYP

Stiripentol je inhibitorem enzymů CYP2C19, CYP3A4 a CYP2D6 a může značně zvyšovat plazmatické koncentrace látek metabolizovaných těmito enzymy a zvyšovat riziko nežádoucích účinků (viz bod 4.5). Studie *in vitro* ukazují, že stiripentol ve fázi 1 metabolismu je katalyzován CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4 a možná i jinými enzymy. Při kombinování stiripentolu s jinými látkami, které inhibují nebo indukují jeden nebo více těchto enzymů, je třeba opatrnosti.

Pediatrická populace

V pivotních klinických studiích nebyly zahrnuty děti mladší 3 let. Proto se doporučuje, aby děti ve věku 6 měsíců až 3 roky byly při léčbě stiripentolem pečlivě sledovány.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě bez sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Možné interakce léčivých přípravků ovlivňující stiripentol

Vliv jiných antiepileptik na farmakokinetiku stiripentolu není dobře stanoven. Vliv makrolidů a azolových antimykotik, které jsou známými inhibitory CYP3A4 a substráty téhož enzymu, na metabolizmus stiripentolu není znám. Stejně tak účinek stiripentolu na jejich metabolizmus není znám.

Studie *in vitro* ukazují, že stiripentol ve fázi 1 metabolismu je katalyzován CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4 a možná i jinými enzymy. Je třeba být opatrný při kombinování stiripentolu s jinými látkami, které inhibují nebo indukují jeden nebo více těchto enzymů.

Účinek stiripentolu na enzymy cytochromu P450

Mnohé z těchto interakcí byly částečně potvrzeny ve studiích *in vitro* a v klinických studiích. Zvýšení ustálených hladin při kombinovaném užití stiripentolu, valproátu a klobazamu je u dospělých i dětí podobné, třebaže interindividuální variabilita je značná.

Stiripentol v terapeutických koncentracích významně inhibuje některé izoenzymy CYP450, například CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4. V důsledku toho lze očekávat farmakokinetické interakce metabolického původu s jinými léky. Následkem těchto interakcí může dojít ke zvýšení koncentrací těchto léčivých látek, což může vést k zesíleným farmakologickým účinkům a k zesílení nežádoucích účinků.

Vzhledem ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků je nutná zvýšená opatrnost, pokud je z klinických důvodů nutné podávat stiripentol společně s látkami, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP2C19 (např. citalopram, omeprazol) nebo CYP3A4 (např. inhibitory HIV proteáz, antihistaminika jako astemizol a chlorfeniramin, blokátory kalciových kanálů, statiny, perorální kontraceptiva, kodein) (antiepileptika viz níže). Doporučuje se monitorovat plazmatické koncentrace nebo nežádoucí účinky. Může být nutná úprava dávky.

Společnému podávání se substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem je lépe se vyhnout vzhledem ke značně zvýšenému riziku závažných nežádoucích účinků.

Údaje o potenciálu pro inhibici CYP1A2 jsou omezené, takže nelze vyloučit interakce s teofylinem a kofeinem kvůli zvýšeným plazmatickým hladinám teofylinu a kofeinu, které mohou být důsledkem inhibice jejich jaterního metabolizmu, což může vést k toxicitě. Jejich podávání v kombinaci se stiripentolem se nedoporučuje. Toto varování se nevztahuje jen na léčiva, ale i na značný počet potravin (například: kola, čokoláda, káva, čaj a energetické nápoje), cílených na dětskou populaci: Pacient nemá pít kolové nápoje, které obsahují značná množství kofeinu, nebo čokoládu obsahující stopová množství teofylinu (viz bod 4.2).

Vzhledem k tomu, že stiripentol *in vitro* inhibuje CYP2D6 v koncentracích, které jsou klinicky dosahovány v plazmě, mohou do metabolických interakcí se stiripentolem vstupovat látky metabolizované tímto enzymem, k nimž patří beta-blokátory (propranolol, karvedilol, timolol), antidepresiva (fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, klomipramin), antipsychotika (haloperidol), analgetika (kodein, dextrometorfan, tramadol). U látek metabolizovaných CYP2D6 může být nutná úprava dávky s individuální titrací.

Potenciál pro interakce stiripentolu s jinými přípravky

Při absenci dostupných klinických údajů je třeba věnovat zvýšenou pozornost následujícím klinicky významným interakcím se stiripentolem:

Nežádoucí kombinace (nepodávat, není-li naprosto nutné)
- Námelové alkaloidy (ergotamin, dihydroergotamin)
Ergotizmus s možností nekrózy končetin (inhibice jaterní eliminace námelových alkaloidů).

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, chinidin, bepridil
Zvýšené riziko srdečních arytmií, zejména torsades de pointes/wave burst arytmie

- Imunosupresiva (takrolimus, cyklosporin, sirolimus)
Zvýšené krevní hladiny imunosupresiv (snížený jaterní metabolizmus).

- Statiny (atorvastatin, simvastatin, atd.)
Zvýšené riziko nežádoucích účinků závislých na dávce, např. rabdomyolýzy (snížený jaterní metabolizmus léčivého přípravku na snížení cholesterolu)

Kombinace vyžadující opatrnost

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*
V důsledku sníženého jaterního metabolizmu se mohou zvýšit plazmatické hladiny benzodiazepinu, které vedou k silnému útlumu.

- *Chlorpromazin*
Stiripentol zesiluje centrální depresivní účinek chlorpromazinu.

- *Účinky na jiné antiepileptika (AED)*
Inhibice CYP450 izoenzymů CYP2C19 a CYP3A4 může podněcovat farmakokinetické interakce s fenobarbitalem, primidonem, fenytoinem, karbamazepinem, klobazamem (viz bod 4.2), valproátem (viz bod 4.2), diazepamem (zvýšená myorelaxace), etosuximidem a tiagabinem (inhibicí jejich jaterního metabolizmu). Důsledkem jsou zvýšené plazmatické hladiny těchto antikonvulsiv s možným rizikem předávkování. Doporučuje se klinické monitorování plazmatických hladin ostatních antikonvulsiv, jsou-li podávány v kombinaci se stiripentolem a případná úprava dávek.

- Topiramát
Ve francouzském programu podávání stiripentolu v rámci zvláštní léčby z humánních důvodů byl topiramát přidán ke stiripentolu, klobazamu a valproátu u 41 % z celkem 230 případů. Na základě klinických pozorování v této skupině pacientů nebyl zjištěn žádný důkaz, z něhož by vyplývala potřeba změny dávky či schématu dávkování topiramátu při společném podávání se stiripentolem.
U topiramátu se soudí, že kompetitivní inhibice CYP2C19 patrně nenastává, protože nejspíše vyžaduje plazmatické koncentrace 5-15x vyšší, než jsou plazmatické koncentrace při standardně doporučovaných dávkách a dávkovacích schématech topiramátu.

- Levetiracetam
Levetiracetam nepodléhá jaternímu metabolizmu v podstatné míře. Proto se nepředpokládají žádné farmakokinetické metabolické lékové interakce mezi stiripentolem a levetiracetamem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Riziko spojené s epilepsií a antiepileptiki obecně
U potomků žen s epilepsií je známa dvakrát až třikrát vyšší prevalence malformací, než jsou přibližně 3 % v celkové populaci. Třebaže k nim mohou přispívat i jiné faktory, např. epilepsie, z dostupných důkazů je zřejmé, že toto zvýšení je do značné míry způsobeno léčbou. V léčené populaci se zvýšený výskyt malformací uvádí u polyterapie.
Nedoporučuje se však účinnou antiepileptickou léčbu během těhotenství přerušit, protože zhoršení nemoci může mít vážné následky pro matku i plod.

Riziko spojené se stiripentolem
Nejsou k dispozici žádné údaje o expozici během těhotenství. Studie u zvířat neukazují na přímé ani nepřímé škodlivé účinky ve vztahu k těhotenství, vývoji plodu, porodu nebo postnatálnímu vývoji při dávkách netoxických pro matku (viz bod 5.3). Vzhledem k indikaci léku se podávání stiripentolu v těhotenství a u žen ve fertilním věku nepředpokládá. Klinické rozhodnutí o použití stiripentolu během těhotenství je třeba činit individuálně po zvážení možných klinických přínosů a rizik. Při předepisování těhotným ženám je třeba velké opatrnosti a vhodné jsou účinné metody kontracepce.

Kojení

Při absenci humánních studií o vylučování do mateřského mléka a vzhledem k tomu, že stiripentol volně přechází z plazmy do mléka u koz, se kojení během léčby nedoporučuje. V případě, že je v léčbě stiripentolem během kojení pokračováno, je třeba kojené dítě pečlivě sledovat z hlediska možných nežádoucích účinků.

Fertilita

Ve studiích účinků na zvířatech nebyl zjištěn žádný vliv na plodnost (viz bod 5.3). K dispozici nejsou žádné klinické údaje a nejsou známá žádná potenciální rizika pro člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Stiripentol silně ovlivňuje schopnost řídit a obsluhovat stroje, protože může způsobit závratě a ataxii. Pacienti mají být upozorněni, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, dokud nezískají dostatečné zkušenosti pro posouzení, zda to nepříznivě ovlivňuje jejich schopnosti (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky stiripentolu jsou anorexie, pokles tělesné hmotnosti, nespavost, ospalost, ataxie, hypotonie a dystonie.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

K nejčastěji zaznamenávaným nežádoucím účinkům patří tyto: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), málo časté (≥1/1000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až 1/1000), velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů (terminologie MedDRA)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**	**Vzácné**	**Není známo**
Poruchy krve a lymfatického systému		Neutropenie		Trombocytopenie *	

Třídy orgánových systémů (terminologie MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexie, ztráta chuti k jídlu, pokles tělesné hmotnosti				
Psychiatrické poruchy	Nespavost	Agresivita, iritabilita, poruchy chování, nepřátelské chování, hyperexcitabilita, poruchy spánku			
Poruchy nervového systému	Ospalost, ataxie, hypotonie, dystonie	Hyperkineze			
Poruchy oka			Diplopie		
Gastrointestinální poruchy		Nauzea, zvracení			
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Fotosenzitivita, vyrážka, kožní alergie, kopřivka		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Únava		
Vyšetření		Zvýšení γGT		Abnormální jaterní testy	
Infekce a infestace					Pneumonie, aspirační pneumonie

*údaje ohledně trombocytopenie jsou odvozovány z klinických studií a zkušeností získaných po uvedení přípravku na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Mnohé z výše uvedených nežádoucích účinků jsou často důsledkem zvýšení plazmatických hladin jiných antikonvulsiv (viz body 4.4 a 4.5) a mohou vymizet po snížení dávky těchto přípravků.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Nejsou dostupné žádné údaje o klinickém předávkování. Léčba je podpůrná (symptomatická opatření na jednotkách intenzivní péče).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX17

Mechanismus účinku

V modelech na zvířatech stiripentol antagonizoval záchvaty navozené elektrickým výbojem, pentetrazolem a bikukulinem. V modelech na hlodavcích stiripentol podle všeho zvyšoval hladiny gama-aminomáselné kyseliny (GABA) v mozku, která je hlavním inhibičním nervovým přenašečem v mozku savců. To se může dít inhibicí synaptosomálního vychytávání GABA a/nebo inhibicí GABA transaminázy. Dále bylo prokázáno, že stiripentol zesiluje GABAA receptorem zprostředkovaný přenos v hippokampu nezralých potkanů a zvyšuje střední dobu otevření (ale nikoli frekvenci) chloridových kanálů GABAA receptoru mechanizmem podobným barbiturátovému. V důsledku farmakokinetických interakcí zesiluje stiripentol účinnost jiných antikonvulsiv - karbamazepinu, natrium-valproátu, fenytoinu, fenobarbitalu a mnohých benzodiazepinů. Druhý účinek stiripentolu je založen především na metabolické inhibici několika izoenzymů, zejména CYP450 3A4 a 2C19, zapojených do jaterního metabolizmu jiných antiepileptik.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pivotní studie klinického hodnocení stiripentolu byla provedena u dětí nad 3 roky se SMEI.

Francouzský program podání v rámci zvláštní léčby z humánních důvodů zahrnoval děti ve věku od 6 měsíců, protože diagnóza syndromu Dravetové může být u některých pacientů s jistotou stanovena už v tomto věku. Klinické rozhodnutí o podávání přípravku Diacomit dětem se SMEI mladším než 3 roky je nutno činit individuálně po zvážení možných klinických přínosů a rizik. (viz bod 4.2).

41 dětí se SMEI se účastnilo randomizované, placebem kontrolované, *add-on* studie. Po vstupním období jednoho měsíce byla léčba valproátem a klobazamem doplněna o placebo (n=20) nebo stiripentol (n=21) po dvojitě zaslepené období dvou měsíců. Pak pacienti dostávali stiripentol bez zaslepení. Respondéři byli definováni jako příjemci s 50% snížením frekvence klonických (nebo tonicko-klonických) záchvatů během druhého měsíce dvojitě zaslepeného období ve srovnání s výchozí hodnotou. Na stiripentol odpovědělo 15 (71 %) pacientů (včetně devíti, kteří se zcela zbavili klonických nebo tonicko-klonických křečí), ale pouze jeden pacient (5%) s placebem (žádný pacient v této skupině nebyl zcela zbaven záchvatů; 95% CI [interval spolehlivosti] 52,1-90,7 stiripentolu proti placebu 0-14,6). 95% CI rozdílu byl 42,2-85,7. Procento změny proti výchozí hodnotě bylo vyšší pro stiripentol (-69 %) než pro placebo (+7 %), p <0,0001. 21 pacientů na stiripentolu mělo středně závažné nežádoucí účinky (ospalost, ztráta chuti k jídlu) ve srovnání s osmi na placebu, ale u 12 z 21 případů nežádoucí účinky vymizely po snížení dávky souběžně užívaných léků (Chiron a spol., Lancet, 2000).

Neexistují žádné údaje z klinických studií podporující klinickou bezpečnost stiripentolu podávaného v denních dávkách vyšších než 50 mg/kg/den. Neexistují žádné údaje z klinických studií podporující použití stiripentolu jako monoterapie u syndromu Dravetové.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Níže uvedené farmakokinetické vlastnosti stiripentolu byly zjištěny ve studiích u zdravých dospělých dobrovolníků a dospělých pacientů.

Absorpce

Stiripentol se rychle vstřebává a vrcholné koncentrace v plazmě dosahuje asi za 1,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost stiripentolu není známa, protože není dostupná intravenózní forma léku pro testování. Stiripentol se po perorálním podání dobře vstřebává a většina perorální dávky se vyloučí do moči.

Relativní biologická dostupnost mezi tobolkami a práškem pro perorální suspenzi v sáčcích byla zkoumána na zdravých dobrovolnících mužského pohlaví po perorálním podání 1000 mg. Tyto dvě lékové formy byly bioekvivalentní v rámci AUC, ale ne v rámci C_{max}. C_{max} ze sáčků bylo lehce vyšší (o 23 %) v porovnání s tobolkami a nevyhovělo kritériím pro bioekvivalenci. T_{max} bylo u obou lékových forem podobné. Doporučuje se klinický dohled, pokud se přechází mezi tobolkami a práškem pro perorální suspenzi stiripentolu.

Distribuce

Stiripentol se rozsáhle váže na cirkulující plazmatické bílkoviny (asi z 99 %).

Eliminace

Systémová expozice stiripentolu se zvyšuje výrazněji, než by odpovídalo dávce. Plazmatická clearance se při vysokých dávkách značně snižuje; klesá z přibližně 40 l/kg/den při dávce 600 mg/den na asi 8 l/kg/den při dávce 2400 mg. Clearance je snížena po opakovaném podání stiripentolu, pravděpodobně v důsledku inhibice izoenzymů cytochromu P450 odpovědných za metabolizmus stiripentolu. Poločas eliminace byl v rozmezí 4,5 hodiny až 13 hodin a prodlužoval se s dávkou.

Biotransformace

Stiripentol je rozsáhle metabolizován, v moči bylo dosud nalezeno 13 různých metabolitů. Hlavními metabolickými procesy jsou demetylace a glukuronidace. Přesná identifikace zapojených enzymů nebyla dosud dokončena.
Na základě studií *in vitro* jsou za hlavní jaterní izoenzymy cytochromu P450, zapojené do fáze 1 metabolismu, považovány CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4.

Exkrece

Stiripentol je převážně vylučován ledvinami.
Močové metabolity stiripentolu odpovídají většině (73 %) akutní perorální dávky, zatímco ze 13-24 % přechází látka v nezměněné podobě do stolice.

Pediatrická populační farmakokinetická studie

Populační farmakokinetická studie byla provedena za účasti 35 dětí se syndromem Dravetové léčených stiripentolem a dvěma látkami, o nichž nebylo známo, že by měly vliv na farmakokinetiku stiripentolu - valproátem a klobazamem. Průměrný věk byl 7,3 roku (věkové rozpětí: 1 až 17,6 roku) a průměrná denní dávka stiripentolu byla 45,4 mg/kg/den (v rozsahu: 27,1 až 89,3 mg/kg/den) a byla přijímána ve dvou nebo třech dílčích dávkách.

