

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diacomit 100 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 100 mg stiripentooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Roosa ja valge kapsel suurusega 4, millel on pimetrükk „Diacomit 100 mg“, pikkus 14 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Diacomit on näidustatud täiendavaks raviks koos klobasaami ja valproaadiga refraktaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste hoogude raviks raske varase lapsee müokloonilise epilepsiaga patsientidel (Dravet' sündroom), kellel hood ei allu piisavalt ravile klobasaami ja valproaadiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Diacomit'i tuleb manustada ainult imikute ja laste epilepsia diagnoosimise ja ravi kogemustega pediatr või lasteneuroloogi järelevalve all.

Annustamine

Lapsed

Stiripentooli annus arvutatakse mg/kg kehakaalu kohta.

Ööpäevase annuse võib manustada 2 või 3 osaks jagatuna.

Lisaravi alustamisel stiripentooliga tuleb annust suurendada astmeliselt kuni soovitusliku annuseni 50 mg/kg ööpäevas, mis manustatakse koos klobasaami ja valproaadiga.

Stiripentooli annust tuleb suurendada astmeliselt alustades annusega 20 mg/kg ööpäevas ühe nädala jooksul ja seejärel 30 mg/kg ööpäevas ühe nädala jooksul. Edasine annuse suurendamine oleneb vanusest:

- alla 6-aastaste laste annust tuleb suurendada 20 mg/kg võrra ööpäevas kolmandal nädalal kuni soovitusliku annuseni 50 mg/kg ööpäevas kolme nädalaga;
- lastel vanuses 6 kuni 12 aastat tuleb annust suurendada 10 mg/kg võrra ööpäevas iga nädal kuni soovitusliku annuseni 50 mg/kg ööpäevas nelja nädalaga;
- 12-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel tuleb annust suurendada 5 mg/kg võrra ööpäevas iga nädal kuni kliinilisel otsusel põhineva optimaalse annuseni.

Soovituslik annus 50 mg/kg ööpäevas põhineb kättesaadavatel kliinilise uuringu tulemustel ning on ainus Diacomit'i annus, mida on hinnatud olulistes uuringutes (vt lõik 5.1).

Stiripentooli tuleb alati võtta koos toiduga, kuna see laguneb kiiresti happelises keskkonnas (nt kokkupuutel maohappega tühjas maos).

Stiripentooli ei tohi võtta koos piima ega piimatoodetega (jogurt, pehme koorejuust vms), gaseeritud jookidega, puuviljamahlaga ega toiduainete või jookidega, mis sisaldavad kofeiini või teofüllini.

Alla 3 aasta vanused lapsed

Stiripentooli olulises kliinilises uuringus osalesid raske varase lapsea müokloonilise epilepsiaga lapsed alates 3 aasta vanusest. Kliiniline otsus stiripentooli kasutamise kohta alla 3 aasta vanustel lastel, kellel on raske varase lapsea müoklooniline epilepsia, tuleb teha iga patsiendi kohta individuaalselt, võttes arvesse potentsiaalset kliinilist kasu ja kaasnevaid riske. Selles nooremas patsiendirühmas tohib täiendavat ravi stiripentooliga alustada alles pärast seda, kui raske varase lapsea müokloonilise epilepsia diagnoos on kliiniliselt kinnitust leidnud (vt lõik 5.1). Stiripentooli kasutamise kohta alla 12 kuu vanustel lastel on vähe andmeid. Need lapsed tohivad stiripentooli saada ainult arsti järelevalve all.

Patsiendid vanuses ≥ 18 aastat

Toime püsimise kohta selles populatsioonis, ei ole kogutud täiskasvanutelt piisaval hulgal pikaajalisi andmeid. Ravi tuleb jätkata senikaua, kuni täheldatakse toimet.

Teiste epilepsiaravimite annuste kohandamine nende kasutamisel koos stiripentooliga

Kuigi ravimite võimalike koostoimete kohta põhjalikud farmakoloogilised andmed puuduvad, antakse kliiniliste kogemuste põhjal teiste koos stiripentooliga manustatavate epilepsiaravimite annuste ja annustamisskeemide muutmiseks järgmisi nõuandeid.

- Klobasaam

Peamistes uuringutes oli stiripentooliga ravi alustamisel klobasaami annus 0,5 mg/kg ööpäevas, mida manustati tavaliselt osadeks jagatuna, kaks korda ööpäevas. Kui ilmusid klobasaami kõrvaltoimete või üleannustamise kliinilised nähud (s.t unisus, hüpotoonia ja ärrituvus väikelastel), vähendati seda ööpäevast annust iga nädal 25% võrra. Manustamisel koos stiripentooliga Dravet' sündroomiga lastele on esinenud klobasaami taseme ligikaudu kahe- või kolmekordset tõusu ja norklobasaami taseme viiekordset tõusu vereplasmas.

- Valproaat

Stiripentooli ja valproaadi metaboolse koostoime võimalust loetakse väheseks ja seetõttu ei ole vaja stiripentooli lisamisel valproaadi annust muuta, välja arvatud kliinilisest ohutusest tulenevatel põhjustel. Peamistes uuringutes vähendati valproaadi ööpäevast annust seedetrakti kõrvaltoimete, nt isutuse või kehakaalu languse korral iga nädal ligikaudu 30%.

Laboratoorse analüüside kõrvalekalded

Verepildi või maksafunktsiooni analüüsi ebanormaalse tulemuse korral on vaja teha konkreetse patsiendi kohta kliiniline otsus stiripentooli annuse kasutamise jätkamise või kohandamise kohta seoses klobasaami ja valproaadi annuste kohandamisega, võttes arvesse võimalikku kliinilist kasu ja riske (vt lõik 4.4).

Ravimvormi mõju

Kotikestesse pakitud ravimi C_{max} on mõningal määral kõrgem kui kapslites ja seega ei ole need päris samaväärsed. Kui on vajalik ühelt ravimvormilt minna üle teisele ravimvormile, on soovitatav kliiniline jälgimine, et vältida organismi vastuvõtlikkuse probleeme (vt lõik 5.2).

Neeru- ja maksakahjustusega patsiendid

Maksa ja/või neerude funktsioonihäiretega patsientidel ei soovitata stiripentooli kasutada (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Suukaudne

Kapsel tuleb klaasi veega tervena alla neelata.

Tagamaks, et patsient võtab kogu pulbri koguse, ei tohi kapslit avada. Stiripentooli ja toidu koostoime kohta vt lõik 4.5.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
Anamneesis psühhooisid deliiriumi vormis.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Karbamasepiin, fenütoiin ja fenobarbitaal

Neid aineid ei tohi koos stiripentooliga Dravet' sündroomi raviks kasutada. Kõrvaltoimete tekkimisel tuleb vähendada klobasaami ja/või valproaadi ööpäevast annust ravi ajal stiripentooliga (vt lõik 4.2).

Laste kasvukiirus

Arvestades seedetrakti kõrvaltoimete (anoreksia, isutus, oksendamine) esinemissagedust ravi ajal stiripentooli ja valproaadiga, tuleb selle ravimite kombinatsiooni kasutamisel hoolikalt jälgida laste kasvukiirust.

Verepilt

Stiripentooli, klobasaami ja valproaadi manustamisega võib kaasneda neutropeeniat. Enne ravi alustamist stiripentooliga tuleb laboratoorselt hinnata verepilti. Kui verepildi kontrollimine ei ole teisiti kliiniliselt näidustatud, tuleb seda teha iga 6 kuu järel.

Maksafunktsioon

Enne ravi alustamist stiripentooliga tuleb seda laboratoorselt hinnata. Kui maksafunktsiooni hindamine ei ole teisiti kliiniliselt näidustatud, tuleb seda teha iga 6 kuu järel.

Maksa- või neerukahjustus

Spetsiifiliste kliiniliste andmete puudumisel maksa või neerude funktsioonihäiretega patsientide kohta ei ole maksa ja/või neerude funktsioonihäiretega patsientidel soovitatav stiripentooli kasutada (vt lõik 4.2).

CYP ensüümidele mõjuvad ained

Stiripentool on ensüümide CYP2C19, CYP3A4 ja CYP2D6 inhibiitor ja võib nende ensüümide poolt metaboliseeritavate ainete kontsentratsioone vereplasmas märgatavalt suurendada ning suurendada kõrvaltoimete riski (vt lõik 4.5). *In vitro* uuringud näitasid, et stiripentooli esimese faasi metabolismi katalüüsivad CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4 ning võib-olla ka mõned muud ensüümid. Ettevaatlik soovitatakse olla stiripentooli kombineerimisel ainetega, mis pärssivad või indutseerivad ühte või mitut nimetatud ensüümi.

Lapsed

Peamistes kliinilistes uuringutes alla 3 aasta vanuseid lapsi ei osalenud. Seetõttu soovitatakse 6 kuu kuni 3 aasta vanuseid lapsi ravi ajal stiripentooliga hoolikalt jälgida.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimi võimalikud koostoimed, mis mõjutavad stiripentooli

Muude epilepsiaravimite mõju stiripentooli farmakokineetikale ei ole hästi teada.

Makroliidide ja asooli tüüpi seenevastase ravimpreparaatide, kui teadaolevad CYP3A4 inhibiitorid ja sama ensüümi substraadid, mõju stiripentooli metabolismile ei ole teada. Samuti ei ole teada stiripentooli mõju nende metabolismile.

In vitro uuringud näitasid, et stiripentooli esimese faasi metabolismi katalüüsivad CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4 ning võib-olla ka mõned muud ensüümid. Ettevaatus on soovitatav stiripentooli kombineerimisel ainetega, mis pärsvad või indutseerivad ühte või mitut nimetatud ensüümi.

Stiripentooli mõju tsütokroom P450 ensüümidele

Paljud neist kõrvaltoimetest on *in vitro* uuringutes ja kliinilistes uuringutes osaliselt kinnitust leidnud. Tasakaalukontsentratsiooni tõus stiripentooli, valproaadi ja klobasaami samaaegsel kasutamisel on täiskasvanutel ja lastel sarnane, kuigi esineb märgatavaid individuaalseid erinevusi.

Terapeutiliste kontsentratsioonide korral inhibeerib stiripentool märkimisväärselt mitmeid CYP450 isoensüüme: näiteks CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4. Selle tulemusena võib eeldada metaboolseid farmakokineetilisi koostoimeid teiste ravimitega. Nende koostoimete tulemusena võib tõusta nende toimeainete süsteemne tase, mis võib põhjustada nende farmakoloogilise toime tugevnemist ning kõrvaltoimete suurenemist.

Kõrvalmõjude riski suurenemise tõttu (vt käesolevas lõigus allpool epilepsiaravimite kohta) tuleb olla ettevaatlik, kui kliiniliste asjaolude tõttu on vaja kombineerida stiripentooli ravimitega, mida metaboliseerivad CYP2C19 (nt tsitalopraam, omeprasool) või CYP3A4 (nt HIV proteaasi inhibiitorid, antihistamiinikumid nagu astemisool ja kloorfeniramiin, kaltsiumikanali blokaatorid, statiinid, suukaudsed rasestumisvastased vahendid, kodeiin). Soovitatav on jälgida kontsentratsioone vereplasmas või kõrvalnähte. Vajalik võib olla annuse kohandamine.

Raskete kõrvaltoimete riski olulise suurenemise tõttu tuleb vältida kasutamist koos kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A4 substraatidega.

CYP1A2 võimaliku pärssimise kohta on vähe andmeid, mistõttu koostoimeid teofüllüüni ja kofeiiniga ei saa välistada, kuna teofüllüüni ja kofeiini metabolismi pärssimine maksas võib põhjustada nende taseme tõusu vereplasmas, mis võib tekitada toksilisust. Kasutamine koos stiripentooliga ei ole soovitatav. See hoiatus ei piirdu ainult ravimitega, vaid puudutab ka üsna paljusid lastele mõeldud toiduaineid (nt koola, šokolaad, kohv, tee ja energiajoojad): patsient ei tohi juua koolajooke, mis sisaldavad olulises koguses kofeiini, või šokolaadi, mis sisaldab teofüllüüni jääke (vt lõik 4.2).

Kuna stiripentool pärssis *in vitro* uuringutes CYP2D6-t vereplasma kontsentratsioonides, mis on kliiniliselt saavutatavad, võib selle isoensüümiga metaboliseeritavatel ainetel nt beetablokaatoritel (propranolool, karvedilool, timolool), antidepressantidel (fluoksetiin, paroksetiin, sertraliin, imipramiin, klomipramiin), antipsühhootikumidel (haloperidool), valuvaigistitel (kodeiin, dekstrometorfaan, tramadool) tekkida stiripentooliga metaboolseid koostoimeid. CYP2D6-ga metaboliseeritavate ja individuaalselt titreeritavate annustega ravimite annuseid võib osutuda vajalikuks kohandada.

Stiripentooli võimalikud kõrvaltoimed teiste ravimitega

Kättesaadavate kliiniliste andmete puudumise tõttu, tuleb olla ettevaatlik järgmiste kliiniliselt asjakohaste koostoimete suhtes stiripentooliga:

Ebasoovitavad kombinatsioonid (mida tuleb vältida, kui ei ole tingimata vajalik)

- Rukki tungaltera alkaloidid (ergotamiin, dihüdroergotamiin)

Tungalteramürgistus koos võimaliku jäsemete nekroosiga (rukki tungaltera maksaga elimineerumise pärssimine).

- Tsisapriid, halofantriin, pimosiid, kinidiin, bepridiil

Südame arütmiate, eelkõige *torsade de pointes* riski suurenemine.

- Immunosuppressandid (takroliimus, tsüklosporiin, siroliimus)
Immunosuppressantide sisalduse tõus veres (maksa metabolismi vähenemine).

- Statiinid (atorvastatiin, simvastatiin jt)
Annusest sõltuvate kõrvaltoimete, nt rabdomüolüüsi (kolesterooli alandava ravimpreparaadi metabolismi vähenemine maksas) riski suurenemine.

Ettevaatust nõudvad kombinatsioonid

- *Midasolaam, triasolaam, alprasolaam*
Maksa metabolismi vähenemine võib põhjustada bensodiasepiini tõusu vereplasmas, tekitades ülemäära rahustavat toimet.

- *Kloorpromasiin*
Stiripentool tugevdab kloorpromasiini toimet tsentraalse depressandina.

- *Toime teistele epilepsiavastastele ravimitele*
CYP450 isoensüümi CYP2C19 ja CYP3A4 pärssimine võib kutsuda esile farmakokineetilisi koostoimeid (pärssides nende metabolismi maksas) fenobarbitaali, primidooni, fenütoiini, karbamasepiini, klobasaamiga (vt lõik 4.2), valproaadiga (vt lõik 4.2), diasepaamiga (lihaste suurem lõtvumine), etosuksimiidi ja tiagabiiniga. Selle tagajärjel suureneb nende krambivastaste ainete tase vereplasmas ja võib tekkida üleannustamise oht. Teiste krambivastaste ainete kombineerimisel stiripentooliga on soovitatav kliiniliselt jälgida nende taset vereplasmas ja vajadusel annust kohandada.

- *Topiramaat*
Stiripentooli kasutamisel Prantsusmaal eriloo alusel lisati stiripentoolile, klobasaamile ja valproaadile 41% 230 juhust ka topiramaat. Selles patsiendirühmas tehtud kliiniliste tähelepanekute põhjal puuduvad tõendid selle kohta, et topiramaadi annust või annustamisskeemi tuleks muuta selle samaaegsel manustamisel stiripentooliga.
Seoses topiramaadiga arvatakse, et CYP2C19 pärssimisel ei tohi võimalikku konkureerimist tekkida, sest selleks oleks ilmselt vaja 5...15 korda suuremaid plasmakontsentratsioone kui topiramaadi standardsete soovituslike annuste ja annustamisskeemide puhul.

