ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diacomit 250 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 250 mg de estiripentol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras
Cápsula rosa de tamaño 2, lleva impreso “Diacomit 250 mg”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Diacomit está indicado en combinación con clobazam y valproato como tratamiento adyuvante para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas refractarias en pacientes con epilepsia mioclónica grave de la infancia (EMGI, síndrome de Dravet) cuyas convulsiones no se controlan adecuadamente con clobazam y valproato.

4.2 Posología y forma de administración

Diacomit sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un pediatra / neurólogo pediátrico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la epilepsia en lactantes y niños.

Posología

La cápsula se debe ingerir entera con un vaso de agua durante una comida.

La dosis de estiripentol se calcula en mg/kg de peso corporal.

La dosis diaria se puede administrar en 2 ó 3 dosis fraccionadas.

El inicio de un tratamiento adyuvante con estiripentol se debe llevar a cabo de forma gradual, mediante un incremento escalonado de las dosis hasta alcanzar la dosis recomendada de 50 mg/kg/día, administrada junto con clobazam y valproato.

El incremento escalonado de dosis de estiripentol debe ser gradual, comenzando con 20mg/kg/día durante 1 semana y, a continuación, 30mg/kg/día durante 1 semana. Un incremento escalonado mayor variará en función de la edad:
- los niños menores de 6 años, deben recibir una dosis adicional de 20 mg/kg/día, en la tercera semana, alcanzando así la dosis recomendada de 50 mg/kg/día en tres semanas.
- los niños de 6 a menos de 12 años, deben recibir una dosis adicional de 10 mg/kg/día cada semana, alcanzando así la dosis recomendada de 50 mg/kg/día en cuatro semanas.
- los niños y adolescentes de 12 años en adelante, deben recibir una dosis adicional de 5 mg/kg/día cada semana, hasta alcanzar la dosis óptima según el criterio clínico.

La dosis recomendada de 50 mg/kg/días se basa en los resultados clínicos disponibles y fue la única dosis de Diacomit evaluada en los estudios clínicos pivotales (ver sección 5.1).

El estiripentol se debe tomar siempre con comida, ya que se degrada rápidamente en un entorno ácido p. ej. exposición al ácido gástrico con el estómago vacío).
El estiripentol no se debe tomar con leche ni otros productos lácteos (yogur, queso de untar, etc.), bebidas carbonatadas, zumo de frutas, comida ni bebidas que contengan cafeína o teofilina.

Niños menores de 3 años
La evaluación clínica pivotal de estiripentol se realizó en niños de 3 años o mayores con EMGI. La decisión clínica de utilizar estiripentol en niños menores de 3 años con EMGI se debe realizar según cada paciente individual, teniendo en cuenta los posibles beneficios y riesgos clínicos. En este grupo de pacientes más jóvenes solo se debe iniciar el tratamiento adyuvante con estiripentol cuando se haya confirmado clínicamente la diagnosis de EMGI (ver sección 5.1). Los datos sobre el uso de estiripentol en menores de 12 meses son limitados. Para estos niños se realizará el uso de estiripentol bajo la estricta supervisión del médico.

Pacientes de ≥ 18 años de edad
Los datos a largo plazo no han sido recogidos en un número suficiente de adultos como para confirmar que el efecto se mantiene en esta población. El tratamiento se debe continuar siempre y cuando se observe su eficacia.

Ajuste de la dosis de otros antiepilépticos utilizados junto con estiripentol

A pesar de la ausencia de datos farmacológicos completos sobre la posible interacción con otros fármacos, se proporcionan las siguientes recomendaciones acerca de la modificación de la dosis y de la pauta de administración de otros medicamentos antiepilépticos administrados junto con estiripentol con base en en la experiencia clínica.

- Clobazam
En los ensayos pivotales, cuando se inició el uso de estiripentol, la dosis diaria de clobazam era de 0,5 mg/kg/día, administrada normalmente en dosis fraccionadas, dos veces al día. En caso de signos clínicos de reacciones adversos o sobredosis de clobazam (somnolencia, hipotonía e irritabilidad en los niños pequeños), esta dosis diaria se redujo un 25% cada semana. Se han observado incrementos aproximados del doble al triple en los niveles plasmáticos de clobazam y de cinco veces en los niveles plasmáticos de norclobazam en caso de coadministración de estiripentol en niños con síndrome de Dravet.

- Valproato
El potencial de interacción metabólica entre estiripentol y valproato se considera reducido y, por tanto, no es necesaria ninguna modificación de la dosis de valproato cuando se añade estiripentol, excepto por motivos de seguridad clínica. En los ensayos pivotales, en caso de reacciones adversas gastrointestinales, tales como pérdida de apetito o pérdida de peso, la dosis diaria de valproato se redujo en torno a un 30% cada semana.

Anomalías observadas en el laboratorio
En caso de anomalías observadas en el recuento sanguíneo o en las pruebas de la función hepática, la decisión clínica de continuar el uso o de ajustar la dosis de estiripentol junto con un ajuste de las dosis de clobazam y valproato debe tomarse de forma individual para cada paciente teniendo en cuenta los posibles beneficios clínicos y riesgos (ver sección 4.4).

Efecto de la formulación
La formulación en sobres tiene una $C_{máx}$ ligeramente mayor a la de las cápsulas y, por tanto, ambas formulaciones no son bioequivalentes. Se recomienda que si es necesario cambiar de formulación, en el caso de que se den problemas de tolerancia, se haga bajo supervisión médica (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal o hepática
Estiripentol no está recomendado para uso en pacientes con insuficiencia de la función hepática o renal (ver sección 4.4).

Forma de administración

Vía oral
La cápsula se debe tragar entera con un vaso de agua.
Para asegurarse de que el paciente ingiere la cantidad completa de polvo, la cápsula no debe abrirse.
Para interaciones de estiripentol con comida, ver sección 4.5.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Antecedentes de psicosis en forma de episodios de delirio.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Carbamacepina, fenitoína y fenobarbital

No deben utilizarse estas substancias junto con estiripentol para el tratamiento del síndrome de Dravet. La dosis diaria de clobazam y/o valproato debe reducirse en función de la aparición de reacciones adversas durante el tratamiento con estiripentol (ver sección 4.2).

Ritmo de crecimiento de los niños

Dada la frecuencia de reacciones adversas gastrointestinales al tratamiento con estiripentol y valproato (anorexia, pérdida de apetito, náuseas, vómitos), se debe vigilar estrechamente el ritmo de crecimiento de los niños que sigan este tratamiento combinado.

Recuento sanguíneo

La administración de estiripentol, clobazam y valproato puede ir asociada a la neutropenia. Debe efectuarse una evaluación del recuento sanguíneo antes de iniciar el tratamiento con estiripentol. A menos que se indique lo contrario clínicamente, debe comprobarse el recuento sanguíneo cada 6 meses.

Función hepática

Debe efectuarse una evaluación de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con estiripentol. A menos que se indique lo contrario clínicamente, debe comprobarse la función hepática cada 6 meses

Insuficiencia hepática o renal

A falta de datos clínicos específicos en pacientes con deficiencia de la función hepática o renal, no se recomienda el uso de estiripentol en pacientes con insuficiencia hepática o renal (ver sección 4.2).

Substancias que interfieren con las enzimas CYP

El estiripentol es un inhibidor dçe las enzimas CYP2C19, CYP3A4 y CYP2D6 y puede aumentar significativamente la concentración plasmática de las substancias metabolizados por estas enzimas, así como el riesgo de reacciones adversas (ver sección 4.5). Los estudios i*n vitro* hacen pensar que el metabolismo de fase 1 de estiripentol es catalizado por CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4 y, posiblemente, otras enzimas. Se recomienda precaución al combinar estiripentol con otras substancias que inhiban o induzcan una o más de estas enzimas.

Población pediátrica

Los ensayos clínicos pivotales no incluyeron niños menores de 3 años. Por consiguiente, se recomienda una estrecha vigilancia de los niños entre 6 meses y 3 años de edad que estén siguiendo el tratamiento a base de estiripentol.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibles interacciones de medicamentos que afectan al estiripentol

La influencia de otros medicamentos antiepilépticos en la farmacocinética del estiripentol no se ha determinado claramente.
No se conoce el impacto de los macrólidos y los fármacos antifúngicos azólicos, conocidos inhibidores de CYP 3A4 y sustratos de la misma enzima, en el metabolismo del estiripentol. Tampoco se conoce el efecto del estiripentol en el metabolismo de aquellos.

Los estudios *in vitro* hacen pensar que el metabolismo de fase 1 de estiripentol es catalizado por CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4 y, posiblemente, otras enzimas. Se recomienda precaución al combinar estiripentol con otras substancias que inhiban o induzcan una o más de estas enzimas.

Efecto del estiripentol en las enzimas del citocromo P450

Muchas de estas interacciones han sido confirmadas parcialmente por estudios *in vitro* y ensayos clínicos. El aumento de los niveles en estado estable con el uso combinado de estiripentol, valproato y clobazam es similar en adultos y en niños, aunque con una gran variabilidad interindividual.

A concentraciones terapéuticas, el estiripentol inhibe significativamente varias isoenzimas de CYP 450: por ejemplo, CYP2C19, CYP2D6 y CYP 3A4. En consecuencia, pueden esperarse interacciones farmacocinéticas de origen metabólico con otros medicamentos. Estas interacciones pueden dar lugar a un aumento de los niveles sistémicos de estos principios activos, lo cual puede potenciar los efectos farmacológicos y aumentar las reacciones adversas.

Debe extremarse la precaución si las circunstancias clínicas exigen la combinación del estiripentol con substancias metabolizadas por CYP2C19 (p.ej. citalopram, omeprazol) o CYP3A4 (p.ej. inhibidores de la proteasa del VIH, antihistamínicos como astemizol y la clorfeniramina, bloqueantes de los canales de calcio, estatinas, contraceptivos orales, codeína) debido a un mayor riesgo de reacciones adversas (véase más adelante en esta sección en lo relativo a medicinas antiepilépticas). Se recomienda la vigilancia de la concentración plasmática y las reacciones adversas. Puede ser necesario un ajuste de la dosis.

Debe evitarse la coadministración con sustratos de CYP3A4 con un estrecho índice terapéutico, debido a un riesgo significativamente mayor de reacciones adversas graves.

Los datos sobre la posible inhibición de CYP 1A2 son limitados y, por tanto, no puede excluirse la interacción con la teofilina y la cafeína debido al aumento de los niveles de plasma de teofilina y cafeína que se podrían producir a través de la inhibición de su metabolismo hepático y que podría provocar toxicidad. No se recomienda su uso junto con el estiripentol. Esta advertencia no se limita a medicamentos, sino también a un número considerable de alimentos (por ejemplo: refrescos de cola, chocolate, café, té y bebidas energéticas) y productos nutritivos dirigidos a los niños: El paciente no debe tomar bebidas de cola, que contienen cantidades significativas de cafeína, o el chocolate, que contiene trazas de teofilina (ver sección 4.2).

Dado que el estiripentol inhibió CYP 2D6 *in vitro* en concentraciones que se alcanzan clínicamente en el plasma, las substancias metabolizadas por esta isoenzima, tales como betabloqueantes (propranolol, carvedilol, timolol), antidepresivos (fluoxetina, paroxetina, sertralina, imipramina, clomipramina), antipsicóticos (haloperidol) o analgésicos (codeína, dextrometorfano, tramadol), pueden ser objeto de interacciones metabólicas con el estiripentol. Puede ser necesario un ajuste de la dosis en el caso de las substancias metabolizadas por CYP2D6 y dosificados individualmente.

Posible interacción del estiripentol con otros medicamentos

En ausencia de datos clínicos disponibles, debe extremarse la precaución con las siguientes interacciones con el estiripentol clínicamente relevantes:

Combinaciones no deseadas (evitar a menos que sea estrictamente necesario)
- Alcaloides del cornuezuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina)
Ergotismo con posibilidad de necrosis de las extremidades (inhibición de la eliminación hepática del cornezuelo del centeno).

- Cisaprida, halofantrina, pimozida, quinidina, bepridil
Aumento del riesgo de arritmias cardiacas, en especial arritmia de tipo torsades de pointes /"wave burst".

- Inmunosupresores (tacrolimus, ciclosporina, sirolimus)
Elevación de los niveles sanguíneos de inmunosupresores (reducción del metabolismo hepático).

- Estatinas (atorvastatina, simvastatina, etc.)
Aumento del riesgo de reacciones adversas dependientes de la dosis, tales como rabdomiólisis (reducción del metabolismo hepático del fármaco reductor del colesterol)

Combinaciones que requieren precauciones

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*
Puede producirse un aumento de los niveles plasmáticos de benzodiacepinas a través de una reducción del metabolismo hepático, dando lugar a una sedación excesiva.

- *Clorpromacina*
El estiripentol potencia el efecto depresor central de la clorpromacina.

- *Efectos en otros fármacos antiepilépticos*
La inhibición de las isoenzimas de CYP450 CYP2C19 y CYP3A4 puede provocar interacciones farmacocinéticas (inhibición de su metabolismo hepático) con fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamacepina, clobazam (ver sección 4.2), valproato (ver sección 4.2), diazepam (miorrelajación potenciada), etosuximida y tiagabina. Las consecuencias son un aumento de los niveles plasmáticos de estos anticonvulsivantes con posible riesgo de sobredosis. Se recomienda el control clínico de los niveles plasmáticos de otros anticonvulsivantes combinados con el estiripentol, con posible ajuste de las dosis.

- Topiramato
En un programa francés de uso compasivo de estiripentol, se añadió topiramato a estiripentol, clobazam y valproato en un 41% de 230 casos. Según las observaciones clínicas en este grupo de pacientes, no existen pruebas que sugieran la necesidad de modificar la dosis o el régimen de dosificación de topiramato coadministrado con estiripentol.
Con relación al topiramato, se considera que no es probable que se produzca competición en la inhibición de CYP-2C19 porque probablemente se requiere una concentración plasmática 5-15 veces superior a la concentración plasmática obtenida con la dosis y el régimen de dosificación estándar recomendados para el topiramato.

- Levetiracetam
El levetiracetam no se metaboliza a nivel hepático en una proporción elevada. Por consiguiente, no cabe esperar ninguna interacción farmacocinética de fármacos de tipo metabólico entre el estiripentol y el levetiracetam.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Riesgo relacionado con la epilepsia y los fármacos antiepilépticos en general
Se ha demostrado que, en los hijos de mujeres con epilepsia, la incidencia de malformaciones es de dos a tres veces superior al índice del 3% de la población en general, aproximadamente. Aunque pueden contribuir otros factores, como la epilepsia, las pruebas existentes parecen indicar que este incremento se debe en gran medida al tratamiento. En la población tratada se ha observado un aumento de las malformaciones con el tratamiento múltiple.
No obstante, un tratamiento antiepilépticoefectivo no se debe interrumpir durante el embarazo, pues la agravación de la enfermedad puede ser perjudicial tanto para la madre como para el feto.

Riesgo relacionado con estiripentol
No hay datos disponibles relativos a la exposición en el embarazo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, desarrollo fetal, parto o desarrollo posnatal en dosis no maternotóxicas (ver sección 5.3). En vista de la indicación, no se espera la administración de estiripentol durante el embarazo o en mujeres en edad fértil. La decisión clínica de utilizar estiripentol durante el embarazo se debe tomar de forma individual para cada paciente considerando los posibles beneficios clínicos y riesgos. Se debe extremar la precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas y se recomienda el uso de métodos anticonceptivos eficaces.

Lactancia

A falta de estudios en humanos sobre la excreción en la leche materna y dado que el estiripentol pasa libremente del plasma a la leche en la cabra, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento. En caso de que se continúe el tratamiento con estiripentol durante la lactancia, se debe observar atentamente al lactante para detectar posibles efectos adversos.

Fertilidad

No se detectó ningún efecto en la fertillidad durante los estudios en animales (ver sección 5.3). No existen datos clínicos, se desconoce el posible riesgo para el ser humano.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El estiripentol tiene efectos importantes en la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que puede provocar mareo y ataxia. Debe advertirse a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que no tengan una experiencia suficiente para evaluar si el medicamento afecta negativamente a sus capacidades (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Los efectos secundarios más comunes con estiripentol son la anorexia, la pérdida de peso, el insomnio, la somnolencia, la ataxia, la hipotonía y la distonía.