Data byla pečlivě zanesena do jednosložkového modelu s absorpcí prvního řádu a eliminačními procesy. Populační odhad absorpční rychlosti - konstanty Ka byl 2,08 hod^{-1} (standardní odchylka od náhodného efektu = 122 %). Clearance a distribuční objem souvisely s tělesnou hmotností dle alometrického modelu s exponenty 0,433 a 1 v daném pořadí: se zvyšující se hmotností od 10 do 60 kg narůstala perorální clearance od 2,60 do 5,65 l/hod a distribuční objem se zvyšoval od 32,0 do 191,8 l. Výsledkem bylo zvýšení poločasu eliminace z 8,5 hodiny (na 10 kg) na 23,5 hodin (na 60 kg).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity u zvířat (potkan, opice, myš) neodhalily žádné konzistentní projevy toxicity s výjimkou zvětšení jater spojeného s hepatocelulární hypertrofií, které nastalo při podávání vysokých dávek stiripentolu hlodavcům i jiným zvířatům. Tento nález je považován za adaptivní odpověď na vysokou metabolickou zátěž jater.
Stiripentol nebyl teratogenní v testech u potkanů a králíků; v jedné studii u myší, ale nikoli v několika dalších podobných studiích, byl pozorován nízký výskyt rozštěpu patra při dávce toxické pro matku (800 mg/kg/den). Tyto studie u myší a králíků byly provedeny před zavedením požadavků Správné laboratorní praxe (Good Laboratory Practice). Studie fertility, celkové reprodukce, prenatálního a postnatálního vývoje u potkanů byly bez zvláštností, až na velmi mírně zkrácené přežití mláďat kojených matkami projevujícími toxickou odpověď na stiripentol v dávce 800 mg/kg/den (viz bod 4.6).
Genotoxické studie neodhalily žádnou mutagenní ani klastogenní aktivitu.
Studie kancerogenity dávaly negativní výsledky u potkanů. U myší bylo pozorováno jen malé zvýšení výskytu jaterních adenomů a karcinomů u zvířat užívajících dávku 200 až 600 mg/kg/den po 78 týdnů, ale nikoli ve skupině s dávkou 60 mg/kg/den. S přihlédnutím k chybějící genotoxicitě stiripentolu a dobře známé speciální vnímavosti myších jater ke vzniku nádorů v přítomnosti indukce jaterních enzymů není tento nález považován za ukazatele rizika tumorogenity u pacientů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

<u>Obsah tobolky</u>

Povidon (
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Magnesium-stearát (E470b)

<u>Tobolka</u>

Želatina
Oxid titaničitý (E171)
Erythrosin (E127)
Indigokarmín (E132)

<u>Potiskový inkoust</u>

Šelak (E904)
Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Polypropylénová lahvička s pojistným kroužkem a polyethylenovým šroubovacím uzávěrem, obsahující 30 a 90 tobolek.
Neprůhledná polyethylenová lahvička, uzavřená dětským bezpečnostním polypropylénovým šroubovacím uzávěrem, obsahující 60 tobolek.
Lahvičky jsou baleny v papírových krabičkách.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/06/367/001-3

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. ledna 2007
Datum posledního prodloužení registrace: 20. září 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Diacomit 500 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje stiripentolum 500 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Tobolky bílé barvy velikosti 0, vyraženo „Diacomit 500mg“

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Diacomit je indikován v kombinaci s klobazamem a valproátem jako přídatná léčba refrakterních generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u pacientů s těžkou myoklonickou epilepsií v časném dětství (SMEI, syndrom Dravetové), u nichž záchvaty nejsou dostatečně kontrolovány při léčbě klobazamem a valproátem.

4.2 Dávkování a způsob podávání

Diacomit smí být podáván pouze pod dohledem dětského lékaře nebo dětského neurologa se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou epilepsie kojenců a dětí.

<u>Dávkování</u>

Pediatrická populace
Dávka stiripentolu se vypočítá v mg/kg tělesné hmotnosti.

Denní dávka se podává ve 2 nebo 3 dílčích dávkách.

Zahájení přídatné léčby stiripentolem má probíhat postupně, zvyšováním dávek až do dosažení doporučené dávky 50 mg/kg/den podávané v kombinaci s klobazamem a valproátem.

Zvyšování dávky stiripentolu má být postupné, počínaje 20mg/kg/den po dobu jednoho týdne, potom 30 mg/kg/den po dobu jednoho týdne. Další zvyšování dávkování závisí na věku:
- děti do 6 let majéí dostat dalších 20 mg/kg/den ve třetím týdnu, čímž se dosáhne doporučené dávky 50 mg/kg/den za tři týdny;
- děti od 6 let do méně než 12 let mají dostat dalších 10 mg/kg/den každý týden, čímž se dosáhne doporučené dávky 50 mg/kg/den za čtyři týdny;

- děti a dospívající od 12 let mají dostat dalších 5 mg/kg/den každý týden, dokud na základě klinického stavu není dosažena optimální dávka.

Doporučená dávka 50 mg/kg/den je založena na výsledcích dostupných klinických studií a byla jedinou dávkou přípravku Diacomit hodnocenou v pivotních studiích (viz bod 5.1).

Stiripentol musí být vždy podáván s jídlem, protože v kyselém prostředí je velmi rychle odbouráván (např. pokud je vystaven žaludeční kyselině v prázdném žaludku).
Stiripentol nemá být podáván současně s mlékem nebo mléčnými výrobky (jogurt, čerstvé sýry, atd.), perlivými nápoji, ovocnými šťávami nebo s jídlem a nápoji, které obsahují kofein nebo teofylin.

Děti do 3 let:
Pivotní klinické hodnocení stiripentolu bylo prováděno u dětí se SMEI od 3 let věku. Klinické rozhodnutí, zda podávat stiripentol dětem se SMEI mladším 3 let je nutno činit individuálně po zvážení možných klinických přínosů a rizik. V této skupině dětských pacientů časného věku je vhodné zahájit přídatnou léčbu stiripentolem, jen pokud byla diagnóza SMEI klinicky potvrzena (viz bod 5.1). Existuje jen omezené množství údajů o podávání stiripentolu kojencům ve věku do 12 měsíců.
U těchto dětí bude užívání stiripentolu prováděno pod pečlivým dohledem lékaře.

Pacienti ve věku ≥ 18 let
K potvrzení účinku v populaci dospělých nebylo shromážděno dostatečné množství dlouhodobých údajů. Léčba má pokračovat tak dlouho, dokud je pozorována účinnost.

Úpravy dávek dalších antiepileptik použitých v kombinaci se stiripentolem
Třebaže nejsou k dispozici ucelené farmakologické údaje o možných lékových interakcích, jsou následující doporučení úpravy dávky a schémat dávkování ostatních antiepileptik podávaných spolu se stiripentolem poskytnuta na základě klinických zkušeností.

- Klobazam
V pivotních studiích byla po zahájení léčby stiripentolem denní dávka klobazamu 0,5 mg/kg/den obvykle podávaná ve dvou dílčích dávkách. V případě klinických známek nežádoucích účinků nebo předávkování klobazamem (tj. ospalost, hypotonie a podrážděnost u malých dětí) byla tato dávka snižována o 25 % týdně. U dětí se syndromem Dravetové bylo při podávání společně se stiripentolem hlášeno přibližně dvoj- až trojnásobné zvýšení hladin klobazamu a pětinásobné zvýšení hladin norklobazamu v plazmě.

- Valproát
Potenciál pro metabolickou interakci mezi stiripentolem a valproátem je považován za nízký, takže by po přidání stiripentolu neměla být zapotřebí žádná úprava dávkování valproátu, s výjimkou toho, je-li činěna z důvodů klinické bezpečnosti. V pivotních studiích byla v případě gastrointestinálních nežádoucích účinků, jako ztráta chuti k jídlu a pokles tělesné hmotnosti, denní dávka valproátu snižována o přibližně 30 % každý týden.

Abnormální laboratorní nálezy
Při abnormálním nálezu v krevním obraze nebo jaterních funkčních testech je klinické rozhodnutí, zda pokračovat v podávání nebo upravit dávku stiripentolu společně s úpravou dávek klobazamu a valproátu, třeba činit individuálně po zvážení možných klinických přínosů a rizik (viz bod 4.4).

Vliv lékové formy
Přípravek v sáčku má poněkud vyšší C_{max}, než tobolky, a proto tyto lékové formy nejsou bioekvivalentní. Pokud je vyžadován přechod mezi těmito lékovými formami, doporučuje se, aby tak bylo učiněno pod klinickým dohledem, a to pro případ potíží se snášenlivostí (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin nebo jater
Stiripentol se nedoporučuje podávat nemocným s poruchou funkcí jater a/nebo ledvin (viz bod 4.4).

<u>Způsob podání</u>

Perorální podání

Tobolky se polykají celé a zapíjejí se sklenicí vody.

Aby se zajistilo, že pacient užije celé množství prášku, tobolka se nesmí otevírat.
.
Informace o interakci stiripentolu s jídlem naleznete v bodě 4.5.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Anamnéza psychózy v podobě epizod deliria.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Karbamazepin, fenytoin a fenobarbital

Tyto látky nemají být používány v kombinaci se stiripentolem při léčbě syndromu Dravetové. Denní dávkování klobazamu a/nebo valproátu je při léčbě stiripentolem nutno snížit podle nástupu nežádoucích účinků (viz bod 4.2).

Rychlost růstu dětí

S ohledem na výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků při léčbě stiripentolem a valproátem (anorexie, ztráta chuti k jídlu, nauzea, zvracení) je u dětí s touto kombinovanou léčbou nutno pečlivě sledovat růst.

Krevní obraz

Podávání stiripentolu, klobazamu a valproátu může být spojeno s neutropenií. Před zahájením léčby stiripentolem je třeba vyšetřit krevní obraz. Není-li z klinického hlediska požadováno jinak, je krevní obraz nutno kontrolovat vždy po 6 měsících.

Funkce jater

Dále je před zahájením léčby stiripentolem potřeba vyšetřit jaterní funkce. Není-li z klinického hlediska požadováno jinak, je funkce jater třeba kontrolovat vždy po 6 měsících.

Porucha funkce jater nebo ledvin

Vzhledem k absenci specifických klinických údajů od pacientů s poruchou funkcí jater nebo ledvin se nedoporučuje podávat stiripentol pacientům s poruchou funkce jater nebo ledvin (viz bod 4.2).

Látky interferující s enzymy CYP

Stiripentol je inhibitorem enzymů CYP2C19, CYP3A4 a CYP2D6 a může značně zvyšovat plazmatické koncentrace látek metabolizovaných těmito enzymy a zvyšovat riziko nežádoucích účinků (viz bod 4.5). Studie *in vitro* ukazují, že stiripentol ve fázi 1 metabolismu je katalyzován CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4 a možná i jinými enzymy. Při kombinování stiripentolu s jinými látkami, které inhibují nebo indukují jeden nebo více těchto enzymů, je třeba dbát opatrnosti.

Pediatrická populace

V pivotních klinických studiích nebyly zahrnuty děti mladší 3 let. Proto se doporučuje, aby děti ve věku 6 měsíců až 3 roky byly při léčbě stiripentolem pečlivě sledovány.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě bez sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Možné interakce léčivých přípravků ovlivňující stiripentol

Vliv jiných antiepileptik na farmakokinetiku stiripentolu není dobře stanoven. Vliv makrolidů a azolových antimykotik, které jsou známými inhibitory CYP3A4 a substráty téhož enzymu, na metabolizmus stiripentolu není znám. Stejně tak účinek stiripentolu na jejich metabolizmus není znám.

Studie *in vitro* ukazují, že stiripentol ve fázi 1 metabolismu je katalyzován CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4 a možná i jinými enzymy. Je třeba být opatrný při kombinování stiripentolu s jinými látkami, které inhibují nebo indukují jeden nebo více těchto enzymů.

Účinek stiripentolu na enzymy cytochromu P450

Mnohé z těchto interakcí byly částečně potvrzeny ve studiích *in vitro* a v klinických studiích. Zvýšení ustálených hladin při kombinovaném užití stiripentolu, valproátu a klobazamu je u dospělých i dětí podobné, třebaže interindividuální variabilita je značná.

Stiripentol v terapeutických koncentracích významně inhibuje některé izoenzymy CYP450, například CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4. V důsledku toho lze očekávat farmakokinetické interakce metabolického původu s jinými léky. Následkem těchto interakcí může dojít ke zvýšení koncentrací těchto léčivých látek, což může vést k zesíleným farmakologickým účinkům a k zesílení nežádoucích účinků.

Vzhledem ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků je nutná zvýšená opatrnost, pokud je z klinických důvodů nutné podávat stiripentol společně s látkami, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP2C19 (např. citalopram, omeprazol) nebo CYP3A4 (např. inhibitory HIV proteáz, antihistaminika jako astemizol, chlorfeniramin, blokátory kalciových kanálů, statiny, perorální kontraceptiva, kodein) (antiepileptika viz níže). Doporučuje se monitorovat plazmatické koncentrace nebo nežádoucí účinky. Může být nutná úprava dávky.

Společnému podávání se substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem je lépe se vyhnout vzhledem ke značně zvýšenému riziku závažných nežádoucích účinků.
Údaje o potenciálu pro inhibici CYP1A2 jsou omezené, takže nelze vyloučit interakce s teofylinem a kofeinem kvůli zvýšeným hladinám teofylinu a kofeinu v plazmě, které mohou být důsledkem inhibice jejich jaterního metabolismu, což může vést k toxicitě. Jejich podávání v kombinaci se stiripentolem se nedoporučuje. Toto varování se nevztahuje jen na léčiva, ale i na značný počet potravin (například: kola, čokoláda, káva, čaj a energetické nápoje), cílených na dětskou populaci: Pacient nemá pít kolové nápoje, které obsahují značná množství kofeinu, nebo čokoládu obsahující stopová množství teofylinu (viz bod 4.2).

Vzhledem k tomu, že stiripentol *in vitro* inhibuje CYP2D6 v koncentracích, které jsou klinicky dosahovány v plazmě, mohou do metabolických interakcí se stiripentolem vstupovat látky metabolizované tímto enzymem, k nimž patří beta-blokátory (propranolol, karvedilol, timolol), antidepresiva (fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, klomipramin), antipsychotika (haloperidol), analgetika (kodein, dextrometorfan, tramadol). U látek metabolizovaných CYP2D6 může být nutná úprava dávky s individuální titrací.

Potenciál pro interakce stiripentolu s jinými přípravky

Při absenci dostupných klinických údajů je třeba věnovat zvýšenou pozornost následujícím klinicky významným interakcím se stiripentolem:

Nežádoucí kombinace (nepodávat, není-li naprosto nutné)
- Námelové alkaloidy (ergotamin, dihydroergotamin)

Ergotizmus s možností nekrózy končetin (inhibice jaterní eliminace námelových alkaloidů).

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, chinidin, bepridil
Zvýšené riziko srdečních arytmií, zejména torsades de pointes/wave burst arytmie

- Imunosupresiva (takrolimus, cyklosporin, sirolimus)
Zvýšené krevní hladiny imunosupresiv (snížený jaterní metabolizmus).

- Statiny (atorvastatin, simvastatin, atd.)
Zvýšené riziko nežádoucích účinků závislých na dávce, např. rabdomyolýzy (snížený jaterní metabolizmus léčivého přípravku na snížení cholesterolu)

Kombinace vyžadující opatrnost

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*
V důsledku sníženého jaterního metabolizmu se mohou zvýšit plazmatické hladiny benzodiazepinu, které vedou k silnému útlumu.

- *Chlorpromazin*
Stiripentol zesiluje centrální depresivní účinek chlorpromazinu.

- *Účinky na jiné antiepileptika (AED)*
Inhibice CYP450 izoenzymů CYP2C19 a CYP3A4 může podněcovat farmakokinetické interakce s fenobarbitalem, primidonem, fenytoinem, karbamazepinem, klobazamem (viz bod 4.2), valproátem (viz bod 4.2), diazepamem (zvýšená myorelaxace), etosuximidem a tiagabinem (inhibicí jejich jaterního metabolizmu). Důsledkem jsou zvýšené plazmatické hladiny těchto antikonvulsiv s možným rizikem předávkování. Doporučuje se klinické monitorování plazmatických hladin ostatních antikonvulsiv, jsou-li podávány v kombinaci se stiripentolem a případná úprava dávek.

- Topiramát
Ve francouzském programu podávání stiripentolu v rámci zvláštní léčby z humánních důvodů byl topiramát přidán ke stiripentolu, klobazamu a valproátu u 41 % z celkem 230 případů. Na základě klinických pozorování v této skupině pacientů nebyl zjištěn žádný důkaz, z něhož by vyplývala potřeba změny dávky či schématu dávkování topiramátu při společném podávání se stiripentolem.
U topiramátu se soudí, že kompetitivní inhibice CYP2C19 patrně nenastává, protože nejspíše vyžaduje plazmatické koncentrace 5-15x vyšší, než jsou plazmatické koncentrace při standardně doporučovaných dávkách a dávkovacích schématech topiramátu.

- Levetiracetam
Levetiracetam nepodléhá jaternímu metabolizmu v podstatné míře. Proto se nepředpokládají žádné farmakokinetické metabolické lékové interakce mezi stiripentolem a levetiracetamem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Riziko spojené s epilepsií a antiepileptiki obecně
U potomků žen s epilepsií je známa dvakrát až třikrát vyšší prevalence malformací, než jsou přibližně 3 % v celkové populaci. Třebaže k nim mohou přispívat i jiné faktory, např. epilepsie, z dostupných důkazů je zřejmé, že toto zvýšení je do značné míry způsobeno léčbou. V léčené populaci se zvýšený výskyt malformací uvádí u polyterapie.
Nedoporučuje se však účinnou antiepileptickou léčbu během těhotenství přerušit, protože zhoršení nemoci může mít vážné následky pro matku i plod.
Riziko spojené se stiripentolem

Nejsou k dispozici žádné údaje o expozici během těhotenství. Studie u zvířat neukazují na přímé ani nepřímé škodlivé účinky ve vztahu k těhotenství, vývoji plodu, porodu nebo postnatálnímu vývoji při dávkách netoxických pro matku (viz bod 5.3). Vzhledem k indikaci léku se podávání stiripentolu v těhotenství a u žen ve fertilním věku nepředpokládá. Klinické rozhodnutí o použití stiripentolu během těhotenství je třeba činit individuálně po zvážení možných klinických přínosů a rizik. Při předepisování těhotným ženám je třeba velké opatrnosti a vhodné jsou účinné metody kontracepce.

Kojení

Při absenci humánních studií o vylučování do mateřského mléka a vzhledem k tomu, že stiripentol volně přechází z plazmy do mléka u koz, se kojení během léčby nedoporučuje. V případě, že je v léčbě stiripentolem během kojení pokračováno, je třeba kojené dítě pečlivě sledovat z hlediska možných nežádoucích účinků.

Fertilita

Ve studiích účinků na zvířatech nebyl zjištěn žádný vliv na plodnost (viz bod 5.3). K dispozici nejsou žádné klinické údaje a nejsou známá žádná potenciální rizika pro člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Stiripentol silně ovlivňuje schopnost řídit a obsluhovat stroje, protože může způsobit závratě a ataxii. Pacienti mají být upozorněni, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, dokud nezískají dostatečné zkušenosti pro posouzení, zda to nepříznivě ovlivňuje jejich schopnosti (viz bod 4.8).
.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky stiripentolu jsou anorexie, pokles tělesné hmotnosti, nespavost, ospalost, ataxie, hypotonie a dystonie.