- *Levetiratsetaam*
Levetiratsetaam oluliselt ei metaboliseeru maksas. Seetõttu ei ole stiripentooli ja levetiratsetaami vahel metaboolseid farmakokineetilisi koostoimeid oodata.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Epilepsia ja epilepsiavastaste ravimite kasutamisega seotud üldine risk

On tõendatud, et epilepsiahaigete naiste lastel esineb väärarenguid kaks kuni kolm korda rohkem kui üldises populatsioonis, kus neid esineb ligikaudu 3%. Kuigi seda võivad põhjustada ka muud tegurid, nt epilepsia, näitavad kättesaadavad andmed, et see suurenemine on suures osas põhjustatud ravist. Ravitud populatsioonis on polüteraapia korral täheldatud väärarengute sagenemist.
Tõhusat epilepsiaravi ei tohi siiski raseduse ajal katkestada, kuna haiguse süvenemine võib kahjustada nii ema kui ka loodet.

Stiripentooliga seotud risk

Kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid. Loomkatsed ei näita emale mittetoksilistes annustes otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Näidustust silmas pidades, ei eeldata stiripentooli manustamist raseduse ajal ja fertiilses eas naistele. Kliiniline otsus stiripentooli kasutamise kohta raseduse ajal tuleb teha individuaalselt, võttes arvesse võimalikku kliinilist kasu või riske patsiendile. Ravimi määramisel rasedatele tuleb olla ettevaatlik ja soovitatav on kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Kuna ravimi eritumise kohta inimese rinnapiima ei ole uuringuid läbi viidud ja kuna kitsedel eritub stiripentool vereplasmast vabalt piima, ei ole ravi ajal soovitatav last imetada. Kui imetamise ajal ravi stiripentooliga jätkatakse, tuleb imetatavat imikut hoolikalt jälgida võimalike kõrvaltoimete suhtes.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei täheldatud mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3). Kliinilisi andmeid ei ole ja võimalik risk inimesele ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Stiripentool mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, kuna see võib põhjustada peeringlust ja ataksia. Patsientidele tuleb soovitada mitte juhtida autot ega töötada masinatega enne, kui nad on omandanud piisava kogemuse, et hinnata, kas see mõjutab nende võimeid (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Stiripentooli kõige sagedasemad kõrvaltoimed on anoreksia, kehakaalu kaotus, unetus, unisus, ataksia, hüpotoonia ja düstoonia.

Kõrvaltoimete loend tabelina

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on järgmised: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass (MedDRA terminoloogia)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Vere ja lümfisüsteemi häired		Neutropeenia		Trombotsütopeenia *
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia, isutus, kehakaalu langus			
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Agressiivsus, ärrituvus, käitumishäired, vastandav käitumine, ülierutuvus, unehäired		
Närvisüsteemi häired	Unisus, ataksia, hüpotoonia, düstoonia	Hüperkineesiad		
Silma kahjustused			Diploopia	
Seedetrakti häired		Iiveldus, oksendamine		

Naha- ja nahaaluskoe kahjustused			Valgustundlikkus, lööve, nahaallergia, nõgestõbi	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			Väsimus	
Uuringud		γGT tõus		Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides

* Andmed trombotsütoopenia kohta on saadud nii kliinilistest uuringutest, kui turuletulekujärgselt.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Paljud eelnimetatud kõrvaltoimetest tulenevad sageli teiste krambivastaste ravimite taseme tõusust vereplasmas (vt lõigud 4.4 ja 4.5) ja võivad nende ravimite annuse vähendamisel taanduda.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Andmeid kliinilise üleannustamise kohta ei ole. Ravi on toetav (sümptomaatilised meetmed intensiivravi osakonnas).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased ained, ATC-kood: N03AX17

Toimemehhanism

Loomkatsetes stiripentool antagoniseerib elektrilöögiga, pentetrasooliga ja bikukulliiniga esilekutsutud krampe. Katsetes närilistega näib stiripentool suurendavat gamma-aminovõihappe (*gamma-aminobutyric acid*, GABA) kui imetajateaju põhilise pärssiva neurotransmitteri tasemeid ajus. See võib tekkida GABA sünapsoomide tagasihaarde ja/või GABA transaminaasi pärssimise tagajärjel. On ka tõendatud, et stiripentool parandab GABAA retseptori vahendatud transmissiooni ebaküpse roti hipokampuses ja suurendab barbituraatidega sarnaneva mehhanismiga GABAA retseptori kloriidikanalite keskmist avatud aega (kuid mitte sagedust). Stiripentool võimendab farmakokineetiliste koostoitete tõttu muude krambivastaste ravimite, nt karbamasepiini, naatriumvalproaadi, fenütoiini, fenobarbitaali ja paljude bensodiasepiinide efektiivsust. Stiripentooli teine toime põhineb peamiselt mitme isoensüümi, eelkõige CYP450 3A4 ja 2C19 metabolismi pärssimisel, mis osalevad teiste epilepsiaravimite metabolismis maksas.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Stiripentooli olulises kliinilises uuringus osalesid raske varase lapseea müokloonilise epilepsiaga lapsed alates 3 aasta vanusest.

Prantsusmaal eriloo kasutamise läbiviidud programmis osalesid lapsed alates 6 kuu vanusest, sest mõnel patsiendil võib selles vanuses Dravet' sündroomi juba kindlalt diagnoosida. Kliiniline otsus Diacomit'i kasutamise kohta alla 3 aasta vanustel lastel, kellel on raske varase lapse müoklooniline epilepsia, tuleb teha iga patsiendi kohta individuaalselt, võttes arvesse potentsiaalset kliinilist kasu ja kaasnevaid riske (vt lõik 4.2).

Randomiseeritud, platseebokontrolliga lisauuringusse võeti 41 raske varase lapse müokloonilise epilepsiaga last. Pärast ühekuulist eelperioodi lisati 2-kuuliseks topeltperioodiks valproaadile ja klobasaamile platseebot (n=20) või stiripentooli (n=21). Seejärel anti patsientidele avatult stiripentooli. Ravivastusena määratleti klooniliste (või toonilis-klooniliste) hoogude vähenemine rohkem kui 50% võrra topeltperioodi teisel kuul, võrreldes eelperioodiga. Stiripentoolile andis ravivastuse 15 patsienti (71%) (neist üheksal ei esinenud kloonilisi ega toonilis-kloonilisi hooge), kuid platseebot ainult üks (5%) (krampideta ei olnud ükski; stiripentoolil 95%-lise usaldusvahemikuga 52,1...90,7 ja platseebol 0...14,6). 95% usaldusvahemik oli 42,2...85,7. Stiripentooliga saavutati algseisundiga võrreldes suurem muutus (69%) kui platseeboga (+7%), $p < 0,0001$. 21-l stiripentooli kasutanud patsiendil olid mõõdukad kõrvaltoimed (uimasus, isutus), mida esines ka kaheksal platseebot kasutanud patsiendil, kuid 12 juhul 21-st teise samaaegse ravimi annuse vähendamisel kõrvaltoimed kadusid (Chiron et al, Lancet, 2000).

Stiripentooli kliinilise ohutuse kohta selle manustamisel annustes, mis ületavad 50 mg/kg/ööpäevas, kliiniliste uuringute andmed puuduvad. Stiripentooli kasutamise kohta monoravina Dravet' sündroomi korral kliiniliste uuringute andmed puuduvad.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Uuringutes täiskasvanud tervete vabatahtlikega ja täiskasvanud patsientidega on stiripentoolil olnud järgmised farmakokineetilised omadused.

Imendumine

Stiripentool imendub kiiresti, maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saavutatakse ligikaudu 1,5 tunniga. Stiripentooli absoluutne biosaadavus ei ole teada, sest intravenoosne ravimvorm ei ole testimiseks kättesaadav. See imendub suu kaudu hästi, sest suurem osa suukaudsest annusest eritub uriiniga.

Kapslite ja kotikese formulatsiooni puhul suukaudseks suspensiooniks mõeldud pulbrite suhtelist biosaadavust on uuritud tervetel meesvabatahtlikel 1000 mg ühekordse suukaudse manustamise järel. Kaks formulatsiooni olid bioekvivalentsed AUC põhjal, kuid mitte C_{max} põhjal. Kotikese C_{max} oli võrreldes kapsli omaga veidi kõrgem (23%) ja ei vastanud bioekvivalentsuse kriteeriumitele. T_{max} oli mõlema formulatsiooni puhul sarnane. Stiripentooli kapsli ja kotikese kujul suukaudseks suspensiooniks mõeldud pulbri omavahel vahetamise korral on soovituslik kliiniline järelevalve.

Jaotumine

Stiripentool seondub ulatuslikult plasmavalkudega vereringes (ligikaudu 99%).

Eliminatsioon

Süsteemne kokkupuude stiripentooliga suureneb annuse suurenedes tunduvalt rohkem kui proportsionaalselt. Suurtel annustel plasma kliirens tunduvalt väheneb; see langeb tasemelt ligikaudu 40 l/kg/ööpäevas annusega 600 mg/ööpäevas tasemele ligikaudu 8 l/kg/ööpäevas annusega 2400 mg. Pärast stiripentooli korduvat manustamist kliirens väheneb, tõenäoliselt selle metabolismis osalevate tsütokroom P450 isoensüümide pärssimise tõttu. Eritumise poolväärtusaeg oli vahemikus 4,5 kuni 13 tundi ja annuse suurenedes pikenes.

Biotransformatsioon

Stiripentool metaboliseerub ulatuslikult, uriinis on leitud 13 erinevat metaboliiti. Põhilised metaboolsed protsessid on demetüleerimine ja glükuronisatsioon, kuigi selles osalevaid ensüüme ei ole veel täielikult kindlaks määratud.

In vitro uuringute põhjal peetakse maksa tsütokroomi P450 peamisi isoensüüme, mis katalüüsivad esimese faasi metabolismi, CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4 ensüümideks.

Eritumine

Suurem osa stiripentoolist eritub neerude kaudu.

Stiripentooli metaboliidid uriinis moodustasid kokku suurema osa (73%) suukaudsest akuutsest annusest ning veel 13...24% ainest eritus roojaga muutumatul kujul.

Laste farmakokineetiline uuring

Populatsiooni farmakokineetiline uuring korraldati Dravet' sündroomi põdeva 35 lapsega, keda raviti stiripentooli ja kahe ravimiga – valproaadi ja klobasaamiga, mille kohta ei olnud teada, et need mõjutaks stiripentooli farmakokineetilisi omadusi. Mediaanne vanus oli 7,3 aastat (vahemik: 1 kuni 17,6 aastat) ja stiripentooli mediaanne ööpäevane annus oli 45,4 mg/kg/ööpäev (vahemik: 27,1 kuni 89,3 mg/kg/ööpäev), mida manustati kahe kuni kolme annusena.

Andmed sobisid kõige paremini eelisjärjekorra absorptsiooni ja elimineerimise protsessi ühe kompartmendi mudeliga. Populatsiooni hinnanguline absorptsioonitaseme konstant K_a oli $2,08 \text{ hr}^{-1}$ (juhusliku mõju standardhälve = 122%). Jaotuse kliirens ja maht olid seotud kehakaaluga allomeetrilise mudeli kaudu, mille eksponendid olid vastavalt 0,433 ja 1: kui kehakaal tõusis 10 kilogrammilt 60 kilogrammile, suurenes ilmne oraalne kliirens 2,60 kuni 5,65 l/h ja jaotuse ilmne maht suurenes 32,0 kuni 191,8 l. Selle tulemusel suurenes eritumise poolväärtusaeg 8,5 h (10 kg) kuni 23,5 h (60 kg).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilisuse uuringutes loomadega (rott, ahv, hiir) ei ole ilmnenud järjekindlat toksilisuse mudelit, välja arvatud hepatotsellulaarse hüpertroofiaga seostatav maksa suurenemine, mis tekkis stiripentooli suurte annuste manustamisel närilistele ja mittenärilistele. Seda leidu peetakse adaptiivseks reageerimiseks maksa ainevahetuse suurele koormusele.

Stiripentool ei olnud rottide ja küülikutega läbiviidud uuringus teratogeenne; ühes uuringus hiirtega, aga mitte mitmes teises sarnases uuringus, täheldati suulaelõhe tekkimist vähese sagedusega, kasutades emale toksilist annust (800 mg/kg/päevas). Need uuringud hiirte ja küülikutega viidi läbi enne hea laboratoorse tava nõuete kehtestamist. Uuringud rottide viljakuse ja üldise reproduktiivsuse, samuti sünnieelse ja –järgse arengu kohta toimeid ei näidanud, välja arvatud poegade elumuse mõningane vähenemine, kui neid imetanud emasloomadel oli tekkinud stiripentooli mürgistus annusega 800 mg/kg/päevas (vt lõik 4.6).

Genotoksilisuse uuringutes mutageenset ega klastogeenset aktiivsust ei leitud.

Kantserogeensuse uuringutel rottidega olid negatiivsed tulemused. Hiirtel suurenes vaid veidi maksa adenoomide ja kartsinoomide sagedus, kui loomi raviti annusega 200 või 600 mg/kg/päevas 78 nädalat, kuid mitte annusega 60 mg/kg/päevas. Võttes arvesse stiripentooli genotoksilisuse puudumist ja hiire maksa teadaolevat erilist tundlikkust kasvajate tekkimise suhtes maksa ensüümide indutseerimisel ei leita, et see tulemus näitaks kantserogeensuse riski patsientidele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli tuum

Povidoon

Naatriumtärklisglükolaat

Magneesiumstearaat (E470b)

Kapsli kest
Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Erütrosiin (E127)
Indigotiin (E132)

Trükivärv
Šellak (E904)
Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüetüleenist pudel, mis on suletud rikkumisvastase ja lastekindla keeratava polüpropüleenkorgiga.
Pudel 100 kapsliga, pappkarbis.

6.6 Säilitamise eritingimused

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Biocodex, 22 rue des Aqueducs 94250 Gentilly, Prantsusmaa.

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/367/013

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 4. jaanuar 2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. september 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diacomit 250 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 250 mg stiripentooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Roosa kapsel suurusega 2, millel on pimetrükk „Diacomit 250 mg“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Diacomit on näidustatud täiendavaks raviks koos klobasaami ja valproaadiga refraktaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste hoogude raviks raske varase lapseea müokloonilise epilepsiaga patsientidel (Dravet' sündroom), kelle hood ei allu piisavalt ravile klobasaami ja valproaadiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Diacomit'i tuleb manustada ainult imikute ja laste epilepsia diagnoosimise ja ravi kogemustega pediatrile või lasteneuroloogi järelevalve all.

Annustamine

Lastel

Stiripentooli annus arvutatakse mg/kg kehakaalu kilogrammi kohta.

Ööpäevase annuse võib manustada 2 või 3 osaks jagatuna.

Lisaravi alustamisel stiripentooliga tuleb annust suurendada astmeliselt kuni soovitusliku annuseni 50 mg/kg ööpäevas, mis manustatakse koos klobasaami ja valproaadiga.

Stiripentooli annust tuleb suurendada astmeliselt alustades annusega 20 mg/kg ööpäevas ühe nädala jooksul ja seejärel 30 mg/kg ööpäevas ühe nädala jooksul. Edasine annuse suurendamine oleneb vanusest:

- alla 6-aastaste laste annust tuleb suurendada 20 mg/kg võrra ööpäevas kolmandal nädalal kuni soovitusliku annuseni 50 mg/kg ööpäevas kolme nädalaga;
- lastel vanuses 6 kuni 11 aastat tuleb annust suurendada 10 mg/kg võrra ööpäevas iga nädal kuni soovitusliku annuseni 50 mg/kg ööpäevas nelja nädalaga;
- 12-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel tuleb annust suurendada 5 mg/kg võrra päevas iga nädal kuni kliinilisel otsusel põhineva optimaalse annuseni.