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia son las siguientes: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos (terminología MedDRA)	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**No conocidas**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia		Trombocitopenia*	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, pérdida de apetito, pérdida de peso				
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Agresividad, irritabilidad, trastornos del comportamiento, comportamiento oposicional, hiperexcitabilidad, trastornos del sueño			
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, ataxia, hipotonía, distonía	Hipercinesias			
Trastornos oculares			Diplopía		
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, vómitos			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Fotosensibilidad, erupción, alergia cutánea, urticaria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración			Fatiga		
Exploraciones complementaria		Elevación de la γ GT		Prueba de función hepática anormal	
Infecciones e infestaciones					Neumonía, neumonía por aspiración

*Los datos sobre trombocitopenia se derivan tanto de ensayos clínicos como de la experiencia poscomercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Muchas de las reacciones adversas anteriores a menudo se deben a un aumento de los niveles plasmáticos de otros medicamentos anticonvulsivantes (ver las secciones 4.4 y 4.5) y pueden remitir cuando se reduce la dosis de estos medicamentos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No se dispone de datos sobre sobredosis clínica. El tratamiento es un tratamiento de apoyo (medidas sintomáticas en las unidades de cuidados intensivos).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos, otros antiepilépticos, código ATC: N03AX17

Mecanismo de acción

En modelos animales, el estiripentol antagoniza las convulsiones inducidas por descarga eléctrica, pentetrazol y bicuculina. En modelos roedores, el estiripentol parece aumentar los niveles cerebrales de ácido gamma-aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibidor en el cerebro de los mamíferos. Esto puede producirse por inhibición de la captación sinaptosomal del GABA y/o inhibición de la GABA-transaminasa. También se ha demostrado que el estiripentol mejora la transmisión mediada por los receptores GABAA en el hipocampo inmaduro de la rata y aumenta la duración media de apertura (pero no la frecuencia) de los canales de cloruro de los receptores GABAA por medio de un mecanismo de tipo barbitúrico. El estiripentol potencia la eficacia de otros anticonvulsivantes, como la carbamacepina, valproato sódico, fenitoína, fenobarbital y muchas benzodiacepinas, a consecuencia de las interacciones farmacocinéticas. El segundo efecto del estiripentol se basa principalmente en la inhibición metabólica de diversas isoenzimas, en particular CYP450 3A4 y 2C19, que intervienen en el metabolismo hepático de otras substancias antiepilépticas.

Eficacia clínica y seguridad

La evaluación clínica pivotal de estiripentol se realizó en niños a partir de 3 años de edad con EMGI.

En un programa francés de uso compasivo se incluyeron niños a partir de 6 meses de edad, dado que el diagnóstico del síndrome de Dravet se puede realizar con seguridad a esa edad en algunos pacientes. La decisión clínica del uso de Diacomit en niños con EMGI menores de 3 años de edad debe tomarse de forma individual para cada paciente teniendo en cuenta los posibles beneficios clínicos y riesgos (ver sección 4.2).

Se incluyeron 41 niños con EMGI en un ensayo complementario aleatorizado, controlado con placebo. Tras un periodo inicial de 1 mes, se añadió placebo (n=20) o estiripentol (n=21) al valproato y al clobazam durante un periodo doble ciego de 2 meses. A continuación, los pacientes recibieron estiripentol de forma abierta. Los pacientes respondedores se definieron como aquellos con una reducción superior al 50% en la frecuencia de las convulsiones clónicas (o tónico-clónicas) durante el segundo mes del periodo doble ciego en comparación con el periodo inicial. Quince (15) (71%) pacientes respondieron al estiripentol (incluidos nueve sin convulsiones clónicas ni tónico-clónicas), mientras que uno solo (5%) respondió al placebo (ninguno sin convulsiones; IC del 95% del estiripentol 52,1-90,7 frente al placebo 0-14,6). El IC del 95% de la diferencia fue de 42,2-85,7. El porcentaje de variación respecto al periodo inicial fue mayor con estiripentol (-69%) que con placebo (+7%), $p<0,0001$. Veintiún (21) pacientes que tomaron estiripentol sufrieron efectos secundarios moderados (somnolencia, pérdida de apetito) en comparación con el placebo, pero los efectos secundarios desaparecieron al reducirse la dosis de la comedicación en 12 de los 21 casos (Chiron et al, Lancet, 2000).

No hay datos de estudios clínicos que respalden la seguridad clínica de estiripentol administrado en dosis diarias superiores a 50 mg/kg/día.
No hay datos de estudios clínicos que respalden el uso de estiripentol como monoterapia del síndrome de Dravet.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En estudios realizados en voluntarios adultos sanos y pacientes adultos se han observado las siguientes propiedades farmacocinéticas de estiripentol.

Absorción

El estiripentol se absorbe rápidamente, con un tiempo hasta la concentración plasmática máxima de aproximadamente 1,5 horas. La biodisponibilidad absoluta del estiripentol no se conoce, al no disponerse de una fórmula intravenosa para su comprobación. Se absorbe bien por vía oral, pues la mayor parte de la dosis oral es excretada en la orina.
Se ha estudiado la biodisponibilidad relativa entre las cápsulas y el polvo para suspensión oral en sobres en varones sanos voluntarios después de una dosis única por vía oral de 1.000 mg. Las dos formulaciones resultaron bioequivalentes en términos de AUC pero no de la $C_{máx}$. La $C_{máx}$ del sobre fue ligeramente mayor (23%) comparado con la cápsula y no reunía los requisitos de bioequivalencia. La $T_{máx.}$ fue similar en ambas formulaciones. Se recomienda supervisión médica si se cambia de la cápsula de estiripentol al polvo para suspensión oral en sobre.

Distribución

El estiripentol se une ampliamente a las proteínas plasmáticas circulantes (en torno al 99%).

Eliminación

La exposición sistémica de estiripentol aumenta de forma significativa comparado con la proporcionalidad de dosis. El aclaramiento plasmático se reduce de forma significativa a dosis altas: desciende desde 40 l/kg/día, aproximadamente, en la dosis de 600 mg/day a unos 8 l/kg/día en la dosis de 2.400 mg. El aclaramiento se reduce tras la administración repetida de estiripentol, debido probablemente a la inhibición de las isoenzimas del citocromo P450 responsables de su metabolismo. La semivida de eliminación fue de 4,5 horas a 13 horas, aumentando con la dosis.

Biotransformación

El estiripentol se metaboliza ampliamente, habiéndose encontrado 13 metabolitos diferentes en la orina. Los principales procesos metabólicos son la desmetilenación y la glucuronidación, aunque no se ha conseguido identificar con exactitud las enzimas que intervienen.
Según estudios *in vitro*, se considera que las principales isoenzimas del citocromo hepático P450 que intervienen en la fase 1 del metabolismo son CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4.

Excreción

La mayor parte del estiripentol se excreta a través del riñón.
Los metabolitos urinarios del estiripentol representaron en su conjunto la mayor parte (73%) de una dosis aguda oral, mientras que otro 13-24% se recuperó en las heces en forma de substancia inalterada.

Estudio farmacocinético en población pediátrica

Se ha llevado a cabo un estudio farmacocinético en una población pediátrica de 35 niños con Síndrome de Dravet tratados con estiripentol y dos substancias de las que se desconoce que afecten a la farmacocinética del estiripentol, valproato y clobazam. La mediana de edad era 7,3 años (rango: 1 a

17,6 años) y la mediana de dosis diaria de estiripentol fue 45,4 mg/kg/día (rango: 27,1 a 89,3 mg/kg/día) administrada en dos o tres dosis divididas.

Los datos se adecuaron mejor a un modelo compartimental con procesos de absorción y eliminación de primer orden. La estimación de la población para la constante Ka de la tasa de absorción fue 2,08 hrs^{-1} (desviación estándar de efecto aleatorio = 122%). La eliminación y el volumen de distribución se asociaron al peso corporal por medio de un modelo alométrico con exponentes de 0,433 y 1, respectivamente: conforme aumentaba el peso corporal de 10 a 60 kg, la eliminación oral aparente se incrementaba de 2,60 a 5,65 l/hrs y el volumen de distribución aparente aumentaba de 32,0 a 191,8 l. Como consecuencia, la vida media de eliminación aumentaba de 8,5 hrs (para 10 kg) a 23,5 hrs (para 60 kg).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad en animales (rata, mono, ratón) no han puesto de manifiesto ningún patrón consistente de toxicidad aparte del aumento del tamaño del hígado asociada a la hipertrofia hepatocelular, que se produjo al administrar dosis altas de estiripentol tanto a roedores como a no roedores. Este dato se considera una respuesta de adaptación a una elevada carga metabólica en el hígado.
El estiripentol no fue teratogénico cuando se probó en la rata y el conejo; en un estudio en el ratón se observó una incidencia baja de la formación de paladar hendido en una dosis maternotóxica (800 mg/kg/día), pero no en otros estudios similares. Estos estudios en ratones y conejos fueron realizados antes de la introducción de los requisitos de Buenas Prácticas de Laboratorio. Los estudios en la rata sobre fertilidad y capacidad reproductora en general y sobre desarrollo prenatal y posnatal no revelaron ninguna particularidad, aparte de una pequeña disminución de la supervivencia de las crías de madres con respuesta tóxica al estiripentol en una dosis de 800 mg/kg/día (ver sección 4.6).
Los estudios de genotoxicidad no han detectado actividad mutágena ni clastógena.
Los estudios de carcinogénesis dieron resultados negativos en la rata. En el ratón sólo se produjo un pequeño incremento de la incidencia de carcinomas y adenomas hepáticos en los animales tratados con 200 o 600 mg/kg/día durante 78 semanas, pero no en los que recibieron 60 mg/kg/día. A la vista de la falta de genotoxicidad del estiripentol y la especial susceptibilidad, ya conocida, del hígado del ratón a la formación de tumores en presencia de inducción enzimática hepática, no se considera que este dato indique un riesgo de tumorogénesis en los pacientes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo de la cápsula

Povidona
Glicolato sódico de almidón
Estearato de magnesio (E470b)

Cubierta de la cápsula

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Eritrosina (E127)
Indigotina (E132)

Tinta de impresión

Goma laca (E904)
Óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Frasco de polipropileno de 30 y 90 cápsulas con precinto de seguridad y tapón de rosca de polietileno.
Frasco opaco de polietileno de 60 cápsulas con tapón de rosca de polipropileno y precinto de seguridad a prueba de niños.
Frascos envasados en cajas de cartón.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/367/001-003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: del 4 de enero de 2007
Fecha de la última renovación: 20 de septiembre de 2018

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diacomit 500 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 500 mg de estiripentol

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras
Cápsula blanca de tamaño 0, lleva impreso “Diacomit 500 mg”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Diacomit está indicado en combinación con clobazam y valproato como terapia adyuvante para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas refractarias en pacientes con epilepsia mioclónica grave de la infancia (EMGI, síndrome de Dravet) cuyas convulsiones no se controlan adecuadamente con clobazam y valproato.

4.2 Posología y forma de administración

Diacomit sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un pediatra / neurólogo pediátrico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la epilepsia en lactantes y niños.

Posología

La cápsula se debe ingerir entera con un vaso de agua durante una comida.

La dosis de estiripentol se calcula en mg/kg de peso corporal.

La dosis diaria se puede administrar en 2 ó 3 dosis fraccionadas.

El inicio de un tratamiento adyuvante con estiripentol se debe llevar a cabo de forma gradual, mediante un incremento escalonado de las dosis hasta alcanzar la dosis recomendada de 50 mg/kg/día, administrada junto con clobazam y valproato.

El incremento escalonado de dosis de estiripentol debe ser gradual, comenzando con 20mg/kg/día durante 1 semana y, a continuación, 30mg/kg/día durante 1 semana. Un incremento escalonado mayor variará en función de la edad:
- los niños menores de 6 años, deben recibir una dosis adicional de 20 mg/kg/día, en la tercera semana, alcanzando así la dosis recomendada de 50 mg/kg/día en tres semanas.
- los niños de 6 a menos de 12 años, deben recibir una dosis adicional de 10 mg/kg/día cada semana, alcanzando así la dosis recomendada de 50 mg/kg/día en cuatro semanas.
- los niños y adolescentes de 12 años en adelante, deben recibir una dosis adicional de 5 mg/kg/día cada semana, hasta alcanzar la dosis óptima según el criterio clínico.

La dosis recomendada de 50 mg/kg/días se basa en los resultados clínicos disponibles y fue la única dosis de Diacomit evaluada en los estudios clínicos pivotales (ver sección 5.1).

El estiripentol se debe tomar siempre con comida, ya que se degrada rápidamente en un entorno ácido (p. ej. exposición al ácido gástrico con el estómago vacío).
El estiripentol no se debe tomar con leche ni otros productos lácteos (yogur, queso de untar, etc.), bebidas carbonatadas, zumo de frutas, comida ni bebidas que contengan cafeína o teofilina.

Niños menores de 3 años
La evaluación clínica pivotal de estiripentol se realizó en niños de 3 años o mayores con EMGI. La decisión clínica de utilizar estiripentol en niños menores de 3 años con EMGI se debe realizar según cada paciente individual, teniendo en cuenta los posibles beneficios y riesgos clínicos. En este grupo de pacientes más jóvenes solo se debe iniciar el tratamiento adjuntiva con estiripentol cuando se haya confirmado clínicamente la diagnosis de EMGI (ver sección 5.1). Los datos sobre el uso de estiripentol en menores de 12 meses son limitados. Para estos niños se realizará el uso de estiripentol bajo la estricta supervisión del médico.

Pacientes de ≥ 18 años de edad
Los datos a largo plazo no han sido recogidos en un número suficiente de adultos como para confirmar que el efecto se mantiene en esta población. El tratamiento se debe continuar siempre y cuando se observe su eficacia.

Ajuste de la dosis de otros antiepilépticos utilizados junto con estiripento

A pesar de la ausencia de datos farmacológicos completos sobre la posible interacción con otros fármacos, se proporcionan las siguientes recomendaciones acerca de la modificación de la dosis y de la pauta de administración de otros medicamentos antiepilépticos administrados junto con estiripentol con base en la experiencia clínica.

- Clobazam
En los ensayos pivotales, cuando se inició el uso de *estiripentol*, la dosis diaria de clobazam era de 0,5 mg/kg/día, administrada normalmente en dosis fraccionadas, dos veces al día. En caso de signos clínicos de reacciones adversas o sobredosis de clobazam (somnolencia, hipotonía e irritabilidad en los niños pequeños), esta dosis diaria se redujo un 25% cada semana. Se han observado incrementos aproximados del doble al triple en los niveles plasmáticos de clobazam y de cinco veces en los niveles plasmáticos de norclobazam en caso de coadministración de estiripentol en niños con síndrome de Dravet.

- Valproato
El potencial de interacción metabólica entre estiripentol y valproato se considera reducido y, por tanto, no es necesaria ninguna modificación de la dosis de valproato cuando se añade estiripentol, excepto por motivos de seguridad clínica. En los ensayos pivotales, en caso de reacciones adversas gastrointestinales, tales como pérdida de apetito o pérdida de peso, la dosis diaria de valproato se redujo en torno a un 30% cada semana.

Anomalías observadas en el laboratorio
En caso de anomalías observadas en el recuento sanguíneo o en las pruebas de la función hepática, la decisión clínica de continuar el uso o de ajustar la dosis de estiripentol junto con un ajuste de las dosis de clobazam y valproato debe tomarse de forma individual para cada paciente teniendo en cuenta los posibles beneficios clínicos y riesgos (ver sección 4.4).

Efecto de la formulación
La formulación en sobres tiene una $C_{máx}$ ligeramente mayor a la de las cápsulas y, por tanto, ambas formulaciones no son bioequivalentes. Se recomienda que si es necesario cambiar de formulación, en el caso de que se den problemas de tolerancia, se haga bajo supervisión médica (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal o hepática
Estiripentol no está recomendado para uso en pacientes con insuficiencia hepática o renal (ver sección 4.4).

Forma de administración

Vía oral
La cápsula se debe tragar entera con un vaso de agua.
Para asegurarse de que el paciente ingiere la cantidad completa de polvo, la cápsula no debe abrirse.
Para interaciones de estiripentol con comida, ver sección 4.5.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Antecedentes de psicosis en forma de episodios de delirio.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Carbamacepina, fenitoína y fenobarbital

No deben utilizarse estas substancias unto con estiripentol para el tratamiento del síndrome de Dravet.
La dosis diaria de clobazam y/o valproato debe reducirse en función de la aparición de reacciones adversas durante el tratamiento con estiripentol (ver sección 4.2).

Ritmo de crecimiento de los niños

Dada la frecuencia de reacciones adversas gastrointestinales al tratamiento con estiripentol y valproato (anorexia, pérdida de apetito, náuseas, vómitos), se debe vigilar estrechamente el ritmo de crecimiento de los niños que sigan este tratamiento combinado.

Recuento sanguíneo

La administración de estiripentol, clobazam y valproato puede ir asociada a la neutropenia. Debe efectuarse una evaluación del recuento sanguíneo antes de iniciar el tratamiento con estiripentol. A menos que se indique lo contrario clínicamente, debe comprobarse el recuento sanguíneo cada 6 meses.

Función hepática

Debe efectuarse una evaluación de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con estiripentol.
A menos que se indique lo contrario clínicamente, debe comprobarse la función hepática cada 6 meses

Insuficiencia hepática o renal

A falta de datos clínicos específicos en pacientes con deficiencia de la función hepática o renal, no se recomienda el uso de estiripentol en pacientes con insuficiencia hepática o renal (ver sección 4.2).

Substancias que interfieren con las enzimas CYP

El estiripentol es un inhibidor dçe las enzimas CYP2C19, CYP3A4 y CYP2D6 y puede aumentar significativamente la concentración plasmática de las substancias metabolizados por estas enzimas, así como el riesgo de reacciones adversas (versección 4.5). Los estudios i*n vitro* hacen pensar que el metabolismo de fase 1 de estiripentol es catalizado por CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4 y, posiblemente, otras enzimas. Se recomienda precaución al combinar estiripentol con otras substancias que inhiban o induzcan una o más de estas enzimas.