Seznam nežádoucích účinků

K nejčastěji zaznamenávaným nežádoucím účinkům patří tyto: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), málo časté (≥1/1000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až 1/1000), velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů (terminologie MedDRA)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**	**Vzácné**	**Není známo**
Poruchy krve a lymfatického systému		Neutropenie		Trombocytopenie *	

Třídy orgánových systémů (terminologie MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexie, ztráta chuti k jídlu, pokles tělesné hmotnosti				
Psychiatrické poruchy	Nespavost	Agresivita, iritabilita, poruchy chování, nepřátelské chování, hyperexcitabilita, poruchy spánku			
Poruchy nervového systému	Ospalost, ataxie, hypotonie, dystonie	Hyperkineze			
Poruchy oka			Diplopie		
Gastrointestinální poruchy		Nauzea, zvracení			
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Fotosenzitivita, vyrážka, kožní alergie, kopřivka		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Únava		
Vyšetření		Zvýšení γGT		Abnormální jaterní testy	
Infekce a infestace					Pneumonie, aspirační pneumonie

*údaje ohledně trombocytopenie jsou odvozovány z klinických studií a zkušeností získaných po uvedení přípravku na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Mnohé z výše uvedených nežádoucích účinků jsou často důsledkem zvýšení plazmatických hladin jiných antikonvulsiv (viz body 4.4 a 4.5) a mohou vymizet po snížení dávky těchto přípravků.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Nejsou dostupné žádné údaje o klinickém předávkování. Léčba je podpůrná (symptomatická opatření na jednotkách intenzivní péče).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX17

Mechanismus účinku

V modelech na zvířatech stiripentol antagonizoval záchvaty navozené elektrickým výbojem, pentetrazolem a bikukulinem. V modelech na hlodavcích stiripentol podle všeho zvyšoval hladiny gama-aminomáselné kyseliny (GABA) v mozku, která je hlavním inhibičním nervovým přenašečem v mozku savců. To se může dít inhibicí synaptosomálního vychytávání GABA a/nebo inhibicí GABA transaminázy. Dále bylo prokázáno, že stiripentol zesiluje GABAA receptorem zprostředkovaný přenos v hippokampu nezralých potkanů a zvyšuje střední dobu otevření (ale nikoli frekvenci) chloridových kanálů GABAA receptoru mechanizmem podobným barbiturátovému. V důsledku farmakokinetických interakcí zesiluje stiripentol účinnost jiných antikonvulsiv - karbamazepinu, natrium-valproátu, fenytoinu, fenobarbitalu a mnohých benzodiazepinů. Druhý účinek stiripentolu je založen především na metabolické inhibici několika izoenzymů, zejména CYP450 3A4 a 2C19, zapojených do jaterního metabolizmu jiných antiepileptik.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pivotní studie klinického hodnocení stiripentolu byla provedena u dětí nad 3 roky se SMEI.

Francouzský program podání v rámci zvláštní léčby z humánních důvodů zahrnoval děti ve věku od 6 měsíců, protože diagnóza syndromu Dravetové může být u některých pacientů s jistotou stanovena už v tomto věku. Klinické rozhodnutí o podávání přípravku Diacomit dětem se SMEI mladším než 3 roky je nutno činit individuálně po zvážení možných klinických přínosů a rizik. (viz bod 4.2).

41 dětí se SMEI se účastnilo randomizované, placebem kontrolované, *add-on* studie. Po vstupním období jednoho měsíce byla léčba valproátem a klobazamem doplněna o placebo (n=20) nebo stiripentol (n=21) po dvojitě zaslepené období dvou měsíců. Pak pacienti dostávali stiripentol bez zaslepení. Respondéři byli definováni jako příjemci s 50% snížením frekvence klonických (nebo tonicko-klonických) záchvatů během druhého měsíce dvojitě zaslepeného období ve srovnání s výchozí hodnotou. Na stiripentol odpovědělo 15 (71 %) pacientů (včetně devíti, kteří se zcela zbavili klonických nebo tonicko-klonických křečí), ale pouze jeden pacient (5%) s placebem (žádný pacient v této skupině nebyl zcela zbaven záchvatů; 95% CI [interval spolehlivosti] 52,1-90,7 stiripentolu proti placebu 0-14,6). 95% CI rozdílu byl 42,2-85,7. Procento změny proti výchozí hodnotě bylo vyšší pro stiripentol (-69 %) než pro placebo (+7 %), p <0,0001. 21 pacientů na stiripentolu mělo středně závažné nežádoucí účinky (ospalost, ztráta chuti k jídlu) ve srovnání s osmi na placebu, ale u 12 z 21 případů nežádoucí účinky vymizely po snížení dávky souběžně užívaných léků (Chiron a spol., Lancet, 2000).

Neexistují žádné údaje z klinických studií podporující klinickou bezpečnost stiripentolu podávaného v denních dávkách vyšších než 50 mg/kg/den.
Neexistují žádné údaje z klinických studií podporující použití stiripentolu jako monoterapie u syndromu Dravetové.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Níže uvedené farmakokinetické vlastnosti stiripentolu byly zjištěny ve studiích u zdravých dospělých dobrovolníků a dospělých pacientů.

Absorpce

Stiripentol se rychle vstřebává a vrcholné koncentrace v plazmě dosahuje asi za 1,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost stiripentolu není známa, protože není dostupná intravenózní forma léku pro testování. Stiripentol se po perorálním podání dobře vstřebává a většina perorální dávky se vyloučí do moči.

Relativní biologická dostupnost mezi tobolkami a práškem pro perorální suspenzi v sáčcích byla zkoumána na zdravých dobrovolnících mužského pohlaví po perorálním podání 1000 mg. Tyto dvě lékové formy byly bioekvivalentní v rámci AUC, ale ne v rámci C_{max}. C_{max} ze sáčků bylo lehce vyšší (o 23 %) v porovnání s tobolkami a nevyhovělo kritériím pro bioekvivalenci. T_{max} bylo u obou lékových forem podobné. Doporučuje se klinický dohled, pokud se přechází mezi tobolkami a práškem pro perorální suspenzi stiripentolu.

Distribuce

Stiripentol se rozsáhle váže na cirkulující plazmatické bílkoviny (asi z 99 %).

Eliminace

Systémová expozice stiripentolu se zvyšuje výrazněji, než by odpovídalo dávce. Plazmatická clearance se při vysokých dávkách značně snižuje; klesá z přibližně 40 l/kg/den při dávce 600 mg/den na asi 8 l/kg/den při dávce 2400 mg. Clearance je snížena po opakovaném podání stiripentolu, pravděpodobně v důsledku inhibice izoenzymů cytochromu P450 odpovědných za metabolizmus stiripentolu. Poločas eliminace byl v rozmezí 4,5 hodiny až 13 hodin a prodlužoval se s dávkou.

Biotransformace

Stiripentol je rozsáhle metabolizován, v moči bylo dosud nalezeno 13 různých metabolitů. Hlavními metabolickými procesy jsou demetylace a glukuronidace. Přesná identifikace zapojených enzymů nebyla dosud dokončena.
Na základě studií *in vitro* jsou za hlavní jaterní izoenzymy cytochromu P450, zapojené do fáze 1 metabolismu, považovány CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4.

Exkrece

Stiripentol je převážně vylučován ledvinami.
Močové metabolity stiripentolu odpovídají většině (73 %) akutní perorální dávky, zatímco ze 13-24 % přechází látka v nezměněné podobě do stolice.

Pediatrická populační farmakokinetická studie

Populační farmakokinetická studie byla provedena za účasti 35 dětí se syndromem Dravetové léčených stiripentolem a dvěma látkami, o nichž nebylo známo, že by měly vliv na farmakokinetiku stiripentolu - valproátem a klobazamem. Průměrný věk byl 7,3 roku (věkové rozpětí: 1 až 17,6 roku) a

průměrná denní dávka stiripentolu byla 45,4 mg/kg/den (v rozsahu: 27,1 až 89,3 mg/kg/den) a byla přijímána ve dvou nebo třech dílčích dávkách.

Data byla pečlivě zanesena do jednosložkového modelu s absorpcí prvního řádu a eliminačními procesy. Populační odhad absorpční rychlosti - konstanty Ka byl 2,08 hod^{-1} (standardní odchylka od náhodného efektu = 122 %). Clearance a distribuční objem souvisely s tělesnou hmotností dle alometrického modelu s exponenty 0,433 a 1 v daném pořadí: se zvyšující se hmotností od 10 do 60 kg narůstala perorální clearance od 2,60 do 5,65 l/hod a distribuční objem se zvyšoval od 32,0 do 191,8 l. Výsledkem bylo zvýšení poločasu eliminace z 8,5 hodiny (na 10 kg) na 23,5 hodin (na 60 kg).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity u zvířat (potkan, opice, myš) neodhalily žádné konzistentní projevy toxicity s výjimkou zvětšení jater spojeného s hepatocelulární hypertrofií, které nastalo při podávání vysokých dávek stiripentolu hlodavcům i jiným zvířatům. Tento nález je považován za adaptivní odpověď na vysokou metabolickou zátěž jater.
Stiripentol nebyl teratogenní v testech u potkanů a králíků; v jedné studii u myší, ale nikoli v několika dalších podobných studiích, byl pozorován nízký výskyt rozštěpu patra při dávce toxické pro matku (800 mg/kg/den). Tyto studie u myší a králíků byly provedeny před zavedením požadavků Správné laboratorní praxe (Good Laboratory Practice). Studie fertility, celkové reprodukce, prenatálního a postnatálního vývoje u potkanů byly bez zvláštností, až na velmi mírně zkrácené přežití mláďat kojených matkami projevujícími toxickou odpověď na stiripentol v dávce 800 mg/kg/den (viz bod 4.6).
Genotoxické studie neodhalily žádnou mutagenní ani klastogenní aktivitu.
Studie kancerogenity dávaly negativní výsledky u potkanů. U myší bylo pozorováno jen malé zvýšení výskytu jaterních adenomů a karcinomů u zvířat užívajících dávku 200 až 600 mg/kg/den po 78 týdnů, ale nikoli ve skupině s dávkou 60 mg/kg/den. S přihlédnutím k chybějící genotoxicitě stiripentolu a dobře známé speciální vnímavosti myších jater ke vzniku nádorů v přítomnosti indukce jaterních enzymů není tento nález považován za ukazatele rizika tumorogenity u pacientů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

<u>Obsah tobolky</u>

Povidon
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Magnesium-stearát (E470b)

<u>Tobolka</u>

Želatina
Oxid titaničitý (E171)

<u>Potiskový inkoust</u>

Šelak (E904)
Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Polypropylénová lahvička s pojistným kroužkem a polyethylenovým šroubovacím uzávěrem, obsahující 30 a 90 kapslí.
Neprůhledná polyethylenová lahvička, uzavřená dětským bezpečnostním polypropylénovým šroubovacím uzávěrem, obsahující 60 tobolek.
Lahvičky jsou baleny v papírových krabičkách.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/06/367/004-6

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. ledna 2007
Datum posledního prodloužení registrace: 20. září 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Diacomit 250 mg prášek pro perorální suspenzi v sáčku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček obsahuje stiripentolum 250 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden sáček obsahuje 2,5 mg aspartamu, 500 mg tekuté glukózy usušené rozprášením a 2,4 mg sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální suspenzi
Krystalický prášek světle růžové barvy

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Diacomit je indikován v kombinaci s klobazamem a valproátem jako přídatná léčba refrakterních generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u pacientů s těžkou myoklonickou epilepsií v časném dětství (SMEI, syndrom Dravetové), u nichž záchvaty nejsou dostatečně kontrolovány při léčbě klobazamem a valproátem.

4.2 Dávkování a způsob podávání

Diacomit smí být podáván pouze pod dohledem dětského lékaře nebo dětského neurologa se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou epilepsie kojenců a dětí.

Dávkování

Pediatrická populace
Dávka stiripentolu se vypočítá v mg/kg tělesné hmotnosti.

Denní dávka se podává ve 2 nebo 3 dílčích dávkách.

Zahájení přídatné léčby stiripentolem má probíhat postupně, zvyšováním dávek až do dosažení doporučené dávky 50 mg/kg/den podávané v kombinaci s klobazamem a valproátem.

Zvyšování dávky stiripentolu má být postupné, počínaje 20mg/kg/den po dobu jednoho týdne, potom 30 mg/kg/den po dobu jednoho týdne. Další zvyšování dávkování závisí na věku:
- děti do 6 let majéí dostat dalších 20 mg/kg/den ve třetím týdnu, čímž se dosáhne doporučené dávky 50 mg/kg/den za tři týdny;
- děti od 6 let do méně než 12 let mají dostat dalších 10 mg/kg/den každý týden, čímž se dosáhne doporučené dávky 50 mg/kg/den za čtyři týdny;

- děti a dospívající od 12 let mají dostat dalších 5 mg/kg/den každý týden, dokud na základě klinického stavu není dosažena optimální dávka.

Doporučená dávka 50 mg/kg/den je založena na výsledcích dostupných klinických studií a byla jedinou dávkou přípravku Diacomit hodnocenou v pivotních studiích (viz bod 5.1).

Stiripentol musí být vždy podáván s jídlem, protože v kyselém prostředí je velmi rychle odbouráván (např. pokud je vystaven žaludeční kyselině v prázdném žaludku).
Stiripentol nemá být podáván současně s mlékem nebo mléčnými výrobky (jogurt, čerstvé sýry, atd.), perlivými nápoji, ovocnými šťávami nebo s jídlem a nápoji, které obsahují kofein nebo teofylin.

Děti do 3 let:
Pivotní klinické hodnocení stiripentolu bylo prováděno u dětí se SMEI od 3 let věku. Klinické rozhodnutí, zda podávat stiripentol dětem se SMEI mladším 3 let je nutno činit individuálně po zvážení možných klinických přínosů a rizik. V této skupině dětských pacientů časného věku je vhodné zahájit přídatnou léčbu stiripentolem, jen pokud byla diagnóza SMEI klinicky potvrzena (viz bod 5.1). Existuje jen omezené množství údajů o podávání stiripentolu kojencům ve věku do 12 měsíců. U těchto dětí bude užívání stiripentolu prováděno pod pečlivým dohledem lékaře.

Pacienti ve věku ≥ 18 let
K potvrzení účinku v populaci dospělých nebylo shromážděno dostatečné množství dlouhodobých údajů. Léčba má pokračovat tak dlouho, dokud je pozorována účinnost.

Úpravy dávek dalších antiepileptik použitých v kombinaci se stiripentolem

Třebaže nejsou k dispozici ucelené farmakologické údaje o možných lékových interakcích, jsou následující doporučení úpravy dávky a schémat dávkování ostatních antiepileptik podávaných spolu se stiripentolem poskytnuta na základě klinických zkušeností.

- Klobazam
V pivotních studiích byla po zahájení léčby stiripentolem denní dávka klobazamu 0,5 mg/kg/den obvykle podávaná ve dvou dílčích dávkách. V případě klinických známek nežádoucích účinků nebo předávkování klobazamem (tj. ospalost, hypotonie a podrážděnost u malých dětí) byla tato dávka snižována o 25 % týdně. U dětí se syndromem Dravetové bylo při podávání společně se stiripentolem hlášeno přibližně dvoj- až trojnásobné zvýšení hladin klobazamu a pětinásobné zvýšení hladin norklobazamu v plazmě.

- Valproát
Potenciál pro metabolickou interakci mezi stiripentolem a valproátem je považován za nízký, takže by po přidání stiripentolu neměla být zapotřebí žádná úprava dávkování valproátu, s výjimkou toho, je-li činěna z důvodů klinické bezpečnosti. V pivotních studiích byla v případě gastrointestinálních nežádoucích účinků, jako ztráta chuti k jídlu a pokles tělesné hmotnosti, denní dávka valproátu snižována o přibližně 30 % každý týden.

Abnormální laboratorní nálezy
Při abnormálním nálezu v krevním obraze nebo jaterních funkčních testech je klinické rozhodnutí, zda pokračovat v podávání nebo upravit dávku stiripentolu společně s úpravou dávek klobazamu a valproátu, třeba činit individuálně po zvážení možných klinických přínosů a rizik (viz bod 4.4).

Vliv lékové formy
Přípravek v sáčku má poněkud vyšší C_{max}, než tobolky, a proto tyto lékové formy nejsou bioekvivalentní. Pokud je vyžadován přechod mezi těmito lékovými formami, doporučuje se, aby tak bylo učiněno pod klinickým dohledem, a to pro případ potíží se snášenlivostí (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin nebo jater
Stiripentol se nedoporučuje podávat nemocným s poruchou funkcí jater a/nebo ledvin (viz bod 4.4).

Způsob podání

Perorální podání

Prášek se rozmíchá ve sklenici vody a hned po rozmíchání se požije.
Informace o interakci stiripentolu s jídlem naleznete v bodě 4.5.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Anamnéza psychózy v podobě epizod deliria.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Karbamazepin, fenytoin a fenobarbital

Tyto látky nemají být používány v kombinaci se stiripentolem při léčbě syndromu Dravetové. Denní dávkování klobazamu a/nebo valproátu je při léčbě stiripentolem nutno snížit podle nástupu nežádoucích účinků (viz bod 4.2).

Rychlost růstu dětí

S ohledem na výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků při léčbě stiripentolem a valproátem (anorexie, ztráta chuti k jídlu, nauzea, zvracení) je u dětí s touto kombinovanou léčbou nutno pečlivě sledovat růst.

Krevní obraz

Podávání stiripentolu, klobazamu a valproátu může být spojeno s neutropenií. Před zahájením léčby stiripentolem je třeba vyšetřit krevní obraz. Není-li z klinického hlediska požadováno jinak, je krevní obraz nutno kontrolovat vždy po 6 měsících.

Funkce jater

Dále je před zahájením léčby stiripentolem potřeba vyšetřit jaterní funkce. Není-li z klinického hlediska požadováno jinak, je funkce jater třeba kontrolovat vždy po 6 měsících.

Porucha funkce nebo ledvin

Vzhledem k absenci specifických klinických údajů od pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin se nedoporučuje podávat stiripentol pacientům s poruchou funkce jater nebo ledvin (viz bod 4.2).

Látky interferující s enzymy CYP

Stiripentol je inhibitorem enzymů CYP2C19, CYP3A4 a CYP2D6 a může značně zvyšovat plazmatické koncentrace látek metabolizovaných těmito enzymy a zvyšovat riziko nežádoucích účinků (viz bod 4.5). Studie *in vitro* ukazují, že stiripentol ve fázi 1 metabolismu je katalyzován CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4 a možná i jinými enzymy. Při kombinování stiripentolu s jinými látkami, které inhibují nebo indukují jeden nebo více těchto enzymů, je třeba dbát opatrnosti.