Soovituslik annus 50 mg/kg ööpäevas põhineb kättesaadavatel kliinilise uuringu tulemustel ning on ainus Diacomit'i annus, mida on hinnatud olulistes uuringutes (vt lõik 5.1).

Stiripentooli tuleb alati võtta koos toiduga, kuna see laguneb kiiresti happelises keskkonnas (nt kokkupuutel maohappega tühjas maos).

Stiripentooli ei tohi võtta koos piima ega piimatoodetega (jogurt, pehme koorejuust vms), gaseeritud jookidega, puuviljamahlaga ega toiduainete või jookidega, mis sisaldavad kofeiini või teofüllini.

Alla 3 aasta vanused lapsed:

Stiripentooli olulises kliinilises uuringus osalesid raske varase lapsee müokloonilise epilepsiaga lapsed alates 3 aasta vanusest. Kliiniline otsus stiripentooli kasutamise kohta alla 3 aasta vanustel lastel, kellel on raske varase lapsee müoklooniline epilepsia, tuleb teha iga patsiendi kohta individuaalselt, võttes arvesse potentsiaalset kliinilist kasu ja kaasnevaid riske. Selles nooremas patsiendirühmas tohib täiendavat ravi stiripentooliga alustada alles pärast seda, kui raske varase lapsee müokloonilise epilepsia diagnoos on kliiniliselt kinnitust leidnud (vt lõik 5.1). Stiripentooli kasutamise kohta alla 12 kuu vanustel lastel on vähe andmeid. Need lapsed tohivad stiripentooli saada ainult arsti aktiivse järelevalve all.

Patsiendid vanuses ≥ 18 aastat

Toime püsimise kohta selles populatsioonis, ei ole kogutud täiskasvanutelt piisaval hulgal pikaajalisi andmeid. Ravi tuleb jätkata senikaua, kuni täheldatakse toimet.

Teiste epilepsiaravimite annuste kohandamin nende kasutamisel koos stiripentooliga

Kuigi ravimite võimalike koostoimete kohta põhjalikud farmakoloogilised andmed puuduvad, antakse kliiniliste kogemuste põhjal teiste koos stiripentooliga manustatavate epilepsiaravimite annuste ja annustamisskeemide muutmiseks järgmisi nõuandeid.

- Klobasaam

Peamistes uuringutes oli stiripentooliga ravi alustamisel klobasaami annus 0,5 mg/kg ööpäevas, mida manustati tavaliselt osadeks jagatuna, kaks korda ööpäevas. Kui ilmusid klobasaami negatiivsete kõrvaltoimete või üleannustamise kliinilised nähud (s.t unisus, hüpotoonia ja ärrituvus väikelastel), vähendati seda ööpäevast iga nädal 25% võrra. Manustamisel koos stiripentooliga Dravet' sündroomiga lastele on esinenud klobasaami taseme ligikaudu kahe- või kolmekordset tõusu ja norklobasaami taseme viiekordset tõusu vereplasmas.

- Valproaat

Stiripentooli ja valproaadi metaboolse koostoime võimalust loetakse väheseks ja seetõttu ei tohiks osutada vajalikuks stiripentooli lisamisel valproaadi annust muuta, välja arvatud kliinilisest ohutusest tulenevatel põhjustel. Peamistes uuringutes vähendati valproaadi ööpäevast seedetrakti kõrvaltoimete, nt isutuse või kehakaalu e korral iga nädal ligikaudu 30%.

Laboratoorse analüüside kõrvalekalded

Verepildi või maksafunktsiooni analüüsi ebanormaalse tulemuse korral on vaja teha konkreetse patsiendi kohta kliiniline otsus stiripentooli annuse kasutamise jätkamise või kohandamise kohta seoses klobasaami ja valproaadi annuste kohandamisega, võttes arvesse võimalikku kliinilist kasu ja riske (vt lõik 4.4).

Ravimvormi mõju

Kotikestesse pakitud ravimi C_{max} on mõningal määral kõrgem kui kapslites ja seega ei ole need päris samaväärsed. Kui on vajalik ühelt ravimvormilt minna üle teisele ravimvormile, on soovitatav kliiniline jälgimine, et vältida organismi vastuvõtlikkuse probleeme (vt 5.2).

Neeru- ja maksakahjustused

Maksa ja/või neerude funktsioonihäiretega patsientidel ei soovitata stiripentooli kasutada (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Suukaudne.

Kapsel tuleb klaasi veega tervena alla neelata.

Tagamaks, et patsient võtab kogu pulbri koguse, ei tohiks kapslit avada. Stiripentooli ja toidu koostoime kohta vt lõik 4.5.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
Anamneesis psühhootilised deliiriumi vormid.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Karbamasepiin, fenütoiin ja fenobarbitaal

Neid aineid ei tohiks koos stiripentooliga Dravet' sündroomi raviks kasutada. Kõrvaltoimete tekkimisel tuleb vähendada klobasaami ja/või valproaadi ööpäevast ravi ajal stiripentooliga vähendada (vt lõik 4.2).

Laste kasvukiirus

Arvestades seedetrakti kõrvaltoimete (anoreksia, isutus, oksendamine) esinemissagedust ravi ajal stiripentooli ja valproaadiga, tuleb selle ravimite kombinatsiooni kasutamisel hoolikalt jälgida laste kasvukiirust.

Verepilt

Stiripentooli, klobasaami ja valproaadi manustamisega võib kaasneda neutropeenid. Enne ravi alustamist stiripentooliga tuleb laboratoorselt hinnata verepilti. Kui verepildi kontrollimine ei ole teisiti kliiniliselt näidustatud, tuleb seda teha iga 6 kuu järel.

Maksafunktsioon

Enne ravi alustamist stiripentooliga tuleb seda laboratoorselt hinnata. Kui maksa funktsiooni hindamine ei ole teisiti kliiniliselt näidustatud, tuleb seda teha iga 6 kuu järel.

Maksa- või neerukahjustus

Spetsiifiliste kliiniliste andmete puudumisel maksa või neerude funktsioonihäiretega patsientide kohta ei ole maksa ja/või neerude funktsioonihäiretega patsientidel soovitatav stiripentooli kasutada (vt lõik 4.2).

CYP ensüümidele mõjuvad ained

Stiripentool on ensüümide CYP2C19, CYP3A4 ja CYP2D6 inhibiitor ja võib nende ensüümide poolt metaboliseeritavate ainete kontsentratsioone vereplasmas märgatavalt suurendada ning suurendada kõrvaltoimete riski (vt lõik 4.5). *In vitro* uuringud näitasid, et stiripentooli esimese faasi metabolismi katalüüsivad CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4 ning võib-olla ka mõned muud ensüümid. Ettevaatlik soovatakse olla stiripentooli kombineerimisel ainetega, mis pärssivad või indutseerivad ühe või mitme nimetatud ensüümi aktiivsust.

Lapsed

Peamistes kliinilistes uuringutes alla 3 aasta vanuseid lapsi ei osalenud. Seetõttu soovatakse 6 kuu kuni 3 aasta vanuseid lapsi ravi ajal stiripentooliga hoolikalt jälgida.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimi võimalikud koostoimed, mis mõjutavad stiripentooli

Muude epilepsiaravimite mõju stiripentooli farmakokineetikale ei ole hästi teada.

Makroliidide ja asooli tüüpi seenevastaste ravimpreparaatide kui teadaolevad CYP3A4 inhibiitorid ja sama ensüümi substraadid mõju stiripentooli metabolismile ei ole teada. Samuti ei ole teada stiripentooli mõju nende metabolismile.

In vitro uuringud näitasid, et stiripentooli esimese faasi metabolismi katalüüsivad CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4 ning võib-olla ka mõned muud ensüümid. Ettevaatus on soovitatav stiripentooli kombineerimisel ainetega, mis pärsvad või indutseerivad ühte või mitut nimetatud ensüümi.

Stiripentooli mõju tsütokroom P450 ensüümidele

Paljud neist kõrvaltoimetest on *in vitro* uuringutes ja kliinilistes uuringutes osaliselt kinnitust leidnud. Tasakaalukontsentratsiooni tõus stiripentooli, valproaadi ja klobasaami samaaegsel kasutamisel on täiskasvanutel ja lastel sarnane, kuigi esineb märgatavaid individuaalseid erinevusi.

Ravis kasutatavatel kontsentratsioonidel pärssib stiripentool oluliselt mitut CYP450 isoensüümi: näiteks CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4. Selle tulemusena võib eeldada metaboolseid farmakokineetilisi koostoimeid teiste ravimitega. Nende koostoimete tulemusena võib tõusta nende toimeainete süstemne tase, mis võib põhjustada nende farmakoloogilise toime tugevnemist ning kõrvaltoimete suurenemist.

Kõrvaltoimete riski suurenemise tõttu (vt käesolevas lõigus allpool epilepsiaravimite kohta) tuleb olla ettevaatlik, kui kliiniliste asjaolude tõttu on vaja kombineerida stiripentooli ainetega, mida metaboliseerivad CYP2C19 (nt tsitalopraam, omeprasool) või CYP3A4 (nt HIV proteaasi inhibiitorid, antihistamiinikumid nagu astemisool ja kloorfeniramiin, kaltsiumikanali blokaatorid, statiinid, suukaudsed rasestumisvastased vahendid, kodeiin). Soovitatav on jälgida kontsentratsioone vereplasmas või kõrvalnähte. Vajalik võib olla annuse kohandamine.

Raskete kõrvaltoimete riski olulise suurenemise tõttu tuleb vältida kasutamist koos kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A4 substraatidega.

CYP1A2 võimaliku pärssimise kohta on vähe andmeid, mistõttu koostoimeid teofüllini ja kofeiiniga ei saa välistada, kuna teofüllini ja kofeiini metabolismi pärssimine maksas võib põhjustada nende taseme tõusu vereplasmas, mis võib tekitada toksilisust. Kasutamine koos stiripentooliga ei ole soovitatav. See hoiatus ei piirdu ainult ravimitega, vaid puudutab ka üsna paljusid lastele mõeldud toiduaineid (nt koola, šokolaad, kohv, tee ja energiajookid): patsient ei tohi juua koolajooke, mis sisaldavad olulises koguses kofeiini, või šokolaadi, mis sisaldab teofüllini jääke (vt lõik 4.2).

Kuna stiripentool pärssis *in vitro* uuringutes CYP2D6-t vereplasma kontsentratsioonides, mis on kliiniliselt saavutatavad, võib selle isoensüümiga metaboliseeritavatel ainetel, nt beetablokaatoritel (propranolool, karvedilool, timolool), antidepressantidel (fluoksetiin, paroksetiin, sertraliin, imipramiin, klomipramiin), antipsühhootikumidel (haloperidool), valuvaigistitel (kodeiin, dekstrometorfaan, tramadool) tekkida stiripentooliga metaboolseid koostoimeid. CYP2D6-ga metaboliseeritavate ja individuaalselt titreeritavate annustega ravimite annuseid võib osutuda vajalikuks kohandada.

Stiripentooli võimalikud kõrvaltoimed teiste ravimitega

Kättesaadavate kliiniliste andmete puudumise tõttu, tuleb olla ettevaatlik järgmiste kliiniliselt asjakohaste koostoimete suhtes stiripentooliga:

Ebasoovitavad kombinatsioonid (mida tuleb vältida, kui ei ole tingimata vajalikud)

- Rukki tungaltera alkaloidid (ergotamiin, dihüdroergotamiin)

Tungalteramürgistus koos võimaliku jäsemete nekroosiga (rukki tungaltera maksaga elimineerumise pärssimine).

- Tsisapriid, halofantriin, pimosiid, kinidiin, bepridiil

Südame arütmiate, eelkõige *torsade de Pointes* riski suurenemine.

- Immunosupressandid (takroliimus, tsüklosporiin, siroliimus)

Immunosupressantide sisalduse tõus veres (maksa metabolismi vähenemine).

- Statiinid (atorvastatiin, simvastatiin jt)

Annusest sõltuvate kõrvaltoimete, nt rabdomüolüüsi (kolesterooli alandava ravimpreparaadi metabolismi vähenemine maksas) riski suurenemine.

Ettevaatust nõudvad kombinatsioonid

- *Midasolaam, triasolaam, alprasolaam*

Maksa metabolismi vähenemine võib põhjustada bensodiasepiini tõusu vereplasmas, tekitades ülemäära rahustavat toimet.

- *Kloorpromasiin*

Stiripentool tugevdab kloorpromasiini toimet tsentraalse depressandina.

- *Toime teistele epilepsiavastastele ravimitele (AED).*

CYP450 isoensüümi CYP2C19 ja CYP3A4 pärssimine võib kutsuda esile farmakokineetilisi koostoimeid (pärssides nende metabolismi maksas) fenobarbitaali, primidooni, fenütoiini, karbamasepiini, klobasaamiga (vt lõik 4.2), valproaadiga (vt lõik 4.2), diasepaamiga (lihaste suurem lõtvumine), etosuksimiidi ja tiagabiiniga (pärssida nende metabolismi maksas). Selle tagajärjel suureneb nende krambivastaste ainete tase vereplasmas ja võib tekkida üleannustamise oht. Teiste krambivastaste ainete kombineerimisel stiripentooliga on soovitatav kliiniliselt jälgida nende taset vereplasmas ja vajadusel annust kohandada.

- Topiramaat

Stiripentooli kasutamisel Prantsusmaal eriloo alusel lisati stiripentoolile, klobasaamile ja valproaadile 41%-l 230 juhust ka topiramaat. Selles patsiendirühmas tehtud kliiniliste tähelepanekute põhjal puuduvad tõendid selle kohta, et topiramaadi annust või annustamisskeemi tuleks muuta selle samaaegsel manustamisel stiripentooliga muuta.

Seoses topiramaadiga arvatakse, et CYP2C19 pärssimisel ei tohiks võimalikku konkureerimist tekkida, sest selleks oleks ilmselt vaja 5...15 korda suuremaid plasmakontsentratsioone kui topiramaadi standardsete soovituslike annuste ja annustamisskeemide puhul.

- Levetiratsetaam

Levetiratsetaam oluliselt ei metaboliseeru maksas. Seetõttu ei ole stiripentooli ja levetiratsetaami vahel metaboolseid farmakokineetilisi koostoimeid oodata.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Epilepsia ja epilepsiaravimitega seotud üldine risk

On tõendatud, et epilepsiahaigete naiste lastel esineb väärarenguid kaks kuni kolm korda rohkem kui üldises populatsioonis, kus neid esineb ligikaudu 3%. Kuigi seda võivad põhjustada ka muud tegurid, nt epilepsia, näitavad kättesaadavad andmed, et see suurenemine on suures osas põhjustatud ravist. Ravitud populatsioonis on polüteraapia korral täheldatud väärarengute sagenemist.

Tõhusat epilepsiaravi ei tohiks siiski raseduse ajal katkestada, kuna haiguse süvenemine võib kahjustada nii ema kui ka loodet.

Stiripentooliga seotud risk

Kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid. Loomkatsed ei näita emale mittetoksilistes annustes otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Näidustust silmas pidades, ei eeldata stiripentooli manustamist raseduse ajal ja fertiilses eas naistele. Kliiniline otsus stiripentooli kasutamise kohta raseduse ajal tuleb teha individuaalselt, võttes arvesse võimalikku kliinilist kasu või riske patsiendile. Ravimi määramisel rasedatele tuleb olla ettevaatlik ja soovitatav on kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Kuna ravimi eritumise kohta inimese rinnapiima ei ole uuringuid läbi viidud ja kuna kitsedel eritub stiripentool vereplasmast vabalt piima, ei ole ravi ajal soovitatav last imetada. Kui imetamise ajal ravi stiripentooliga jätkatakse, tuleb imetatavat imikut hoolikalt jälgida võimalike kõrvaltoimete suhtes.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei täheldatud mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3). Kliinilisi andmeid ei ole ja võimalik risk inimesele ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Stiripentoolil mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, kuna see võib põhjustada pearinglust ja ataksiat. Patsientidele tuleb soovitada mitte juhtida autot ega töötada masinatega enne, kui nad on omandanud piisava kogemuse, et hinnata, kas see mõjutab nende võimeid halvasti (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusteabe kokkuvõte

Stiripentooli kõige sagedasemad kõrvaltoimed on anoreksia, kehakaalu kaotus, unetus, unisus, ataksia, hüpotoonia ja düstoonia.