Población pediátrica

Los ensayos clínicos pivotales no incluyeron niños menores de 3 años. Por consiguiente, se recomienda una estrecha vigilancia de los niños entre 6 meses y 3 años de edad que estén siguiendo el tratamiento a base de estiripentol.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibles interacciones de medicamentos que afectan al estiripentol

La influencia de otros medicamentos antiepilépticos en la farmacocinética del estiripentol no se ha determinado claramente.
No se conoce el impacto de los macrólidos y los fármacos antifúngicos azólicos, conocidos inhibidores de CYP 3A4 y sustratos de la misma enzima, en el metabolismo del estiripentol. Tampoco se conoce el efecto del estiripentol en el metabolismo de aquellos.

Los estudios *in vitro* hacen pensar que el metabolismo de fase 1 de estiripentol es catalizado por CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4 y, posiblemente, otras enzimas. Se recomienda precaución al combinar estiripentol con otras substancias que inhiban o induzcan una o más de estas enzimas.

Efecto del estiripentol en las enzimas del citocromo P450.

Muchas de estas interacciones han sido confirmadas parcialmente por estudios *in vitro* y ensayos clínicos. El aumento de los niveles en estado estable con el uso combinado de estiripentol, valproato y clobazam es similar en adultos y en niños, aunque con una gran variabilidad interindividual.

A concentraciones terapéuticas, el estiripentol inhibe significativamente varias isoenzimas de CYP450: por ejemplo, CYP2C19, CYP2D6 y CYP 3A4. En consecuencia, pueden esperarse interacciones farmacocinéticas de origen metabólico con otros medicamentos. Estas interacciones pueden dar lugar a un aumento de los niveles sistémicos de estos principios activos, lo cual puede potenciar los efectos farmacológicos y aumentar las reacciones adversas.

Debe extremarse la precaución si las circunstancias clínicas exigen la combinación del estiripentol con substancias metabolizados por CYP2C19 (p.ej. citalopram, omeprazol) o CYP3A4 (p.ej. inhibidores de la proteasa del VIH, antihistamínicos como astemizol y la clorfeniramina, bloqueantes de los canales de calcio, estatinas, contraceptivos orales, codeína) debido a un mayor riesgo de reacciones adversas (véase más adelante en esta sección en lo relativo a substancias antiepilépticas). Se recomienda la vigilancia de la concentración plasmática y las reacciones adversas. Puede ser necesario un ajuste de la dosis.

Debe evitarse la coadministración con sustratos de CYP3A4 con un estrecho índice terapéutico, debido a un riesgo significativamente mayor de reacciones adversas graves.

Los datos sobre la posible inhibición de CYP 1A2 son limitados y, por tanto, no puede excluirse la interacción con la teofilina y la cafeína, debido al aumento de los niveles de plasma de teofilina y cafeína que se podrían producir a través de la inhibición de su metabolismo hepático y que podría provocar toxicidad. No se recomienda su uso junto con el estiripentol. Esta advertencia no se limita a medicamentos, sino también a un número considerable de alimentos (por ejemplo: refrescos de cola, chocolate, café, té y bebidas energéticas) y productos nutritivos dirigidos a los niños: El paciente no debe tomar bebidas de cola, que contienen cantidades significativas de cafeína, o el chocolate, que contiene trazas de teofilina (ver sección 4.2).

Dado que el estiripentol inhibió CYP 2D6 *in vitro* en concentraciones que se alcanzan clínicamente en el plasma, las substancias metabolizadas por esta isoenzima, tales como betabloqueantes (propranolol, carvedilol, timolol), antidepresivos (fluoxetina, paroxetina, sertralina, imipramina, clomipramina), antipsicóticos (haloperidol) o analgésicos (codeína, dextrometorfano, tramadol), pueden ser objeto de interacciones metabólicas con el estiripentol. Puede ser necesario un ajuste de la dosis en el caso de las substancias metabolizadas por CYP2D6 y dosificados individualmente.

Posible interacción del estiripentol con otros medicamentos

En ausencia de datos clínicos disponibles, debe extremarse la precaución con las siguientes interacciones con el estiripentol clínicamente relevantes:

Combinaciones no deseadas (evitar a menos que sea estrictamente necesario)

- Alcaloides del cornuezuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina)
Ergotismo con posibilidad de necrosis de las extremidades (inhibición de la eliminación hepática del cornezuelo del centeno).

- Cisaprida, halofantrina, pimozida, quinidina, bepridil
Aumento del riesgo de arritmias cardiacas, en especial arritmia de tipo torsades de pointes /"wave burst".

- Inmunosupresores (tacrolimus, ciclosporina, sirolimus)
Elevación de los niveles sanguíneos de inmunosupresores (reducción del metabolismo hepático).

- Estatinas (atorvastatina, simvastatina, etc.)
Aumento del riesgo de reacciones adversas dependientes de la dosis, tales como rabdomiólisis (reducción del metabolismo hepático del fármaco reductor del colesterol)

Combinaciones que requieren precauciones

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*
Puede producirse un aumento de los niveles plasmáticos de benzodiacepinas a través de una reducción del metabolismo hepático, dando lugar a una sedación excesiva.

- *Clorpromacina*
El estiripentol potencia el efecto depresor central de la clorpromacina.

- *Efectos en otros fármacos antiepilépticos*
La inhibición de las isoenzimas de CYP450 CYP2C19 y CYP3A4 puede provocar interacciones farmacocinéticas (inhibición de su metabolismo hepático) con fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamacepina, clobazam (ver sección 4.2), valproato (ver sección 4.2), diazepam (miorrelajación potenciada), etosuximida y tiagabina. Las consecuencias son un aumento de los niveles plasmáticos de estos anticonvulsivantes con posible riesgo de sobredosis. Se recomienda el control clínico de los niveles plasmáticos de otros anticonvulsivantes combinados con el estiripentol, con posible ajuste de las dosis.

- Topiramato
En un programa francés de uso compasivo de estiripentol, se añadió topiramato a estiripentol, clobazam y valproato en un 41% de 230 casos. Según las observaciones clínicas en este grupo de pacientes, no existen pruebas que sugieran la necesidad de modificar la dosis o el régimen de dosificación de topiramato coadministrado con estiripentol.
Con relación al topiramato, se considera que no es probable que se produzca competición en la inhibición de CYP-2C19 porque probablemente se requiere una concentración plasmática 5-15 veces superior a la concentración plasmática obtenida con la dosis y el régimen de dosificación estándar recomendados para el topiramato.

- Levetiracetam
El levetiracetam no se metaboliza a nivel hepático en una proporción elevada. Por consiguiente, no cabe esperar ninguna interacción farmacocinética de fármacos de tipo metabólico entre el estiripentol y el levetiracetam.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Riesgo relacionado con la epilepsia y los fármacos antiepilépticos en general
Se ha demostrado que, en los hijos de mujeres con epilepsia, la incidencia de malformaciones es de dos a tres veces superior al índice del 3% de la población en general aproximadamente. Aunque pueden contribuir otros factores, como la epilepsia, las pruebas existentes parecen indicar que este incremento se debe en gran medida al tratamiento. En la población tratada se ha observado un aumento de las malformaciones con el tratamiento múltiple.
No obstante, un tratamiento antiepiléptico efectivo no se debe interrumpir durante el embarazo, pues la agravación de la enfermedad puede ser perjudicial tanto para la madre como para el feto.

Riesgo relacionado con estiripentol
No hay datos disponibles relativos a la exposición en el embarazo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, desarrollo fetal, parto o desarrollo posnatal en dosis no maternotóxicas (ver sección 5.3). En vista de la indicación, no se espera la administración de estiripentol durante el embarazo o en mujeres en edad fértil. La decisión clínica de utilizar estiripentol durante el embarazo se debe tomar de forma individual para cada paciente considerando los posibles beneficios clínicos y riesgos. Se debe extremar la precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas y se recomienda el uso de métodos anticonceptivos eficaces.

Lactancia

A falta de estudios en humanos sobre la excreción en la leche materna y dado que el estiripentol pasa libremente del plasma a la leche en la cabra, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento. En caso de que se continúe el tratamiento con estiripentol durante la lactancia, se debe observar atentamente al lactante par detectar posibles efectos adversos.

Fertilidad

No se detectó ningún efecto en la fertillidad durante los estudios en animales (ver sección 5.3). No existen datos clínicos, se desconoce el posible riesgo para el ser humano.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El estiripentol tiene efectos importantes en la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que puede provocar mareo y ataxia. Debe advertirse a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que no tengan una experiencia suficiente para evaluar si el medicamento afecta negativamente a sus capacidades (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los efectos secundarios más comunes con estiripentol son la anorexia, la pérdida de peso, el insomnio, la somnolencia, la ataxia, la hipotonía y la distonía.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia son las siguientes: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos (terminología MedDRA)	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**No conocidas**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia		Trombocitopenia*	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, pérdida de apetito, pérdida de peso				
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Agresividad, irritabilidad, trastornos del comportamiento, comportamiento oposicional, hiperexcitabilidad, trastornos del sueño			
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, ataxia, hipotonía, distonía	Hipercinesias			
Trastornos oculares			Diplopía		
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, vómitos			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Fotosensibilidad, erupción, alergia cutánea, urticaria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración			Fatiga		
Exploraciones complementaria		Elevación de la γGT		Prueba de función hepática anormal	
Infecciones e infestaciones					Neumonía, neumonía por aspiración

*Los datos sobre trombocitopenia se derivan tanto de ensayos clínicos como de la experiencia poscomercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Muchas de las reacciones adversas anteriores a menudo se deben a un aumento de los niveles plasmáticos de otros medicamentos anticonvulsivantes (ver las secciones 4.4 y 4.5) y pueden remitir cuando se reduce la dosis de estos medicamentos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No se dispone de datos sobre sobredosis clínica. El tratamiento es un tratamiento de apoyo (medidas sintomáticas en las unidades de cuidados intensivos).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos, otros antiepilépticos, código ATC: N03AX17

Mecanismo de acción

En modelos animales, el estiripentol antagoniza las convulsiones inducidas por descarga eléctrica, pentetrazol y bicuculina. En modelos roedores, el estiripentol parece aumentar los niveles cerebrales de ácido gamma-aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibidor en el cerebro de los mamíferos. Esto puede producirse por inhibición de la captación sinaptosomal del GABA y/o inhibición de la GABA-transaminasa. También se ha demostrado que el estiripentol mejora la transmisión mediada por los receptores GABAA en el hipocampo inmaduro de la rata y aumenta la duración media de apertura (pero no la frecuencia) de los canales de cloruro de los receptores GABAA por medio de un mecanismo de tipo barbitúrico. El estiripentol potencia la eficacia de otros anticonvulsivantes, como la carbamacepina, valproato sódico, fenitoína, fenobarbital y muchas benzodiacepinas, a consecuencia de las interacciones farmacocinéticas. El segundo efecto del estiripentol se basa principalmente en la inhibición metabólica de diversas isoenzimas, en particular CYP450 3A4 y 2C19, que intervienen en el metabolismo hepático de otras substancias antiepilépticas.

Eficacia clínica y seguridad

La evaluación clínica pivotal de estiripentol se realizó en niños a partir de 3 años de edad con EMGI.

En un programa francés de uso compasivo se incluyeron niños a partir de 6 meses de edad, dado que el diagnóstico del síndrome de Dravet se puede realizar con seguridad a esa edad en algunos pacientes. La decisión clínica del uso de Diacomit en niños con EMGI menores de 3 años de edad debe tomarse de forma individual para cada paciente teniendo en cuenta los posibles beneficios clínicos y riesgos (ver sección 4.2).

Se incluyeron 41 niños con EMGI en un ensayo complementario aleatorizado, controlado con placebo. Tras un periodo inicial de 1 mes, se añadió placebo (n=20) o estiripentol (n=21) al valproato y al clobazam durante un periodo doble ciego de 2 meses. A continuación, los pacientes recibieron estiripentol de forma abierta. Los pacientes respondedores se definieron como aquellos con una reducción superior al 50% en la frecuencia de las convulsiones clónicas (o tónico-clónicas) durante el segundo mes del periodo doble ciego en comparación con el periodo inicial. Quince (15) (71%) pacientes respondieron al estiripentol (incluidos nueve sin convulsiones clónicas ni tónico-clónicas), mientras que uno solo (5%) respondió al placebo (ninguno sin convulsiones; IC del 95% del estiripentol 52,1-90,7 frente al placebo 0-14,6). El IC del 95% de la diferencia fue de 42,2-85,7. El porcentaje de variación respecto al periodo inicial fue mayor con estiripentol (-69%) que con placebo (+7%), $p<0,0001$. Veintiún (21) pacientes que tomaron estiripentol sufrieron efectos secundarios moderados (somnolencia, pérdida de apetito) en comparación con el placebo, pero los efectos

secundarios desaparecieron al reducirse la dosis de la comedicación en 12 de los 21 casos (Chiron et al, Lancet, 2000).

No hay datos de estudios clínicos que respalden la seguridad clínica de estiripentol administrado en dosis diarias superiores a 50 mg/kg/día.
No hay datos de estudios clínicos que respalden el uso de estiripentol como monoterapia del síndrome de Dravet.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En estudios realizados en voluntarios adultos sanos y pacientes adultos se han observado las siguientes propiedades farmacocinéticas de estiripentol.

Absorción

El estiripentol se absorbe rápidamente, con un tiempo hasta la concentración plasmática máxima de aproximadamente 1,5 horas. La biodisponibilidad absoluta del estiripentol no se conoce, al no disponerse de una fórmula intravenosa para su comprobación. Se absorbe bien por vía oral, pues la mayor parte de la dosis oral es excretada en la orina.

Se ha estudiado la biodisponibilidad relativa entre las cápsulas y el polvo para suspensión oral en sobres en varones sanos voluntarios después de una dosis única por vía oral de 1.000 mg. Las dos formulaciones resultaron bioequivalentes en términos de AUC pero no de la $C_{máx}$. La $C_{máx}$ del sobre fue ligeramente mayor (23%) comparado con la cápsula y no reunía los requisitos de bioequivalencia. La $T_{máx.}$ fue similar en ambas formulaciones. Se recomienda supervisión médica si se cambia de la cápsula de estiripentol al polvo para suspensión oral en sobre.

Distribución

El estiripentol se une ampliamente a las proteínas plasmáticas circulantes (en torno al 99%).

Eliminación

La exposición sistémica de estiripentol aumenta de forma significativa comparado con la proportionalidad de dosis. El aclaramiento plasmático se reduce de forma significativa a dosis altas: desciende desde 40 l/kg/día, aproximadamente, en la dosis de 600 mg/day a unos 8 l/kg/día en la dosis de 2.400 mg. El aclaramiento se reduce tras la administración repetida de estiripentol, debido probablemente a la inhibición de las isoenzimas del citocromo P450 responsables de su metabolismo. La semivida de eliminación fue de 4,5 horas a 13 horas, aumentando con la dosis.

Biotransformación

El estiripentol se metaboliza ampliamente, habiéndose encontrado 13 metabolitos diferentes en la orina. Los principales procesos metabólicos son la desmetilenación y la glucuronidación, aunque no se ha conseguido identificar con exactitud las enzimas que intervienen.
Según estudios *in vitro*, se considera que las principales isoenzimas del citocromo hepático P450 que intervienen en la fase 1 del metabolismo son CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4.

Excreción

La mayor parte del estiripentol se excreta a través del riñón.
Los metabolitos urinarios del estiripentol representaron en su conjunto la mayor parte (73%) de una dosis aguda oral, mientras que otro 13-24% se recuperó en las heces en forma de substancia inalterada.

Estudio farmacocinético en población pediátrica

Se ha llevado a cabo un estudio farmacocinético en una población pediátrica de 35 niños con Síndrome de Dravet tratados con estiripentol y dos substancias de las que se desconoce que afecten a la farmacocinética del estiripentol, valproato y clobazam. La mediana de edad era 7,3 años (rango: 1 a 17,6 años) y la mediana de dosis diaria de estiripentol fue 45,4 mg/kg/día (rango: 27,1 a 89,3 mg/kg/día) administrada en dos o tres dosis divididas.