Pediatrická populace

V pivotních klinických studiích nebyly zahrnuty děti mladší 3 let. Proto se doporučuje, aby děti ve věku 6 měsíců až 3 roky byly při léčbě stiripentolem pečlivě sledovány.

Prášek stiripentol pro přípravu perorální suspenze v sáčcích obsahuje aspartam, zdroj fenylalaninu. Užívání aspartamu u kojenců mladších 12 týdnů nelze posoudit, neboť k dispozici nejsou žádné neklinické, ani klinické údaje. Proto může uškodit nemocným s fenylketonurií. Nemocní s vzácnou glukózo-galaktózovou malabsorpcí nesmějí tento lék užívat, protože obsahuje glukózu. Vzhledem k tomu, že přípravek obsahuje malé množství sorbitolu ke zlepšení chuti, neměli by ho užívat pacienti s dědičnou nesnášenlivostí fruktózy.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v sáčku, tj. V podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Možné interakce léčivých přípravků ovlivňující stiripentol

Vliv jiných antiepileptikh na farmakokinetiku stiripentolu není dobře stanoven. Vliv makrolidů a azolových antimykotik, které jsou známými inhibitory CYP3A4 a substráty téhož enzymu, na metabolizmus stiripentolu není znám. Stejně tak účinek stiripentolu na jejich metabolizmus není znám.

Studie *in vitro* ukazují, že stiripentol ve fázi 1 metabolismu je katalyzován CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4 a možná i jinými enzymy. Je třeba být opatrný při kombinování stiripentolu s jinými látkami, které inhibují nebo indukují jeden nebo více těchto enzymů.

Účinek stiripentolu na enzymy cytochromu P450

Mnohé z těchto interakcí byly částečně potvrzeny ve studiích *in vitro* a v klinických studiích. Zvýšení ustálených hladin při kombinovaném užití stiripentolu, valproátu a klobazamu je u dospělých i dětí podobné, třebaže interindividuální variabilita je značná.

Stiripentol v terapeutických koncentracích významně inhibuje některé izoenzymy CYP450, například CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4. V důsledku toho lze očekávat farmakokinetické interakce metabolického původu s jinými látkami. Následkem těchto interakcí může dojít ke zvýšení koncentrací těchto léčivých látek, což může vést k zesíleným farmakologickým účinkům a k zesílení nežádoucích účinků.
Vzhledem ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků je nutná zvýšená opatrnost, pokud je z klinických důvodů nutné podávat stiripentol společně s léky, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP2C19 (např. citalopram, omeprazol) nebo CYP3A4 (např. inhibitory HIV proteáz, antihistaminika jako astemizol, chlorfeniramin, blokátory kalciových kanálů, statiny, perorální kontraceptiva, kodein) (antiepileptika viz níže). Doporučuje se monitorovat plazmatické koncentrace nebo nežádoucí účinky. Může být nutná úprava dávky.

Společnému podávání se substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem je lépe se vyhnout vzhledem ke značně zvýšenému riziku závažných nežádoucích účinků.

Údaje o potenciálu pro inhibici CYP1A2 jsou omezené, takže nelze vyloučit interakce s teofylinem a kofeinem kvůli zvýšeným hladinám teofylinu a kofeinu v plazmě, které mohou být důsledkem inhibice jejich jaterního metabolismu, což může vést k toxicitě. Jejich podávání v kombinaci se stiripentolem se nedoporučuje. Toto varování se nevztahuje jen na léčiva, ale i na značný počet potravin (například: kola, čokoláda, káva, čaj a energetické nápoje), cílených na dětskou populaci: Pacient nemá pít kolové

nápoje, které obsahují značná množství kofeinu, nebo čokoládu obsahující stopová množství teofylinu (viz bod 4.2).

Vzhledem k tomu, že stiripentol *in vitro* inhibuje CYP2D6 v koncentracích, které jsou klinicky dosahovány v plazmě, mohou do metabolických interakcí se stiripentolem vstupovat látky metabolizované tímto enzymem, k nimž patří beta-blokátory (propranolol, karvedilol, timolol), antidepresiva (fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, klomipramin), antipsychotika (haloperidol), analgetika (kodein, dextrometorfan, tramadol). U látek metabolizovaných CYP2D6 může být nutná úprava dávky s individuální titrací.

Potenciál pro interakce stiripentolu s jinými přípravky

Při absenci dostupných klinických údajů je třeba věnovat zvýšenou pozornost následujícím klinicky významným interakcím se stiripentolem:

Nežádoucí kombinace (nepodávat, není-li naprosto nutné)
- Námelové alkaloidy (ergotamin, dihydroergotamin)
Ergotizmus s možností nekrózy končetin (inhibice jaterní eliminace námelových alkaloidů).

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, chinidin, bepridil
Zvýšené riziko srdečních arytmií, zejména torsades de pointes/wave burst arytmie

- Imunosupresiva (takrolimus, cyklosporin, sirolimus)
Zvýšené krevní hladiny imunosupresiv (snížený jaterní metabolizmus).

- Statiny (atorvastatin, simvastatin, atd.)
Zvýšené riziko nežádoucích účinků závislých na dávce, např. rabdomyolýzy (snížený jaterní metabolizmus léčivého přípravku na snížení cholesterolu)

Kombinace vyžadující opatrnost

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*
V důsledku sníženého jaterního metabolizmu se mohou zvýšit plazmatické hladiny benzodiazepinu, které vedou k silnému útlumu.

- *Chlorpromazin*
Stiripentol zesiluje centrální depresivní účinek chlorpromazinu.

- *Účinky na jiné antiepileptika (AED)*
Inhibice CYP450 izoenzymů CYP2C19 a CYP3A4 může podněcovat farmakokinetické interakce s fenobarbitalem, primidonem, fenytoinem, karbamazepinem, klobazamem (viz bod 4.2), valproátem (viz bod 4.2), diazepamem (zvýšená myorelaxace), etosuximidem a tiagabinem (inhibicí jejich jaterního metabolizmu). Důsledkem jsou zvýšené plazmatické hladiny těchto antikonvulsiv s možným rizikem předávkování. Doporučuje se klinické monitorování plazmatických hladin ostatních antikonvulsiv, jsou-li podávány v kombinaci se stiripentolem a případná úprava dávek.

- Topiramát
Ve francouzském programu podávání stiripentolu v rámci zvláštní léčby z humánních důvodů byl topiramát přidán ke stiripentolu, klobazamu a valproátu u 41 % z celkem 230 případů. Na základě klinických pozorování v této skupině pacientů nebyl zjištěn žádný důkaz, z něhož by vyplývala potřeba změny dávky či schématu dávkování topiramátu při společném podávání se stiripentolem.
U topiramátu se soudí, že kompetitivní inhibice CYP2C19 patrně nenastává, protože nejspíše vyžaduje plazmatické koncentrace 5-15x vyšší, než jsou plazmatické koncentrace při standardně doporučovaných dávkách a dávkovacích schématech topiramátu.

- Levetiracetam
Levetiracetam nepodléhá jaternímu metabolizmu v podstatné míře. Proto se nepředpokládají žádné farmakokinetické metabolické lékové interakce mezi stiripentolem a levetiracetamem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Riziko spojené s epilepsií a antiepileptikii obecně
U potomků žen s epilepsií je známa dvakrát až třikrát vyšší prevalence malformací, než jsou přibližně 3 % v celkové populaci. Třebaže k nim mohou přispívat i jiné faktory, např. epilepsie, z dostupných důkazů je zřejmé, že toto zvýšení je do značné míry způsobeno léčbou. V léčené populaci se zvýšený výskyt malformací uvádí u polyterapie.
Nedoporučuje se však účinnou antiepileptickou léčbu během těhotenství přerušit, protože zhoršení nemoci může mít vážné následky pro matku i plod.

Riziko spojené se stiripentolem
Nejsou k dispozici žádné údaje o expozici během těhotenství. Studie u zvířat neukazují na přímé ani nepřímé škodlivé účinky ve vztahu k těhotenství, vývoji plodu, porodu nebo postnatálnímu vývoji při dávkách netoxických pro matku (viz bod 5.3). Vzhledem k indikaci léku se podávání stiripentolu v těhotenství a u žen ve fertilním věku nepředpokládá. Klinické rozhodnutí o použití stiripentolu během těhotenství je třeba činit individuálně po zvážení možných klinických přínosů a rizik. Při předepisování těhotným ženám je třeba velké opatrnosti a vhodné jsou účinné metody kontracepce.

Kojení

Při absenci humánních studií o vylučování do mateřského mléka a vzhledem k tomu, že stiripentol volně přechází z plazmy do mléka u koz, se kojení během léčby nedoporučuje. V případě, že je v léčbě stiripentolem během kojení pokračováno, je třeba kojené dítě pečlivě sledovat z hlediska možných nežádoucích účinků.

Fertilita

Ve studiích účinků na zvířatech nebyl zjištěn žádný vliv na plodnost (viz bod 5.3). K dispozici nejsou žádné klinické údaje a nejsou známá žádná potenciální rizika pro člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Stiripentol silně ovlivňuje schopnost řídit a obsluhovat stroje, protože může způsobit závratě a ataxii. Pacienti mají být upozorněni, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, dokud nezískají dostatečné zkušenosti pro posouzení, zda to nepříznivě ovlivňuje jejich schopnosti (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky stiripentolu jsou anorexie, pokles tělesné hmotnosti, nespavost, ospalost, ataxie, hypotonie a dystonie.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

K nejčastěji zaznamenávaným nežádoucím účinkům patří tyto: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), málo časté (≥1/1000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až 1/1000), velmi vzácné (< 1/10 000),

není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů (terminologie MedDRA)	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**	**Vzácné**	**Není známo**
Poruchy krve a lymfatického systému		Neutropenie		Trombocytopenie *	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexie, ztráta chuti k jídlu, pokles tělesné hmotnosti				
Psychiatrické poruchy	Nespavost	Agresivita, iritabilita, poruchy chování, nepřátelské chování, hyperexcitabilita, poruchy spánku			
Poruchy nervového systému	Ospalost, ataxie, hypotonie, dystonie	Hyperkineze			
Poruchy oka			Diplopie		
Gastrointestinální poruchy		Nauzea, zvracení			
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Fotosenzitivita, vyrážka, kožní alergie, kopřivka		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Únava		
Vyšetření		Zvýšení γGT		Abnormální jaterní testy	
Infekce a infestace					Pneumonie, aspirační pneumonie

* údaje ohledně trombocytopenie jsou odvozovány z klinických studií a zkušeností získaných po uvedení přípravku na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Mnohé z výše uvedených nežádoucích účinků jsou často důsledkem zvýšení plazmatických hladin jiných antikonvulsiv (viz body 4.4 a 4.5) a mohou vymizet po snížení dávky těchto přípravků.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Nejsou dostupné žádné údaje o klinickém předávkování. Léčba je podpůrná (symptomatická opatření na jednotkách intenzivní péče).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX17

Mechanismus účinku

V modelech na zvířatech stiripentol antagonizoval záchvaty navozené elektrickým výbojem, pentetrazolem a bikukulinem. V modelech na hlodavcích stiripentol podle všeho zvyšoval hladiny gama-aminomáselné kyseliny (GABA) v mozku, která je hlavním inhibičním nervovým přenašečem v mozku savců. To se může dít inhibicí synaptosomálního vychytávání GABA a/nebo inhibicí GABA transaminázy. Dále bylo prokázáno, že stiripentol zesiluje GABAA receptorem zprostředkovaný přenos v hippokampu nezralých potkanů a zvyšuje střední dobu otevření (ale nikoli frekvenci) chloridových kanálů GABAA receptoru mechanizmem podobným barbiturátovému. V důsledku farmakokinetických interakcí zesiluje stiripentol účinnost jiných antikonvulsiv – karbamazepinu, natrium-valproátu, fenytoinu, fenobarbitalu a mnohých benzodiazepinů. Druhý účinek stiripentolu je založen především na metabolické inhibici několika izoenzymů, zejména CYP450 3A4 a 2C19, zapojených do jaterního metabolizmu jiných antiepileptik.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pivotní studie klinického hodnocení stiripentolu byla provedena u dětí nad 3 roky se SMEI.

Francouzský program podání v rámci zvláštní léčby z humánních důvodů zahrnoval děti ve věku od 6 měsíců, protože diagnóza syndromu Dravetové může být u některých pacientů s jistotou stanovena už v tomto věku. Klinické rozhodnutí o podávání přípravku Diacomit dětem se SMEI mladším než 3 roky je nutno činit individuálně po zvážení možných klinických přínosů a rizik. (viz bod 4.2).

41 dětí se SMEI se účastnilo randomizované, placebem kontrolované, *add-on* studie. Po vstupním období jednoho měsíce byla léčba valproátem a klobazamem doplněna o placebo (n=20) nebo stiripentol (n=21) po dvojitě zaslepené období dvou měsíců. Pak pacienti dostávali stiripentol bez zaslepení. Respondéři byli definováni jako příjemci s 50% snížením frekvence klonických (nebo tonicko-klonických) záchvatů během druhého měsíce dvojitě zaslepeného období ve srovnání s výchozí hodnotou. Na stiripentol odpovědělo 15 (71 %) pacientů (včetně devíti, kteří se zcela zbavili klonických nebo tonicko-klonických křečí), ale pouze jeden pacient (5 %) s placebem (žádný pacient v této skupině nebyl zcela zbaven záchvatů; 95% CI [interval spolehlivosti] 52,1-90,7 stiripentolu proti placebu 0-14,6). 95% CI rozdílu byl 42,2-85,7. Procento změny proti výchozí hodnotě bylo vyšší pro stiripentol (-69 %) než pro placebo (+7 %), p <0,0001. 21 pacientů na stiripentolu mělo středně závažné nežádoucí účinky (ospalost, ztráta chuti k jídlu) ve srovnání s osmi na placebu, ale u 12 z 21 případů nežádoucí účinky vymizely po snížení dávky souběžně užívaných léků (Chiron a spol., Lancet, 2000).

Neexistují žádné údaje z klinických studií podporující klinickou bezpečnost stiripentolu podávaného v denních dávkách vyšších než 50 mg/kg/den.
Neexistují žádné údaje z klinických studií podporující použití stiripentolu jako monoterapie u syndromu Dravetové.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Níže uvedené farmakokinetické vlastnosti stiripentolu byly zjištěny ve studiích u zdravých dospělých dobrovolníků a dospělých pacientů.

Absorpce

Stiripentol se rychle vstřebává a vrcholné koncentrace v plazmě dosahuje asi za 1,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost stiripentolu není známa, protože není dostupná intravenózní forma léku pro testování. Stiripentol se po perorálním podání dobře vstřebává a většina perorální dávky se vyloučí do moči.

Relativní biologická dostupnost mezi tobolkami a práškem pro perorální suspenzi v sáčcích byla zkoumána na zdravých dobrovolnících mužského pohlaví po perorálním podání 1000 mg. Tyto dvě lékové formy byly bioekvivalentní v rámci AUC, ale ne v rámci C_{max}. C_{max} ze sáčků bylo lehce vyšší (o 23 %) v porovnání s tobolkami a nevyhovělo kritériím pro bioekvivalenci. T_{max} bylo u obou lékových forem podobné. Doporučuje se klinický dohled, pokud se přechází mezi tobolkami a práškem pro perorální suspenzi stiripentolu.

Distribuce

Stiripentol se rozsáhle váže na plazmatické bílkoviny (asi z 99 %).

Eliminace

Systémová expozice stiripentolu se zvyšuje výrazněji, než by odpovídalo dávce. Plazmatická clearance se při vysokých dávkách značně snižuje; klesá z přibližně 40 l/kg/den při dávce 600 mg/den na asi 8 l/kg/den při dávce 2400 mg. Clearance je snížena po opakovaném podání stiripentolu, pravděpodobně v důsledku inhibice izoenzymů cytochromu P450, odpovědných za metabolizmus stiripentolu. Poločas eliminace byl v rozmezí 4,5 hodiny až 13 hodin a prodlužoval se s dávkou.

Biotransformace

Stiripentol je rozsáhle metabolizován, v moči bylo dosud nalezeno 13 různých metabolitů dosud nalezenými v moči. Hlavními metabolickými procesy jsou demetylace a glukuronidace. Přesná identifikace zapojených enzymů nebyla dosud dokončena.
Na základě studií *in vitro* jsou za hlavní jaterní izoenzymy cytochromu P450, zapojené do fáze 1 metabolismu, považovány CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4.

Exkrece

Stiripentol je převážně vylučován ledvinami.
Močové metabolity stiripentolu odpovídají většině (73 %) aktuální perorální dávky, zatímco ze 13-24 % přechází látka v nezměněné podobě do stolice.