Kõrvaltoimete loend tabelina

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on järgmised: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass (MedDRA terminoloogia)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Vere ja lümfisüsteemi häired		Neutropeenia		Trombotsütopeenia *
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia, isutus, kehakaalu langus			
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Agressiivsus, ärrituvus, käitumishäired, vastandav käitumine, ülierutuvus, unehäired		

Närvisüsteemi häired	Unisus, ataksia, hüpotoonia, düstoonia	Hüperkineesiad		
Silma kahjustused			Diploopia	
Seedetrakti häired		Iiveldus, oksendamine		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Valgustundlikkus, lööve, nahaallergia, nõgestõbi	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			Väsimus	
Uuringud		γ GT tõus		Kõrvalekalde d maksafunktsiooni analüüsides

*Andmed trombotsütopeenias kohta on saadud nii kliinilistest uuringutest, kui turuletulekujärgsetelt.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Paljud eelnimetatud kõrvaltoimetest tulenevad sageli teiste krampivastaste ravimite taseme tõusust vereplasmas (vt lõigud 4.4 ja 4.5) ja võivad nende ravimite annuse vähendamisel taanduda.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi, (vt [V lisa](#)), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Andmed kliinilise üleannustamise kohta ei ole kättesaadavad. Ravi on toetav (sümptomaatilised meetmed intensiivravi osakonnas).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Epilepsiaravimid, muud epilepsiaravimid, ATC-kood: N03AX17

Toimemehhanism

Loomkatsetes stiripentool antagoniseerib elektrilöögiga, pentetrasooliga ja bikukulliiniga esilekutsutud krampe. Katsetes närilistega näib stiripentool suurendavat gamma-aminovõihappe (*gamma-aminobutyric acid*, GABA) kui imetajate aju põhilise pärssiva neurotransmitteri tasemeid ajus. See võib tekkida GABA sünapsoomide tagasihaarde ja/või GABA transaminaasi pärssimise tagajärjel. On ka tõendatud, et stiripentool parandab GABAA retseptori vahendatud transmissiooni ebaküpse roti hipokampus ja suurendab barbituraatidega sarnaneva mehhanismiga GABAA retseptori kloriidikanalite keskmist avatud aega (kuid mitte sagedust). Stiripentool võimendab farmakokineetiliste koostoitete tõttu muude krampivastaste ravimite, nt karbamasepiini, naatriumvalproaadi, fenütoiini, fenobarbitaali ja paljude bensodiasepiinide efektiivsust. Stiripentooli

teine toime põhineb peamiselt mitme isoensüümi, eelkõige CYP450 3A4 ja 2C19 metabolismi pärssimisel, mis osalevad teiste epilepsiaravimite metabolismis maksas.

Kliiniline tõhusus ja ohutus

Stiripentooli pöördelises kliinilises uuringus osalesid väikelapse raske müokloonilise epilepsiaga lapsed alates 3 aasta vanusest.

Prantsusmaal eriloa kasutamise läbiviidud programmis osalesid lapsed alates 6 kuu vanusest, sest mõnel patsiendil võib selles vanuses Dravet' sündroomi juba kindlalt diagnoosida. Kliiniline otsus Diacomit'i kasutamise kohta alla 3 aasta vanustel lastel, kellel on raske varase lapse müoklooniline epilepsia, tuleb teha iga patsiendi kohta individuaalselt, võttes arvesse potentsiaalset kliinilist kasu ja kaasnevaid riske (vt lõik 4.2).

Randomiseeritud, platseebokontrolliga lisauuringusse võeti 41 raske varase lapse müokloonilise epilepsiaga last. Pärast ühekuulist eelperioodi lisati 2-kuuliseks topeltpimedaks perioodiks valproaadile ja klobasaamile platseebot (n=20) või stiripentooli (n=21). Seejärel anti patsientidele avatult stiripentooli. Ravivastusena määratleti klooniliste (või toonilis-klooniliste) hoogude vähenemine rohkem kui 50% võrra topeltpimedate perioodi teisel kuul, võrreldes eelperioodiga. Stiripentoolile andis ravivastuse 15 patsienti (71%) (neist üheksal ei esinenud kloonilisi ega toonilis-kloonilisi hooge), kuid platseebol ainult üks (5%) (krampideta ei olnud ükski; stiripentoolil 95%-lise usaldusvahemikuga 52,1...90,7 ja platseebol 0...14,6). 95% usaldusvahemik oli 42,2...85,7. Stiripentooliga saavutati algseisundiga võrreldes suurem muutus (-69%) kui platseeboga (+7%), $p < 0,0001$. 21-l stiripentooli kasutanud patsiendil olid mõõdukad kõrvaltoimed (uimasus, isutus), mida esines ka kaheksal platseebot kasutanud patsiendil, kuid 12 juhul 21-st teise samaaegse ravimi annuse vähendamisel kõrvaltoimed kadusid (Chiron et al, Lancet, 2000).

Stiripentooli kliinilise ohutuse kohta selle manustamisel annustes, mis ületavad 50 mg/kg/ööpäevas, kliiniliste uuringute andmed puuduvad. Stiripentooli kasutamise kohta monoteraapiana Dravet' sündroomi korral kliiniliste uuringute andmed puuduvad.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Uuringutes täiskasvanud tervete vabatahtlikega ja täiskasvanud patsientidega on stiripentoolil olnud järgmised farmakokineetilised omadused.

Imendumine

Stiripentool imendub kiiresti, maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saavutatakse ligikaudu 1,5 tunniga. Stiripentooli absoluutne biosaadavus ei ole teada, sest intravenoosne ravimvorm ei ole testimiseks kättesaadav. See imendub suu kaudu hästi, sest suurem osa suukaudsest annusest eritub uriiniga.

Kapslite ja kotikese formulatsiooni puhul suukaudseks suspensiooniks mõeldud pulbrite suhtelist biosaadavust on uuritud tervetel meesvabatahtlikel 1000 mg ühekordse suukaudse manustamise järel. Kaks formulatsiooni olid bioekvivalentsed AUC põhjal, kuid mitte C_{max} põhjal. Kotikese C_{max} oli võrreldes kapsli omaga veidi kõrgem (23%) ja ei vastanud bioekvivalentsuse kriteeriumitele. T_{max} oli mõlema formulatsiooni puhul sarnane. Stiripentooli kapsli ja kotikese kujul suukaudseks suspensiooniks mõeldud pulbri omavahel vahetamise korral on soovituslik kliiniline järelevalve.

Jaotumine

Stiripentool seondub ulatuslikult plasmavalkudega vereringes (ligikaudu 99%).

Elimineerumine

Süsteemne kokkupuude stiripentooliga suureneb annuse suurenedes tunduvalt rohkem kui proportsionaalselt. Suurtel annustel plasma kliirens tunduvalt väheneb; see langeb tasemelt ligikaudu

40 l/kg/ööpäevas annusega 600 mg/ööpäevas tasemele ligikaudu 8 l/kg/ööpäevas annusega 2400 mg. Pärast stiripentooli korduvat manustamist kliirens väheneb, tõenäoliselt selle metabolismis osalevate tsütokroom P450 isoensüümide pärssimise tõttu. Eritumise poolväärtusaeg oli vahemikus 4,5 kuni 13 tundi ja annuse suurenedes pikenes.

Biotransformatsioon

Stiripentool metaboliseerub ulatuslikult, uriinis on leitud 13 erinevat metaboliiti. Põhilised metaboolsed protsessid on demetüleerimine ja glükuronisatsioon, kuigi selles osalevaid ensüüme ei ole veel täielikult kindlaks määratud.

In vitro uuringute põhjal peetakse maksa tsütokroomi P450 peamisi isoensüüme, mis katalüüsivad esimese faasi metabolismi, CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4 ensüümideks.

Eritumine

Suurem osa stiripentoolist eritub neerude kaudu.

Stiripentooli metaboliidid uriinis moodustasid kokku suurema osa (73%) suukaudsest akuutsest annusest ning veel 13...24% ainekse eritus roojaga muutumatul kujul.

Laste farmakokineetiline uuring

Populatsiooni farmakokineetiline uuring korraldati Dravet' sündroomi põdeva 35 lapsega, keda raviti stiripentooli ja kahe ravimiga – valproaadi ja klobazamiga, mille kohta ei olnud teada, et need mõjutaks stiripentooli farmakokineetilisi omadusi. Mediaanne vanus oli 7,3 aastat (vahemik: 1 kuni 17,6 aastat) ja stiripentooli mediaanne ööpäevane mediaanannus oli 45,4 mg/kg/ööpäev (vahemik: 27,1 kuni 89,3 mg/kg/päev), mida manustati kahe kuni kolme annusena.

Andmed sobisid kõige paremini eelisjärjekorra absorptsiooni ja elimineerimise protsessi ühe kompartmendi mudeliga. Populatsiooni hinnanguline absorptsioonitaseme konstant K_a oli 2,08 hr⁻¹ (juhusliku mõju standardhälve = 122%). Jaotuse kliirens ja maht olid seotud kehakaaluga allomeetrilise mudeli kaudu, mille eksponendid olid vastavalt 0,433 ja 1: kui kehakaal tõusis 10 kilogrammilt 60 kilogrammile, suurenes ilmne oraalne kliirens 2,60 kuni 5,65 l/h ja jaotuse ilmne maht suurenes 32,0 kuni 191,8 l. Selle tulemusel suurenes eritumise poolväärtusaeg 8,5 h (10 kg) kuni 23,5 h (60 kg).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilisuse uuringutes loomadega (rott, ahv, hiir) ei ole ilmnenud järjekindlat toksilisuse mudelit, välja arvatud hepatotsellulaarse hüpertroofiaga seostatav maksa suurenemine, mis tekkis suurte stiripentooli annuste manustamisel närilistele ja mittenärilistele. Seda leidu peetakse adaptiivseks reageerimiseks maksa ainevahetuse suurele koormusele.

Stiripentool ei olnud rottide ja küülikutega läbiviidud uuringus teratogeenne; ühes uuringus hiirtega, aga mitte mitmes teises sarnases uuringus, täheldati suulaelõhe tekkimist vähese sagedusega, kasutades emale toksilist annust (800 mg/kg/päevas). Need uuringud hiirte ja küülikutega viidi läbi enne hea laboratoorse tava nõuete kehtestamist. Uuringud rottide viljakuse ja üldise reproduktiivsuse, samuti sünnieelse ja –järgse arengu kohta toimeid ei näidanud, välja arvatud poegade elulemuse mõningane vähenemine, kui neid imetanud emasloomadel oli tekkinud stiripentooli mürgistus annusega 800 mg/kg/päevas (vt lõik 4.6).

Genotoksilisuse uuringutes mutageenset ega klastogeenset aktiivsust ei leitud.

Kantserogeensuse uuringutel rottidega olid negatiivsed tulemused. Hiirtel suurenes vaid veidi maksa adenoomide ja kartsinoomide sagedus, kui loomi raviti annusega 200 või 600 mg/kg/päevas 78 nädalat, kuid mitte annusega 60 mg/kg/päevas. Võttes arvesse stiripentooli genotoksilisuse puudumist ja hiire maksa teadaolevat erilist tundlikkust kasvajate tekkimise suhtes maksa ensüümide indutseerimisel ei leita, et see tulemus näitaks kantserogeensuse riski patsientidele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli tuum

Povidoon
Naatriumtärklisglükolaat

Magneesiumstearaat (E470b)

Kapsli kest

Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Erütrosiin (E127)
Indigotiin (E132)

Trükivärv

Šellak (E904)
Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis. Hoida valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendi rikkumisvastase seade ja keeratava polüetüleenkorgiga polüpropüleenpudel, mis sisaldab 30 ja 90 kapslit.

Läbipaistmatu polüetüleenpudel, mis on suletud lastekindla rikkumisvastase keeratava polüpropüleenkorgiga, mis sisaldab 60 kapslit.

Pudelid on pakitud pappkarpi.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Biocodex, 22 rue des Aqueducs 94250 Gentilly, Prantsusmaa.

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/367/001-3

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 4. jaanuar 2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. september 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diacomit 500 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 500 mg stiripentooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Valge kapsel suurusega 0, millel on pimetrükk „Diacomit 500 mg“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Diacomit on näidustatud täiendavaks raviks koos klobasaami ja valproaadiga refraktaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste hoogude raviks raske varase lapsea müokloonilise epilepsiaga patsientidel (Dravet' sündroom), kelle hood ei allu piisavalt ravile klobasaami ja valproaadiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Diacomit'i tuleb manustada ainult imikute ja laste epilepsia diagnoosimise ja ravi kogemustega pediatr või lasteneuroloogi järelevalve all.

Annustamine

Lastel

Stiripentooli annus arvutatakse mg/kg kehakaalu kilogrammi kohta.

Ööpäevase annuse võib manustada 2 või 3 osaks jagatuna.

Lisaravi alustamisel stiripentooliga tuleb annust suurendada astmeliselt kuni soovitusliku annuseni 50 mg/kg ööpäevas, mis manustatakse koos klobasaami ja valproaadiga.

Stiripentooli annust tuleb suurendada astmeliselt alustades annusega 20 mg/kg ööpäevas ühe nädala jooksul ja seejärel 30 mg/kg päevas ühe nädala jooksul. Edasine annuse suurendamine oleneb vanusest:

- alla 6-aastaste laste annust tuleb suurendada 20 mg/kg võrra ööpäevas kolmandal nädalal kuni soovitusliku annuseni 50 mg/kg ööpäevas kolme nädalaga;
- lastel vanuses 6 kuni 11 aastat tuleb annust suurendada 10 mg/kg võrra ööpäevas iga nädal kuni soovitusliku annuseni 50 mg/kg ööpäevas nelja nädalaga;
- 12-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel tuleb annust suurendada 5 mg/kg võrra ööpäevas iga nädal kuni kliinilisel otsusel põhineva optimaalse annuseni.

Soovituslik annus 50 mg/kg ööpäevas põhineb kättesaadavatel kliinilise uuringu tulemustel ning on ainus Diacomit'i annus, mida on hinnatud olulistes uuringutes (vt lõik 5.1).

Stiripentooli tuleb alati võtta koos toiduga, kuna see laguneb kiiresti happelises keskkonnas (nt kokkupuutel maohappega tühjas maos).

Stiripentooli ei tohiks võtta koos piima ega piimatoodetega (jogurt, pehme koorejuust vms), gaseeritud jookidega, puuviljamahlaga ega toiduainete või jookidega, mis sisaldavad kofeiini või teofüllini.

Alla 3 aasta vanused lapsed:

Stiripentooli olulises kliinilises uuringus osalesid raske varase lapsea müokloonilise epilepsiaga lapsed alates 3 aasta vanusest. Kliiniline otsus stiripentooli kasutamise kohta alla 3 aasta vanustel lastel, kellel on raske varase lapsea müoklooniline epilepsia, tuleb teha iga patsiendi kohta individuaalselt, võttes arvesse potentsiaalset kliinilist kasu ja kaasnevaid riske. Selles nooremas patsiendirühmas tohib täiendavat ravi stiripentooliga alustada alles pärast seda, kui raske varase lapsea müokloonilise epilepsia diagnoos on kliiniliselt kinnitust leidnud (vt lõik 5.1). Stiripentooli kasutamise kohta alla 12 kuu vanustel lastel on vähe andmeid. Need lapsed tohivad stiripentooli saada ainult arsti aktiivse järelevalve all.