Los datos se adecuaron mejor a un modelo compartimental con procesos de absorción y eliminación de primer orden. La estimación de la población para la constante Ka de la tasa de absorción fue 2,08 hrs^{-1} (desviación estándar de efecto aleatorio = 122%). La eliminación y el volumen de distribución se asociaron al peso corporal por medio de un modelo alométrico con exponentes de 0,433 y 1, respectivamente: conforme aumentaba el peso corporal de 10 a 60 kg, la eliminación oral aparente se incrementaba de 2,60 a 5,65 l/hrs y el volumen de distribución aparente aumentaba de 32,0 a 191,8 l. Como consecuencia, la vida media de eliminación aumentaba de 8,5 hrs (para 10 kg) a 23,5 hrs (para 60 kg).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad en animales (rata, mono, ratón) no han puesto de manifiesto ningún patrón consistente de toxicidad aparte del aumento del tamaño del hígado asociada a la hipertrofia hepatocelular, que se produjo al administrar dosis altas de estiripentol tanto a roedores como a no roedores. Este dato se considera una respuesta de adaptación a una elevada carga metabólica en el hígado.
El estiripentol no fue teratogénico cuando se probó en la rata y el conejo; en un estudio en el ratón se observó una incidencia baja de la formación de paladar hendido en una dosis maternotóxica (800 mg/kg/día), pero no en otros estudios similares. Estos estudios en ratones y conejos fueron realizados antes de la introducción de los requisitos de Buenas Prácticas de Laboratorio. Los estudios en la rata sobre fertilidad y capacidad reproductora en general y sobre desarrollo prenatal y posnatal no revelaron ninguna particularidad, aparte de una pequeña disminución de la supervivencia de las crías de madres con respuesta tóxica al estiripentol en una dosis de 800 mg/kg/día (ver sección 4.6).
Los estudios de genotoxicidad no han detectado actividad mutágena ni clastógena.
Los estudios de carcinogénesis dieron resultados negativos en la rata. En el ratón sólo se produjo un pequeño incremento de la incidencia de carcinomas y adenomas hepáticos en los animales tratados con 200 ó 600 mg/kg/día durante 78 semanas, pero no en los que recibieron 60 mg/kg/día. A la vistade la falta de genotoxicidad del estiripentol y la especial susceptibilidad, ya conocida, del hígado del ratón a la formación de tumores en presencia de inducción enzimática hepática, no se considera que este dato indique un riesgo de tumorogénesis en los pacientes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo de la cápsula

Povidona
Glicolato sódico de almidón
Estearato de magnesio (E470b)

Cubierta de la cápsula

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión

Goma laca (E904)
Óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Frasco de polipropileno de 30 y 90 cápsulas con precinto de seguridad y tapón de rosca de polietileno.
Frasco opaco de polietileno de 60 cápsulas con tapón de rosca de polipropileno y precinto de seguridad a prueba de niños.
Frascos envasados en cajas de cartón.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/367/004-006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: del 4 de enero de 2007
Fecha de la última renovación: 20 de septiembre de 2018

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diacomit 250 mg polvo para suspensión oral en sobre

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene 250 mg de estiripentol

Excipiente con efecto conocido

Cada sobre contiene 2,5 mg de aspartamo, 500 mg de glucosa líquida pulverizada y 2,4 mg de sorbitol.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión oral
Polvo cristalino de color rosa pálido

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Diacomit está indicado en combinación con clobazam y valproato como tratamiento adyuvante para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas refractarias en pacientes con epilepsia mioclónica grave de la infancia (EMGI, síndrome de Dravet) cuyas convulsiones no se controlan adecuadamente con clobazam y valproato.

4.2 Posología y forma de administración

Diacomit sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un pediatra / neurólogo pediátrico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la epilepsia en lactantes y niños.

Posología

La dosis de estiripentol se calcula en mg/kg de peso corporal.

La dosis diaria se puede administrar en 2 o 3 dosis fraccionadas.

El inicio de un tratamiento adyuvante con estiripentol se debe llevar a cabo de forma gradual, mediante un incremento escalonado de las dosis hasta alcanzar la dosis recomendada de 50 mg/kg/día, administrada junto con clobazam y valproato.

El incremento escalonado de dosis de estiripentol debe ser gradual, comenzando con 20mg/kg/día durante 1 semana y, a continuación, 30mg/kg/día durante 1 semana. Un incremento escalonado mayor variará en función de la edad:
- los niños menores de 6 años, deben recibir una dosis adicional de 20 mg/kg/día, en la tercera semana, alcanzando así la dosis recomendada de 50 mg/kg/día en tres semanas.
- los niños de 6 a menos de 12 años, deben recibir una dosis adicional de 10 mg/kg/día cada semana, alcanzando así la dosis recomendada de 50 mg/kg/día en cuatro semanas.
- los niños y adolescentes de 12 años en adelante, deben recibir una dosis adicional de 5 mg/kg/día cada semana, hasta alcanzar la dosis óptima según el criterio clínico.

La dosis recomendada de 50 mg/kg/días se basa en los resultados clínicos disponibles y fue la única dosis de Diacomit evaluada en los estudios clínicos pivotales (ver sección 5.1).

El estiripentol se debe tomar siempre con comida, ya que se degrada rápidamente en un entorno ácido (p. ej. exposición al ácido gástrico con el estómago vacío).
El estiripentol no se debe tomar con leche ni otros productos lácteos (yogur, queso de untar, etc.), bebidas carbonatadas, zumo de frutas, comida ni bebidas que contengan cafeína o teofilina.

Niños menores de 3 años
La evaluación clínica pivotal de estiripentol se realizó en niños de 3 años o mayores con EMGI. La decisión clínica de utilizar estiripentol en niños menores de 3 años con EMGI se debe realizar según cada paciente individual, teniendo en cuenta los posibles beneficios y riesgos clínicos. En este grupo de pacientes más jóvenes solo se debe iniciar el tratamiento adjuntiva con estiripentol cuando se haya confirmado clínicamente la diagnosis de EMGI (ver sección 5.1). Los datos sobre el uso de estiripentol en menores de 12 meses son limitados. Para estos niños se realizará el uso de estiripentol bajo la estricta supervisión del médico

Pacientes de ≥ 18 años de edad
Los datos a largo plazo no han sido recogidos en un número suficiente de adultos como para confirmar que el efecto se mantiene en esta población. El tratamiento se debe continuar siempre y cuando se observe su eficacia.

Ajuste de la dosis de otros antiepilépticos utilizados junto con estiripentol

A pesar de la ausencia de datos farmacológicos completos sobre la posible interacción con otros fármacos, se proporcionan las siguientes recomendaciones acerca de la modificación de la dosis y de la pauta de administración de otros medicamentos antiepilépticos administrados junto con estiripentol con base en la experiencia clínica.

- Clobazam
En los ensayos pivotales, cuando se inició el uso de estiripentol, la dosis diaria de clobazam era de 0,5 mg/kg/día, administrada normalmente en dosis fraccionadas, dos veces al día. En caso de signos clínicos de reaccciones adversas o sobredosis de clobazam (somnolencia, hipotonía e irritabilidad en los niños pequeños), esta dosis diaria se redujo un 25% cada semana. Se han observado incrementos aproximados del doble al triple en los niveles plasmáticos de clobazam y de cinco veces en los niveles plasmáticos de norclobazam en caso de coadministración de estiripentol en niños con síndrome de Dravet.

- Valproato
El potencial de interacción metabólica entre estiripentol y valproato se considera reducido y, por tanto, no es necesaria ninguna modificación de la dosis de valproato cuando se añade estiripentol, excepto por motivos de seguridad clínica. En los ensayos pivotales, en caso de reacciones adversas gastrointestinales, tales como pérdida de apetito o pérdida de peso, la dosis diaria de valproato se redujo en torno a un 30% cada semana.

Anomalías observadas en el laboratorio
En caso de anomalías observadas en el recuento sanguíneo o en las pruebas de la función hepática, la decisión clínica de continuar el uso o de ajustar la dosis de estiripentol junto con un ajuste de las dosis de clobazam y valproato debe tomarse de forma individual para cada paciente teniendo en cuenta los posibles beneficios clínicos y riesgos (ver sección 4.4).

Efecto de la formulación
La formulación en sobres tiene una $C_{máx}$ ligeramente mayor a la de las cápsulas y, por tanto, ambas formulaciones no son bioequivalentes. Se recomienda que si es necesario cambiar de formulación, en el caso de que se den problemas de tolerancia, se haga bajo supervisión médica (ver sección 5.2).

I*nsuficiencia renal o hepática*
Estiripentol no está recomendado para uso en pacientes con insuficiencia hepática o renal (ver sección 4.4).

Forma de administración

Vía oral
Hay que mezclar el polvo en un vaso de agua y tomárselo inmediatamente después de mezclarlo. Para interacciones de estiripentol con comida, ver sección 4.5.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Antecedentes de psicosis en forma de episodios de delirio.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Carbamacepina, fenitoína y fenobarbital

No deben utilizarse estas substancias unto con estiripentol para el tratamiento del síndrome de Dravet. La dosis diaria de clobazam y/o valproato debe reducirse en función de la aparición de reacciones adversas durante el tratamiento con estiripentol (ver sección 4.2).

Ritmo de crecimiento de los niños

Dada la frecuencia de reacciones adversas gastrointestinales al tratamiento con estiripentol y valproato (anorexia, pérdida de apetito, náuseas, vómitos), se debe vigilar estrechamente el ritmo de crecimiento de los niños que sigan este tratamiento combinado.

Recuento sanguíneo

La administración de estiripentol, clobazam y valproato puede ir asociada a la neutropenia. Debe efectuarse una evaluación del recuento sanguíneo antes de iniciar el tratamiento con estiripentol. A menos que se indique lo contrario clínicamente, debe comprobarse el recuento sanguíneo cada 6 meses.

Función hepática

Debe efectuarse una evaluación de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con estiripentol. A menos que se indique lo contrario clínicamente, debe comprobarse la función hepática cada 6 meses

Insuficiencia hepática o renal

A falta de datos clínicos específicos en pacientes con deficiencia de la función hepática o renal, no se recomienda el uso de estiripentol en pacientes con insuficiencia hepática o renal (ver sección 4.2).

Substancias que interfieren con las enzimas CYP

El estiripentol es un inhibidor de las enzimas CYP2C19, CYP3A4 y CYP2D6 y puede aumentar significativamente la concentración plasmática de las substancias metabolizados por estas enzimas, así como el riesgo de reacciones adversas (ver sección 4.5). Los estudios i*n vitro* hacen pensar que el metabolismo de fase 1 de estiripentol es catalizado por CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4 y, posiblemente, otras enzimas. Se recomienda precaución al combinar estiripentol con otras substancias que inhiban o induzcan una o más de estas enzimasestiripentol.

Población pediátrica

Los ensayos clínicos pivotales no incluyeron niños menores de 3 años. Por consiguiente, se recomienda una estrecha vigilancia de los niños entre 6 meses y 3 años de edad que estén siguiendo el tratamiento a base de estiripentol.

Estiripentol polvo para suspensión oral en sobres contiene aspartamo, una fuente de fenilalanina. No hay datos clínicos o preclínicos disponibles que permitan evaluar el uso de aspartamo en lactantes por debajo de 12 semanas de edad. Por tanto, puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria. Los pacientes con problemas de absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento, ya que la fórmula contiene glucosa. Dado que el componente aromatizante contiene una pequeña cantidad de sorbitol, los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por sobre; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibles interacciones de medicamentos que afectan al estiripentol

La influencia de otros medicamentos antiepilépticos en la farmacocinética del estiripentol no se ha determinado claramente.
No se conoce el impacto de los macrólidos y los fármacos antifúngicos azólicos, conocidos inhibidores de CYP 3A4 y sustratos de la misma enzima, en el metabolismo del estiripentol. Tampoco se conoce el efecto del estiripentol en el metabolismo de aquellos.

Los estudios *in vitro* hacen pensar que el metabolismo de fase 1 de estiripentol es catalizado por CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4 y, posiblemente, otras enzimas. Se recomienda precaución al combinar estiripentol con otras substancias que inhiban o induzcan una o más de estas enzimas.

Efecto del estiripentol en las enzimas del citocromo P450.

Muchas de estas interacciones han sido confirmadas parcialmente por estudios *in vitro* y ensayos clínicos. El aumento de los niveles en estado estable con el uso combinado de estiripentol, valproato y clobazam es similar en adultos y en niños, aunque con una gran variabilidad interindividual.

A concentraciones terapéuticas, el estiripentol inhibe significativamente varias isoenzimas de CYP 450: por ejemplo, CYP2C19, CYP2D6 y CYP 3A4. En consecuencia, pueden esperarse interacciones farmacocinéticas de origen metabólico con otros medicamentos. Estas interacciones pueden dar lugar a un aumento de los niveles sistémicos de estos principios activos, lo cual puede potenciar los efectos farmacológicos y aumentar las reacciones adversas.

Debe extremarse la precaución si las circunstancias clínicas exigen la combinación del estiripentol con substancias metabolizadas por CYP2C19 (p.ej. citalopram, omeprazol) o CYP3A4 (p.ej. varios inhibidores de la proteasa del VIH, antihistamínicos como astemizol y la clorfeniramina, bloqueantes de los canales de calcio, estatinas, contraceptivos orales, codeína) debido a un mayor riesgo de reacciones adversas (ver más adelante en esta sección en lo relativo a medicamentos antiepilépticos). Se recomienda la vigilancia de la concentración plasmática y las reacciones adversas. Puede ser necesario un ajuste de la dosis.

Debe evitarse la coadministración con sustratos de CYP3A4 con un estrecho índice terapéutico, debido a un riesgo significativamente mayor de reacciones adversas graves.

Los datos sobre la posible inhibición de CYP 1A2 son limitados y, por tanto, no puede excluirse la interacción con la teofilina y la cafeína debido al aumento de los niveles de plasma de teofilina y cafeína que se podrían producir a través de la inhibición de su metabolismo hepático y que podría provocar toxicidad. No se recomienda su uso junto con el estiripentol. Esta advertencia no se limita a medicamentos, sino también a un número considerable de alimentos (por ejemplo: refrescos de cola, chocolate, café, té y bebidas energéticas) y productos nutritivos dirigidos a los niños: El paciente no

debe tomar bebidas de cola, que contienen cantidades significativas de cafeína, o el chocolate, que contiene trazas de teofilina (ver sección 4.2).

Dado que el estiripentol inhibió CYP 2D6 *in vitro* en concentraciones que se alcanzan clínicamente en el plasma, las substancias metabolizadas por esta isoenzima, tales como betabloqueantes (propranolol, carvedilol, timolol), antidepresivos (fluoxetina, paroxetina, sertralina, imipramina, clomipramina), antipsicóticos (haloperidol) o analgésicos (codeína, dextrometorfano, tramadol), pueden ser objeto de interacciones metabólicas con el estiripentol. Puede ser necesario un ajuste de la dosis en el caso de las substancias metabolizadas por CYP2D6 y dosificados individualmente.

Posible interacción del estiripentol con otros medicamentos

En ausencia de datos clínicos disponibles, debe extremarse la precaución con las siguientes interacciones con el estiripentol clínicamente relevantes:

Combinaciones no deseadas (evitar a menos que sea estrictamente necesario
- Alcaloides del cornuezuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina)
Ergotismo con posibilidad de necrosis de las extremidades (inhibición de la eliminación hepática del cornezuelo del centeno).

- Cisaprida, halofantrina, pimozida, quinidina, bepridil
Aumento del riesgo de arritmias cardiacas, en especial arritmia de tipo torsades de pointes /"wave burst".

- Inmunosupresores (tacrolimus, ciclosporina, sirolimus)
Elevación de los niveles sanguíneos de inmunosupresores (reducción del metabolismo hepático).

- Estatinas (atorvastatina, simvastatina, etc.)
Aumento del riesgo de reacciones adversas dependientes de la dosis, tales como rabdomiólisis (reducción del metabolismo hepático del fármaco reductor del colesterol)

Combinaciones que requieren precauciones

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*
Puede producirse un aumento de los niveles plasmáticos de benzodiacepinas a través de una reducción del metabolismo hepático, dando lugar a una sedación excesiva.

- *Clorpromacina*
El estiripentol potencia el efecto depresor central de la clorpromacina.

- *Efectos en otros fármacos antiepilépticos*
La inhibición de las isoenzimas de CYP450 CYP2C19 y CYP3A4 puede provocar interacciones farmacocinéticas (inhibición de su metabolismo hepático) con fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamacepina, clobazam (ver sección 4.2), valproato (ver sección 4.2), diazepam (miorrelajación potenciada), etosuximida y tiagabina. Las consecuencias son un aumento de los niveles plasmáticos de estos anticonvulsivantes con posible riesgo de sobredosis. Se recomienda el control clínico de los niveles plasmáticos de otros anticonvulsivantes combinados con el estiripentol, con posible ajuste de las dosis.

- Topiramato
En un programa francés de uso compasivo de estiripentol, se añadió topiramato a estiripentol, clobazam y valproato en un 41% de 230 casos. Según las observaciones clínicas en este grupo de pacientes, no existen pruebas que sugieran la necesidad de modificar la dosis o el régimen de dosificación de topiramato coadministrado con estiripentol.
Con relación al topiramato, se considera que no es probable que se produzca competición en la inhibición de CYP-2C19 porque probablemente se requiere una concentración plasmática 5 – 15 veces

superior a la concentración plasmática obtenida con la dosis y el régimen de dosificación estándar recomendados para el topiramato.

- Levetiracetam
El levetiracetam no se metaboliza a nivel hepático en una proporción elevada. Por consiguiente, no cabe esperar ninguna interacción farmacocinética de fármacos de tipo metabólico entre el estiripentol y el levetiracetam.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Riesgo relacionado con la epilepsia y los fármacos antiepilépticos en general
Se ha demostrado que, en los hijos de mujeres con epilepsia, la incidencia de malformaciones es de dos a tres veces superior al índice del 3% de la población en general aproximadamente. Aunque pueden contribuir otros factores, como la epilepsia, las pruebas existentes parecen indicar que este incremento se debe en gran medida al tratamiento. En la población tratada se ha observado un aumento de las malformaciones con el tratamiento múltiple.
No obstante, un tratamiento antiepiléptico efectivo no se debe interrumpir durante el embarazo, pues la agravación de la enfermedad puede ser perjudicial tanto para la madre como para el feto.