Pediatrická populační farmakokinetická studie

Populační farmakokinetická studie byla provedena za účasti 35 dětí se syndromem Dravetové léčených stiripentolem a dvěma látkami, o nichž nebylo známo, že by měly vliv na farmakokinetiku

stiripentolu - valproátem a klobazamem. Průměrný věk byl 7,3 roku (věkové rozpětí: 1 až 17,6 roku) a průměrná denní dávka stiripentolu byla 45,4 mg/kg/den (v rozsahu: 27,1 až 89,3 mg/kg/den) a byla přijímána ve dvou nebo třech dílčích dávkách

Data byla pečlivě zanesena do jednosložkového modelu s absorpcí prvního řádu a eliminačními procesy. Populační odhad absorpční rychlosti - konstanty Ka byl 2,08 hod^{-1} (standardní odchylka od náhodného efektu = 122%). Clearance a distribuční objem souvisely s tělesnou hmotností dle alometrického modelu s exponenty 0,433 a 1 v daném pořadí: se zvyšující se hmotností od 10 do 60 kg narůstala perorální clearance od 2,60 do 5,65 l/hod a distribuční objem se zvyšoval od 32,0 do 191,8 l. Výsledkem bylo zvýšení poločasu eliminace z 8,5 hodiny (na 10 kg) na 23,5 hodin (na 60 kg).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity u zvířat (potkan, opice, myš) neodhalily žádné konzistentní projevy toxicity s výjimkou zvětšení jater spojeného s hepatocelulární hypertrofií, které nastalo při podávání vysokých dávek stiripentolu hlodavcům i jiným zvířatům. Tento nález je považován za adaptivní odpověď na vysokou metabolickou zátěž jater.
Stiripentol nebyl teratogenní v testech u potkanů a králíků; v jedné studii u myší, ale nikoli v několika dalších podobných studiích, byl pozorován nízký výskyt rozštěpu patra při dávce toxické pro matku (800 mg/kg/den). Tyto studie u myší a králíků byly provedeny před zavedením požadavků Správné laboratorní praxe (Good Laboratory Practice). Studie fertility, celkové reprodukce, prenatálního a postnatálního vývoje u potkanů byly bez zvláštností, až na velmi mírně zkrácené přežití mláďat kojených matkami projevujícími toxickou odpověď na stiripentol v dávce 800 mg/kg/den (viz bod 4.6).
Genotoxické studie neodhalily žádnou mutagenní ani klastogenní aktivitu.
Studie kancerogenity dávaly negativní výsledky u potkanů. U myší bylo pozorováno jen malé zvýšení výskytu jaterních adenomů a karcinomů u zvířat užívajících dávku 200 až 600 mg/kg/den po 78 týdnů, ale nikoli ve skupině s dávkou 60 mg/kg/den. S přihlédnutím k chybějící genotoxicitě stiripentolu a dobře známé speciální vnímavosti myších jater ke vzniku nádorů v přítomnosti indukce jaterních enzymů není tento nález považován za ukazatele rizika tumorogenity u pacientů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Povidon
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Tekutá glukóza usušená rozprášením
Erythrosin (E127)
Oxid titaničitý (E171)
Aspartam (E951)
Ovocné aroma (obsahuje sorbitol)
Sodná sůl karmelózy
Hyetelóza

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Sáčky jsou složeny z papíru / hliníku / polyetylénového filmu.
Krabičky po 30, 60 a 90 sáčcích.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/06/367/007-9

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. ledna 2007
Datum posledního prodloužení registrace: 20. září 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Diacomit 500 mg prášek pro perorální suspenzi v sáčku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček obsahuje stiripentolum 500 mg.

Pomocná látka, se známým účinkem:

Jeden sáček obsahuje 5 mg aspartamu, 1000 mg tekuté glukózy usušené rozprášením a 4,8 mg sorbitolu

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální suspenzi
Krystalický prášek světle růžové barvy

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Diacomit je indikován v kombinaci s klobazamem a valproátem jako přídatná léčba refrakterních generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u pacientů s těžkou myoklonickou epilepsií v časném dětství (SMEI, syndrom Dravetové), u nichž záchvaty nejsou dostatečně kontrolovány při léčbě klobazamem a valproátem.

4.2 Dávkování a způsob podávání

Diacomit smí být podáván pouze pod dohledem dětského lékaře nebo dětského neurologa se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou epilepsie kojenců a dětí.

Dávkování

Pediatrická populace
Dávka stiripentolu se vypočítá v mg/kg tělesné hmotnosti.

Denní dávka se podává ve 2 nebo 3 dílčích dávkách.

Zahájení přídatné léčby stiripentolem má probíhat postupně, zvyšováním dávek až do dosažení doporučené dávky 50 mg/kg/den podávané v kombinaci s klobazamem a valproátem.

Zvyšování dávky stiripentolu má být postupné, počínaje 20mg/kg/den po dobu jednoho týdne, potom 30 mg/kg/den po dobu jednoho týdne. Další zvyšování dávkování závisí na věku:
- děti do 6 let majéí dostat dalších 20 mg/kg/den ve třetím týdnu, čímž se dosáhne doporučené dávky 50 mg/kg/den za tři týdny;
- děti od 6 let do méně než 12 let mají dostat dalších 10 mg/kg/den každý týden, čímž se dosáhne doporučené dávky 50 mg/kg/den za čtyři týdny;

- děti a dospívající od 12 let mají by měli dostat dalších 5 mg/kg/den každý týden, dokud na základě klinického stavu není dosažena optimální dávka.

Doporučená dávka 50 mg/kg/den je založena na výsledcích dostupných klinických studií a byla jedinou dávkou přípravku Diacomit hodnocenou v pivotních studiích (viz bod 5.1).

Stiripentol musí být vždy podáván s jídlem, protože v kyselém prostředí je velmi rychle odbouráván (např. pokud je vystaven žaludeční kyselině v prázdném žaludku).
Stiripentol nemá být podáván současně s mlékem nebo mléčnými výrobky (jogurt, čerstvé sýry, atd.), perlivými nápoji, ovocnými šťávami nebo s jídlem a nápoji, které obsahují kofein nebo teofylin.

Děti do 3 let
Pivotní klinické hodnocení stiripentolu bylo prováděno u dětí se SMEI od 3 let věku. Klinické rozhodnutí, zda podávat stiripentol dětem se SMEI mladším 3 let je nutno činit individuálně po zvážení možných klinických přínosů a rizik. V této skupině dětských pacientů časného věku je vhodné zahájit přídatnou léčbu stiripentolem, jen pokud byla diagnóza SMEI klinicky potvrzena (viz bod 5.1). Existuje jen omezené množství údajů o podávání stiripentolu kojencům ve věku do 12 měsíců. U těchto dětí bude užívání stiripentolu prováděno pod pečlivým dohledem lékaře.

Pacienti ve věku ≥ 18 let
K potvrzení účinku v populaci dospělých nebylo shromážděno dostatečné množství dlouhodobých údajů. Léčba má pokračovat tak dlouho, dokud je pozorována účinnost.

Úpravy dávek dalších antiepileptik použitých v kombinaci se stiripentolem

Třebaže nejsou k dispozici ucelené farmakologické údaje o možných lékových interakcích, jsou následující doporučení úpravy dávky a schémat dávkování ostatních antiepileptik podávaných spolu se stiripentolem poskytnuta na základě klinických zkušeností.

- Klobazam
V pivotních studiích byla po zahájení léčby stiripentolem denní dávka klobazamu 0,5 mg/kg/den obvykle podávaná ve dvou dílčích dávkách. V případě klinických známek nežádoucích účinků nebo předávkování klobazamem (tj. ospalost, hypotonie a podrážděnost u malých dětí) byla tato dávka snižována o 25 % týdně. U dětí se syndromem Dravetové bylo při podávání společně se stiripentolem hlášeno přibližně dvoj- až trojnásobné zvýšení hladin klobazamu a pětinásobné zvýšení hladin norklobazamu v plazmě.

- Valproát
Potenciál pro metabolickou interakci mezi stiripentolem a valproátem je považován za nízký, takže by po přidání stiripentolu neměla být zapotřebí žádná úprava dávkování valproátu, s výjimkou toho, je-li činěna z důvodů klinické bezpečnosti. V pivotních studiích byla v případě gastrointestinálních nežádoucích účinků, jako ztráta chuti k jídlu a pokles tělesné hmotnosti, denní dávka valproátu snižována o přibližně 30 % každý týden.

Abnormální laboratorní nálezy
Při abnormálním nálezu v krevním obraze nebo jaterních funkčních testech je klinické rozhodnutí, zda pokračovat v podávání nebo upravit dávku stiripentolu společně s úpravou dávek klobazamu a valproátu, třeba činit individuálně po zvážení možných klinických přínosů a rizik (viz bod 4.4).

Vliv lékové formy
Přípravek v sáčku má poněkud vyšší C_{max} , než tobolky, a proto tyto lékové formy nejsou bioekvivalentní. Pokud je vyžadován přechod mezi těmito lékovými formami, doporučuje se, aby tak bylo učiněno pod klinickým dohledem, a to pro případ potíží se snášenlivostí (viz bod 5.2.).

Porucha funkce ledvin nebo jater
Stiripentol se nedoporučuje podávat nemocným s poruchou funkcí jater a/nebo ledvin (viz bod 4.4).

Způsob podání

Perorální podání

Prášek se rozmíchá ve sklenici vody a hned po rozmíchání se požije.
Informace o interakci stiripentolu s jídlem naleznete v bodě 4.5.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Anamnéza psychózy v podobě epizod deliria.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Karbamazepin, fenytoin a fenobarbital

Tyto látky nem být používány v kombinaci se stiripentolem při léčbě syndromu Dravetové. Denní dávkování klobazamu a/nebo valproátu je při léčbě stiripentolem nutno snížit podle nástupu nežádoucích účinků (viz bod 4.2).

Rychlost růstu dětí

S ohledem na výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků při léčbě stiripentolem a valproátem (anorexie, ztráta chuti k jídlu, nauzea, zvracení) je u dětí s touto kombinovanou léčbou nutno pečlivě sledovat růst.

Krevní obraz

Podávání stiripentolu, klobazamu a valproátu může být spojeno s neutropenií. Před zahájením léčby stiripentolem je třeba vyšetřit krevní obraz. Není-li z klinického hlediska požadováno jinak, je krevní obraz nutno kontrolovat vždy po 6 měsících.

Funkce jater

Dále je před zahájením léčby stiripentolem potřeba vyšetřit jaterní funkce. Není-li z klinického hlediska požadováno jinak, je funkce jater třeba kontrolovat vždy po 6 měsících.

Porucha funkce jater nebo ledvin

Vzhledem k absenci specifických klinických údajů od pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin se nedoporučuje podávat stiripentol pacientům s poruchou funkce jater nebo ledvin (viz bod 4.2).

Látky interferující s enzymy CYP

Stiripentol je inhibitorem enzymů CYP2C19, CYP3A4 a CYP2D6 a může značně zvyšovat plazmatické koncentrace látek metabolizovaných těmito enzymy a zvyšovat riziko nežádoucích účinků (viz bod 4.5). Studie *in vitro* ukazují, že stiripentol ve fázi 1 metabolismu je katalyzován CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4 a možná i jinými enzymy. Při kombinování stiripentolu s jinými látkami, které inhibují nebo indukují jeden nebo více těchto enzymů, je třeba dbát opatrnosti.

Pediatrická populace

V pivotních klinických studiích nebyly zahrnuty děti mladší 3 let. Proto se doporučuje, aby děti ve věku 6 měsíců až 3 roky byly při léčbě Diacomitem pečlivě sledovány.

Diacomit prášek pro přípravu perorální suspenze v sáčcích obsahuje aspartam, zdroj fenylalaninu. Užívání aspartamu u kojenců mladších 12 týdnů nelze posoudit, neboť k dispozici nejsou žádné neklinické ani klinické údaje. Proto může uškodit nemocným s fenylketonurií. Nemocní s vzácnou glukózo-galaktózovou malabsorpcí nesmějí tento lék užívat, protože obsahuje glukózu. Vzhledem k tomu, že přípravek obsahuje malé množství sorbitolu ke zlepšení chuti, neměli by ho užívat pacienti s dědičnou nesnášenlivostí fruktózy.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v sáčku, tj. V podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Možné interakce léčivých přípravků ovlivňující stiripentol

Vliv jiných antiepileptik na farmakokinetiku stiripentolu nebyl stanoven. Vliv makrolidů a azolových antimykotik, které jsou známými inhibitory CYP3A4 a substráty téhož enzymu, na metabolizmus stiripentolu není znám. Stejně tak účinek stiripentolu na jejich metabolizmus není znám.

Studie *in vitro* ukazují, že stiripentol ve fázi 1 metabolismu je katalyzován CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4 a možná i jinými enzymy. Je třeba být opatrný při kombinování stiripentolu s jinými látkami, které inhibují nebo indukují jeden nebo více těchto enzymů.

Účinek stiripentolu na enzymy cytochromu P450

Mnohé z těchto interakcí byly částečně potvrzeny ve studiích *in vitro* a v klinických studiích. Zvýšení ustálených hladin při kombinovaném užití stiripentolu, valproátu a klobazamu je u dospělých i dětí podobné, třebaže interindividuální variabilita je značná.

Stiripentol v terapeutických koncentracích významně inhibuje některé izoenzymy CYP450, například CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4. V důsledku toho lze očekávat farmakokinetické interakce metabolického původu s jinými léky. Následkem těchto interakcí může dojít ke zvýšení koncentrací těchto léčivých látek, což může vést k zesíleným farmakologickým účinkům a k zesílení nežádoucích účinků.

Vzhledem ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků je nutná zvýšená opatrnost, pokud je z klinických důvodů nutné podávat stiripentol společně s látkami, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP2C19 (např. citalopram, omeprazol) nebo CYP3A4 (např. inhibitory HIV proteáz, antihistaminika jako astemizol, chlorfeniramin, blokátory kalciových kanálů, statiny, perorální kontraceptiva, kodein) (antiepileptika viz níže). Doporučuje se monitorovat plazmatické koncentrace nebo nežádoucí účinky. Může být nutná úprava dávky.

Společnému podávání se substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem je lépe se vyhnout vzhledem ke značně zvýšenému riziku závažných nežádoucích účinků.

Údaje o potenciálu pro inhibici CYP1A2 jsou omezené, takže nelze vyloučit interakce s teofylinem a kofeinem kvůli zvýšeným plazmatickým hladinám teofylinu a kofeinu, které mohou být důsledkem inhibice jejich jaterního metabolismu, což může vést k toxicitě. Jejich podávání v kombinaci se stiripentolem se nedoporučuje. Toto varování se nevztahuje jen na léčiva, ale i na značný počet potravin(například: kola, čokoláda, káva, čaj a energetické nápoje), cílených na dětskou populaci: Pacient nemá pít kolové nápoje, které obsahují značná množství kofeinu, nebo čokoládu obsahující stopová množství teofylinu (viz bod 4.2).

Vzhledem k tomu, že stiripentol *in vitro* inhibuje CYP2D6 v koncentracích, které jsou klinicky dosahovány v plazmě, mohou do metabolických interakcí se stiripentolem vstupovat látky metabolizované tímto enzymem, k nimž patří beta-blokátory (propranolol, karvedilol, timolol), antidepresiva (fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, klomipramin), antipsychotika (haloperidol), analgetika (kodein, dextrometorfan, tramadol). U látek metabolizovaných CYP2D6 může být nutná úprava dávky s individuální titrací.

Potenciál pro interakce stiripentolu s jinými přípravky

Při absenci dostupných klinických údajů je třeba věnovat zvýšenou pozornost následujícím klinicky významným interakcím se stiripentolem:

Nežádoucí kombinace (nepodávat, není-li naprosto nutné)
- Námelové alkaloidy (ergotamin, dihydroergotamin)
Ergotizmus s možností nekrózy končetin (inhibice jaterní eliminace námelových alkaloidů).

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, chinidin, bepridil
Zvýšené riziko srdečních arytmií, zejména torsades de pointes/wave burst arytmie

- Imunosupresiva (takrolimus, cyklosporin, sirolimus)
Zvýšené krevní hladiny imunosupresiv (snížený jaterní metabolizmus).

- Statiny (atorvastatin, simvastatin, atd.)
Zvýšené riziko nežádoucích účinků závislých na dávce, např. rabdomyolýzy (snížený jaterní metabolizmus léčivého přípravku na snížení cholesterolu)

Kombinace vyžadující opatrnost

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*
V důsledku sníženého jaterního metabolizmu se mohou zvýšit plazmatické hladiny benzodiazepinu, které vedou k silnému útlumu.

- *Chlorpromazin*
Stiripentol zesiluje centrální depresivní účinek chlorpromazinu.

- *Účinky na jiné antiepileptika (AED)*
Inhibice CYP450 izoenzymů CYP2C19 a CYP3A4 může podněcovat farmakokinetické interakce s fenobarbitalem, primidonem, fenytoinem, karbamazepinem, klobazamem (viz bod 4.2), valproátem (viz bod 4.2), diazepamem (zvýšená myorelaxace), etosuximidem a tiagabinem (inhibicí jejich jaterního metabolizmu). Důsledkem jsou zvýšené plazmatické hladiny těchto antikonvulsiv s možným rizikem předávkování. Doporučuje se klinické monitorování plazmatických hladin ostatních antikonvulsiv, jsou-li podávány v kombinaci se stiripentolem a případná úprava dávek.

- Topiramát
Ve francouzském programu podávání stiripentolu v rámci zvláštní léčby z humánních důvodů byl topiramát přidán ke stiripentolu, klobazamu a valproátu u 41 % z celkem 230 případů. Na základě klinických pozorování v této skupině pacientů nebyl zjištěn žádný důkaz, z něhož by vyplývala potřeba změny dávky či schématu dávkování topiramátu při společném podávání se stiripentolem.
U topiramátu se soudí, že kompetitivní inhibice CYP2C19 patrně nenastává, protože nejspíše vyžaduje plazmatické koncentrace 5-15x vyšší, než jsou plazmatické koncentrace při standardně doporučovaných dávkách a dávkovacích schématech topiramátu.

- Levetiracetam
Levetiracetam nepodléhá jaternímu metabolizmu v podstatné míře. Proto se nepředpokládají žádné farmakokinetické metabolické lékové interakce mezi stiripentolem a levetiracetamem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Riziko spojené s epilepsií a antiepileptiki obecně
U potomků žen s epilepsií je známa dvakrát až třikrát vyšší prevalence malformací, než jsou přibližně 3 % v celkové populaci. Třebaže k nim mohou přispívat i jiné faktory, např. epilepsie, z dostupných důkazů je zřejmé, že toto zvýšení je do značné míry způsobeno léčbou. V léčené populaci se zvýšený výskyt malformací uvádí u polyterapie.
Nedoporučuje se však účinnou antiepileptickou léčbu během těhotenství přerušit, protože zhoršení nemoci může mít vážné následky pro matku i plod.

Riziko spojené se stiripentolem
Nejsou k dispozici žádné údaje o expozici během těhotenství. Studie u zvířat neukazují na přímé ani nepřímé škodlivé účinky ve vztahu k těhotenství, vývoji plodu, porodu nebo postnatálnímu vývoji při dávkách netoxických pro matku (viz bod 5.3). Vzhledem k indikaci léku se podávání stiripentolu v těhotenství a u žen ve fertilním věku nepředpokládá. Klinické rozhodnutí o použití stiripentolu během těhotenství je třeba činit individuálně po zvážení možných klinických přínosů a rizik. Při předepisování těhotným ženám je třeba velké opatrnosti a vhodné jsou účinné metody kontracepce.

Kojení

Při absenci humánních studií o vylučování do mateřského mléka a vzhledem k tomu, že stiripentol volně přechází z plazmy do mléka u koz, se kojení během léčby nedoporučuje. V případě, že je v léčbě stiripentolem během kojení pokračováno, je třeba kojené dítě pečlivě sledovat z hlediska možných nežádoucích účinků.