Patsiendid vanuses ≥ 18 aastat

Toime püsimise kohta selles populatsioonis, ei ole kogutud täiskasvanutelt piisaval hulgal pikaajalisi andmeid. Ravi tuleb jätkata senikaua, kuni täheldatakse toimet.

Teiste epilepsiaravimite annuste kohandamin nende kasutamisel koos stiripentooliga

Kuigi ravimite võimalike koostoimete kohta põhjalikud farmakoloogilised andmed puuduvad, antakse kliiniliste kogemuste põhjal teiste koos stiripentooliga manustatavate epilepsiaravimite annuste ja annustamisskeemide muutmiseks järgmisi nõuandeid.

- Klobasaam

Peamistes uuringutes oli stiripentooliga ravi alustamisel klobasaami annus 0,5 mg/kg ööpäevas, mida manustati tavaliselt osadeks jagatuna, kaks korda ööpäevas. Kui ilmusid klobasaami negatiivsete kõrvaltoimete või üleannustamise kliinilised nähud (s.t unisus, hüpotoonia ja ärrituvus väikelastel), vähendati seda ööpäevast iga nädal 25% võrra. Manustamisel koos stiripentooliga Dravet' sündroomiga lastele on esinenud klobasaami taseme ligikaudu kahe- või kolmekordset tõusu ja norklobasaami taseme viiekordset tõusu vereplasmas.

- Valproaat

Stiripentooli ja valproaadi metaboolse koostoime võimalust loetakse väheseks ja seetõttu ei tohiks osutada vajalikuks stiripentooli lisamisel valproaadi annust muuta, välja arvatud kliinilisest ohutusest tulenevatel põhjustel. Peamistes uuringutes vähendati valproaadi ööpäevast seedetrakti kõrvaltoimete, nt isutuse või kehakaalu korral iga nädal ligikaudu 30%.

Laboratoorse analüüside kõrvalekalded

Verepildi või maksafunktsiooni analüüsi ebanormaalse tulemuse korral on vaja teha konkreetse patsiendi kohta kliiniline otsus stiripentooli annuse kasutamise jätkamise või kohandamise kohta seoses klobasaami ja valproaadi annuste kohandamisega, võttes arvesse võimalikku kliinilist kasu ja riske (vt lõik 4.4).

Ravimvormi mõju

Kotikestesse pakitud ravimi C_{max} on mõningal määral kõrgem kui kapslites ja seega ei ole need päris samaväärsed. Kui on vajalik ühelt ravimvormilt minna üle teisele ravimvormile, on soovitatav kliiniline jälgimine, et vältida organismi vastuvõtlikkuse probleeme (vt 5.2).

Neeru- ja maksakahjustused

Maksa ja/või neerude funktsioonihäiretega patsientidel ei soovitata stiripentooli kasutada (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Suukaudne manustamine

Kapsel tuleb klaasi veega tervena alla neelata.

Tagamaks, et patsient võtab kogu pulbri koguse, ei tohiks kapslit avada. Stiripentooli ja toidu koostoime kohta vt lõik 4.5.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
Anamneesis psühhosid deliiriumi vormis.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Karbamasepiin, fenütoiin ja fenobarbitaal

Neid aineid ei tohiks koos stiripentooliga Dravet' sündroomi raviks kasutada. Kõrvaltoimete tekkimisel tuleb vähendada klobasaami ja/või valproaadiõ päevast ravi ajal stiripentooliga vähendada (vt lõik 4.2).

Laste kasvukiirus

Arvestades seedetrakti kõrvaltoimete (anoreksia, isutus, oksendamine) esinemissagedust ravi ajal stiripentooli ja valproaadiga, tuleb selle ravimite kombinatsiooni kasutamisel hoolikalt jälgida laste kasvukiirust.

Verepilt

Stiripentooli, klobasaami ja valproaadi manustamisega võib kaasneda neutropeeniat. Enne ravi alustamist stiripentooliga tuleb laboratoorselt hinnata verepilti. Kui verepildi kontrollimine ei ole teisiti kliiniliselt näidustatud, tuleb seda teha iga 6 kuu järel.

Maksafunktsioon

Enne ravi alustamist stiripentooliga tuleb seda laboratoorselt hinnata. Kui maksa funktsiooni hindamine ei ole teisiti kliiniliselt näidustatud, tuleb seda teha iga 6 kuu järel.

Maksa- või neerukahjustus

Spetsiifiliste kliiniliste andmete puudumisel maksa või neerude funktsioonihäiretega patsientide kohta ei ole maksa ja/või neerude funktsioonihäiretega patsientidel soovitatav stiripentooli kasutada (vt lõik 4.2).

CYP ensüümidele mõjuvad ained

Stiripentool on ensüümide CYP2C19, CYP3A4 ja CYP2D6 inhibiitor ja võib nende ensüümide poolt metaboliseeritavate ainete kontsentratsioone vereplasmas märgatavalt suurendada ning suurendada kõrvaltoimete riski (vt lõik 4.5). In vitro uuringud näitasid, et stiripentooli esimese faasi metabolismi katalüüsivad CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4 ning võib-olla ka mõned muud ensüümid. Ettevaatlik soovatakse olla stiripentooli kombineerimisel ainetega, mis pärssivad või indutseerivad ühe või mitme nimetatud ensüümi aktiivsust.

Lapsed

Peamistes kliinilistes uuringutes alla 3 aasta vanuseid lapsi ei osalenud. Seetõttu soovatakse 6 kuu kuni 3 aasta vanuseid lapsi ravi ajal stiripentooliga hoolikalt jälgida.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimi võimalikud koostoimed, mis mõjutavad stiripentooli

Muude epilepsiaravimite mõju stiripentooli farmakokineetikale ei ole hästi teada.

Makroliidide ja asooli tüüpi seenevastase ravimpreparaatide, meditsiinitoote kui teadaolevad CYP3A4 inhibiitorid ja sama ensüümi substraadid mõju stiripentooli metabolismile ei ole teada. Samuti ei ole teada stiripentooli mõju nende metabolismile.

In vitro uuringud näitasid, et stiripentooli esimese faasi metabolismi katalüüsivad CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4 ning võib-olla ka mõned muud ensüümid. Ettevaatus on soovitatav stiripentooli kombineerimisel ainetega, mis pärssivad või indutseerivad ühte või mitut nimetatud ensüümi.

Stiripentooli mõju tsütokroom P450 ensüümidele

Paljud neist kõrvaltoimetest on *in vitro* uuringutes ja kliinilistes uuringutes osaliselt kinnitust leidnud. Tasakaalukontsentratsiooni tõus stiripentooli, valproaadi ja klobasaami samaaegsel kasutamisel on täiskasvanutel ja lastel sarnane, kuigi esineb märgatavaid individuaalseid erinevusi.

Ravis kasutatavatel kontsentratsioonidel pärssib stiripentool oluliselt mitut CYP450 isoensüümi: näiteks CYP2C19 CYP2D6 ja CYP3A4. Selle tulemusena võib eeldada metaboolseid farmakokineetilisi koostoimeid teiste ravimitega. Nende koostoimete tulemusena võib tõusta nende toimeainete süsteemne süsteemis, mis võib põhjustada nende farmakoloogilise toime tugevnemist ning kõrvaltoimete suurenemist.

Kõrvaltoimete riski suurenemise tõttu (vt käesolevas lõigus allpool epilepsiaravimite kohta) tuleb olla ettevaatlik, kui kliiniliste asjaolude tõttu on vaja kombineerida stiripentooli ainetega, mida metaboliseerivad CYP2C19 (nt tsitalopraam, omeprasool) või CYP3A4 (nt HIV proteaasi inhibiitorid, antihistamiinikumid nagu astemisool ja kloorfeniramiin, kaltsiumikanali blokaatorid, statiinid, suukaudsed rasestumisvastased vahendid, kodeiin). Soovitatav on jälgida kontsentratsioone vereplasmas või kõrvalnähte. Vajalik võib olla annuse kohandamine.

Raskete kõrvaltoimete riski olulise suurenemise tõttu tuleb vältida kasutamist koos kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A4 substraatidega.

CYP1A2 võimaliku pärssimise kohta on vähe andmeid, mistõttu koostoimeid teofüllüüni ja kofeiiniga ei saa välistada, kuna teofüllüüni ja kofeiini metabolismi pärssimine maksas võib põhjustada nende taseme tõusu vereplasmas, mis võib tekitada toksilisust. Kasutamine koos stiripentooliga ei ole soovitatav. See hoiatus ei piirdu ainult ravimitega, vaid puudutab ka üsna paljusid lastele mõeldud toiduaineid (nt koola, šokolaad, kohv, tee ja energijaootid): patsient ei tohiks juua koolajooke, mis sisaldavad olulises koguses kofeiini, või šokolaadi, mis sisaldab teofüllüüni jääke (vt lõik 4.2).

Kuna stiripentool pärssis *in vitro* uuringutes CYP2D6-t vereplasma kontsentratsioonides, mis on kliiniliselt saavutatavad, võib selle isoensüümiga metaboliseeritavatel ainetel, nt beetablokaatoritel (propranolool, karvedilool, timolool), antidepressantidel (fluoksetiin, paroksetiin, sertraliin, imipramiin, klomipramiin), antipsühhootikumidel (haloperidool), valuvaigistitel (kodeiin, dekstrometorfaan, tramadool) tekkida stiripentooliga metaboolseid koostoimeid. CYP2D6-ga metaboliseeritavate ja individuaalselt titreeritavate annustega ravimite annuseid võib osutada vajalikuks kohandada.

Stiripentooli võimalikud kõrvaltoimed teiste ravimitega

Kättesaadavate kliiniliste andmete puudumise tõttu, tuleb olla ettevaatlik järgmiste kliiniliselt asjakohaste koostoimete suhtes stiripentooliga:

Ebasoovitavad kombinatsioonid (mida tuleb vältida, kui ei ole tingimata vajalikud)

- Rukki tungaltera alkaloidid (ergotamiin, dihidroergotamiin)

Tungalteramürgistus koos võimaliku jäsemete nekroosiga (rukki tungaltera maksaga elimineerumise pärssimine).

- Tsisapriid, halofantriin, pimosiid, kinidiin, bepridiil
Südame arütmiate, eelkõige *torsade de Pointes* riski suurenemine.

- Immunosupressandid (takroliimus, tsüklosporiin, siroliimus)
Immunosupressantide sisalduse tõus veres (maksa metabolismi vähenemine).

- Statiinid (atorvastatiin, simvastatiin jt)
Annusest sõltuvate kõrvaltoimete, nt rabdomüolüüsi (kolesterooli alandava ravimpreparaadi metabolismi vähenemine maksas) riski suurenemine.

Ettevaatust nõudvad kombinatsioonid

- *Midasolaam, triasolaam, alprasolaam*
Maksa metabolismi vähenemine võib põhjustada bensodiasepiini tõusu vereplasmas, tekitades ülemäära rahustavat toimet.

- *Kloorpromasiin*
Stiripentool tugevdab kloorpromasiini toimet tsentraalse depressandina.

- *Toime teistele epilepsiavastastele ravimitele (AED).*
CYP450 isoensüümi CYP2C19 ja CYP3A4 pärssimine võib kutsuda esile farmakokineetilisi koostoimeid (pärssides nende metabolismi maksas) fenobarbitaali, primidooni, fenütoiini, karbamasepiini, klobasaamiga (vt lõik 4.2), valproaadiga (vt lõik 4.2), diasepaamiga (lihaste suurem lõtvumine), etosuksimiidi ja tiagabiiniga (pärssida nende metabolismi maksas). Selle tagajärjel suureneb nende krambivastaste ainete tase vereplasmas ja võib tekkida üleannustamise oht. Teiste krambivastaste ainete kombineerimisel stiripentooliga on soovitatav kliiniliselt jälgida nende taset vereplasmas ja vajadusel annust kohandada.

- Topiramaat
Stiripentooli kasutamisel Prantsusmaal eriloo alusel lisati stiripentoolile, klobasaamile ja valproaadile 41%-l 230 juhust ka topiramaat. Selles patsiendirühmas tehtud kliiniliste tähelepanekute põhjal puuduvad tõendid selle kohta, et topiramaadi annust või annustamisskeemi tuleks muuta selle samaaegsel manustamisel stiripentooliga muuta.
Seoses topiramaadiga arvatakse, et CYP2C19 pärssimisel ei tohiks võimalikku konkureerimist tekkida, sest selleks oleks ilmselt vaja 5...15 korda suuremaid plasmakontsentratsioone kui topiramaadi standardsete soovituslike annuste ja annustamisskeemide puhul.

- Levetiratsetaam
Levetiratsetaam oluliselt ei metaboliseeru maksas. Seetõttu ei ole stiripentooli ja levetiratsetaami vahel metaboolseid farmakokineetilisi koostoimeid oodata.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Epilepsia ja epilepsiaravimitega seotud üldine risk

On tõendatud, et epilepsiahaigete naiste lastel esineb väärenguid kaks kuni kolm korda rohkem kui üldises populatsioonis, kus neid esineb ligikaudu 3%. Kuigi seda võivad põhjustada ka muud tegurid, nt epilepsia, näitavad kättesaadavad andmed, et see suurenemine on suures osas põhjustatud ravist. Ravitud populatsioonis on polüteraapia korral täheldatud väärengute sagenemist. Tõhusat epilepsiaravi ei tohiks siiski raseduse ajal katkestada, kuna haiguse süvenemine võib kahjustada nii ema kui ka loodet.

Stiripentooliga seotud risk

Kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid. Loomkatsed ei näita emale mittetoksilistes annustes otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Näidustust silmas pidades, ei eeldata stiripentooli manustamist raseduse ajal ja

fertiilses eas naistele. Kliiniline otsus stiripentooli kasutamise kohta raseduse ajal tuleb teha individuaalselt, võttes arvesse võimalikku kliinilist kasu või riske patsiendile. Ravimi määramisel rasedatele tuleb olla ettevaatlik ja soovitatav on kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Kuna ravimi eritumise kohta inimese rinnapiima ei ole uuringuid läbi viidud ja kuna kitsedel eritub stiripentool vereplasmast vabalt piima, ei ole ravi ajal soovitatav last imetada. Kui imetamise ajal ravi stiripentooliga jätkatakse, tuleb imetatavat imikut hoolikalt jälgida võimalike kõrvaltoimete suhtes.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei täheldatud mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3). Kliinilisi andmeid ei ole ja võimalik risk inimesele ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Stiripentoolil mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, kuna see võib põhjustada peeringlust ja ataksiat. Patsientidele tuleb soovitada mitte juhtida autot ega töötada masinatega enne, kui nad on omandanud piisava kogemuse, et hinnata, kas see mõjutab nende võimeid halvasti (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusteabe kokkuvõte

Stiripentooli kõige sagedasemad kõrvaltoimed on anoreksia, kehakaalu kaotus, unetus, unisus, ataksia, hüpotoonia ja düstoonia.