Riesgo relacionado con estiripentol
No hay datos disponibles relativos a la exposición en el embarazo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, desarrollo fetal, parto o desarrollo posnatal en dosis no maternotóxicas (ver sección 5.3). En vista de la indicación, no se espera la administración de estiripentol durante el embarazo o en mujeres en edad fértil. La decisión clínica de utilizar estiripentol durante el embarazo se debe tomar de forma individual para cada paciente considerando los posibles beneficios clínicos y riesgos. Se debe extremar la precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas y se recomienda el uso de métodos anticonceptivos eficaces

Lactancia

A falta de estudios en humanos sobre la excreción en la leche materna y dado que el estiripentol pasa libremente del plasma a la leche en la cabra, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento. En caso de que se continúe el tratamiento con estiripentol durante la lactancia, se debe observarse atentamente al lactante para detectar posibles efectos adversos.

Fertilidad

No se detectó ningú efecto en la fertillidad durante los estudios en animales (ver sección 5.3). No existen datos clínicos, se desconoce el posible riesgo para el ser humano.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El estiripentol tiene efectos importantes en la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que puede provocar mareo y ataxia. Debe advertirse a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que no tengan una experiencia suficiente para evaluar si el medicamento afecta negativamente a sus capacidades (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los efectos secundarios más comunes con estiripentol son la anorexia, la pérdida de peso, el insomnio, la somnolencia, la ataxia, la hipotonía y la distonía.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia son las siguientes: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos (terminología MedDRA)	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**No conocidas**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia		Trombocitopenia*	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, pérdida de apetito, pérdida de peso				
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Agresividad, irritabilidad, trastornos del comportamiento, comportamiento oposicional, hiperexcitabilidad, trastornos del sueño			
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, ataxia, hipotonía, distonía	Hipercinesias			
Trastornos oculares			Diplopía		
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, vómitos			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Fotosensibilidad, erupción, alergia cutánea, urticaria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración			Fatiga		
Exploraciones complementaria		Elevación de la γGT		Pruebas de función hepática anormal	
Infecciones e infestaciones					Neumonía, neumonía por aspiración

*Los datos sobre trombocitopenia se derivan tanto de ensayos clínicos como de la experiencia poscomercialización.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Muchas de las reacciones adversas anteriores a menudo se deben a un aumento de los niveles plasmáticos de otros medicamentos anticonvulsivantes (ver las secciones 4.4 y 4.5) y pueden remitir cuando se reduce la dosis de estos medicamentos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No se dispone de datos sobre sobredosis clínica. El tratamiento es un tratamiento de apoyo (medidas sintomáticas en las unidades de cuidados intensivos).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos, otros antiepilépticos, código ATC: N03AX17

Mecanismo de acción

En modelos animales, el estiripentol antagoniza las convulsiones inducidas por descarga eléctrica, pentetrazol y bicuculina. En modelos roedores, el estiripentol parece aumentar los niveles cerebrales de ácido gamma-aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibidor en el cerebro de los mamíferos. Esto puede producirse por inhibición de la captación sinaptosomal del GABA y/o inhibición de la GABA-transaminasa. También se ha demostrado que el estiripentol mejora la transmisión mediada por los receptores GABAA en el hipocampo inmaduro de la rata y aumenta la duración media de apertura (pero no la frecuencia) de los canales de cloruro de los receptores GABAA por medio de un mecanismo de tipo barbitúrico. El estiripentol potencia la eficacia de otros anticonvulsivantes, como la carbamacepina, valproato sódico, fenitoína, fenobarbital y muchas benzodiacepinas, a consecuencia de las interacciones farmacocinéticas. El segundo efecto del estiripentol se basa principalmente en la inhibición metabólica de diversas isoenzimas, en particular CYP450 3A4 y 2C19, que intervienen en el metabolismo hepático de otras medicamentos antiepilépticos.

Eficacia clínica y seguridad

La evaluación clínica pivotal de estiripentol se realizó en niños a partir de 3 años de edad con EMGI.

En un programa francés de uso compasivo se incluyeron niños a partir de 6 meses de edad, dado que el diagnóstico del síndrome de Dravet se puede realizar con seguridad a esa edad en algunos pacientes. La decisión clínica del uso de Diacomit en niños con EMGI menores de 3 años de edad debe tomarse de forma individual para cada paciente teniendo en cuenta los posibles beneficios clínicos y riesgos (ver sección 4.2).

Se incluyeron 41 niños con EMGI en un ensayo complementario aleatorizado, controlado con placebo. Tras un periodo inicial de 1 mes, se añadió placebo (n=20) o estiripentol (n=21) al valproato y al clobazam durante un periodo doble ciego de 2 meses. A continuación, los pacientes recibieron

estiripentol de forma abierta. Los pacientes respondedores se definieron como aquellos con una reducción superior al 50% en la frecuencia de las convulsiones clónicas (o tónico-clónicas) durante el segundo mes del periodo doble ciego en comparación con el periodo inicial. Quince (15) (71%) pacientes respondieron al estiripentol (incluidos nueve sin convulsiones clónicas ni tónico-clónicas), mientras que uno solo (5%) respondió al placebo (ninguno sin convulsiones; IC del 95% del estiripentol 52,1-90,7 frente al placebo 0-14,6). El IC del 95% de la diferencia fue de 42,2-85,7. El porcentaje de variación respecto al periodo inicial fue mayor con estiripentol (-69%) que con placebo (+7%), p<0,0001. Veintiún (21) pacientes que tomaron estiripentol sufrieron efectos secundarios moderados (somnolencia, pérdida de apetito) en comparación con el placebo, pero los efectos secundarios desaparecieron al reducirse la dosis de la comedicación en 12 de los 21 casos (Chiron et al, Lancet, 2000).

No hay datos de estudios clínicos que respalden la seguridad clínica de estiripentol administrado en dosis diarias superiores a 50 mg/kg/día.
No hay datos de estudios clínicos que respalden el uso de estiripentol como monoterapia del síndrome de Dravet.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En estudios realizados en voluntarios adultos sanos y pacientes adultos se han observado las siguientes propiedades farmacocinéticas de estiripentol.

Absorción

El estiripentol se absorbe rápidamente, con un tiempo hasta la concentración plasmática máxima de aproximadamente 1,5 horas. La biodisponibilidad absoluta del estiripentol no se conoce, al no disponerse de una fórmula intravenosa para su comprobación. Se absorbe bien por vía oral, pues la mayor parte de la dosis oral es excretada en la orina.

Se ha estudiado la biodisponibilidad relativa entre las cápsulas y el polvo para suspensión oral en sobres en varones sanos voluntarios después de una dosis única por vía oral de 1.000 mg. Las dos formulaciones resultaron bioequivalentes en términos de AUC pero no de la $C_{máx}$. La $C_{máx}$ del sobre fue ligeramente mayor (23%) en comparación con la cápsula y no reunía los requisitos de bioequivalencia. La $T_{máx.}$ fue similar en ambas formulaciones. Se recomienda supervisión médica si se cambia de la cápsula de estiripentol al polvo para suspensión oral en sobre.

Distribución

El estiripentol se une ampliamente a las proteínas plasmáticas circulantes (en torno al 99%).

Eliminación

La exposición sistémica de estiripentol aumenta de forma significativa comparado con la proportionalidad de dosis. El aclaramiento plasmático se reduce de forma significativa a dosis altas: desciende desde 40 l/kg/día, aproximadamente, en la dosis de 600 mg/day a unos 8 l/kg/día en la dosis de 2.400 mg. El aclaramiento se reduce tras la administración repetida de estiripentol, debido probablemente a la inhibición de las isoenzimas del citocromo P450 responsables de su metabolismo. La semivida de eliminación fue de 4,5 horas a 13 horas, aumentando con la dosis.

Biotransformación

El estiripentol se metaboliza ampliamente, habiéndose encontrado 13 metabolitos diferentes en la orina. Los principales procesos metabólicos son la desmetilenación y la glucuronidación, aunque no se ha conseguido identificar con exactitud las enzimas que intervienen.
Según estudios *in vitro*, se considera que las principales isoenzimas del citocromo hepático P450 que intervienen en la fase 1 del metabolismo son CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4.

Excreción

La mayor parte del estiripentol se excreta a través del riñón.
Los metabolitos urinarios del estiripentol representaron en su conjunto la mayor parte (73%) de una dosis aguda oral, mientras que otro 13-24% se recuperó en las heces en forma de substancia inalterada.

Estudio farmacocinético en población pediátrica

Se ha llevado a cabo un estudio farmacocinético en una población pediátrica de 35 niños con Síndrome de Dravet tratados con estiripentol y dos substancias de las que se desconoce que afecten a la farmacocinética del estiripentol, valproato y clobazam. La mediana de edad era 7,3 años (rango: 1 a 17,6 años) y la mediana de dosis diaria de estiripentol fue 45,4 mg/kg/día (rango: 27,1 a 89,3 mg/kg/día) administrada en dos o tres dosis divididas.

Los datos se adecuaron mejor a un modelo compartimental con procesos de absorción y eliminación de primer orden. La estimación de la población para la constante Ka de la tasa de absorción fue 2,08 hrs^{-1} (desviación estándar de efecto aleatorio = 122%). La eliminación y el volumen de distribución se asociaron al peso corporal por medio de un modelo alométrico con exponentes de 0,433 y 1, respectivamente: conforme aumentaba el peso corporal de 10 a 60 kg, la eliminación oral aparente se incrementaba de 2,60 a 5,65 L/hrs y el volumen de distribución aparente aumentaba de 32,0 a 191,8 L. Como consecuencia, la vida media de eliminación aumentaba de 8,5 hrs (para 10 kg) a 23,5 hrs (para 60 kg).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad en animales (rata, mono, ratón) no han puesto de manifiesto ningún patrón consistente de toxicidad aparte del aumento del tamaño del hígado asociada a la hipertrofia hepatocelular, que se produjo al administrar dosis altas de estiripentol tanto a roedores como a no roedores. Este dato se considera una respuesta de adaptación a una elevada carga metabólica en el hígado.
El estiripentol no fue teratogénico cuando se probó en la rata y el conejo; en un estudio en el ratón se observó una incidencia baja de la formación de paladar hendido en una dosis maternotóxica (800 mg/kg/día), pero no en otros estudios similares. Estos estudios en ratones y conejos fueron realizados antes de la introducción de los requisitos de Buenas Prácticas de Laboratorio. Los estudios en la rata sobre fertilidad y capacidad reproductora en general y sobre desarrollo prenatal y posnatal no revelaron ninguna particularidad, aparte de una pequeña disminución de la supervivencia de las crías de madres con respuesta tóxica al estiripentol en una dosis de 800 mg/kg/día (ver sección 4.6).
Los estudios de genotoxicidad no han detectado actividad mutágena ni clastógena.
Los estudios de carcinogénesis dieron resultados negativos en la rata. En el ratón sólo se produjo un pequeño incremento de la incidencia de carcinomas y adenomas hepáticos en los animales tratados con 200 ó 600 mg/kg/día durante 78 semanas, pero no en los que recibieron 60 mg/kg/día. A la vista de la falta de genotoxicidad del estiripentol y la especial susceptibilidad, ya conocida, del hígado del ratón a la formación de tumores en presencia de inducción enzimática hepática, no se considera que este dato indique un riesgo de tumorogénesis en los pacientes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Povidona
Glicolato sódico de almidón
Glucosa líquida secada por pulverización
Eritrosina (E127)
Dióxido de titanio (E171)
Aspartamo (E951)
Aroma de tutti frutti (contiene sorbitol)
Carmelosa sódica
Hidroxietilcelulosa

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Los sobres están fabricados con una película compuesta de papel/aluminio/polietileno.
Cajas de 30, 60 y 90 sobres.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/367/007-009

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: del 4 de enero de 2007
Fecha de la última renovación: 20 de septiembre de 2018

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diacomit 500 mg polvo para suspensión oral en sobre.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene 500 mg de estiripentol

Excipiente con efecto conocido

Cada sobre contiene 5 mg de aspartamo, 1000 mg de glucosa líquida pulverizada y 4,8 mg de sorbitol.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión oral
Polvo cristalino de color rosa pálido

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Diacomit está indicado en combinación con clobazam y valproato como terapia adyuvante para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas refractarias en pacientes con epilepsia mioclónica grave de la infancia (EMGI, síndrome de Dravet) cuyas convulsiones no se controlan adecuadamente con clobazam y valproato.

4.2 Posología y forma de administración

Diacomit sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un pediatra / neurólogo pediátrico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la epilepsia en lactantes y niños.

Posología

La dosis de estiripentolse calcula en mg/kg de peso corporal.

La dosis diaria se puede administrar en 2 ó 3 dosis fraccionadas.

El inicio de un tratamiento adyuvante con estiripentol se debe llevar a cabo de forma gradual, mediante un incremento escalonado de las dosis hasta alcanzar la dosis recomendada de 50 mg/kg/día, administrada junto con clobazam y valproato.

El incremento escalonado de dosis de estiripentol debe ser gradual, comenzando con 20mg/kg/día durante 1 semana y, a continuación, 30mg/kg/día durante 1 semana. Un incremento escalonado mayor variará en función de la edad:
- los niños menores de 6 años, deben recibir una dosis adicional de 20 mg/kg/día, en la tercera semana, alcanzando así la dosis recomendada de 50 mg/kg/día en tres semanas.
- los niños de 6 a menos de 12 años, deben recibir una dosis adicional de 10 mg/kg/día cada semana, alcanzando así la dosis recomendada de 50 mg/kg/día en cuatro semanas.
- los niños y adolescentes de 12 años en adelante, deben recibir una dosis adicional de 5 mg/kg/día cada semana, hasta alcanzar la dosis óptima según el criterio clínico.

La dosis recomendada de 50 mg/kg/días se basa en los resultados clínicos disponibles y fue la única dosis de Diacomit evaluada en los estudios clínicos pivotales (ver sección 5.1).
No existen datos de ensayos clínicos que garanticen la seguridad clínica de estiripentoladministrado en dosis diarias superiores a 50 mg/kg/día.
No existen datos de ensayos clínicos que respalden el uso de estiripentolcomo monoterapia para el síndrome de Dravet.

El estiripentol se debe tomar siempre con comida, ya que se degrada rápidamente en un entorno ácido (p. ej. exposición al ácido gástrico con el estómago vacío).
El estiripentol no se debe tomar con leche ni otros productos lácteos (yogur, queso de untar, etc.), bebidas carbonatadas, zumo de frutas, comida ni bebidas que contengan cafeína o teofilina.

Niños menores de 3 años
La evaluación clínica pivotal de estiripentol se realizó en niños de 3 años o mayores con EMGI. La decisión clínica de utilizar estiripentol en niños menores de 3 años con EMGI se debe realizar según cada paciente individual, teniendo en cuenta los posibles beneficios y riesgos clínicos. En este grupo de pacientes más jóvenes solo se debe iniciar el tratamiento adjuntiva con estiripentol cuando se haya confirmado clínicamente la diagnosis de EMGI (ver sección 5.1). Los datos sobre el uso de estiripentol en menores de 12 meses son limitados. Para estos niños se realizará el uso de estiripentol bajo la estricta supervisión del médico.

Pacientes de ≥ 18 años de edad
Los datos a largo plazo no han sido recogidos en un número suficiente de adultos como para confirmar que el efecto se mantiene en esta población. El tratamiento se debe continuar siempre y cuando se observe su eficacia.

Ajuste de la dosis de otros antiepilépticos utilizados junto con estiripentol

A pesar de la ausencia de datos farmacológicos completos sobre la posible interacción con otros fármacos, se proporcionan las siguientes recomendaciones acerca de la modificación de la dosis y de la pauta de administración de otros medicamentos antiepilépticos administrados junto con estiripentol con base en la experiencia clínica.

- Clobazam
En los ensayos pivotales, cuando se inició el uso de estiripentol, la dosis diaria de clobazam era de 0,5 mg/kg/día, administrada normalmente en dosis fraccionadas, dos veces al día. En caso de signos clínicos de reacciones adversas o sobredosis de clobazam (somnolencia, hipotonía e irritabilidad en los niños pequeños), esta dosis diaria se redujo un 25% cada semana. Se han observado incrementos aproximados del doble al triple en los niveles plasmáticos de clobazam y de cinco veces en los niveles plasmáticos de norclobazam en caso de coadministración de estiripentol en niños con síndrome de Dravet.

- Valproato
El potencial de interacción metabólica entre estiripentol y valproato se considera reducido y, por tanto, no es necesaria ninguna modificación de la dosis de valproato cuando se añade estiripentol, excepto por motivos de seguridad clínica. En los ensayos pivotales, en caso de reacciones adversas gastrointestinales, tales como pérdida de apetito o pérdida de peso, la dosis diaria de valproato se redujo en torno a un 30% cada semana.

Anomalías observadas en el laboratorio
En caso de anomalías observadas en el recuento sanguíneo o en las pruebas de la función hepática, la decisión clínica de continuar el uso o de ajustar la dosis de estiripentol junto con un ajuste de las dosis de clobazam y valproato debe tomarse de forma individual para cada paciente teniendo en cuenta los posibles beneficios clínicos y riesgos (ver sección 4.4).