Fertilita
Ve studiích účinků na zvířatech nebyl zjištěn žádný vliv na plodnost (viz bod 5.3). K dispozici nejsou žádné klinické údaje a nejsou známá žádná potenciální rizika pro člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Stiripentol silně ovlivňuje schopnost řídit a obsluhovat stroje, protože může způsobit závratě a ataxii. Pacienti mají být upozorněni, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, dokud nezískají dostatečné zkušenosti pro posouzení, zda to nepříznivě ovlivňuje jejich schopnosti (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky stiripentolu jsou anorexie, pokles tělesné hmotnosti, nespavost, ospalost, ataxie, hypotonie a dystonie.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

K nejčastěji zaznamenávaným nežádoucím účinkům patří tyto: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), málo časté (≥1/1000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až 1/1000), velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů (terminologie MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému		Neutropenie		Trombocytopenie*	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexie, ztráta chuti k jídlu, pokles tělesné hmotnosti				
Psychiatrické poruchy	Nespavost	Agresivita, iritabilita, poruchy chování, nepřátelské chování, hyperexcitabilita, poruchy spánku			
Poruchy nervového systému	Ospalost, ataxie, hypotonie, dystonie	Hyperkineze			
Poruchy oka			Diplopie		
Gastrointestinální poruchy		Nauzea, zvracení			
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Fotosenzitivita, vyrážka, kožní alergie, kopřivka		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Únava		
Vyšetření		Zvýšení γGT		Abnormální jaterní testy	
Infekce a infestace					Pneumonie, aspirační pneumonie

*údaje ohledně trombocytopenie jsou odvozovány z klinických studií a zkušeností získaných po uvedení přípravku na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Mnohé z výše uvedených nežádoucích účinků jsou často důsledkem zvýšení plazmatických hladin jiných antikonvulsiv (viz body 4.4 a 4.5) a mohou vymizet po snížení dávky těchto přípravků.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Nejsou dostupné žádné údaje o klinickém předávkování. Léčba je podpůrná (symptomatická opatření na jednotkách intenzivní péče).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX17

Mechanismus účinku

V modelech na zvířatech stiripentol antagonizoval záchvaty navozené elektrickým výbojem, pentetrazolem a bikukulinem. V modelech na hlodavcích stiripentol podle všeho zvyšoval hladiny gama-aminomáselné kyseliny (GABA) v mozku, která je hlavním inhibičním nervovým přenašečem v mozku savců. To se může dít inhibicí synaptosomálního vychytávání GABA a/nebo inhibicí GABA transaminázy. Dále bylo prokázáno, že stiripentol zesiluje GABAA receptorem zprostředkovaný přenos v hippokampu nezralých potkanů a zvyšuje střední dobu otevření (ale nikoli frekvenci) chloridových kanálů GABAA receptoru mechanizmem podobným barbiturátovému. V důsledku farmakokinetických interakcí zesiluje stiripentol účinnost jiných antikonvulsiv – karbamazepinu, natrium-valproátu, fenytoinu, fenobarbitalu a mnohých benzodiazepinů. Druhý účinek stiripentolu je založen především na metabolické inhibici několika izoenzymů, zejména CYP450 3A4 a 2C19, zapojených do jaterního metabolizmu jiných antiepileptik.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pivotní studie klinického hodnocení stiripentolu byla provedena u dětí nad 3 roky se SMEI.

Francouzský program podání v rámci zvláštní léčby z humánních důvodů zahrnoval děti ve věku od 6 měsíců, protože diagnóza syndromu Dravetové může být u některých pacientů s jistotou stanovena už v tomto věku. Klinické rozhodnutí o podávání přípravku Diacomit dětem se SMEI mladším než 3 roky je nutno činit individuálně po zvážení možných klinických přínosů a rizik. (viz bod 4.2).

41 dětí se SMEI se účastnilo randomizované, placebem kontrolované, *add-on* studie. Po vstupním období jednoho měsíce byla léčba valproátem a klobazamem doplněna o placebo (n=20) nebo stiripentol (n=21) po dvojitě zaslepené období dvou měsíců. Pak pacienti dostávali stiripentol bez zaslepení. Respondéři byli definováni jako příjemci s 50% snížením frekvence klonických (nebo tonicko-klonických) záchvatů během druhého měsíce dvojitě zaslepeného období ve srovnání s výchozí hodnotou. Na stiripentol odpovědělo 15 (71 %) pacientů (včetně devíti, kteří se zcela zbavili klonických nebo tonicko-klonických křečí), ale pouze jeden pacient (5 %) s placebem (žádný pacient v této skupině nebyl zcela zbaven záchvatů; 95% CI [interval spolehlivosti] 52,1-90,7 stiripentolu proti placebu 0-14,6). 95% CI rozdílu byl 42,2-85,7. Procento změny proti výchozí hodnotě bylo vyšší pro stiripentol (-69 %) než pro placebo (+7 %), p <0,0001. 21 pacientů na stiripentolu mělo středně závažné nežádoucí účinky (ospalost, ztráta chuti k jídlu) ve srovnání s osmi na placebu, ale u 12 z 21 případů nežádoucí účinky vymizely po snížení dávky souběžně užívaných léků (Chiron a spol., Lancet, 2000).

Neexistují žádné údaje z klinických studií podporující klinickou bezpečnost stiripentolu podávaného v denních dávkách vyšších než 50 mg/kg/den.

Neexistují žádné údaje z klinických studií podporující použití stiripentolu jako monoterapie u syndromu Dravetové.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Níže uvedené farmakokinetické vlastnosti stiripentolu byly zjištěny ve studiích u zdravých dospělých dobrovolníků a dospělých pacientů.

Absorpce

Stiripentol se rychle vstřebává a vrcholné koncentrace v plazmě dosahuje asi za 1,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost stiripentolu není známa, protože není dostupná intravenózní forma léku pro testování. Stiripentol se po perorálním podání dobře vstřebává a většina perorální dávky se vyloučí do moči.

Relativní biologická dostupnost mezi tobolkami a práškem pro perorální suspenzi v sáčcích byla zkoumána na zdravých dobrovolnících mužského pohlaví po perorálním podání 1000 mg. Tyto dvě lékové formy byly bioekvivalentní v rámci AUC, ale ne v rámci C_{max}. C_{max} ze sáčků bylo lehce vyšší (o 23 %) v porovnání s tobolkami a nevyhovělo kritériím pro bioekvivalenci. T_{max} bylo u obou lékových forem podobné. Doporučuje se klinický dohled, pokud se přechází mezi tobolkami a práškem pro perorální suspenzi stiripentolu.

Distribuce

Stiripentol se rozsáhle váže na cirkulující plazmatické bílkoviny (asi z 99 %).

Eliminace

Systémová expozice stiripentolu se zvyšuje výrazněji, než by odpovídalo dávce. Plazmatická clearance se při vysokých dávkách značně snižuje; klesá z přibližně 40 l/kg/den při dávce 600 mg/den na asi 8 l/kg/den při dávce 2400 mg. Clearance je snížena po opakovaném podání stiripentolu, pravděpodobně v důsledku inhibice izoenzymů cytochromu P450 odpovědných za metabolizmus stiripentolu. Poločas eliminace byl v rozmezí 4,5 hodiny až 13 hodin a prodlužoval se s dávkou.

Biotransformace

Stiripentol je rozsáhle metabolizován, v moči bylo dosud nalezeno 13 různých metabolitů. Hlavními metabolickými procesy jsou demetylace a glukuronidace. Přesná identifikace zapojených enzymů nebyla dosud dokončena.
Na základě studií *in vitro* jsou za hlavní jaterní izoenzymy cytochromu P450, zapojené do fáze 1 metabolismu, považovány CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4.

Exkrece

Stiripentol je převážně vylučován ledvinami.
Močové metabolity stiripentolu odpovídají většině (73 %) akutní perorální dávky, zatímco ze 13-24 % přechází látka v nezměněné podobě do stolice.

Pediatrická populační farmakokinetická studie

Populační farmakokinetická studie byla provedena za účasti 35 dětí se syndromem Dravetové léčených stiripentolem a dvěma látkami, o nichž nebylo známo, že by měly vliv na farmakokinetiku stiripentolu - valproátem a klobazamem. Průměrný věk byl 7,3 roku (věkové rozpětí: 1 až 17,6 roku) a průměrná denní dávka stiripentolu byla 45,4 mg/kg/den (v rozsahu: 27,1 až 89,3 mg/kg/den) a byla přijímána ve dvou nebo třech dílčích dávkách.

Data byla pečlivě zanesena do jednosložkového modelu s absorpcí prvního řádu a eliminačními procesy. Populační odhad absorpční rychlosti - konstanty Ka byl 2,08 hod^{-1} (standardní odchylka od náhodného efektu = 122 %). Clearance a distribuční objem souvisely s tělesnou hmotností dle alometrického modelu s exponenty 0,433 a 1 v daném pořadí: se zvyšující se hmotností od 10 do 60 kg narůstala perorální clearance od 2,60 do 5,65 l/hod a distribuční objem se zvyšoval od 32,0 do 191,8 l. Výsledkem bylo zvýšení poločasu eliminace z 8,5 hodiny (na 10 kg) na 23,5 hodin (na 60 kg).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity u zvířat (potkan, opice, myš) neodhalily žádné konzistentní projevy toxicity s výjimkou zvětšení jater spojeného s hepatocelulární hypertrofií, které nastalo při podávání vysokých dávek stiripentolu hlodavcům i jiným zvířatům. Tento nález je považován za adaptivní odpověď na vysokou metabolickou zátěž jater.
Stiripentol nebyl teratogenní v testech u potkanů a králíků; v jedné studii u myší, ale nikoli v několika dalších podobných studiích, byl pozorován nízký výskyt rozštěpu patra při dávce toxické pro matku (800 mg/kg/den). Tyto studie u myší a králíků byly provedeny před zavedením požadavků Správné laboratorní praxe (Good Laboratory Practice). Studie fertility, celkové reprodukce, prenatálního a postnatálního vývoje u potkanů byly bez zvláštností, až na velmi mírně zkrácené přežití mláďat kojených matkami projevujícími toxickou odpověď na stiripentol v dávce 800 mg/kg/den (viz bod 4.6).
Genotoxické studie neodhalily žádnou mutagenní ani klastogenní aktivitu.
Studie kancerogenity dávaly negativní výsledky u potkanů. U myší bylo pozorováno jen malé zvýšení výskytu jaterních adenomů a karcinomů u zvířat užívajících dávku 200 až 600 mg/kg/den po 78 týdnů, ale nikoli ve skupině s dávkou 60 mg/kg/den. S přihlédnutím k chybějící genotoxicitě stiripentolu a dobře známé speciální vnímavosti myších jater ke vzniku nádorů v přítomnosti indukce jaterních enzymů není tento nález považován za ukazatele rizika tumorogenity u pacientů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Povidon
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Tekutá glukóza usušená rozprášením
Erythrosin (E127)
Oxid titaničitý (E171)
Aspartam (E951)
Ovocné aroma (obsahuje sorbitol)
Sodná sůl karmelózy
Hyetelóza

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Sáčky jsou složeny z papíru / hliníku / polyetylénového filmu.
Krabičky po 30, 60 a 90 sáčcích.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/06/367/010-12

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. ledna 2007
Datum posledního prodloužení registrace: 20. září 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ SE VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY O REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

BIOCODEX
1 avenue Blaise Pascal,
60000 Beauvais
FRANCIE

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ SE VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. (Viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Diacomit 100 mg tvrdé tobolky
stiripentolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 tobolka obsahuje stiripentolum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

100 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Tobolky se polykají celé během jídla a zapíjejí se vodou. Tobolky se nesmí kousat.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/367/013 100 tvrdých tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Diacomit 100 mg tvrdé tobolky

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVEDENÉ NA VNITŘNÍM OBALU
TEXT NA ETIKETĚ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Diacomit 100 mg tvrdé tobolky
stiripentolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 tobolka obsahuje stiripentolum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

100 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Tobolky se polykají celé během jídla a zapíjejí se vodou. Tobolky se nesmí kousat.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/367/013 100 tvrdých tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Diacomit 250 mg tvrdé tobolky
stiripentolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 tobolka obsahuje stiripentolum 250 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tvrdých tobolek
60 tvrdých tobolek
90 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Tobolky se polykají celé během jídla a zapíjejí se vodou. Tobolky se nesmí kousat.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/367/001 30 tvrdých tobolek
EU/1/06/367/002 60 tvrdých tobolek
EU/1/06/367/003 90 tvrdých tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Diacomit 250 mg tvrdé tobolky

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍCH OBALECH

TEXT NA ETIKETĚ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Diacomit 250 mg tvrdé tobolky
stiripentolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 tobolka obsahuje stiripentolum 250 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tvrdých tobolek
60 tvrdých tobolek
90 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Tobolky se polykají celé během jídla a zapíjejí se vodou. Tobolky se nesmí kousat.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/367/001 30 tvrdých tobolek
EU/1/06/367/002 60 tvrdých tobolek
EU/1/06/367/003 90 tvrdých tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Diacomit 500 mg tvrdé tobolky
stiripentolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 tobolka obsahuje stiripentolum 500 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tvrdých tobolek
60 tvrdých tobolek
90 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Tobolky se polykají celé během jídla a zapíjejí se vodou. Tobolky se nesmí kousat.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/367/004 30 tvrdých tobolek
EU/1/06/367/005 60 tvrdých tobolek
EU/1/06/367/006 90 tvrdých tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Diacomit 500 mg tvrdé tobolky

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITNÍCH OBALECH

TEXT NA ETIKETĚ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Diacomit 500 mg tvrdé tobolky
stiripentolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 tobolka obsahuje stiripentolum 500 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tvrdých tobolek
60 tvrdých tobolek
90 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Tobolky se polykají celé během jídla a zapíjejí se vodou. Tobolky se se nesmí žvýkat.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/367/004 30 tvrdých tobolek
EU/1/06/367/005 60 tvrdých tobolek
EU/1/06/367/006 90 tvrdých tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Diacomit 250 mg prášek pro perorální suspenzi v sáčku
stiripentolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 sáček obsahuje stiripentolum 250 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Aspartam (E951)
Sorbitol
Tekutá glukóza usušená rozprášením

Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro perorální suspenzi v sáčku
30 sáčků
60 sáčků
90 sáčků

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Prášek se rozmíchá ve sklenici vody a ihned po rozmíchání se během jídla užije.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Diacomit 250 mg prášek pro perorální suspenzi

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍCH OBALECH

TEXT NA ETIKETĚ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Diacomit 250 mg prášek pro perorální suspenzi v sáčku
stiripentolum
Perorální podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

250 mg

6. JINÉ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Diacomit 500 mg prášek pro perorální suspenzi v sáčku
stiripentolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 sáček obsahuje stiripentolum 500 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Aspartam (E951)
Sorbitol
Tekutá glukóza usušená rozprášením

Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro perorální suspenzi v sáčku
30 sáčků
60 sáčků
90 sáčků

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Prášek se rozmíchá ve sklenici vody a ihned po rozmíchání se během jídla užije.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Diacomit 500 mg prášek pro perorální suspenzi

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDNÉ NA VNITŘNÍCH OBALECH

TEXT NA ETIKETĚ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Diacomit 500 mg prášek pro perorální suspenzi v sáčku
stiripentolum
Perorální podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

500 mg

6. JINÉ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Diacomit 100 mg tvrdé tobolky

stiripentolum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vaše dítě začne užívat tento přípravek, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se lékaře Vašeho dítěte nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán pouze Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vaše dítě.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to jeho dětskému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Diacomit a k čemu se používá
2. Co musíte vědět předtím, než Vaše dítě začne užívat Diacomit
3. Jak se Diacomit užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5 Jak Diacomit uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Diacomit a k čemu se používá

Stiripentol, léčivá látka přípravku Diacomit, patří do skupiny léků zvaných antiepileptika (přípravky k léčbě epilepsie).

Používá se společně s klobazamem a valproátem (jiná antiepileptika) k léčbě určité formy epilepsie zvané těžká myoklonická epilepsie v časném dětství (syndrom Dravetové), která postihuje děti. Dětský lékař předepsal Vašemu dítěti tento přípravek k léčbě epilepsie.

2. Co musíte vědět předtím, než Vaše dítě začne užívat Diacomit

Vaše dítě nesmí užívat Diacomit

- pokud je Vaše dítě alergické na stiripentol nebo kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud Vaše dítě někdy prodělalo záchvaty deliria (duševní stav zahrnující zmatenost, rozrušení, neklid a halucinace).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Diacomit se poraďte s lékařem Vašeho dítěte nebo lékárníkem

- pokud má Vaše dítě problémy s ledvinami nebo játry.
- Před zahájením užívání přípravku Diacomit má být vyšetřena funkce jater Vašeho dítěte a dále kontrolována každých 6 měsíců.
- Před zahájením užívání přípravku Diacomit má být vyšetřen krevní obraz Vašeho dítěte a dále kontrolován každých 6 měsíců.
- Protože při užívání přípravku Diacomit, klobazamu a valproátu roste frekvence výskytu gastrointestinálních (týkajících se žaludku a střev) nežádoucích účinků, jako je nechutenství, ztráta chuti k jídlu a zvracení, je třeba pečlivě sledovat růst Vašeho dítěte.

Další léčivé přípravky a Diacomit

Informujte lékaře Vašeho dítěte nebo lékárníka o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které nedávno užívalo nebo které možná bude užívat.

Informujte lékaře Vašeho dítěte, pokud Vaše dítě užívá některé z následujících léků

- léky obsahující:
- cisaprid (používá se k léčbě příznaků nočního pálení žáhy);
- pimozid (používá se k léčbě příznaků Tourettova syndromu, např. zvukové tiky a nekontrolované opaakované pohyby těla);
- ergotamin (používá se k léčbě migrény);
- dihydroergotamin (používá se ke zmírnění projevů snížené duševní kapacity v souvislosti s procesem stárnutí);
- halofantrin (přípravek k léčbě malárie);
- chinidin (používá se k léčbě abnormálního srdečního rytmu);
- bepridil (používá se k léčbě bolesti na hrudi);
- cyclosporin, takrolimus, sirolimus (všechny tři se podávají k předcházení odhojení po transplantaci jater, ledviny a srdce);
- statiny (simvastatin a atorvastatin, oba se podávají ke snížení množstí cholesterolu v krvi).
- antiepileptika obsahující:

  fenobarbital, primidon, fenytoin, karbamazepin, diazepam.
- léky obsahující:

  midazolam nebo triazolam (přípravky používané ke zmírnění úzkosti a nespavosti – v kombinaci s přípravkem Diacomit mohou vést k velké ospalosti Vašeho dítěte);

  chlorpromazin (používá se k léčbě duševních nemocí, např. psychóz).