Kõrvaltoimete loend tabelina

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on järgmised: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass (MedDRA terminoloogia)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Vere ja lümfisüsteemi häired		Neutropeenia		Trombotsütopeenia *
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia, isutus, kehakaalu langus)			
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Agressiivsus, ärrituvus, käitumishäired, vastandav käitumine, ülierutuvus, unehäired		
Närvisüsteemi häired	Unisus, ataksia, hüpotoonia, düstoonia	Hüperkineesiad		
Silma kahjustused			Diploopia	
Seedetrakti häired		Iiveldus, oksendamine		

Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Valgustundlikkus, lööve, nahaallergia, nõgestõbi	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			Väsimus	
Uuringud		γGT tõus		Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides

* Andmed trombotsütopeenias kohta on saadud nii kliinilistest uuringutest, kui turuletulekujärgsetelt.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Paljud eelnimetatud kõrvaltoimetest tulenevad sageli teiste krambivastaste ravimite taseme tõusust vereplasmas (vt lõigud 4.4 ja 4.5) ja võivad nende ravimite annuse vähendamisel taanduda.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi, (vt [V lisa](#)), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Andmed kliinilise üleannustamise kohta ei ole kättesaadavad. Ravi on toetav (sümptomaatilised meetmed intensiivravi osakonnas).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Epilepsiaravimid, muud epilepsiaravimid, ATC-kood: N03AX17

Toimemehhanism

Loomkatsetes stiripentool antagoniseerib elektrilöögiga, pentetrasooliga ja bikukulliiniga esilekutsutud krampe. Katsetes närilistega näib stiripentool suurendavat gamma-aminovõihappe (*gamma-aminobutyric acid*, GABA) kui imetajate aju põhilise pärssiva neurotransmitteri tasemeid ajus. See võib tekkida GABA sünapsoomide tagasihaarde ja/või GABA transaminaasi pärssimise tagajärjel. On ka tõendatud, et stiripentool parandab GABAA retseptori vahendatud transmissiooni ebaküpse roti hipokampuses ja suurendab barbituraatidega sarnaneva mehhanismiga GABAA retseptori kloriidikanalite keskmist avatud aega (kuid mitte sagedust). Stiripentool võimendab farmakokineetiliste koostimete tõttu muude krambivastaste ravimite, nt karbamasepiini, naatriumvalproaadi, fenütoiini, fenobarbitaali ja paljude bensodiasepiinide efektiivsust. Stiripentooli teine toime põhineb peamiselt mitme isoensüümi, eelkõige CYP450 3A4 ja 2C19 metabolismi pärssimisel, mis osalevad teiste epilepsiaravimite metabolismis maksas.

Kliiniline tõhusus ja ohutus

Stiripentooli pöördelises kliinilises uuringus osalesid väikelapse raske müokloonilise epilepsiaga lapsed alates 3 aasta vanusest.

Prantsusmaal eriloo kasutamise läbiviidud programmis osalesid lapsed alates 6 kuu vanusest, sest mõnel patsiendil võib selles vanuses Dravet' sündroomi juba kindlalt diagnoosida. Kliiniline otsus Diacomit'i kasutamise kohta alla 3 aasta vanustel lastel, kellel on raske varase lapsee müoklooniline epilepsia, tuleb teha iga patsiendi kohta individuaalselt, võttes arvesse potentsiaalset kliinilist kasu ja kaasnevaid riske (vt lõik 4.2).

Randomiseeritud, platseebokontrolliga lisauuringusse võeti 41 raske varase lapsee müokloonilise epilepsiaga last. Pärast ühekuulist eelperioodi lisati 2-kuuliseks topeltpimedaks perioodiks valproaadile ja klobasaamile platseebot (n=20) või stiripentooli (n=21). Seejärel anti patsientidele avatult stiripentooli. Ravivastusena määratleti klooniliste (või toonilis-klooniliste) hoogude vähenemine rohkem kui 50% võrra topeltpimedate perioodi teisel kuul, võrreldes eelperioodiga. Stiripentoolile andis ravivastuse 15 patsienti (71%) (neist üheksal ei esinenud kloonilisi ega toonilis-kloonilisi hooge), kuid platseebot ainult üks (5%) (krampideta ei olnud ükski; stiripentoolil 95%-lise usaldusvahemikuga 52,1...90,7 ja platseebol 0...14,6). 95% usaldusvahemik oli 42,2...85,7. Stiripentooliga saavutati algseisundiga võrreldes suurem muutus (-69%) kui platseeboga (+7%), $p < 0,0001$. 21-l stiripentooli kasutanud patsiendil olid mõõdukad kõrvaltoimed (uimasus, isutus), mida esines ka kaheksal platseebot kasutanud patsiendil, kuid 12 juhul 21-st teise samaaegse ravimi annuse vähendamisel kõrvaltoimed kadusid (Chiron et al, Lancet, 2000).

Stiripentooli kliinilise ohutuse kohta selle manustamisel annustes, mis ületavad 50 mg/kg/päevas, kliiniliste uuringute andmed puuduvad. Stiripentooli kasutamise kohta monoravina Dravet' sündroomi korral kliiniliste uuringute andmesd puuduvad.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Uuringutes täiskasvanud tervete vabatahtlikega ja täiskasvanud patsientidega on stiripentoolil olnud järgmised farmakokineetilised omadused.

Imendumine

Stiripentool imendub kiiresti, maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saavutatakse ligikaudu 1,5 tunniga. Stiripentooli absoluutne biosaadavus ei ole teada, sest intravenoosne ravimvorm ei ole testimiseks kättesaadav. See imendub suu kaudu hästi, sest suurem osa suukaudsest annusest eritub uriiniga.

Kapslite ja kotikese formulatsiooni puhul suukaudseks suspensiooniks mõeldud pulbrite suhtelist biosaadavust on uuritud tervetel meesvabatahtlikel 1000 mg ühekordse suukaudse manustamise järel. Kaks formulatsiooni olid bioekvivalentsed AUC põhjal, kuid mitte C_{max} põhjal. Kotikese C_{max} oli võrreldes kapsli omaga veidi kõrgem (23%) ja ei vastanud bioekvivalentsuse kriteeriumitele. T_{max} oli mõlema formulatsiooni puhul sarnane. Stiripentooli kapsli ja kotikese kujul suukaudseks suspensiooniks mõeldud pulbri omavahel vahetamise korral on soovituslik kliiniline järelevalve.

Jaotumine

Stiripentool seondub ulatuslikult plasmavalkudega vereringes (ligikaudu 99%).

Elimineerumine

Süsteemne kokkupuude stiripentooliga suureneb annuse suurenedes tunduvalt rohkem kui proportsionaalselt. Suurtel annustel plasma kliirens tunduvalt väheneb; see langeb tasemelt ligikaudu 40 l/kg/ööpäevas annusega 600 mg/ööpäevas tasemele ligikaudu 8 l/kg/ööpäevas annusega 2400 mg. Pärast stiripentooli korduvat manustamist kliirens väheneb, tõenäoliselt selle metabolismis osalevate tsütokroom P450 isoensüümide pärssimise tõttu. Eritumise poolväärtusaeg oli vahemikus 4,5 kuni 13 tundi ja annuse suurenedes pikenes.

Biotransformatsioon

Stiripentool metaboliseerub ulatuslikult, uriinis on leitud 13 erinevat metaboliiti. Põhilised metaboolsed protsessid on demetüleerimine ja glükuronisatsioon, kuigi selles osalevaid ensüüme ei ole veel täielikult kindlaks määratud.

In vitro uuringute põhjal peetakse maksa tsütokroomi P450 peamisi isoensüüme, mis katalüüsivad esimese faasi metabolismi, CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4 ensüümideks.

Eritumine

Suurem osa stiripentoolist eritub neerude kaudu.

Stiripentooli metaboliidid uriinis moodustasid kokku suurema osa (73%) suukaudsest akuutsest annusest ning veel 13...24% ainest eritus roojaga muutumatul kujul.

Laste farmakokineetiline uuring

Populatsiooni farmakokineetiline uuring korraldati Dravet' sündroomi põdeva 35 lapsega, keda raviti stiripentooli ja kahe ravimiga – valproaadi ja klobazamiga, mille kohta ei olnud teada, et need mõjutaks stiripentooli farmakokineetilisi omadusi. Mediaanne vanus oli 7,3 aastat (vahemik: 1 kuni 17,6 aastat) ja stiripentooli mediaanne ööpäevane mediaanannus oli 45,4 mg/kg/ööpäev (vahemik: 27,1 kuni 89,3 mg/kg/päev), mida manustati kahe kuni kolme annusena.

Andmed sobisid kõige paremini eelisjärjekorra absorptsiooni ja elimineerimise protsessi ühe kompartmendi mudeliga. Populatsiooni hinnanguline absorptsioonitaseme konstant K_a oli 2,08 hr⁻¹ (juhusliku mõju standardhälve = 122%). Jaotuse kliirens ja maht olid seotud kehakaaluga allomeetrilise mudeli kaudu, mille eksponendid olid vastavalt 0,433 ja 1: kui kehakaal tõusis 10 kilogrammilt 60 kilogrammile, suurenes ilmne oraalne kliirens 2,60 kuni 5,65 l/h ja jaotuse ilmne maht suurenes 32,0 kuni 191,8 l. Selle tulemusel suurenes eritumise poolväärtusaeg 8,5 h (10 kg) kuni 23,5 h (60 kg).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilisuse uuringutes loomadega (rott, ahv, hiir) ei ole ilmnenud järjekindlat toksilisuse mudelit, välja arvatud hepatotsellulaarse hüpertroofiaga seostatav maksa suurenemine, mis tekkis suurte stiripentooli annuste manustamisel närilistele ja mittenärilistele. Seda leidu peetakse adaptiivseks reageerimiseks maksa ainevahetuse suurele koormusele.

Stiripentool ei olnud rottide ja küülikutega läbiviidud uuringus teratogeenne; ühes uuringus hiirtega, aga mitte mitmes teises sarnases uuringus, täheldati suulaelõhe tekkimist vähese sagedusega, kasutades emale toksilist annust (800 mg/kg/päevas). Need uuringud hiirte ja küülikutega viidi läbi enne hea laboratoorse tava nõuete kehtestamist. Uuringud rottide viljakuse ja üldise reproduktiivsuse, samuti sünnieelse ja –järgse arengu kohta toimeid ei näidanud, välja arvatud poegade elulemuse mõningane vähenemine, kui neid imetanud emasloomadel oli tekkinud stiripentooli mürgistus annusega 800 mg/kg/päevas (vt lõik 4.6).

Genotoksilisuse uuringutes mutageenset ega klastogeenset aktiivsust ei leitud.

Kantserogeensuse uuringutel rottidega olid negatiivsed tulemused. Hiirtel suurenes vaid veidi maksa adenoomide ja kartsinoomide sagedus, kui loomi raviti annusega 200 või 600 mg/kg/päevas 78 nädalat, kuid mitte annusega 60 mg/kg/päevas. Võttes arvesse stiripentooli genotoksilisuse puudumist ja hiire maksa teadaolevat erilist tundlikkust kasvajate tekkimise suhtes maksa ensüümide indutseerimisel ei leita, et see tulemus näitaks kantserogeensuse riski patsientidele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli tuum

Povidoon
Naatriumtärklisglükolaat

Magneesiumstearaat (E470b)

Kapsli kest

Želatiin
Titaandioksiid (E171)

Trükivärv

Šellak (E904)
Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendi rikkumisvastase seade ja keeratava polüetüleenkorgiga polüpropüleenpudel, mis sisaldab 30 ja 90 kapslit.

Läbipaistmatu polüetüleenpudel, mis on suletud lastekindla rikkumisvastase keeratava polüpropüleenkorgiga, mis sisaldab 60 kapslit.

Pudelid on pakitud pappkarpi.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Biocodex, 22 rue des Aqueducs 94250 Gentilly, Prantsusmaa.

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/367/004-6

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 4. jaanuar 2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. september 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diacomit 250 mg suukaudse suspensiooni pulber kotikeses

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kotike sisaldab 250 mg stiripentooli.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks kotike sisaldab 2,5 mg aspartaami, 500 mg vedelat glükoosi (pihustuskuivatatud) ja 2,4 mg sorbitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudse suspensiooni pulber
Kahvaturoosa kristalne pulber

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Diacomit on näidustatud täiendavaks raviks koos klobasaami ja valproaadiga refraktaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste hoogude raviks raske varase lapseea müokloonilise epilepsiaga patsientidel (Dravet' sündroom), kelle hood ei allu piisavalt ravile klobasaami ja valproaadiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Diacomit'i tuleb manustada ainult imikute ja laste epilepsia diagnoosimise ja ravi kogemustega pediatrigi või lasteneuroloogi järelevalve all.

Annustamine

Lastel

Stiripentooli annus arvutatakse mg/kg kehakaalu kilogrammi kohta.

Ööpäevase annuse võib manustada 2 või 3 osaks jagatuna.

Lisaravi alustamisel stiripentooliga tuleb annust suurendada astmeliselt kuni soovitusliku annuseni 50 mg/kg ööpäevas, mis manustatakse koos klobasaami ja valproaadiga.

Stiripentooli annust tuleb suurendada astmeliselt alustades annusega 20 mg/kg ööpäevas ühe nädala jooksul ja seejärel 30 mg/kg ööpäevas ühe nädala jooksul. Edasine annuse suurendamine oleneb vanusest:

- alla 6-aastaste laste annust tuleb suurendada 20 mg/kg võrra ööpäevas kolmandal nädalal kuni soovitusliku annuseni 50 mg/kg ööpäevas kolme nädalaga;
- lastel vanuses 6 kuni 11 aastat tuleb annust suurendada 10 mg/kg võrra ööpäevas iga nädal kuni soovitusliku annuseni 50 mg/kg ööpäevas nelja nädalaga;
- 12-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel tuleb annust suurendada 5 mg/kg võrra ööpäevas iga nädal kuni kliinilisel otsusel põhineva optimaalse annuseni.

Soovituslik annus 50 mg/kg ööpäevas põhineb kättesaadavatel kliinilise uuringu tulemustel ning on ainus Diacomit'i annus, mida on hinnatud olulistes uuringutes (vt lõik 5.1).

Stiripentooli tuleb alati võtta koos toiduga, kuna see laguneb kiiresti happelises keskkonnas (nt kokkupuutel maohappega tühjas maos).

Stiripentooli ei tohiks võtta koos piima ega piimatoodetega (jogurt, pehme koorejuust vms), gaseeritud jookidega, puuviljamahlaga ega toiduainete või jookidega, mis sisaldavad kofeiini või teofüllini.

Alla 3 aasta vanused lapsed:

Stiripentooli olulises kliinilises uuringus osalesid raske varase lapseea müokloonilise epilepsiaga lapsed alates 3 aasta vanusest. Kliiniline otsus stiripentooli kasutamise kohta alla 3 aasta vanustel lastel, kellel on raske varase lapseea müoklooniline epilepsia, tuleb teha iga patsiendi kohta individuaalselt, võttes arvesse potentsiaalset kliinilist kasu ja kaasnevaid riske. Selles nooremas patsiendirühmas tohib täiendavat ravi stiripentooliga alustada alles pärast seda, kui raske varase lapseea müokloonilise epilepsia diagnoos on kliiniliselt kinnitust leidnud (vt lõik 5.1). Stiripentooli kasutamise kohta alla 12 kuu vanustel lastel on vähe andmeid. Need lapsed tohivad stiripentooli saada ainult arsti aktiivse järelevalve all.

Patsiendid vanuses ≥ 18 aastat

Toime püsimise kohta selles populatsioonis, ei ole kogutud täiskasvanutelt piisaval hulgal pikaajalisi andmeid. Ravi tuleb jätkata senikaua, kuni täheldatakse toimet.

Teiste epilepsiaravimite annuste kohandamine nende kasutamisel koos stiripentooliga

Kuigi ravimite võimalike koostoimete kohta põhjalikud farmakoloogilised andmed puuduvad, antakse kliiniliste kogemuste põhjal teiste koos stiripentooliga manustatavate epilepsiaravimite annuste ja annustamisskeemide muutmiseks järgmisi nõuandeid.

- Klobasaam

Peamistes uuringutes oli stiripentooliga ravi alustamisel klobasaami annus 0,5 mg/kg ööpäevas, mida manustati tavaliselt osadeks jagatuna, kaks korda ööpäevas. Kui ilmusid klobasaami negatiivsete kõrvaltoimete või üleannustamise kliinilised nähud (s.t unisus, hüpotoonia ja ärrituvus väikelastel), vähendati seda ööpäevast iga nädal 25% võrra. Manustamisel koos stiripentooliga Dravet' sündroomiga lastele on esinenud klobasaami taseme ligikaudu kahe- või kolmekordset tõusu ja norklobasaami taseme viiekordset tõusu vereplasmas.