Efecto de la formulación
La formulación en sobres tiene una $C_{máx}$ ligeramente mayor a la de las cápsulas y, por tanto, ambas formulaciones no son bioequivalentes. Se recomienda que si es necesario cambiar de formulación, en el caso de que se den problemas de tolerancia, se haga bajo supervisión médica (ver sección 5.2).

I*nsuficiencia renal o hepática*
Estiripentol no está recomendado para uso en pacientes con insuficiencia hepática o renal (ver sección 4.4).

Forma de administración

Vía oral
Hay que mezclar el polvo en un vaso de agua y tomárselo inmediatamente después de mezclarlo. Para interaciones estiripentol con comida, ver sección 4.5.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Antecedentes de psicosis en forma de episodios de delirio.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Carbamacepina, fenitoína y fenobarbital

No deben utilizarse estas substancias unto con estiripentol para el tratamiento del síndrome de Dravet. La dosis diaria de clobazam y/o valproato debe reducirse en función de la aparición de reacciones adversas durante el tratamiento con estiripentol (versección 4.2).

Ritmo de crecimiento de los niños

Dada la frecuencia de reacciones adversas gastrointestinales al tratamiento con estiripentol y valproato (anorexia, pérdida de apetito, náuseas, vómitos), debe vigilarse estrechamente el ritmo de crecimiento de los niños que sigan este tratamiento combinado.

Recuento sanguíneo

La administración de estiripentol, clobazam y valproato puede ir asociada a la neutropenia. Debe efectuarse una evaluación del recuento sanguíneo antes de iniciar el tratamiento con estiripentol. A menos que se indique lo contrario clínicamente, debe comprobarse el recuento sanguíneo cada 6 meses.

Función hepática

Debe efectuarse una evaluación de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con estiripentol. A menos que se indique lo contrario clínicamente, debe comprobarse la función hepática cada 6 meses

Insuficiencia hepática o renal

A falta de datos clínicos específicos en pacientes con deficiencia de la función hepática o renal, no se recomienda el uso de estiripentol en pacientes con insuficiencia hepática o renal (ver sección 4.2).

Substancias que interfieren con las enzimas CYP

El estiripentol es un inhibidor de las enzimas CYP2C19, CYP3A4 y CYP2D6 y puede aumentar significativamente la concentración plasmática de las substancias metabolizados por estas enzimas así como el riesgo de reacciones adversas (ver sección 4.5). Los estudios i*n vitro* hacen pensar que el metabolismo de fase 1 de estiripentol es catalizado por CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4 y,

posiblemente, otras enzimas. Se recomienda precaución al combinar estiripentol con otras substancias que inhiban o induzcan una o más de estas enzimas.

Población pediátrica

Los ensayos clínicos pivotales no incluyeron niños menores de 3 años. Por consiguiente, se recomienda una estrecha vigilancia de los niños entre 6 meses y 3 años de edad que estén siguiendo el tratamiento a base de Diacomit.

Diacomit polvo para suspensión oral en sobres contiene aspartamo, una fuente de fenilalanina. No existen datos disponibles clínicos ni no clínicos para evaluar el uso de aspartamo en bebés menores de 12 semanas. Por tanto, puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria. Los pacientes con malabsorción rara de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento, ya que la fórmula contiene glucosa. Dado que el componente aromatizante contiene una pequeña cantidad de sorbitol, los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por sobre; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibles interacciones de medicamentos que afectan al estiripentol

La influencia de otros medicamentos antiepilépticos en la farmacocinética del estiripentol no se ha determinado claramente.
No se conoce el impacto de los macrólidos y los fármacos antifúngicos azólicos, conocidos inhibidores de CYP 3A4 y sustratos de la misma enzima, en el metabolismo del estiripentol. Tampoco se conoce el efecto del estiripentol en el metabolismo de aquellos.

Los estudios *in vitro* hacen pensar que el metabolismo de fase 1 de estiripentol es catalizado por CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4 y, posiblemente, otras enzimas. Se recomienda precaución al combinar estiripentol con otras substancias que inhiban o induzcan una o más de estas enzimas.

Efecto del estiripentol en las enzimas del citocromo P450.

Muchas de estas interacciones han sido confirmadas parcialmente por estudios *in vitro* y ensayos clínicos. El aumento de los niveles en estado estable con el uso combinado de estiripentol, valproato y clobazam es similar en adultos y en niños, aunque con una gran variabilidad interindividual.

A concentraciones terapéuticas, el estiripentol inhibe significativamente varias isoenzimas de CYP450: por ejemplo, CYP2C19, CYP2D6 y CYP 3A4. En consecuencia, pueden esperarse interacciones farmacocinéticas de origen metabólico con otros medicamentos. Estas interacciones pueden dar lugar a un aumento de los niveles sistémicos de estos principios activos, lo cual puede potenciar los efectos farmacológicos y aumentar las reacciones adversas.

Debe extremarse la precaución si las circunstancias clínicas exigen la combinación del estiripentol con substancias metabolizadas por CYP2C19 (p.ej. citalopram, omeprazol) o CYP3A4 (p.ej. varios inhibidores de la proteasa del VIH, antihistamínicos como astemizol y la clorfeniramina, bloqueantes de los canales de calcio, estatinas, contraceptivos orales, codeína) debido a un mayor riesgo de reacciones adversas (véase más adelante en esta sección en lo relativo a medicamentos antiepilépticos). Se recomienda la vigilancia de la concentración plasmática y las reacciones adversas. Puede ser necesario un ajuste de la dosis.

Debe evitarse la coadministración con sustratos de CYP3A4 con un estrecho índice terapéutico, debido a un riesgo significativamente mayor de reacciones adversas graves.

Los datos sobre la posible inhibición de CYP 1A2 son limitados y, por tanto, no puede excluirse la interacción con la teofilina y la cafeína debido al aumento de los niveles de plasma de teofilina y

cafeína que se podrían producir a través de la inhibición de su metabolismo hepático y que podría provocar toxicidad. No se recomienda su uso junto con el estiripentol. Esta advertencia no se limita a medicamentos, sino también a un número considerable de alimentos (por ejemplo: refrescos de cola, chocolate, café, té y bebidas energéticas) y productos nutritivos dirigidos a los niños: El paciente no debe tomar bebidas de cola, que contienen cantidades significativas de cafeína, o el chocolate, que contiene trazas de teofilina (ver sección 4.2).

Dado que el estiripentol inhibió CYP 2D6 *in vitro* en concentraciones que se alcanzan clínicamente en el plasma, las substancias metabolizadas por esta isoenzima, tales como betabloqueantes (propranolol, carvedilol, timolol), antidepresivos (fluoxetina, paroxetina, sertralina, imipramina, clomipramina), antipsicóticos (haloperidol) o analgésicos (codeína, dextrometorfano, tramadol), pueden ser objeto de interacciones metabólicas con el estiripentol. Puede ser necesario un ajuste de la dosis en el caso de las substancias metabolizadas por CYP2D6 y dosificados individualmente.

Posible interacción del estiripentol con otros medicamentos

En ausencia de datos clínicos disponibles, debe extremarse la precaución con las siguientes interacciones con el estiripentol clínicamente relevantes:

Combinaciones no deseadas (evitar a menos que sea estrictamente necesario)
- Alcaloides del cornuezuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina)
Ergotismo con posibilidad de necrosis de las extremidades (inhibición de la eliminación hepática del cornezuelo del centeno).

- Cisaprida, halofantrina, pimozida, quinidina, bepridil
Aumento del riesgo de arritmias cardiacas, en especial arritmia de tipo torsades de pointes /"wave burst".

- Inmunosupresores (tacrolimus, ciclosporina, sirolimus)
Elevación de los niveles sanguíneos de inmunosupresores (reducción del metabolismo hepático).

- Estatinas (atorvastatina, simvastatina, etc.)
Aumento del riesgo de reacciones adversas dependientes de la dosis, tales como rabdomiólisis (reducción del metabolismo hepático del fármaco reductor del colesterol)

Combinaciones que requieren precauciones

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*
Puede producirse un aumento de los niveles plasmáticos de benzodiacepinas a través de una reducción del metabolismo hepático, dando lugar a una sedación excesiva.

- *Clorpromacina*
El estiripentol potencia el efecto depresor central de la clorpromacina.

- *Efectos en otros fármacos antiepilépticos*
La inhibición de las isoenzimas de CYP450 CYP2C19 y CYP3A4 puede provocar interacciones farmacocinéticas (inhibición de su metabolismo hepático) con fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamacepina, clobazam (ver sección 4.2), valproato (ver sección 4.2), diazepam (miorrelajación potenciada), etosuximida y tiagabina. Las consecuencias son un aumento de los niveles plasmáticos de estos anticonvulsivantes con posible riesgo de sobredosis. Se recomienda el control clínico de los niveles plasmáticos de otros anticonvulsivantes combinados con el estiripentol, con posible ajuste de las dosis.

- Topiramato
En un programa francés de uso compasivo de estiripentol, se añadió topiramato a estiripentol, clobazam y valproato en un 41% de 230 casos. Según las observaciones clínicas en este grupo de

pacientes, no existen pruebas que sugieran la necesidad de modificar la dosis o el régimen de dosificación de topiramato coadministrado con estiripentol.
Con relación al topiramato, se considera que no es probable que se produzca competición en la inhibición de CYP-2C19 porque probablemente se requiere una concentración plasmática 5-15 veces superior a la concentración plasmática obtenida con la dosis y el régimen de dosificación estándar recomendados para el topiramato.

- Levetiracetam
El levetiracetam no se metaboliza a nivel hepático en una proporción elevada. Por consiguiente, no cabe esperar ninguna interacción farmacocinética de fármacos de tipo metabólico entre el estiripentol y el levetiracetam.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Riesgo relacionado con la epilepsia y los fármacos antiepilépticos en general
Se ha demostrado que, en los hijos de mujeres con epilepsia, la incidencia de malformaciones es de dos a tres veces superior al índice del 3% de la población en general aproximadamente. Aunque pueden contribuir otros factores, como la epilepsia, las pruebas existentes parecen indicar que este incremento se debe en gran medida al tratamiento. En la población tratada se ha observado un aumento de las malformaciones con el tratamiento múltiple.
No obstante, un tratamiento antiepiléptico efectivo no se debe interrumpir durante el embarazo, pues la agravación de la enfermedad puede ser perjudicial tanto para la madre como para el feto.

Riesgo relacionado con estiripentol
No hay datos disponibles relativos a la exposición en el embarazo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, desarrollo fetal, parto o desarrollo posnatal en dosis no maternotóxicas (ver sección 5.3). En vista de la indicación, no se espera la administración de estiripentol durante el embarazo o en mujeres en edad fértil. La decisión clínica de utilizar estiripentol durante el embarazo se debe tomar de forma individual para cada paciente considerando los posibles beneficios clínicos y riesgos. Se debe extremar la precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas y se recomienda el uso de métodos anticonceptivos eficaces

Lactancia

A falta de estudios en humanos sobre la excreción en la leche materna y dado que el estiripentol pasa libremente del plasma a la leche en la cabra, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento. En caso de que se continúe el tratamiento con estiripentol durante la lactancia, se debe observar atentamente al lactante para detectar posibles efectos adversos.

Fertilidad

No se detectó ningún efecto en la fertillidad durante los estudios en animales (ver sección 5.3). No existen datos clínicos, se desconoce el posible riesgo para el ser humano.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El estiripentol tiene efectos importantes en la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que puede provocar mareo y ataxia. Debe advertirse a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que no tengan una experiencia suficiente para evaluar si el medicamento afecta negativamente a sus capacidades (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los efectos secundarios más comunes con estiripentol son la anorexia, la pérdida de peso, el insomnio, la somnolencia, la ataxia, la hipotonía y la distonía.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia son las siguientes: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos (terminología MedDRA)	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**No conocidas**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia		Trombocitopenia*	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, pérdida de apetito, pérdida de peso				
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Agresividad, irritabilidad, trastornos del comportamiento, comportamiento oposicional, hiperexcitabilidad, trastornos del sueño			
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, ataxia, hipotonía, distonía	Hipercinesias			
Trastornos oculares			Diplopía		
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, vómitos			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Fotosensibilidad, erupción, alergia cutánea, urticaria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración			Fatiga		

Sistema de clasificación de órganos (terminología MedDRA)	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**No conocidas**
Exploraciones complementaria		Elevación de la γGT		Pruebas de función hepática anormal	
Infecciones e infestaciones					Neumonía, neumonía por aspiración

*Los datos sobre trombocitopenia se derivan tanto de ensayos clínicos como de la experiencia poscomercialización.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Muchas de las reacciones adversas anteriores a menudo se deben a un aumento de los niveles plasmáticos de otros medicamentos anticonvulsivantes (ver las secciones 4.4 y 4.5) y pueden remitir cuando se reduce la dosis de estos medicamentos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No se dispone de datos sobre sobredosis clínica. El tratamiento es un tratamiento de apoyo (medidas sintomáticas en las unidades de cuidados intensivos).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos, otros antiepilépticos, código ATC: N03AX17

Mecanismo de acción

En modelos animales, el estiripentol antagoniza las convulsiones inducidas por descarga eléctrica, pentetrazol y bicuculina. En modelos roedores, el estiripentol parece aumentar los niveles cerebrales de ácido gamma-aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibidor en el cerebro de los mamíferos. Esto puede producirse por inhibición de la captación sinaptosomal del GABA y/o inhibición de la GABA-transaminasa. También se ha demostrado que el estiripentol mejora la transmisión mediada por los receptores GABAA en el hipocampo inmaduro de la rata y aumenta la duración media de apertura (pero no la frecuencia) de los canales de cloruro de los receptores GABAA por medio de un mecanismo de tipo barbitúrico. El estiripentol potencia la eficacia de otros anticonvulsivantes, como la carbamacepina, valproato sódico, fenitoína, fenobarbital y muchas benzodiacepinas, a consecuencia de las interacciones farmacocinéticas. El segundo efecto del estiripentol se basa principalmente en la inhibición metabólica de diversas isoenzimas, en particular CYP 450 3A4 y 2C19, que intervienen en el metabolismo hepático de otras medicamentos antiepilépticas.

Eficacia clínica y seguridad

La evaluación clínica pivotal de estiripentol se realizó en niños a partir de 3 años de edad con EMGI.

En un programa francés de uso compasivo se incluyeron niños a partir de 6 meses de edad, dado que el diagnóstico del síndrome de Dravet se puede realizar con seguridad a esa edad en algunos pacientes. La decisión clínica del uso de Diacomit en niños con EMGI menores de 3 años de edad debe tomarse de forma individual para cada paciente teniendo en cuenta los posibles beneficios clínicos y riesgos (ver sección 4.2).

Se incluyeron 41 niños con EMGI en un ensayo complementario aleatorizado, controlado con placebo. Tras un periodo inicial de 1 mes, se añadió placebo (n=20) o estiripentol (n=21) al valproato y al clobazam durante un periodo doble ciego de 2 meses. A continuación, los pacientes recibieron estiripentol de forma abierta. Los pacientes respondedores se definieron como aquellos con una reducción superior al 50% en la frecuencia de las convulsiones clónicas (o tónico-clónicas) durante el segundo mes del periodo doble ciego en comparación con el periodo inicial. Quince (15) (71%) pacientes respondieron al estiripentol (incluidos nueve sin convulsiones clónicas ni tónico-clónicas), mientras que uno solo (5%) respondió al placebo (ninguno sin convulsiones; IC del 95% del estiripentol 52,1-90,7 frente al placebo 0-14,6). El IC del 95% de la diferencia fue de 42,2-85,7. El porcentaje de variación respecto al periodo inicial fue mayor con estiripentol (-69%) que con placebo (+7%), $p<0,0001$. Veintiún (21) pacientes que tomaron estiripentol sufrieron efectos secundarios moderados (somnolencia, pérdida de apetito) en comparación con el placebo, pero los efectos secundarios desaparecieron al reducirse la dosis de la comedicación en 12 de los 21 casos (Chiron et al, Lancet, 2000).

No hay datos de estudios clínicos que respalden la seguridad clínica de estiripentol administrado en dosis diarias superiores a 50 mg/kg/día.
No hay datos de estudios clínicos que respalden el uso de estiripentol como monoterapia del síndrome de Dravet.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En estudios realizados en voluntarios adultos sanos y pacientes adultos se han observado las siguientes propiedades farmacocinéticas de estiripentol.

Absorción

El estiripentol se absorbe rápidamente, con un tiempo hasta la concentración plasmática máxima de aproximadamente 1,5 horas. La biodisponibilidad absoluta del estiripentol no se conoce, al no disponerse de una fórmula intravenosa para su comprobación. Se absorbe bien por vía oral, pues la mayor parte de la dosis oral es excretada en la orina.

Se ha estudiado la biodisponibilidad relativa entre las cápsulas y el polvo para suspensión oral en sobres en varones sanos voluntarios después de una dosis única por vía oral de 1.000 mg. Las dos formulaciones resultaron bioequivalentes en términos de AUC pero no de la $C_{máx}$. La $C_{máx}$ del sobre fue ligeramente mayor (23%) en comparación con la cápsula y no reunía los requisitos de bioequivalencia. La $T_{máx.}$ fue similar en ambas formulaciones. Se recomienda supervisión médica si se cambia de la cápsula de estiripentol al polvo para suspensión oral en sobre.