- Pokud Vaše dítě užívá léky obsahující:

  Kofein (tato látka pomáhá obnovit duševní čilost) nebo teofylin (tato látka je používána v případě astmatu). Je třeba se vyhnout kombinaci s přípravkem Diacomit, protože může zvyšovat jejich hladiny v krvi, což vede k zažívacím poruchám, zrychlení tepu a nespavosti.

- Pokud Vaše dítě užívá léky metabolizované určitými jaterními enzymy:
- citalopram (používá se k léčbě deprese);
- omeprazol (používá se k léčbě žaludečního vředu);
- inhibitory HIV proteázy (používají se k léčbě HIV);
- astemizol, chlorfeniramin (antihistaminika k léčbě alergií);
- blokátory kalciového kanálu (používají se k léčbě srdečních chorob nebo potíží se srdečním rytmem);
- perorální antikoncepce;
- propranolol, karvedilol, timolol (používají se k léčbě vysokého krevního tlaku);
- fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, klomipramin (používají se k léčbě deprese);
- haloperidol (antipsychotika k léčbě duševních onemocnění);
- kodein, dextromethorfan, tramadol (používají se k léčbě bolesti).

Diacomit s jídlem a pitím

Nepodávejte dítěti Diacomit s mlékem nebo mléčnými výrobky (jogurt, krémové sýry atd.), ovocnou šťávou, sycenými (perlivými) nápoji nebo jídly a nápoji, které obsahují kofein nebo teofylin (například kola, čokoláda, káva, čaj a energetické nápoje).

Těhotenství a kojení

Pokud je Vaše dcera těhotná, nebo kojí, domnívá se, že může být těhotná, nebo plánuje otěhotnět, poraďte se s lékařem, než začne tento přípravek užívat.

Účinná antiepileptická léčba nesmí být v těhotenství přerušena.

Během léčby tímto přípravkem se kojení nedoporučuje.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento lék může vést u Vašeho dítěte k ospalosti.

V případě, že lék na Vaše dítě takto působí, nemá používat žádné nástroje, stroje, řídit nebo jezdit např. na kole. Poraďte se o tom s lékařem Vašeho dítěte.

Diacomit obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě bez sodíku.

3. Jak se Diacomit užívá

Vaše dítě musí užívat tyto tobolky přesně podle pokynů svého dětského lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem Vašeho dítěte nebo lékárníkem.

Dávkování

Dávku upravuje lékař podle věku Vašeho dítěte, jeho tělesné hmotnosti a celkového stavu, obvykle 50 mg na kg tělesné hmotnosti na den.

Kdy užívat Diacomit

Vaše dítě má užívat tobolky 2x nebo 3x denně v pravidelných odstupech přesně tak, jak předepsal jeho dětský lékař, například ráno - v poledne - před spaním, čímž je pokryta celodenní dávka.

Úprava dávky

Zvyšování dávky má být postupné, v průběhu několika týdnů, zatím co je dávka ostatních antiepileptických přípravků snižována. Lékař Vašeho dítěte Vám řekne, jaké budou nové dávky ostatních antiepileptik.

Pokud máte dojem, že je účinek tohoto přípravku příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to lékaři Vašeho dítěte nebo lékárníkovi. Lékař dávku upraví podle stavu Vašeho dítěte.

Mezi tobolkami přípravku Diacomit a práškem pro perorální suspenzi jsou nepatrné rozdíly. Jestliže má Vaše dítě jakékoli potíže při přechodu z tobolek na prášek pro přípravu perorální suspenze nebo *naopak*, informujte jeho dětského lékaře. Případný přechod mezi tobolkami a práškem má být proveden pod pečlivým dohledem lékaře Vašeho dítěte.

V případě, že během prvních několika minut po požití dojde ke zvracení, předpokládá se, že přípravek nebyl vstřebán a má být podána nová dávka.

Nicméně jiná situace nastává, pokud ke zvracení došlo po více než jedné hodině od požití přípravku, protože stiripentol je velmi rychle vstřebán.

V takovém případě se předpokládá, že významná část podané dávky se vstřebala ze zažívacího ústrojí. Proto není zapotřebí podat novou nebo upravit následující dávku.

Jak se tobolky přípravku Diacomit užívají

Aby se zajistilo, že pacient užije celé množství prášku, tobolka se nesmí otevírat a musí se spolknout vcelku. Je třeba, aby Vaše dítě užívalo Diacomit s jídlem, NESMÍ se užívat nalačno. Nevhodné nápoje a pokrmy, viz výše uvedený bod *„Diacomit s jídlem a pitím“*.

Pokud Vaše dítě užilo více přípravku Diacomit, než mělo

Pokud víte, anebo se domníváte, že Vaše dítě užilo více léku, než mělo, obraťte se na jeho dětskéholékaře.

Jestliže Vaše dítě zapomnělo užít Diacomit

Je důležité, aby Vaše dítě bralo tento lék pravidelně ve stejnou dobu každý den. Pokud si dítě zapomene vzít dávku, má si ji vzít, jakmile si na lék vzpomenete, pokud již není čas na další dávku. V tom případě se pokračuje další dávkou jako obvykle. Vaše dítě nemá zdvojnásobovat následující dávku, aby nahradilo vynechanou dávku.

Jestliže Vaše dítě přestane užívat Diacomit

Vaše dítě nesmí přestat užívat tento přípravek, pokud tak nerozhodne lékař. Náhlé ukončení léčby může vést k propuknutí záchvatů.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto léku, zeptejte se lékaře Vašeho dítěte nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vykytovat u více než 10 osob):
- ztráta chuti k jídlu, pokles tělesné hmotnosti (zejména při společném užívání s antiepileptikem natrium-valproátem);
- nespavost, ospalost;
- ataxie (neschopnost koordinovat pohyby svalů), hypotonie (nízké svalové napětí, ochablé svaly), dystonie (mimovolní svalové kontrakce).

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob):
- zvýšené hladiny jaterních enzymů, zejména při podávání společně s antiepileptikem karbamazepinem nebo natrium-valproátem;
- agresivita, podrážděnost, agitovanost (neklid), zvýšená dráždivost (snadná vznětlivost);
- poruchy spánku (abnormální spaní);
- hyperkineze (nadměrný, mimovolní pohyb);
- pocit na zvracení, zvracení;
- snížený počet jednoho typu bílých krvinek.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob):
- dvojité vidění, pokud je přípravek užíván společně s antiepileptikem karbamazepinem;
- citlivost na světlo;
- vyrážka, kožní alergie, kopřivka (narůžovělé svědivé otoky na kůži);
- únava.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až 1 z 1000 osob)
- snížení hladiny krevních destiček v krvi
- abnormální výsledky jaterních testů.

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)
- Pneumonie (zápal plic)

Pro odstranění těchto nežádoucích účinků bude lékař Vašeho dítěte možná muset změnit dávku přípravku Diacomit nebo některého z dalších léků předepsaných Vašemu dítěti.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to jeho lékaři, nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Diacomit uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

- Vaše dítě nesmí užívat Diacomit po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na etiketě za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domovního odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Diacomit 100 mg obsahuje

- Léčivou látkou je stiripentolum. Jedna tvrdá tobolka obsahuje stiripentolum 100 mg.
- Pomocnými látkami v tobolce jsou povidon, sodná sůl karboxymethylškrobu a magnesium-stearát (E 470b).
- Tobolka je ze želatiny, oxidu titaničitého (E 171), erythrosinu (E 127), indigokarmínu (E 132).

Tiskový inkoust obsahuje šelak (E 904), černý oxid železitý (E 172).

Jak Diacomit 100 mg vypadá a co obsahuje toto balení

Diacomit 100 mg tvrdé tobolky jsou bílo/růžové s potiskem „Diacomit 100 mg“.

Tvrdé tobolky se dodávají v plastových lahvičkách, které obsahují 100 tobolek balených v papírových krabičkách.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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/Sími: + 33 (0)1 41 24 30 00
e-mail: medinfo@biocodex.com

CZ
Desitin Pharma spol. s r.o
Opletalova 25
11121 Praha 1
Česká republika
Tel: 00420-2-222 45 375
e-mail: desitin@desitin.cz

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

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

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

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

LV
Biocodex SIA
Kalniņi A, Mārupes nov.,
Mārupe, LV-2167
Lotyšsko
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 Bukurešť
Rumunsko
Tel: 004021-252-3481
e-mail: office@desitin.ro

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Diacomit 250 mg tvrdá tobolka
Diacomit 500 mg tvrdá tobolka
stiripentolum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vaše dítě začne užívat tento přípravek, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechejte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého dětského lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán pouze Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vaše dítě.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoliv z nežádoucích účinků, sdělte to svému dětskému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Diacomit a k čemu se používá
2. Co musíte vědět předtím, než Vaše dítě začne užívat Diacomit
3. Jak se Diacomit užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5 Jak Diacomit uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Diacomit a k čemu se používá

Stiripentol, léčivá látka přípravku Diacomit, patří do skupiny léků zvaných antiepileptika (přípravky k léčbě epilepsie).

Používá se společně s klobazamem a valproátem (jiná antiepileptika) k léčbě určité formy epilepsie zvané těžká myoklonická epilepsie v časném dětství (syndrom Dravetové), která postihujíce děti. Dětský lékař předepsal Vašemu dítěti tento přípravek k léčbě epilepsie.

2. Co musíte vědět předtím, než Vaše dítě začne užívat Diacomit

Vaše dítě NESMÍ užívat Diacomit
- pokud je Vaše dítě alergické na stiripentol nebo na kteroukoli další složku tohoto léku (uvedenou v bodě 6).
- pokud Vaše dítě někdy prodělalo záchvaty deliria (duševní stav zahrnující zmatenost, rozrušení, neklid a halucinace).

Upozornění a opatření
Před užitím přípravku Diacomit se poraďte se svým dětským lékařem nebo lékárníkem
- pokud má Vaše dítě problémy s ledvinami nebo játry.
- Před zahájením užívání přípravku Diacomit má být vyšetřena funkce jater Vašeho dítěte a měla by být kontrolována každých 6 měsíců
- Před zahájením užívání přípravku Diacomit má být vyšetřen krevní obraz Vašeho dítěte a dále kontrolován každých 6 měsíců.
- Protože při užívání přípravku Diacomitu, klobazamu a valproátu roste frekvence výskytu gastrointestálních (týkajících se žaludku a střev) nežádoucích účinků, jako jsou anorexie, ztráta chuti k jídlu a zvracení, měl by být pečlivě sledován růst Vašeho dítěte.

Další léčivé přípravky a Diacomit
Informujte svého dětského lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které nedávno užívalo nebo které možná bude užívat.

Informujte svého lékaře, pokud Vaše dítě užívá některé z následujících léků;

- léky obsahující:
- cisaprid (užívá se k léčbě příznaků nočního pálení žáhy);
- pimozid (užívá se k léčbě příznaků Tourettova syndromu, např. zvukové tiky a nekontrolované opakované pohyby těla);
- ergotamin (užívá se k léčbě migrény);
- dihydroergotamin (užívá se ke zmírnění projevů snížené duševní kapacity v souvislosti s procesem stárnutí);
- halofantrin (přípravek k léčbě malárie);
- chinidin (užívá se k léčbě abnormálního srdečního rytmu);
- bepridil (užívá se k léčbě bolesti na hrudi);
- cyklosporin, takrolimus, sirolimus (všechny tři se podávají k předcházení odhojení po transplantaci jater, ledviny a srdce);
- statiny (simvastatin a atorvastatin, oba se podávají ke snížení množství cholesterolu v krvi
- antiepileptické léky obsahující:
  fenobarbital, primidon, fenytoin, karbamazepin, diazepam.
- přípravky obsahující:
  midazolam nebo triazolam (léky užívané ke zmírnění úzkosti a nespavosti – v kombinaci s přípravkem Diacomit mohou vést k velké ospalosti Vašeho dítěte);
  chlorpromazin (užívá se k léčbě duševních nemocí, např. psychóz).

- Pokud vaše dítě užívá léky obsahující:
  Kofein (tato látka pomáhá obnovit duševní čilost) nebo teofylin (tato látka je používána v případě astmatu). Je třeba se vyhnout kombinaci s přípravkem Diacomit, protože zvyšuje jejich hladiny v krvi, což vede k zažívacím poruchám, zrychlení tepu a nespavosti.

- pokud Vaše dítě užívá léky metabolizované určitými jaterními enzymy:
  citalopram (používaný k léčbě deprese)
- omeprazol (používaný k léčbě žaludečního vředu)
- inhibitory HIV proteázy (používané k léčbě HIV)
- astemizol, chlorfeniramin (antihistaminika k léčbě alergií)
- antagonisté vápníku (pro léčbu srdečních chorob nebo srdečních arytmií)
- perorální antikoncepce
- propranolol, karvedilol, timolol (používané k léčbě vysokého krevního tlaku)
- fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, klomipramin (používaný k léčbě deprese)
- haloperidol (antipsychotika k léčbě duševních onemocnění)
- kodein, dextromethorfan, tramadol (používané k léčbě bolesti)

Diacomit s jídlem a pitím
NEPODÁVEJTE dítěti Diacomit s mlékem nebo mléčnými výrobky (jogurt, krémové sýry atd.), ovocnou šťávou, sycenými (bublinkovými) nápoji nebo jídly a nápoji, které obsahují kofein nebo teofylin (například kola, čokoláda, káva, čaj a energetické nápoje).

Těhotenství a kojení
Pokud je Vaše dcera těhotná, nebo kojí, domnívá se, že může být těhotná, nebo plánuje otěhotnět, poraďte se s lékařem, než začne tento přípravek užívat.
Účinná antiepileptická léčba NESMÍ být v těhotenství přerušena.

Během léčby tímto lékem se kojení nedoporučuje.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Tento lék může vést u Vašeho dítěte k ospalosti.
V případě, že lék na Vaše dítě takto působí, nemůže používat jakékoli nástroje, stroje, řídit nebo jezdit např. na kole. Poraďte se o tom s Vaším dětským lékařem.

DIACOMIT obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 250mg tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku".

3. Jak se Diacomit užívá

Vaše dítě musí užívat tyto tobolky přesně podle pokynů svého dětského lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se Vaším dětským lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování

Dávku upravuje lékař podle věku vašeho dítěte, jeho tělesné hmotnosti a celkového stavu, obvykle 50 mg na kg tělesné hmotnosti na den.

Kdy užívat Diacomit
Vaše dítě má užívat tobolky 2x nebo 3x denně v pravidelných odstupech přesně tak, jak předepsal jeho dětský lékař, například ráno - v poledne - před spaním, čímž je pokryta celodenní dávka.

Úprava dávky
Zvyšování dávky má být postupné, v průběhu několika týdnů, zatím co je dávka ostatních antiepileptických přípravků snižována. Lékař Vašeho dítěte Vám řekne, jaké budou nové dávky ostatních antiepileptik.

Pokud máte dojem, že je účinek tohoto přípravku příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to lékaři nebo lékárníkovi. Lékař dávku upraví podle stavu Vašeho dítěte.

Jestliže zaznamenáte jakýkoli nežádoucí účinek, oznamte to, prosím, Vašemu dětskému lékaři, protože možná bude muset upravit dávku tohoto léku i dalších antiepileptických léků.

Mezi tobolkami přípravku Diacomit a práškem pro perorální suspenzi jsou nepatrné rozdíly. Jestliže má Vaše dítě jakékoli potíže při přechodu z tobolek na prášek pro přípravu perorální suspenze nebo naopak, informujte, jeho dětskéholékaře. Případný přechod mezi tobolkami a práškem má být proveden pod pečlivým dohledem lékaře Vašeho dítěte.

V případě, že během prvních několika minut po požití dojde ke zvracení, předpokládá se, že přípravek nebyl vstřebán a má být podána nová dávka.
Nicméně jiná situace nastává, pokud ke zvracení došlo po více než jedné hodině od požití přípravku, protože stiripentol je velmi rychle vstřebán.
V takovém případě se předpokládá, že významná část podané dávky se vstřebala ze zažívacího ústrojí. Proto není zapotřebí podat novou nebo upravit následující dávku.

Jak se tobolky přípravku Diacomit užívají
Tobolky se polykají nerozkousané a zapíjejí se vodou. Tobolky se nesmějí žvýkat. Je třeba, aby Vaše dítě užívalo Diacomit s jídlem, NESMÍ se užívat nalačno. Které nápoje a pokrmy jsou nevhodné, viz výše uvedený bod „Diacomit s jídlem a pitím".

Jestliže Vaše dítě užilo více přípravku Diacomit, než by mělo
Pokud víte, anebo se domníváte, že Vaše dítě užilo více léku, než mělo, obraťte se na dětského lékaře.

Jestliže Vaše dítě zapomnělo užít Diacomit
Je důležité, aby Vaše dítě bralo tento lék pravidelně ve stejnou dobu každý den. Pokud si dítě zapomene vzít dávku, má si ji vzít, jakmile si na lék vzpomenete, pokud již není čas na další dávku. V tom případě se pokračuje další dávkou jako obvykle. Vaše dítě nemá zdvojnásobovat následující dávku, aby nahradilo vynechanou dávku.

Jestliže Vaše dítě přestane užívat Diacomit
Vaše dítě nesmí přestat užívat tento přípravek, pokud tak nerozhodne lékař. Náhlé ukončení léčby může vést k propuknutí záchvatů.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohotoléku, zeptejte se Vašeho dětského lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vykytovat u více než jednoho z 10 osob):
- ztráta chuti k jídlu, pokles tělesné hmotnosti (zejména při společném užívání s antiepileptickým lékem natrium valproátem);
- nespavost, ospalost;
- ataxie (neschopnost koordinovat pohyby svalů), hypotonie (nízké svalové napětí, ochablé svaly), dystonie (mimovolní svalové kontrakce).