- Valproaat

Stiripentooli ja valproaadi metaboolse koostoime võimalust loetakse väheseks ja seetõttu ei tohiks osutada vajalikuks stiripentooli lisamisel valproaadi annust muuta, välja arvatud kliinilisest ohutusest tulenevatel põhjustel. Peamistes uuringutes vähendati valproaadi ööpäevast seedetrakti kõrvaltoimete, nt isutuse või kehakaalu korral iga nädal ligikaudu 30%.

Laboratoorse analüüside kõrvalekalded

Verepildi või maksafunktsiooni analüüsi ebanormaalse tulemuse korral on vaja teha konkreetse patsiendi kohta kliiniline otsus stiripentooli annuse kasutamise jätkamise või kohandamise kohta seoses klobasaami ja valproaadi annuste kohandamisega, võttes arvesse võimalikku kliinilist kasu ja riske (vt lõik 4.4).

Ravimvormi mõju

Kotikestesse pakitud ravimi $C_{\max}$ on mõningal määral kõrgem kui kapslites ja seega ei ole need päris samaväärsed. Kui on vajalik ühelt ravimvormilt minna üle teisele ravimvormile, on soovitatav kliiniline jälgimine, et vältida organismi vastuvõtlikkuse probleeme (vt 5.2).

Neeru- ja maksakahjustused

Maksa ja/või neerude funktsioonihäiretega patsientidel ei soovitata stiripentooli kasutada (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Suukaudne kasutamine

Pulber tuleb segada klaasi veega ja kohe pärast segamist sisse võtta.
Stiripentooli ja toidu koostoime kohta vt lõik 4.5.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
Anamneesis psühhootilised deliiriumi vormid.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Karbamasepiin, fenütoiin ja fenobarbitaal

Neid aineid ei tohiks koos stiripentooliga Dravet' sündroomi raviks kasutada. Kõrvaltoimete tekkimisel tuleb vähendada klobasaami ja/või valproaadi ööpäevast ravi ajal stiripentooliga vähendada (vt lõik 4.2).

Laste kasvukiirus

Arvestades seedetrakti kõrvaltoimete (anoreksia, isutus, oksendamine) esinemissagedust ravi ajal stiripentooli ja valproaadiga, tuleb selle ravimite kombinatsiooni kasutamisel hoolikalt jälgida laste kasvukiirust.

Verepilt

Stiripentooli, klobasaami ja valproaadi manustamisega võib kaasneda neutropeenia. Enne ravi alustamist stiripentooliga tuleb laboratoorselt hinnata verepilti. Kui verepildi kontrollimine ei ole teisiti kliiniliselt näidustatud, tuleb seda teha iga 6 kuu järel.

Maksafunktsioon

Enne ravi alustamist stiripentooliga tuleb seda laboratoorselt hinnata. Kui maksa funktsiooni hindamine ei ole teisiti kliiniliselt näidustatud, tuleb seda teha iga 6 kuu järel.

Maksa- või neerukahjustus

Spetsiifiliste kliiniliste andmete puudumisel maksa või neerude funktsioonihäiretega patsientide kohta ei ole maksa ja/või neerude funktsioonihäiretega patsientidel soovitatav stiripentooli kasutada (vt lõik 4.2).

CYP ensüümidele mõjuvad ained

Stiripentool on ensüümide CYP2C19, CYP3A4 ja CYP2D6 inhibiitor ja võib nende ensüümide poolt metaboliseeritavate ainete kontsentratsioone vereplasmas märgatavalt suurendada ning suurendada kõrvaltoimete riski (vt lõik 4.5). In vitro uuringud näitasid, et stiripentooli esimese faasi metabolismi katalüüsivad CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4 ning võib-olla ka mõned muud ensüümid. Ettevaatlik soovitataks olla stiripentooli kombineerimisel ainetega, mis pärssivad või indutseerivad ühe või mitme nimetatud ensüümi aktiivsust.

Lapsed

Peamistes kliinilistes uuringutes alla 3 aasta vanuseid lapsi ei osalenud. Seetõttu soovitataks 6 kuu kuni 3 aasta vanuseid lapsi ravi ajal stiripentooliga hoolikalt jälgida.

Stiripentool suukaudse suspensiooni pulber kotikeses sisaldab aspartaami, mis on fenüülalaniini allikas. Aspartaami kaasutamise kohta alla 12 nädala vanustel imikutel pole saadaval ei mittekliinilisi ega kliinilisi andmeid. Seepärast võib see olla fenüülketonuuriaga isikutele kahjulik. Haruldase glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohiks seda ravimit võtta, sest see ravimvorm

sisaldab glükoosi. Kuna lõhna- ja maitseainekomponent sisaldab vähesel hulgal sorbitooli, ei tohiks päriliku fruktoosi talumatusega patsiendid seda ravimit võtta.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kotikeses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimi võimalikud koostoimed, mis mõjutavad stiripentooli

Muude epilepsiaravimite mõju stiripentooli farmakokineetikale ei ole hästi teada.

Makroliidide ja asooli tüüpi seenevastase ravimpreparaatide, meditsiinitoote kui teadaolevad CYP3A4 inhibiitorid ja sama ensüümi substraadid mõju stiripentooli metabolismile ei ole teada. Samuti ei ole teada stiripentooli mõju nende metabolismile.

In vitro uuringud näitasid, et stiripentooli esimese faasi metabolismi katalüüsivad CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4 ning võib-olla ka mõned muud ensüümid. Ettevaatus on soovitatav stiripentooli kombineerimisel ainetega, mis pärsvad või indutseerivad ühe või mitme nimetatud ensüümi teket.

Stiripentooli mõju tsütokroom P450 ensüümidele

Paljud neist kõrvaltoimetest on *in vitro* uuringutes ja kliinilistes uuringutes osaliselt kinnitust leidnud. Tasakaalukontsentratsiooni tõus stiripentooli, valproaadi ja klobasaami samaaegsel kasutamisel on täiskasvanutel ja lastel sarnane, kuigi esineb märgatavaid individuaalseid erinevusi.

Ravis kasutatavatel kontsentratsioonidel pärssib stiripentool oluliselt mitut CYP450 isoensüümi: näiteks CYP2C19 CYP2D6 ja CYP3A4. Selle tulemusena võib eeldada metaboolseid farmakokineetilisi koostoimeid teiste ravimitega. Nende koostoimete tulemusena võib tõusta nende toimeainete süsteemne tase, mis võib põhjustada nende farmakoloogilise toime tugevnemist ning kõrvaltoimete suurenemist.

Kõrvalmõjude riski suurenemise tõttu (vt käesolevas lõigus allpool epilepsiaravimite kohta) tuleb olla ettevaatlik, kui kliiniliste asjaolude tõttu on vaja kombineerida stiripentooli ravimitega, mida metaboliseerivad CYP2C19 (nt tsitalopraam, omeprasool) või CYP3A4 (nt mitu HIV proteaasi inhibiitorit, antihistamiinikumid nagu astemisool ja kloorfeniramiin, kaltsiumikanali blokaatorid, statiinid, suukaudsed rasestumisvastased vahendid, kodeiin). Soovitatav on jälgida kontsentratsioone vereplasmas või kõrvalnähte. Vajalik võib olla annuse kohandamine.

Raskete kõrvaltoimete riski olulise suurenemise tõttu tuleb vältida kasutamist koos kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A4 substraatidega.

CYP1A2 võimaliku pärssimise kohta on vähe andmeid, mistõttu koostoimeid teofüllüüni ja kofeiiniga ei saa välistada, kuna teofüllüüni ja kofeiini metabolismi pärssimine maksas võib põhjustada nende taseme tõusu vereplasmas, mis võib tekitada toksilisust. Kasutamine koos stiripentooliga ei ole soovitatav. See hoiatus ei piirdu ainult ravimitega, vaid puudutab ka üsna paljusid lastele mõeldud toiduaineid (nt koola, šokolaad, kohv, tee ja energiajoogid): patsient ei tohiks juua koolajooke, mis sisaldavad olulises koguses kofeiini, või šokolaadi, mis sisaldab teofüllüüni jääke (vt lõik 4.2).

Kuna stiripentool pärssis *in vitro* uuringutes CYP2D6-t vereplasma kontsentratsioonides, mis on kliiniliselt saavutatavad, võib selle isoensüümiga metaboliseeritavatel ainetel, nt beetablokaatoritel (propranolool, karvedilool, timolool), antidepressantidel (fluoksetiin, paroksetiin, sertraliin, imipramiin, klomipramiin), antipsühhootikumidel (haloperidool), valuvaigistitel (kodeiin, dekstrometorfaan, tramadool) tekkida stiripentooliga metaboolseid koostoimeid. CYP2D6-ga metaboliseeritavate ja individuaalselt titreeritavate annustega ravimite annuseid võib osutada vajalikuks kohandada.

Stiripentooli võimalikud kõrvaltoimed teiste ravimitega

Kättesaadavate kliiniliste andmete puudumise tõttu, tuleb olla ettevaatlik järgmiste kliiniliselt asjakohaste koostoimete suhtes stiripentooliga:

Ebasoovitavad kombinatsioonid (mida tuleb vältida, kui ei ole tingimata vajalikud)

- Rukki tungaltera alkaloidid (ergotamiin, dihidroergotamiin)

Tungalteramürgistus koos võimaliku jäsemete nekroosiga (rukki tungaltera maksaga elimineerumise pärssimine).

- Tsisapriid, halofantriin, pimosiid, kinidiin, bepridiil

Südame arütmiate, eelkõige *torsade de Pointes* riski suurenemine.

- Immunosupressandid (takroliimus, tsüklosporiin, siroliimus)

Immunosupressantide sisalduse tõus veres (maksa metabolismi vähenemine).

- Statiinid (atorvastatiin, simvastatiin jt)

Annusest sõltuvate kõrvaltoimete, nt rabdomüolüüsi (kolesterooli alandava ravimpreparaadi metabolismi vähenemine maksas) riski suurenemine.

Ettevaatust nõudvad kombinatsioonid

- *Midasolaam, triasolaam, alprasolaam*

Maksa metabolismi vähenemine võib põhjustada bensodiasepiini tõusu vereplasmas, tekitades ülemäära rahustavat toimet.

- *Kloorpromasiin*

Stiripentool tugevdab kloorpromasiini toimet tsentraalse depressandina.

- *Toime teistele epilepsiavastastele ravimitele (AED).*

CYP450 isoensüümi CYP2C19 ja CYP3A4 pärssimine võib kutsuda esile farmakokineetilisi koostoimeid (pärssides nende metabolismi maksas) fenobarbitaali, primidooni, fenütoiini, karbamasepiini, klobasaamiga (vt lõik 4.2), valproaadiga (vt lõik 4.2), diasepaamiga (lihaste suurem lõtvumine), etosuksimiidi ja tiagabiiniga (pärssida nende metabolismi maksas). Selle tagajärjel suureneb nende krambivastaste ainete tase vereplasmas ja võib tekkida üleannustamise oht. Teiste krambivastaste ainete kombineerimisel stiripentooliga on soovitatav kliiniliselt jälgida nende taset vereplasmas ja vajadusel annust kohandada.

- Topiramaat

Stiripentooli kasutamisel Prantsusmaal eriloo alusel lisati stiripentoolile, klobasaamile ja valproaadile 41%-l 230 juhust ka topiramaat. Selles patsiendirühmas tehtud kliiniliste tähelepanekute põhjal puuduvad tõendid selle kohta, et topiramaadi annust või annustamisskeemi tuleks muuta selle samaaegsel manustamisel stiripentooliga muuta.

Seoses topiramaadiga arvatakse, et CYP2C19 pärssimisel ei tohiks võimalikku konkureerimist tekkida, sest selleks oleks ilmselt vaja 5...15 korda suuremaid plasmakontsentratsioone kui topiramaadi standardsete soovituslike annuste ja annustamisskeemide puhul.

- Levetiratsetaam

Levetiratsetaam oluliselt ei metaboliseeru maksas. Seetõttu ei ole stiripentooli ja levetiratsetaami vahel metaboolseid farmakokineetilisi koostoimeid oodata.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Epilepsia ja epilepsiaravimitega seotud üldine risk

On tõendatud, et epilepsiahaigete naiste lastel esineb väärarenguid kaks kuni kolm korda rohkem kui üldises populatsioonis, kus neid esineb ligikaudu 3%. Kuigi seda võivad põhjustada ka muud tegurid, nt epilepsia, näitavad kättesaadavad andmed, et see suurenemine on suures osas põhjustatud ravist.

Ravitud populatsioonis on polüteraapia korral täheldatud väärarengute sagenemist.

Tõhusat epilepsiaravi ei tohiks siiski raseduse ajal katkestada, kuna haiguse süvenemine võib kahjustada nii ema kui ka loodet.

Stiripentooliga seotud risk

Kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid. Loomkatsed ei näita emale mittetoksilistes annustes otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Näidustust silmas pidades, ei eeldata stiripentooli manustamist raseduse ajal ja fertiilses eas naistele. Kliiniline otsus stiripentooli kasutamise kohta raseduse ajal tuleb teha individuaalselt, võttes arvesse võimalikku kliinilist kasu või riske patsiendile. Ravimi määramisel rasedatele tuleb olla ettevaatlik ja soovitatav on kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Kuna ravimi eritumise kohta inimese rinnapiima ei ole uuringuid läbi viidud ja kuna kitsedel eritub stiripentool vereplasmast vabalt piima, ei ole ravi ajal soovitatav last imetada. Kui imetamise ajal ravi stiripentooliga jätkatakse, tuleb imetatavat imikut hoolikalt jälgida võimalike kõrvaltoimete suhtes.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei täheldatud mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3). Kliinilisi andmeid ei ole ja võimalik risk inimesele ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Stiripentoolil mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, kuna see võib põhjustada peeringlust ja ataksiat. Patsientidele tuleb soovitada mitte juhtida autot ega töötada masinatega enne, kui nad on omandanud piisava kogemuse, et hinnata, kas see mõjutab nende võimeid halvasti (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusteabe kokkuvõte

Stiripentooli kõige sagedasemad kõrvaltoimed on anoreksia, kehakaalu kaotus, unetus, unisus, ataksia, hüpotoonia ja düstoonia.

Kõrvaltoimete loend tabelina

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on järgmised: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass (MedDRA terminoloogia)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Vere ja lümfisüsteemi häired		Neutropeenia		Trombotsütopeenia *
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia, isutus, kehakaalu langus)			
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Agressiivsus, ärrituvus, käitumishäired, vastandav käitumine, ülierutuvus, unehäired		
Närvisüsteemi häired	Unisus, ataksia, hüpotoonia, düstoonia	Hüperkineesiad		

Silma kahjustused			Diploopia	
Seedetrakti häired		Iiveldus, oksendamine		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Valgustundlikkus, lööve, nahaallergia, nõgestõbi	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			Väsimus	
Uuringud		γ GT tõus		Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides

* Andmed trombotsütopeenias kohta on saadud nii kliinilistest uuringutest, kui turuletulekujärgsetelt.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Paljud eelnimetatud kõrvaltoimetest tulenevad sageli teiste krampivastaste ravimite taseme tõusust vereplasmas (vt lõigud 4.4 ja 4.5) ja võivad nende ravimite annuse vähendamisel taanduda.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi, (vt [V lisa](#)), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Andmed kliinilise üleannustamise kohta ei ole kättesaadavad. Ravi on toetav (sümptomaatilised meetmed intensiivravi osakonnas).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Epilepsiaravimid, muud epilepsiaravimid, ATC-kood: N03AX17

Toimemehhanism

Loomkatsetes stiripentool antagoniseerib elektrilöögiga, pentetrasooliga ja bikukulliiniga esilekutsutud krampe. Katsetes närilistega näib stiripentool suurendavat gamma-aminovõihappe (*gamma-aminobutyric acid*, GABA) kui imetajate aju põhilise pärssiva neurotransmitteri tasemeid ajus. See võib tekkida GABA sünapsoomide tagasihaarde ja/või GABA transaminaasi pärssimise tagajärjel. On ka tõendatud, et stiripentool parandab GABAA retseptori vahendatud transmissiooni ebaküpse roti hipokampuses ja suurendab barbituraatidega sarnaneva mehhanismiga GABAA retseptori kloriidikanalite keskmist avatud aega (kuid mitte sagedust). Stiripentool võimendab farmakokineetiliste koostoitmete tõttu muude krampivastaste ravimite, nt karbamasepiini, naatriumvalproaadi, fenütoiini, fenobarbitaali ja paljude bensodiasepiinide efektiivsust. Stiripentooli teine toime põhineb peamiselt mitme isoensüümi, eelkõige CYP450 3A4 ja 2C19 metabolismi pärssimisel, mis osalevad teiste epilepsiaravimite metabolismis maksas.