Distribución

El estiripentol se une ampliamente a las proteínas plasmáticas circulantes (en torno al 99%).

Eliminación

La exposición sistémica de estiripentol aumenta de forma significativa comparado con la proportionalidad de dosis. El aclaramiento plasmático se reduce de forma significativa a dosis altas:

desciende desde 40 l/kg/día, aproximadamente, en la dosis de 600 mg/day a unos 8 l/kg/día en la dosis de 2.400 mg. El aclaramiento se reduce tras la administración repetida de estiripentol, debido probablemente a la inhibición de las isoenzimas del citocromo P450 responsables de su metabolismo. La semivida de eliminación fue de 4,5 horas a 13 horas, aumentando con la dosis.

Biotransformación

El estiripentol se metaboliza ampliamente, habiéndose encontrado 13 metabolitos diferentes en la orina. Los principales procesos metabólicos son la desmetilenación y la glucuronidación, aunque no se ha conseguido identificar con exactitud las enzimas que intervienen.
Según estudios *in vitro*, se considera que las principales isoenzimas del citocromo hepático P450 que intervienen en la fase 1 del metabolismo son CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4.

Excreción

La mayor parte del estiripentol se excreta a través del riñón.
Los metabolitos urinarios del estiripentol representaron en su conjunto la mayor parte (73%) de una dosis aguda oral, mientras que otro 13-24% se recuperó en las heces en forma de substancia inalterada.

Estudio farmacocinético en población pediátrica

Se ha llevado a cabo un estudio farmacocinético en una población pediátrica de 35 niños con Síndrome de Dravet tratados con estiripentol y dos substancias de las que se desconoce que afecten a la farmacocinética del estiripentol, valproato y clobazam. La mediana de edad era 7,3 años (rango: 1 a 17,6 años) y la mediana de dosis diaria de estiripentol fue 45,4 mg/kg/día (rango: 27,1 a 89,3 mg/kg/día) administrada en dos o tres dosis divididas.

Los datos se adecuaron mejor a un modelo compartimental con procesos de absorción y eliminación de primer orden. La estimación de la población para la constante Ka de la tasa de absorción fue 2,08 hrs^{-1} (desviación estándar de efecto aleatorio = 122%). La eliminación y el volumen de distribución se asociaron al peso corporal por medio de un modelo alométrico con exponentes de 0,433 y 1, respectivamente: conforme aumentaba el peso corporal de 10 a 60 kg, la eliminación oral aparente se incrementaba de 2,60 a 5,65 L/hrs y el volumen de distribución aparente aumentaba de 32,0 a 191,8 L. Como consecuencia, la vida media de eliminación aumentaba de 8,5 hrs (para 10 kg) a 23,5 hrs (para 60 kg).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad en animales (rata, mono, ratón) no han puesto de manifiesto ningún patrón consistente de toxicidad aparte del aumento del tamaño del hígado asociada a la hipertrofia hepatocelular, que se produjo al administrar dosis altas de estiripentol tanto a roedores como a no roedores. Este dato se considera una respuesta de adaptación a una elevada carga metabólica en el hígado.
El estiripentol no fue teratogénico cuando se probó en la rata y el conejo; en un estudio en el ratón se observó una incidencia baja de la formación de paladar hendido en una dosis maternotóxica (800 mg/kg/día), pero no en otros estudios similares. Estos estudios en ratones y conejos fueron realizados antes de la introducción de los requisitos de Buenas Prácticas de Laboratorio. Los estudios en la rata sobre fertilidad y capacidad reproductora en general y sobre desarrollo prenatal y posnatal no revelaron ninguna particularidad, aparte de una pequeña disminución de la supervivencia de las crías de madres con respuesta tóxica al estiripentol en una dosis de 800 mg/kg/día (ver sección 4.6).
Los estudios de genotoxicidad no han detectado actividad mutágena ni clastógena.
Los estudios de carcinogénesis dieron resultados negativos en la rata. En el ratón sólo se produjo un pequeño incremento de la incidencia de carcinomas y adenomas hepáticos en los animales tratados con 200 ó 600 mg/kg/día durante 78 semanas, pero no en los que recibieron 60 mg/kg/día. A la vista de la falta de genotoxicidad del estiripentol y la especial susceptibilidad, ya conocida, del hígado del ratón a

la formación de tumores en presencia de inducción enzimática hepática, no se considera que este dato indique un riesgo de tumorogénesis en los pacientes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Povidona
Glicolato sódico de almidón
Glucosa líquida secada por pulverización
Eritrosina (E127)
Dióxido de titanio (E171)
Aspartamo (E951)
Aroma de tutti frutti (contiene sorbitol)
Carmelosa sódica
Hidroxietilcelulosa

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Los sobres están fabricados con una película compuesta de papel/aluminio/polietileno.
Cajas de 30, 60 y 90 sobres.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/367/010-12

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: del 4 de enero de 2007

Fecha de la última renovación: 20 de septiembre de 2018

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

BIOCODEX
1 avenue Blaise Pascal,
60000 Beauvais
FRANCIA

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Informes periódicos de seguridad (IPSs)

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista según el Artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diacomit 250 mg cápsulas duras
estiripentol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 cápsula contiene 250 mg de estiripentol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 cápsulas duras
60 cápsulas duras
90 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Las cápsulas deben ingerirse enteras con agua. Las cápsulas no deben masticarse.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/367/001 30 cápsulas duras
EU/1/06/367/002 60 cápsulas duras
EU/1/06/367/003 90 cápsulas duras

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Diacomit 250 mg cápsulas duras

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número} [código del producto]
SN: {número} [número de serie]
NN: {número} [número nacional de reembolso u otro número nacional de identificación del medicamento]

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

TEXTO DE LA ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diacomit 250 mg cápsulas duras
estiripentol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 cápsula contiene 250 mg de estiripentol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Para mayor información, consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 cápsulas duras
60 cápsulas duras
90 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Estas cápsulas deben ingerirse enteras con agua. Las cápsulas no deben masticarse.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/367/001 30 cápsulas duras
EU/1/06/367/002 60 cápsulas duras
EU/1/06/367/003 90 cápsulas duras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diacomit 500 mg cápsulas duras
estiripentol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 cápsula contiene 500 mg de estiripentol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 cápsulas duras
60 cápsulas duras
90 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para uso oral.
Estas cápsulas deben ingerirse enteras con agua. Las cápsulas no deben masticarse.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/367/004 30 cápsulas duras
EU/1/06/367/005 60 cápsulas duras
EU/1/06/367/006 90 cápsulas duras

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Diacomit 500 mg cápsulas duras

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número} [código del producto]
SN: {número} [número de serie]
NN: {número} [número nacional de reembolso u otro número nacional de identificación del medicamento]

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

TEXTO DE LA ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diacomit 500 mg cápsulas duras
estiripentol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 cápsula contiene 500 mg de estiripentol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 cápsulas duras
60 cápsulas duras
90 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Estas cápsulas deben ingerirse enteras con agua. Las cápsulas no deben masticarse.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/367/004 30 cápsulas duras
EU/1/06/367/005 60 cápsulas duras
EU/1/06/367/006 90 cápsulas duras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diacomit 250 mg polvo para suspensión oral en sobre
estiripentol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 sobre contiene 250 mg de estiripentol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Aspartamo (E951)
Sorbitol
Glucosa líquida secada por pulverización

Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para suspensión oral en sobres
30 sobres
60 sobres
90 sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
El polvo debe disolverse en un vaso de agua y debe tomarse inmediatamente después de su disolución durante una comida.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Diacomit 250 mg polvo para suspensión oral

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número} [código del producto]
SN: {número} [número de serie]
NN: {número} [número nacional de reembolso u otro número nacional de identificación del medicamento]

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

TEXTO DE LA ETIQUETA DEL SOBRE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Diacomit 250 mg polvo para suspensión oral en sobre
estiripentol
Vía oral.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

250 mg

6. OTROS

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diacomit 500 mg polvo para suspensión oral en sobre
Estiripentol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 sobre contiene 500 mg de estiripentol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Aspartamo (E951)
Sorbitol
Glucosa líquida secada por pulverización

Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para suspensión oral en sobres
30 sobres
60 sobres
90 sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
El polvo debe disolverse en un vaso de agua y debe tomarse inmediatamente después de su disolución durante una comida.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Diacomit 500 mg polvo para suspensión oral

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número} [código del producto]
SN: {número} [número de serie]
NN: {número} [número nacional de reembolso u otro número nacional de identificación del medicamento]

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

TEXTO DE LA ETIQUETA DEL SOBRE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Diacomit 500 mg polvo para suspensión oral en sobre
estiripentol
Vía oral.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

500 mg

6. OTROS

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Diacomit 250 mg cápsulas duras
Diacomit 500 mg cápsulas duras
estiripentol

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo empiece a tomar el medicamento ya que contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico de su hijo o a su farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a su hijo solamente. No debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte al médico de su hijo o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver section 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Diacomit y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que su hijo tome Diacomit
3. Cómo tomar Diacomit
4. Posibles efectos adversos
5 Conservación de Diacomit
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Diacomit y para qué se utiliza

Estiripentol, el principio activo de Diacomit, pertenece a un grupo de medicamentos denominado antiepilépticos.

Se utiliza junto con clobazam y valproato (otros fármacos antiepilépticos) para tratar una determinada forma de epilepsia denominada epilepsia mioclónica grave de la infancia (síndrome de Dravet), que afecta a los niños. El médico de su hijo ha recetado este medicamento para ayudar a tratar la epilepsia.

2. Qué necesita saber antes de que su hijo tome Diacomit

Su hijo NO debe tomar Diacomit
- si su hijo es alérgico al estiripentol o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si ha sufrido alguna vez ataques de delirio (estado mental con confusión, emoción, inquietud y alucinaciones).

Advertencias y precauciones
Consulte con el médico o farmacéutico de su hijo antes de que empiece a tomar Diacomit
- si su hijo tiene problemas de riñón o de hígado.
- Debe evaluarse la función del hígado de su hijo antes de comenzar el tratamiento con Diacomit y comprobarse cada 6 meses.
- Debe evaluarse el recuento sanguineo de su hijo antes de comenzar el tratamiento con Diacomit y comprobarse cada 6 meses.
- La tasa de crecimiento de su hijo debe controlarse cuidadosamente debido a los efectos secundarios gastrointestinales con Diacomit, clobazam y valproato, como anorexia, pérdida de apetito y vómitos.

Otros medicamentos y Diacomit

Informe al médico de su hijo o farmacéutico si su hijo está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Avise a su médico si su hijo está tomando cualquiera de los medicamentos siguientes:

- medicamentos que contienen:
- cisaprida (utilizada para tratar los síntomas de la pirosis nocturna);
- pimozida (utilizada para tratar los síntomas del síndrome de Tourette: tics vocales y movimientos repetidos e incontrolados del cuerpo);
- ergotamina (utilizada para tratar la migraña);
- dihidroergotamina (utilizada para aliviar los signos y síntomas de la reducción de la capacidad mental debido al proceso de envejecimiento);
- halofantrina (fármaco para el tratamiento antipalúdico);
- quinidina (utilizada para tratar las anomalías del ritmo cardiaco);
- bepridil (utilizado para controlar el dolor torácico);
- ciclosporina, tacrolimus, sirolimus (utilizados los tres para evitar el rechazo en los transplantes de hígado, riñón y corazón);
- estatinas (simvastatina y atorvastatina, utilizadas ambas para reducir el nivel de colesterol en la sangre).
- medicamentos antiepilépticos que contienen:
  fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamacepina, diazepam.
- medicamentos que contienen:
  midazolam o triazolam (fármacos utilizados para reducir la ansiedad y el insomnio – combinados con Diacomit provocan una gran somnolencia en su hijo);
  clorpromacina (utilizada para enfermedades mentales como la psicosis).

- Si su hijo está tomando medicamentos que contienen:
  cafeína (estas sustancias ayudan a recuperar el estado de alerta mental) o teofilina (esta sustancia se utiliza en caso de padecer asma). Debe evitarse su combinación con Diacomit, ya que ésta puede aumentar sus niveles sanguíneos, dando lugar a trastornos digestivos, incremento de la frecuencia cardiaca e insomnio.

- Si su hijo toma medicamentos metabolizados por determinadas enzimas hepáticas:
- citalopram (utilizado en el tratamiento de episodios de depresión);
- omeprazol (utilizado para úlceras gástricas);
- inhibidores de la proteasa del VIH (utilizado en el tratamiento del VIH);
- astemizol, cloropinamina (antihistamínicos);
- bloqueadores de los canales de calcio (utilizado en el tratamiento de angor o problemas de arritmia cardiaca);
- anticonceptivos orales;
- propranolol, carvedilol, timolol (utilizados en el tratamiento de la presión sanguínea alta);
- fluoxetina, paroxetina, sertralina, imipramina, clomipramina (antidepresivos);
- haloperidol (antipsicóticos);
- codeína, dextrometorfano, tramadol (utilizados para tratar el dolor).

Toma de Diacomit con alimentos y bebidas
NO tome Diacomit con leche o productos lácteos (yogur, quesos cremosos, etc.), zumos de frutas, bebidas gaseosas o alimentos y bebidas que contengan cafeína o teofilina (por ejemplo, cola, chocolate, café, té o bebidas energéticas).

Embarazo y lactancia
Si su hija está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.
Durante el embarazo NO debe interrumpirse un tratamiento antiepiléptico efectivo

No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con este medicamento.

Conducción y uso de máquinas
Este medicamento puede provocar somnolencia en su hijo.

Su hijo no debe manejar herramientas o máquinas ni conducir si está afectado de este modo. Consulte al médico de su hijo.

Diacomit contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar diacomit

Su hijo debe tomar estas cápsulas exactamente como le ha indicado el médico de su hijo. En caso de duda, consulte de nuevo con el médico de su hijo o a su farmacéutico.

Dosis
El médico adecuará la dosis según la edad, peso y el estado de su hijo, generalmente 50 mg al día por kg de peso.

Cuándo tomar Diacomit
Su hijo debe tomar este medicamento dos o tres veces al día a intervalos regulares según las indicaciones del médico de su hijo: por ejemplo, por las mañanas, al mediodía y a la hora de acostarse para cubrir la noche y el periodo diurno.

Ajuste de dosis
Los incrementos de dosis deben ser graduales, reemplazando, a lo largo de varias semanas, la/s dosis del otro/s medicamentos/s antiepiléptico/s, que irá reduciéndose al mismo tiempo. El médico de su hijo le hará saber la nueva dosis del otro/s medicamento/s antiepiléptico/s.

Si tiene la impresión de que el efecto de este medicamento es demasiado fuerte o demasiado débil, consulte con el médico de su hijo o con su farmacéutico. El médico ajustará la dosis en función del estado de su hijo.

En caso de efectos adversos, consulte con el médico de su hijo, ya que es posible que éste tenga que ajustar la dosis de este medicamento y de los demás medicamentos antiepilépticos.

Existen ligeras diferencias entre las cápsulas y el polvo para suspensión oral de Diacomit. Por favor, consulte con su médico si su hijo experimenta cualquier problema al cambiar de las cápsulas al polvo para suspensión oral o viceversa. Si se cambiara entre las formulaciones de cápsulas y polvo, se debe realizar bajo la estricta supervisión del médico de su hijo.

En caso de vómitos en los primeros minutos posteriores a la toma se considera que el medicamento no se ha absorbido y deberá administrarse una nueva dosis.
Sin embargo, la situación cambia si los vómitos se produjeran pasada una hora desde la toma del medicamento ya que estiripentol se absorbe rápidamente.
Si este fuera el caso, se considerará que se ha absorbido sistémicamente en el tracto digestivo una fracción importante de la dosis administrada. Por tanto, no habrá necesidad de realizar una nueva toma para ajustar la siguiente dosis.

Cómo tomar las cápsulas de Diacomit
. Para asegurarse de que el paciente toma la cantidad completa de polvo, es preferible no abrir la cápsula y que la trague como dosis única por vía oral. Su hijo debe tomar Diacomit con comida y NO debe tomarlo con el estómago vacío. Para conocer los alimentos y bebidas que deben evitarse, consulte la sección anterior *"Toma de diacomit con alimentos y bebidas"*.

Si su hijo toma más Diacomit del que debe
Consulte con el médico de su hijo si sabe o cree que su hijo ha tomado más cantidad del medicamento de la que debe.

Si su hijo olvidó tomar Diacomit
Es importante que su hijo tome este medicamento con regularidad a la misma hora cada día. Si su hijo olvida tomar una dosis, deberá tomarla tan pronto como usted lo recuerde, a menos que sea la hora de la siguiente dosis. En ese caso, continúe con la siguiente dosis del modo normal. Su hijo no debe tomar una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si su hijo interrumpe el tratamiento con Diacomit
Su hijo no debe dejar de tomar este medicamento a menos que el médico se lo indique a usted. La interrupción del tratamiento puede provocar una crisis de convulsiones.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte al médico de su hijo o a su farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de una de cada 10 personas):
- pérdida de apetito, pérdida de peso (especialmente en combinación con el medicamento antiepiléptico valproato sódico);
- insomnio, somnolencia;
- ataxia (incapacidad de coordinar los movimientos musculares), hipotonía (poca fuerza muscular), distonía (contracciones musculares involuntarias).