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob):
- zvýšené hladiny jaterních enzymů, zejména při podávání společně s antiepileptikem lékem karbamazepinem nebo natrium-valproátem;
- agresivita, podrážděnost, agitovanost (neklid), zvýšená dráždivost (snadná vznětlivost);
- poruchy spánku (abnormální spaní);
- hyperkineze (nadměrný, mimovolní pohyby);
- pocit na zvracení, zvracení;
- snížený počet jednoho typu bílých krvinek.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob):
- dvojité vidění, pokud je přípravek užíván společně s antiepileptikem lékem karbamazepinem;
- citlivost na světlo;
- vyrážka, kožní alergie, kopřivka (narůžovělé svědivé otoky na kůži);
- únava.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 1000 osob):
- snížení hladiny krevních destiček v krvi
- abnormální výsledky jaterních testů.

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

- Pneumonie (zápal plic)

Pro odstranění těchto nežádoucích účinků bude lékař Vašeho dítěte možná muset změnit dávku přípravku Diacomit nebo některého z dalších léků předepsaných Vašemu dítěti.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to jeho lékaři, nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.
Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Diacomit uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Vaše dítě nesmí užívat Diacomit po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na etiketě za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domovního odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Diacomit 250 mg obsahuje
- Léčivou látkou je stiripentolum. Jedna tvrdá tobolka obsahuje stiripentolum 250 mg.
- Pomocnými látkami v tobolce jsou povidon, sodná sůl karboxymethylškrobu a magnesium-stearát (E470b).
- Tobolka je ze želatiny, oxidu titaničitého (E171), erythrosinu (E127) a indigokarmínu (E132).
- Tiskový inkoust obsahuje šelak (E904), černý oxid železitý (E172)

Co Diacomit 500 mg obsahuje
- Léčivou látkou je stiripentolum. Jedna tvrdá tobolka obsahuje stiripentolum 500 mg.
- Pomocnými látkami v tobolce jsou povidon (, sodná sůl karboxymethylškrobu a magnesium-stearát (E470b).
- Tobolka je ze želatiny, oxidu titaničitého (E171).
- Tiskový inkoust obsahuje šelak (E904), černý oxid železitý (E172)

Jak Diacomit 250 mg vypadá a co obsahuje toto balení
Diacomit 250 mg tvrdé tobolky jsou růžové s vyraženým „Diacomit 250 mg“
Tvrdé tobolky se dodávají v plastových lahvičkách, které obsahují 30, 60 nebo 90 tobolek balených v papírových krabičkách.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Jak Diacomit 500 mg vypadá a co obsahuje toto balení
Diacomit 500 mg tvrdé tobolky jsou bílé s vyraženým „Diacomit 500mg“
Tvrdé tobolky se dodávají v plastových lahvičkách, které obsahují 30, 60 nebo 90 tobolek balených v papírových krabičkách.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Diacomit je dostupný také jako 250 mg a 500 mg sáčky s práškem pro perorální suspenzi.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

AT/BE/BG/CY/DK/ EL/ES/FR/HU/IE/IS/IT/LU/MT/NL/NO/PL/PT/SE/SI
Biocodex
22 rue des Aqueducs - F-94250 Gentilly
Франция/ Francie/ Frankrig/ Frankreich/ Γαλλία/ France/ Francia/ Prantsusmaa/ Ranska/ Franciaország/ Frakkland/France/ Prancūzija/ Francija/ Franza/ Frankrijk/ Frankrike/ Francja/ Franţa/ Francúzsko
Tél/Tel/Тел/Τηλ/Sími: + 33 (0)1 41 24 30 00
e-mail: medinfo@biocodex.com

CZ
Desitin Pharma spol. s r.o
Opletalova 25
11121 Praha 1
Česká Republika
Tel: 00420-2-222 45 375
e-mail: desitin@desitin.cz

DE
Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
D-22335 Hamburg
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

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
El.paštas info@biocodex.lt

LV

Biocodex SIA
Kalniņi A, Mārupes nov.,
Mārupe, LV-2167
Latvia
Tālr.: +371 67 619365
E-pasts: 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
Slovensko
Tel: 00421-2-5556 38 10
e-mail: desitin@desitin.sk

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Diacomit 250 mg prášek pro perorální suspenzi v sáčku
Diacomit 500 mg prášek pro perorální suspenzi v sáčku
stiripentolum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vaše dítě začne užívat tento přípravek, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechejte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého dětského lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán pouze Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vaše dítě.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoliv z nežádoucích účinků, sdělte to svému dětskému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:
1. Co je Diacomit a k čemu se používá
2. Co musíte vědět, než Vaše dítě začne užívat Diacomit
3. Jak se Diacomit užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5 Jak Diacomit uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Diacomit a k čemu se používá

Stiripentol, léčivá látka přípravku Diacomit, patří do skupiny léků zvaných antiepileptika (přípravky k léčbě epilepsie).

Používá se společně s klobazamem a valproátem (jiná antiepileptika) k léčbě určité formy epilepsie zvané těžká myoklonická epilepsie v časném dětství (syndrom Dravetové), která postihujíce děti. Dětský lékař předepsal Vašemu dítěti tento přípravek k léčbě epilepsie.

2. Co musíte vědět, než Vaše dítě začne užívat Diacomit

Vaše dítě NESMÍ užívat Diacomit
- pokud je Vaše dítě alergické na stiripentol nebo na kteroukoli další složku tohoto léku (uvedenou v bodě 6).
- pokud Vaše dítě někdy prodělalo záchvaty deliria (duševní stav zahrnující zmatenost, rozrušení, neklid a halucinace).

Upozornění a opatření
Před užitím přípravku Diacomit se poraďte se svým dětským lékařem nebo lékárníkem
- pokud má Vaše dítě problémy s ledvinami nebo játry.
- Před zahájením užívání přípravku Diacomit má být vyšetřena funkce jater Vašeho dítěte a měla by být kontrolována každých 6 měsíců.
- Před zahájením užívání přípravku Diacomit má být vyšetřen krevní obraz Vašeho dítěte a dále kontrolován každých 6 měsíců.
- protože při užívání Diacomitu, klobazamu a valproátu roste frekvence výskytu gastrointestálních (týkajících se žaludku a střev) nežádoucích účinků, jako jsou anorexie, ztráta chuti k jídlu a zvracení, měl by být pečlivě sledován růst Vašeho dítěte.

Má-li Vaše dítě problémy s určitými látkami obsaženými v Diacomitu (např. aspartamem, glukózou, sorbitolem). V tomto případě viz níže uvedený bod: *„Diacomit obsahuje aspartam, glukózu, sorbitol a sodík.“*.

Další léčivé přípravky a Diacomit
Informujte svého dětského lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které nedávno užívalo nebo které možná bude užívat.

Informujte svého lékaře, pokud Vaše dítě užívá některé z následujících léků:

- léky obsahující:
- cisaprid (užívá se k léčbě příznaků nočního pálení žáhy);
- pimozid (užívá se k léčbě příznaků Tourettova syndromu, např. zvukové tiky a nekontrolované opakované pohyby těla);
- ergotamin (užívá se k léčbě migrény);
- dihydroergotamin (užívá se ke zmírnění projevů snížené duševní kapacity v souvislosti s procesem stárnutí);
- halofantrin (přípravek k léčbě malárie);
- chinidin (užívá se k léčbě abnormálního srdečního rytmu);
- bepridil (užívá se k léčbě bolesti na hrudi);
- cyklosporin, takrolimus, sirolimus (všechny tři se podávají k předcházení odhojení po transplantaci jater, ledviny a srdce);
- statiny (simvastatin a atorvastatin, oba se podávají ke snížení množství cholesterolu v krvi).
- antiepileptické léky obsahující:
  fenobarbital, primidon, fenytoin, karbamazepin, diazepam.
- přípravky obsahující:
  midazolam nebo triazolam (léky užívané ke zmírnění úzkosti a nespavosti – v kombinaci s přípravkem Diacomit mohou vést k velké ospalosti Vašeho dítěte);
  chlorpromazin (užívá se k léčbě duševních nemocí, např. psychóz).

- Pokud Vaše dítě užívá léky obsahující:
  Kofein (tato látka pomáhá obnovit duševní čilost) nebo teofylin (tato látka je používána v případě astmatu). Je třeba se vyhnout kombinaci s přípravkem Diacomit, protože zvyšuje jejich hladiny v krvi, což vede k zažívacím poruchám, zrychlení tepu a nespavosti.

- Pokud Vaše dítě užívá léky metabolizované určitými jaterními enzymy:
- citalopram (používaný k léčbě deprese)
- omeprazol (používaný k léčbě žaludečního vředu)
- inhibitory HIV proteázy (používané k léčbě HIV)
- astemizol, chlorfeniramin (antihistaminika k léčbě alergií)
- antagonisté vápníku (pro léčbu srdečních chorob nebo srdečních arytmií)
- perorální antikoncepce
- propranolol, karvedilol, timolol (používány k léčbě vysokého krevního tlaku)
- fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, klomipramin (používaný při léčbě deprese)
- haloperidol (antipsychotika k léčbě duševních onemocnění)
- kodein, dextromethorfan, tramadol (používány k léčbě bolesti)

Diacomit s jídlem a pitím
NEPODÁVEJTE dítěti Diacomit s mlékem nebo mléčnými výrobky (jogurt, krémové sýry atd.), ovocnou šťávou, sycenými (bublinkovými) nápoji nebo jídly a nápoji, které obsahují kofein nebo teofylin (například kola, čokoláda, káva, čaj a energetické nápoje).

Těhotenství a kojení
Pokud je Vaše dcera těhotná, nebo kojí, domnívá se, že může být těhotná, nebo plánuje otěhotnět, poraďte se s lékařem, než začne tento přípravek užívat.
Účinná antiepileptická léčba NESMÍ být v těhotenství přerušena.

Během léčby tímto lékem se kojení nedoporučuje.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Tento lék může vést u Vašeho dítěte k ospalosti.
V případě, že lék na Vaše dítě takto působí, nemůže používat jakékoli nástroje, stroje, řídit nebo jezdit např. na kole. Poraďte se o tom Vaším dětským lékařem.

Diacomit obsahuje aspartam, glukózu, sorbitol a sodík.
Tento lék obsahuje 2,5 mg aspartamu v každém 250 mg sáčku a 5 mg v každém 500 g sáčku.
Aspartam je zdrojem fenylalaninu. Proto může uškodit nemocným s fenylketonurií, což je vzácná genetická porucha, při níž dochází k hromadění fenylalaninu, neboť jej tělo nedokáže správně vylučovat.
Tento lék obsahuje sorbitol: 2,4 mg v každém 250 mg sáčku a 4,8 mg v každém 500 g sáčku.
Glukóza může škodit zubům.
Pokud Vám lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se s ním před užíváním tohoto přípravku.
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom sáčku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Diacomit užívá

Vaše dítě musí užívat tyto sáčky přesně podle pokynů svého dětského lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se Vaším dětským lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování
Dávku upravuje lékař podle věku Vašeho dítěte, jeho tělesné hmotnosti a celkového stavu, obvykle 50 mg na kg tělesné hmotnosti na den.

Kdy užívat Diacomit
Vaše dítě má užívat tento lék 2x nebo 3x denně v pravidelných odstupech přesně tak, jak předepsal jeho dětský lékař, například ráno - v poledne - před spaním, čímž je pokryta celodenní dávka.

Úprava dávky
Zvyšování dávky má být postupné, v průběhu několika týdnů, zatím co je dávka ostatních antiepileptických přípravků snižována. Lékař Vašeho dítěte vám řekne, jaké budou nové dávky ostatních antiepileptik.

Pokud máte dojem, že je účinek tohoto přípravku příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to lékaři nebo lékárníkovi. Lékař dávku upraví podle stavu Vašeho dítěte.

Jestliže zaznamenáte jakýkoli nežádoucí účinek, oznamte to, prosím, Vašemu dětskému lékaři, protože možná bude muset upravit dávku tohoto léku i dalších antiepileptických léků.

Mezi tobolkami přípravku Diacomit a práškem pro perorální suspenzi jsou nepatrné rozdíly. Jestliže má Vaše dítě jakékoli potíže při přechodu z tobolek na prášek pro perorální suspenze nebo naopak, informujte, jeho dětskéhosvého lékaře. Případný přechod mezi tobolkami a práškem má být proveden pod pečlivým dohledem lékaře Vašeho dítěte.

V případě, že během prvních několika minut po požití dojde ke zvracení, předpokládá se, že přípravek nebyl vstřebán a má být podána nová dávka.
Nicméně jiná situace nastává, pokud ke zvracení došlo po více než jedné hodině od požití přípravku, protože stiripentol je velmi rychle vstřebán.
V takovém případě se předpokládá, že významná část podané dávky se vstřebala ze zažívacího ústrojí. Proto není zapotřebí podat novou nebo upravit následující dávku

Jak se prášek pro perorální suspenzi přípravku Diacomin užívá
Prášek by měl být rozmixován ve sklenici vody a podáván během jídla okamžitě po jeho rozmíchání. Vaše dítě by mělo užívat Diacomit společně s jídlem, NESMÍ se užívat nalačno. Které nápoje a pokrmy jsou nevhodné, viz výše uvedený bod „Diacomit s jídlem a pitím“.

Jestliže Vaše dítě užilo více přípravku Diacomit, než by mělo
Pokud víte, anebo se domníváte, že Vaše dítě užilo více léku, než mělo, obraťte se na dětského lékaře.

Jestliže Vaše dítě zapomnělo užít Diacomit
Je důležité, aby Vaše dítě bralo tento lék pravidelně ve stejnou dobu každý den. Pokud si dítě zapomene vzít dávku, má si ji vzít, jakmile si na lék vzpomenete, pokud již není čas na další dávku. V tom případě se pokračuje další dávkou jako obvykle. Vaše dítě nemá zdvojnásobovat následující dávku, aby nahradilo vynechanou dávku.

Jestliže Vaše dítě přestane užívat Diacomit
Vaše dítě nesmí přestat užívat tento přípravek, pokud tak nerozhodne lékař. Náhlé ukončení léčby může vést k propuknutí záchvatů.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto léku, zeptejte se lékaře Vašeho dětského nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vykytovat u více než jednoho z 10 osob):
- ztráta chuti k jídlu, pokles tělesné hmotnosti (zejména při společném užívání s antiepileptickým lékem natrium-valproátem);
- nespavost, ospalost;
- ataxie (neschopnost koordinovat pohyby svalů), hypotonie (nízké svalové napětí, ochablé svaly), dystonie (mimovolní svalové kontrakce).

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob):
- zvýšené hladiny jaterních enzymů, zejména při podávání společně s antiepileptikem lékem karbamazepinem nebo natrium valproátem;
- agresivita, podrážděnost, agitovanost (neklid), zvýšená dráždivost (snadná vznětlivost);
- poruchy spánku (abnormální spaní);
- hyperkineze (nadměrný, mimovolní pohyby);
- pocit na zvracení, zvracení;
- snížený počet jednoho typu bílých krvinek.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob):
- dvojité vidění, pokud je přípravek užíván společně s antiepileptikem lékem karbamazepinem;
- citlivost na světlo;
- vyrážka, kožní alergie, kopřivka (narůžovělé svědivé otoky na kůži);
- únava.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 1000 osob):
- snížení hladiny krevních destiček v krvi
- abnormální výsledky jaterních testů

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)
- Pneumonie (zápal plic)

Pro odstranění těchto nežádoucích účinků bude lékař Vašeho dítěte možná muset změnit dávku přípravku Diacomit nebo některého z dalších léků předepsaných Vašemu dítěti.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Všeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to jeho lékaři, nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.
Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Diacomit uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Vaše dítě nesmí užívat Diacomit po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na etiketě za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Diacomit 250 mg obsahuje
- Léčivou látkou je stiripentolum. Jeden sáček obsahuje stiripentolum 250 mg.
- Pomocnými látkami obsaženými v sáčku jsou povidon, sodná sůl karboxymethylškrobu, tekutá glukóza usušená rozprášením, erythrosin (E127), oxid titaničitý, aspartam (E951), ovocné aroma (obsahuje sorbitol), sodná sůl karmelózy a hyetelóza.

Co Diacomit 500 mg obsahuje
- Léčivou látkou je stiripentolum. Jeden sáček obsahuje stiripentolum 500 mg.
- Pomocnými látkami obsaženými v sáčku jsou povidon, sodná sůl karboxymethylškrobu, tekutá glukóza usušená rozprášením, erythrosin (E127), oxid titaničitý, aspartam (E951), ovocné aroma (obsahuje sorbitol), sodná sůl karmelózy a hyetelóza.

Jak Diacomit 250 mg vypadá a co obsahuje toto balení
Tento lék je světle růžový prášek dodávaný v sáčcích.
Krabičky obsahují 30, 60 nebo 90 sáčků. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Jak Diacomit 500 mg vypadá a co obsahuje toto balení
Tento lék je světle růžový prášek dodávaný v sáčcích.
Krabičky obsahují 30, 60 nebo 90 sáčků. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.
Diacomit je dostupný také jako 250 mg a 500 mg tobolky pro perorální podání.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

AT/BE/BG/CY/DK/EL/ES/FR/HU/IE/IS/IT/LU/MT/NL/NO/PL/PT/SE/SI
Biocodex
22 rue des Aqueducs - F-94250 Gentilly
Франция/ Francie/ Frankrig/ Frankreich/ Γαλλία/ France/ Francia/ Prantsusmaa/ Ranska/ Franciaország/ Frakkland/France/ Prancūzija/ Francija/ Franza/ Frankrijk/ Frankrike/ Francja/ Franţa/ Francúzsko
Tél/Tel. /Тел/Τηλ/Sími: + 33 (0)1 41 24 30 00
e-mail: medinfo@biocodex.com

CZ
Desitin Pharma spol. s r.o
Opletalova 25
11121 Praha 1
Česká Republika
Tel: 00420-2-222 45 375
e-mail: desitin@desitin.cz

DE
Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
D-22335 Hamburg
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

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
El.paštas info@biocodex.lt

LV

Biocodex SIA
Kalniņi A, Mārupes nov.,
Mārupe, LV-2167
Latvia
Tālr.: +371 67 619365
E-pasts: 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
Slovensko
Tel: 00421-2-5556 38 10
e-mail: desitin@desitin.sk

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

PŘÍLOHA IV

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) stiripentolu dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům o riziku z klinických studií a spontánních hlášení považuje výbor PRAC příčinný vztah mezi stiripentolem a pneumonií za přinejmenším možný. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku u přípravků obsahujících stiripentol mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se stiripentolu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících stiripentol zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.