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- elevación de los niveles de enzimas hepáticas, especialmente cuando se administra con los medicamentos antiepilépticos carbamacepina o valproato sódico;
- agresividad, irritabilidad, agitación, hiperexcitabilidad (estado de excitabilidad inusual);
- trastornos del sueño (anomalías del sueño);
- hipercinesia (movimientos exagerados);
- náuseas, vómitos;
- bajo número de un tipo de glóbulos blancos.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- visión doble cuando se utiliza junto con el medicamento antiepiléptico carbamacepina;
- sensibilidad a la luz;
- erupción, alergia cutánea, urticaria (inflamación de la piel de un tono rosado y acompañada de picor);
- fatiga (cansancio).

Efectos adversos raros (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):
- Descenso del nivel de plaquetas en la sangre;
- Prueba de función hepática anormal.

No conocidos (no se puede estimar la frecuencia basándose en los datos disponibles)
- Neumonía (infección pulmonar)

Para eliminar estos efectos adversos, es posible que el médico de su hijo tenga que variar la dosis de Diacomit o de alguno de los demás medicamentos recetados a su hijo.

Comunicación de efectos adversos
Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte al médico de su hijo o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Diacomit

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Su hijo no debe utilizar este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta después de "EXP". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Diacomit 250 mg
- El principio activo es el estiripentol. Cada cápsula dura contiene 250 mg de estiripentol.
- Los demás componentes de la cápsula son povidona, glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio (E470b).
- La cápsula está hecha de gelatina, dióxido de titanio (E171), eritrosina (E127) e indigotina (E132).
- La tinta de impresión contiene goma laca (E904), óxido de hierro negro (E172).

Composición de Diacomit 500 mg
- El principio activo es el estiripentol. Cada cápsula contiene 500 mg de estiripentol.
- Los demás componentes de la cápsula son povidona, glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio (E470b).
- La cápsula está hecha de gelatina y dióxido de titanio (E171).
- La tinta de impresión contiene goma laca (E904), óxido de hierro negro (E172).

Aspecto de Diacomit 250 mg y contenido del envase
La cápsula dura de Diacomit 250 mg es de color rosa y lleva impreso "Diacomit 250 mg".
Las cápsulas duras están envasadas en frascos de plástico que contienen 30, 60 ó 90 cápsulas, en cajas de cartón. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Aspecto de Diacomit 500 mg y contenido del envase
Las cápsulas duras de Diacomit 500 mg son de color blanco y lleva impreso "Diacomit 500 mg".
Las cápsulas duras están envasadas en frascos de plástico que contienen 30, 60 ó 90 cápsulas, en cajas de cartón. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Diacomit también se encuentra disponible en polvo para suspensión oral en sobres de 250 mg y 500 mg.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Biocodex
1 avenue Blaise Pascal - F-60000 Beauvais - Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

BE/LU/NL
Biocodex Benelux
Humaniteitslaan 292
1190 Brussels
Belgium
Tel: +32 (2) 370 47 90
e-mail: info@biocodex.be

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

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

EE
Biocodex Oy Eesti filiaal
Väike-Paala 1
11415 Tallinn
Estonia
Tel: +372 605 6014
e-mail: info@biocodex.ee

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

LT
Biocodex Oy Lietuvos filialas
Savanorių av. 349
LT-51480 Kaunas
Lithuania
Tel: +370 37 408681

e-mail: info@biocodex.lt

LV
Biocodex Oy Latvijas filiāle
Kalniņi A, Mārupes nov.,
Mārupe, LV-2167
Latvia
Tel: +371 67 619365
e-mail: info@biocodex.lv

RO
Desitin Pharma s.r.l
Sevastopol street, no 13-17
Diplomat Business Centre, office 102
Sector 1, 010991 Bucharest
Romania
Tel: 004021-252-3481
e-mail: office@desitin.ro

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Prospecto: información para el usuario

Diacomit 250 mg Polvo para suspensión oral en sobre
Diacomit 500 mg Polvo para suspensión oral en sobre
estiripentol

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo empiece a tomar el medicamento ya que contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico de su hijo o a su farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a su hijo solamente. No debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte al médico de su hijo o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver section 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Diacomit y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que su hijo tome Diacomit
3. Cómo tomar Diacomit
4. Posibles efectos adversos
5 Conservación de Diacomit
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Diacomit y para qué se utiliza

Estiripentol, el ingrediente activo de Diacomit, pertenece a un grupo de medicamentos denominado antiepilépticos.

Se utiliza junto con clobazam y valproato (otros fármacos antiepilépticos) para tratar una determinada forma de epilepsia denominada epilepsia mioclónica grave de la infancia (síndrome de Dravet), que afecta a los niños. El médico de su hijo ha recetado este medicamento para ayudar a tratar la epilepsia de su hijo.

2. Qué necesita saber antes antes de que su hijo tome Diacomit

Su hijo NO debe tomar Diacomit
- si su hijo es alérgico al estiripentol o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si su hijo ha sufrido alguna vez ataques de delirio (estado mental con confusión, emoción, inquietud y alucinaciones).

Advertencias y precauciones
Consulte con el médico o farmacéutico de su hijo antes de que empiece a tomar Diacomit
- si su hijo tiene problemas de riñón o de hígado.
- Debe evaluarse la función del hígado de su hijo antes de comenzar el tratamiento con Diacomit y comprobarse cada 6 meses.
- Debe evaluarse el recuento sanguineo de su hijo antes de comenzar el tratamiento con Diacomit y comprobarse cada 6 meses.
- La tasa de crecimiento su hijo debe controlarse cuidadosamente debido a los efectos secundarios gastrointestinales con Diacomit, clobazam y valproato, como anorexia, pérdida de apetito y vómitos.

Si su hijo tiene problemas con alguno de los componentes de Diacomit (p.ej. aspartamo, glucosa, sorbitol). En ese caso, consulte más adelante: *"El diacomit contiene aspartamo, glucosa, sorbitol y sodio".*

Otros medicamentos y Diacomit

Informe al médico de su hijo o farmacéutico si su hijo está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Avise a su médico si su hijo está tomando alguno de los medicamentos siguientes:

- medicamentos que contienen:
- cisaprida (utiizada para tratar los síntomas de la pirosis nocturna);
- pimozida (utilizada para tratar los síntomas del síndrome de Tourette: tics vocales y movimientos repetidos e incontrolados del cuerpo);
- ergotamina (utilizada para tratar la migraña);
- dihidroergotamina (utilizada para aliviar los signos y síntomas de la reducción de la capacidad mental debido al proceso de envejecimiento);
- halofantrina (fármaco para el tratamiento antipalúdico);
- quinidina (utilizada para tratar las anomalías del ritmo cardiaco);
- bepridil (utilizado para controlar el dolor torácico);
- ciclosporina, tacrolimus, sirolimus (utilizados los tres para evitar el rechazo en los transplantes de hígado, riñón y corazón);
- estatinas (simvastatina y atorvastatina, utilizadas ambas para reducir el nivel de colesterol en la sangre).
- medicamentos antiepilépticos que contienen:
  fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamacepina, diazepam.
- medicamentos que contienen:
  midazolam o triazolam (fármacos utilizados para reducir la ansiedad y el insomnio – combinados con Diacomit provocan una gran somnolencia en su hijo);
  clorpromacina (utilizada para enfermedades mentales como la psicosis).

- Si su hijo está tomando medicamentos que contienen:
  cafeína (esta sustancia ayuda a recuperar el estado de alerta mental) o teofilina (esta sustancia se utiliza en caso de padecer asma). Debe evitarse su combinación con Diacomit, ya que ésta puede aumentar sus niveles sanguíneos, dando lugar a trastornos digestivos, incremento de la frecuencia cardiaca e insomnio.
- Si su hijo toma medicamentos metabolizados por determinadas enzimas hepáticas:
- citalopram (utilizado en el tratamiento de episodios de depresión);
- omeprazol (utilizado para úlceras gástricas);
- inhibidores de la proteasa del VIH (utilizado en el tratamiento del VIH);
- astemizol, cloropinamina (antihistamínicos);
- bloqueadores de los canales de calcio (utilizado en el tratamiento de angor o problemas de arritmia cardiaca);
- anticonceptivos orales;
- propranolol, carvedilol, timolol (utilizados en el tratamiento de la presión sanguínea alta);
- fluoxetina, paroxetina, sertralina, imipramina, clomipramina (antidepresivos);
- haloperidol (antipsicóticos);
- codeína, dextrometorfano, tramadol (analgésicos).

Toma de Diacomit con alimentos y bebidas
NO tome Diacomit con leche o productos lácteos (yogur, quesos cremosos, etc.), zumos de frutas, bebidas gaseosas o alimentos y bebidas que contengan cafeína o teofilina (por ejemplo, cola, chocolate, café, té o bebidas energéticas).

Embarazo y lactancia
Si su hija está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.
Durante el embarazo NO debe interrumpirse un tratamiento antiepiléptico efectivo.
No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con este medicamento.

Conducción y uso de máquinas
Este medicamento puede provocar somnolencia en su hijo.
Su hijo no debe manejar herramientas o máquinas ni conducir si está afectado de este modo. Consulte al médico de su hijo.

Diacomit contiene aspartamo, glucosa, sorbitol y sodio
Este medicamento contiene 2,5 mg de aspartamo por cada sobre de 250 mg y 5 mg por cada sobre de 500 mg. El aspartamo es una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN), una enfermedad genética rara en la que la fenilalanina se acumula debido a que el organismo no es capaz de eliminarla correctamente.
Este medicamento contiene sorbitol 2,4 mg por cada sobre de 250 mg y 4,8 mg por cada sobre de 500 mg.
La glucosa puede perjudicar los dientes.
Si su médico le ha indicado que padece alguna intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por sobre; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar diacomit

Su hijo debe tomar estas sobres exactamente como le ha indicado el médico de su hijo. En caso de duda, consulte de nuevo con el médico de su hijo o a su farmacéutico

Dosis
El médico adecuará la dosis según la edad, peso y el estado de su hijo, generalmente 50 mg al día por kg de peso.

Cuándo tomar Diacomit
Su hijo debe tomar este medicamento dos o tres veces al día a intervalos regulares según las indicaciones del médico de su hijo: por ejemplo, por las mañanas, al mediodía y a la hora de acostarse para cubrir la noche y el periodo diurno.

Ajuste de la dosis
Los incrementos de dosis deben ser graduales, reemplazando, a lo largo de varias semanas, la/s dosis del otro/s medicamentos/s antiepiléptico/s, que irá reduciéndose al mismo tiempo. El médico de su hijo le hará saber la nueva dosis del otro/s medicamento/s antiepiléptico/s.

Si tiene la impresión de que el efecto de este medicamento es demasiado fuerte o demasiado débil, consulte con el médico de su hijo o con su farmacéutico. El médico ajustará la dosis en función del estado de su hijo.

En caso de efectos adversos, consulte con el médico de su hijo ya que es posible que éste tenga que ajustar la dosis de este medicamento y de los demás medicamentos antiepilépticos.

Existen ligeras diferencias entre las cápsulas y el polvo para suspensión oral de Diacomit. Por favor, consulte con su médico si su hijo experimenta cualquier problema al cambiar de las cápsulas al polvo para suspensión oral o viceversa. Si se cambiara de formulación entre cápsulas y polvo, se deberá realizar bajo la estricta supervisión del médico de su hijo.

En caso de vómitos en los primeros minutos posteriores a la toma se considera que el medicamento no se ha absorbido y deberá administrarse una nueva dosis.
Sin embargo, la situación cambia si los vómitos se produjeran pasada una hora desde la toma del medicamento ya que estiripentol se absorbe rápidamente.
Si este fuera el caso, se considerará que se ha absorbido sistémicamente en el tracto digestivo una fracción importante de la dosis administrada. Por tanto, no habrá necesidad de realizar una nueva toma para ajustar la siguiente dosis.

Cómo tomar Diacomit polvo para suspensión oral
El polvo debe disolverse en un vaso de agua y debe tomarse inmediatamente después de su disolución durante una comida. Su hijo debe tomar Diacomit con comida y NO debe tomarlo con el estómago vacío. Para conocer los alimentos y bebidas que deben evitarse, consulte la sección anterior "*Toma de Diacomit con alimentos y bebidas*".

Si su hijo toma más Diacomit del que debe
Consulte con el médico de su hijo si sabe o cree que su hijo ha tomado más cantidad del medicamento de la que debe.

Si su hijo olvidó tomar Diacomit
Es importante que su hijo tome este medicamento con regularidad a la misma hora cada día. Si su hijo olvida tomar una dosis, deberá tomarla tan pronto como usted lo recuerde, a menos que sea la hora de la siguiente dosis. En ese caso, continúe con la siguiente dosis del modo normal. Su hijo no debe tomar una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si su hijo interrumpe el tratamiento con Diacomit
Su hijo no debe dejar de tomar este medicamento a menos que el médico se lo indique a usted. La interrupción del tratamiento puede provocar una crisis de convulsiones.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte al médico de su hijo o a su farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes (puede afectar a más de una de cada 10 personas):
- pérdida de apetito, pérdida de peso (especialmente en combinación con el medicamento antiepiléptico valproato sódico);
- insomnio, somnolencia;
- ataxia (incapacidad de coordinar los movimientos musculares), hipotonía (poca fuerza muscular), distonía (contracciones musculares involuntarias).

Efectos adversos frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- elevación de los niveles de enzimas hepáticas, especialmente cuando se administra con los medicamentos antiepilépticos carbamacepina o valproato sódico;
- agresividad, irritabilidad, agitación, hiperexcitabilidad (estado de excitabilidad inusual);
- trastornos del sueño (anomalías del sueño);
- hipercinesia (movimientos exagerados);
- náuseas, vómitos;
- bajo número de un tipo de glóbulos blancos.

Efectos adversos poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- visión doble cuando se utiliza junto con el medicamento antiepiléptico carbamacepina;
- sensibilidad a la luz;

- erupción, alergia cutánea, urticaria (inflamación de la piel de un tono rosado y acompañada de picor);
- fatiga (cansancio).

Efectos adversos raros (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):
- Descenso del nivel de plaquetas en la sangre;
- Prueba de función hepática anormal.

No conocidos (no se puede estimar la frecuencia basándose en los datos disponibles)
- Neumonía (infección pulmonar)

Para eliminar estos efectos adversos, es posible que el médico de su hijo tenga que variar la dosis de Diacomit o de alguno de los demás medicamentos recetados a su hijo.

Comunicación de efectos adversos
Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte al médico de su hijo o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V*. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Diacomit

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- Su hijo no debe utilizar este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta después de "EXP". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Diacomit 250 mg
- El principio activo es el estiripentol. Cada sobre contiene 250 mg de estiripentol.
- Los demás componentes del sobre son povidona, glicolato sódico de almidón, glucosa líquida (secada por pulverización), eritrosina (E127), dióxido de titanio (E171), aspartamo (E951), aroma de tutti frutti (contiene sorbitol), carmelosa sódica, hidroxietilcelulosa.

Composición de Diacomit 500 mg
- El principio activo es el estiripentol. Cada sobre contiene 500 mg de estiripentol.
- Los demás componentes del sobre son povidona, glicolato sódico de almidón, glucosa líquida (secada por pulverización), eritrosina (E127), dióxido de titanio (E171), aspartamo (E951), aroma de tutti frutti (contiene sorbitol), carmelosa sódica, hidroxietilcelulosa.

Aspecto de Diacomit 250 mg y contenido del envase
Este medicamento es un polvo de color rosa claro envasado en sobres.
Las cajas contienen 30, 60 ó 90 sobres. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Aspecto de Diacomit 500 mg y contenido del envase
Este medicamento es un polvo de color rosa claro envasado en sobres.

Las cajas contienen 30, 60 ó 90 sobres. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.
Diacomit también se encuentra disponible en forma de cápsulas para uso oral de 250 mg y 500 mg.

Titular de la autorización de comercialización
Biocodex
22 rue des Aqueducs – F-94250 Gentilly - Francia
Tel: + 33 1 41 24 30 00 - e-mail: medinfo@biocodex.com

Responsable de la fabricación :
Biocodex
1 avenue Blaise Pascal - F-60000 Beauvais - Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

BE/LU/NL
Biocodex Benelux
Humaniteitslaan 292
1190 Brussels
Belgium
Tel: +32 (2) 370 47 90
e-mail: info@biocodex.be

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

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

EE
Biocodex Oy Eesti filiaal
Väike-Paala 1
11415 Tallinn
Estonia
Tel: +372 605 6014
e-mail: info@biocodex.ee

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

LT
Biocodex Oy Lietuvos filialasSavanorių av. 349
LT-51480 Kaunas
Lithuania
Tel: +370 37 408681
e-mail: info@biocodex.lt

LV
Biocodex Oy Latvijas filiāle
Kalniņi A, Mārupes nov.,
Mārupe, LV-2167
Latvia
Tel: +371 67 619365
e-mail: info@biocodex.lv

RO
Desitin Pharma s.r.l
Sevastopol street, no 13-17
Diplomat Business Centre, office 102
Sector 1, 010991 Bucharest
Romania
Tel: 004021-252-3481
e-mail: office@desitin.ro

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

Fecha de la última revisión de este prospecto :

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.