Kliiniline tõhusus ja ohutus

Stiripentooli pöördelises kliinilises uuringus osalesid väikelapse raske müokloonilise epilepsiaga lapsed alates 3 aasta vanusest.

Prantsusmaal eriloo kasutamisega läbiviidud programmis osalesid lapsed alates 6 kuu vanusest, sest mõnel patsiendil võib selles vanuses Dravet' sündroomi juba kindlalt diagnoosida. Kliiniline otsus Diacomit'i kasutamise kohta alla 3 aasta vanustel lastel, kellel on raske varase lapse müoklooniline epilepsia, tuleb teha iga patsiendi kohta individuaalselt, võttes arvesse potentsiaalset kliinilist kasu ja kaasnevaid riske (vt lõik 4.2).

Randomiseeritud, platseebokontrolliga lisauuringusse võeti 41 raske varase lapse müokloonilise epilepsiaga last. Pärast ühekuulist eelperioodi lisati 2-kuuliseks topeltperioodiks perioodiks valproaadile ja klobasaamile platseebot (n=20) või stiripentooli (n=21). Seejärel anti patsientidele avatult stiripentooli. Ravivastusena määratleti klooniliste (või toonilis-klooniliste) hoogude vähenemine rohkem kui 50% võrra topeltperioodi teisel kuul, võrreldes eelperioodiga. Stiripentoolile andis ravivastuse 15 patsienti (71%) (neist üheksal ei esinenud kloonilisi ega toonilis-kloonilisi hooge), kuid platseebole ainult üks (5%) (krampideta ei olnud ükski; stiripentoolil 95%-lise usaldusvahemikuga 52,1...90,7 ja platseebol 0...14,6). 95% usaldusvahemik oli 42,2...85,7. Stiripentooliga saavutati algseisundiga võrreldes suurem muutus (-69%) kui platseeboga (+7%), $p < 0,0001$. 21-l stiripentooli kasutanud patsiendil olid mõõdukad kõrvaltoimed (uimasus, isutus), mida esines ka kaheksal platseebot kasutanud patsiendil, kuid 12 juhul 21-st teise samaaegse ravimi annuse vähendamisel kõrvaltoimed kadusid (Chiron et al, Lancet, 2000).

Stiripentooli kliinilise ohutuse kohta selle manustamisel annustes, mis ületavad 50 mg/kg/päevas, kliiniliste uuringute andmed puuduvad.

Stiripentooli kasutamise kohta monoravina Dravet' sündroomi korral kliiniliste uuringute andmesd puuduvad.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Uuringutes täiskasvanud tervete vabatahtlikega ja täiskasvanud patsientidega on stiripentoolil olnud järgmised farmakokineetilised omadused.

Imendumine

Stiripentool imendub kiiresti, maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saavutatakse ligikaudu 1,5 tunniga. Stiripentooli absoluutne biosaadavus ei ole teada, sest intravenoosne ravimvorm ei ole testimiseks kättesaadav. See imendub suu kaudu hästi, sest suurem osa suukaudsest annusest eritub uriiniga.

Kapslite ja kotikese formulatsiooni puhul suukaudseks suspensiooniks mõeldud pulbrite suhtelist biosaadavust on uuritud tervetel meesvabatahtlikel 1000 mg ühekordse suukaudse manustamise järel. Kaks formulatsiooni olid bioekvivalentsed AUC põhjal, kuid mitte C_{max} põhjal. Kotikese C_{max} oli võrreldes kapsli omaga veidi kõrgem (23%) ja ei vastanud bioekvivalentsuse kriteeriumitele. T_{max} oli mõlema formulatsiooni puhul sarnane. Stiripentooli kapsli ja kotikese kujul suukaudseks suspensiooniks mõeldud pulbri omavahel vahetamise korral on soovituslik kliiniline järelevalve.

Jaotumine

Stiripentool seondub ulatuslikult plasmavalkudega vereringes (ligikaudu 99%).

Elimineerumine

Süsteemne kokkupuude stiripentooliga suureneb annuse suurenedes tunduvalt rohkem kui proportsionaalselt. Suurtel annustel plasma kliirens tunduvalt väheneb; see langeb tasemelt ligikaudu 40 l/kg/ööpäevas annusega 600 mg/ööpäevas tasemele ligikaudu 8 l/kg/ööpäevas annusega 2400 mg. Pärast stiripentooli korduvat manustamist kliirens väheneb, tõenäoliselt selle metabolismis osalevate tsütokroom P450 isoensüümide pärssimise tõttu. Eritumise poolväärtusaeg oli vahemikus 4,5 kuni 13 tundi ja annuse suurenedes pikenes.

Biotransformatsioon

Stiripentool metaboliseerub ulatuslikult, uriinis on leitud 13 erinevat metaboliiti. Põhilised metaboolsed protsessid on demetüleerimine ja glükuronisatsioon, kuigi selles osalevaid ensüüme ei ole veel täielikult kindlaks määratud.

In vitro uuringute põhjal peetakse maksa tsütokroomi P450 peamisi isoensüüme, mis katalüüsivad esimese faasi metabolismi, CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4 ensüümideks.

Eritumine

Suurem osa stiripentoolist eritub neerude kaudu.

Stiripentooli metaboliidid uriinis moodustasid kokku suurema osa (73%) suukaudsest akuutsest annusest ning veel 13...24% ainest eritus roojaga muutumatul kujul.

Laste farmakokineetiline uuring

Populatsiooni farmakokineetiline uuring korraldati Dravet' sündroomi põdeva 35 lapsega, keda raviti stiripentooli ja kahe ravimiga – valproaadi ja klobazamiga, mille kohta ei olnud teada, et need mõjutaks stiripentooli farmakokineetilisi omadusi. Mediaanne vanus oli 7,3 aastat (vahemik: 1 kuni 17,6 aastat) ja stiripentooli mediaanne ööpäevane mediaanannus oli 45,4 mg/kg/ööpäev (vahemik: 27,1 kuni 89,3 mg/kg/päev), mida manustati kahe kuni kolme annusena.

Andmed sobisid kõige paremini eelisjärjekorra absorptsiooni ja elimineerimise protsessi ühe kompartmendi mudeliga. Populatsiooni hinnanguline absorptsioonitaseme konstant K_a oli 2,08 hr⁻¹ (juhusliku mõju standardhälve = 122%). Jaotuse kliirens ja maht olid seotud kehakaaluga allomeetrilise mudeli kaudu, mille eksponendid olid vastavalt 0,433 ja 1: kui kehakaal tõusis 10 kilogrammilt 60 kilogrammile, suurenes ilmne oraalne kliirens 2,60 kuni 5,65 l/h ja jaotuse ilmne maht suurenes 32,0 kuni 191,8 l. Selle tulemusel suurenes eritumise poolväärtusaeg 8,5 h (10 kg) kuni 23,5 h (60 kg).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilisuse uuringutes loomadega (rott, ahv, hiir) ei ole ilmnenud järjekindlat toksilisuse mudelit, välja arvatud hepatotsellulaarse hüpertroofiaga seostatav maksa suurenemine, mis tekkis suurte stiripentooli annuste manustamisel närilistele ja mittenärilistele. Seda leidu peetakse adaptiivseks reageerimiseks maksa ainevahetuse suurele koormusele.

Stiripentool ei olnud rottide ja küülikutega läbiviidud uuringus teratogeenne; ühes uuringus hiirtega, aga mitte mitmes teises sarnases uuringus, täheldati suulaelõhe tekkimist vähese sagedusega, kasutades emale toksilist annust (800 mg/kg/päevas). Need uuringud hiirte ja küülikutega viidi läbi enne hea laboratoorse tava nõuete kehtestamist. Uuringud rottide viljakuse ja üldise reproduktiivsuse, samuti sünnieelse ja –järgse arengu kohta toimeid ei näidanud, välja arvatud poegade elulemuse mõningane vähenemine, kui neid imetanud emasloomadel oli tekkinud stiripentooli mürgistus annusega 800 mg/kg/päevas (vt lõik 4.6).

Genotoksilisuse uuringutes mutageenset ega klastogeenset aktiivsust ei leitud.

Kantserogeensuse uuringutel rottidega olid negatiivsed tulemused. Hiirtel suurenes vaid veidi maksa adenoomide ja kartsinoomide sagedus, kui loomi raviti annusega 200 või 600 mg/kg/päevas 78 nädalat, kuid mitte annusega 60 mg/kg/päevas. Võttes arvesse stiripentooli genotoksilisuse puudumist ja hiire maksa teadaolevat erilist tundlikkust kasvajate tekkimise suhtes maksa ensüümide indutseerimisel ei leita, et see tulemus näitaks kantserogeensuse riski patsientidele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Povidoon
Naatriumtärklisglükolaat
Vedel glükoos, pihustuskuivatatud
Erütrosiin (E127)
Titaandioksiid (E171)
Aspartaam (E951)
Tutti frutti lõhna- ja maitseaine (sisaldab sorbitooli)
Karmelloosnaatrium
Hüdroksüetüülselluloos

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kotikesed on valmistatud paber/alumiinium/polüetüleenlaminaadist.
30, 60 ja 90 kotikesega pappkarbid.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Biocodex, 22 rue des Aqueducs 94250 Gentilly, Prantsusmaa.

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/367/007-9

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 4. jaanuar 2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. september 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diacomit 500 mg suukaudse suspensiooni pulber kotikeses

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kotike sisaldab 500 mg stiripentooli.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks kotike sisaldab 5 mg aspartaami järgi, 1 000 mg vedelat glükoosi (pihustuskuivatatud) ja 4,8 mg sorbitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudse suspensiooni pulber

Kahvaturoosa kristalne pulber

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Stiripentool on näidustatud täiendavaks raviks koos klobasaami ja valproaadiga refraktaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste hoogude raviks raske varase lapsea müokloonilise epilepsiaga patsientidel (Dravet' sündroom), kelle hood ei allu piisavalt ravile klobasaami ja valproaadiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Stiripentooli tuleb manustada ainult imikute ja laste epilepsia diagnoosimise ja ravi kogemustega pediatrivi või lasteneuroloogi järelevalve all.

Annustamine

Lastel

Stiripentooli annus arvutatakse mg/kg kehakaalu kilogrammi kohta.

Ööpäevase annuse võib manustada 2 või 3 osaks jagatuna.

Lisaravi alustamisel stiripentooliga tuleb annust suurendada astmeliselt kuni soovitusliku annuseni 50 mg/kg ööpäevas, mis manustatakse koos klobasaami ja valproaadiga.

Stiripentooli annust tuleb suurendada astmeliselt alustades annusega 20 mg/kg ööpäevas ühe nädala jooksul ja seejärel 30 mg/kg ööpäevas ühe nädala jooksul. Edasine annuse suurendamine oleneb vanusest:

- alla 6-aastaste laste annust tuleb suurendada 20 mg/kg võrra ööpäevas kolmandal nädalal kuni soovitusliku annuseni 50 mg/kg ööpäevas kolme nädalaga;
- lastel vanuses 6 kuni 11 aastat tuleb annust suurendada 10 mg/kg võrra ööpäevas iga nädal kuni soovitusliku annuseni 50 mg/kg ööpäevas nelja nädalaga;
- 12-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel tuleb annust suurendada 5 mg/kg võrra ööpäevas iga nädal kuni kliinilisel otsusel põhineva optimaalse annuseni.

Soovituslik annus 50 mg/kg ööpäevas põhineb kättesaadavatel kliinilise uuringu tulemustel ning on ainus Diacomit'i annus, mida on hinnatud olulistes uuringutes (vt lõik 5.1).

Stiripentooli tuleb alati võtta koos toiduga, kuna see laguneb kiiresti happelises keskkonnas (nt kokkupuutel maohappega tühjas maos).

Stiripentooli ei tohiks võtta koos piima ega piimatoodetega (jogurt, pehme koorejuust vms), gaseeritud jookidega, puuviljamahlaga ega toiduainete või jookidega, mis sisaldavad kofeiini või teofüllini.

Alla 3 aasta vanused lapsed:

Stiripentooli olulises kliinilises uuringus osalesid raske varase lapseea müoklooniilise epilepsiaga lapsed alates 3 aasta vanusest. Kliiniline otsus stiripentooli kasutamise kohta alla 3 aasta vanustel lastel, kellel on raske varase lapseea müoklooniilise epilepsia, tuleb teha iga patsiendi kohta individuaalselt, võttes arvesse potentsiaalset kliinilist kasu ja kaasnevaid riske. Selles nooremas patsiendirühmas tohib täiendavat ravi stiripentooliga alustada alles pärast seda, kui raske varase lapseea müoklooniilise epilepsia diagnoos on kliiniliselt kinnitust leidnud (vt lõik 5.1). Stiripentooli kasutamise kohta alla 12 kuu vanustel lastel on vähe andmeid. Need lapsed tohivad stiripentooli saada ainult arsti aktiivse järelevalve all.

Patsiendid vanuses ≥ 18 aastat

Toime püsimise kohta selles populatsioonis, ei ole kogutud täiskasvanutelt piisaval hulgal pikaajalisi andmeid. Ravi tuleb jätkata senikaua, kuni täheldatakse toimet.

Teiste epilepsiaravimite annuste kohandamine nende kasutamisel koos stiripentooliga

Kuigi ravimite võimalike koostoimete kohta põhjalikud farmakoloogilised andmed puuduvad, antakse kliiniliste kogemuste põhjal teiste koos stiripentooliga manustatavate epilepsiaravimite annuste ja annustamisskeemide muutmiseks järgmisi nõuandeid.

- Klobasaam

Peamistes uuringutes oli stiripentooliga ravi alustamisel klobasaami annus 0,5 mg/kg ööpäevas, mida manustati tavaliselt osadeks jagatuna, kaks korda ööpäevas. Kui ilmusid klobasaami negatiivsete kõrvaltoimete või üleannustamise kliinilised nähud (s.t unisus, hüpotoonia ja ärrituvus väikelastel), vähendati seda ööpäevast iga nädal 25% võrra. Manustamisel koos stiripentooliga Dravet' sündroomiga lastele on esinenud klobasaami taseme ligikaudu kahe- või kolmekordset tõusu ja norklobasaami taseme viiekordset tõusu vereplasmas.

- Valproaat

Stiripentooli ja valproaadi metaboolse koostoime võimalust loetakse väheseks ja seetõttu ei tohiks osutada vajalikuks stiripentooli lisamisel valproaadi annust muuta, välja arvatud kliinilisest ohutusest tulenevatel põhjustel. Peamistes uuringutes vähendati valproaadi ööpäevast seedetrakti kõrvaltoimete, nt isutuse või kehakaalu korral iga nädal ligikaudu 30%.

Laboratoorse analüüside kõrvalekalded

Verepildi või maksafunktsiooni analüüsi ebanormaalse tulemuse korral on vaja teha konkreetse patsiendi kohta kliiniline otsus stiripentooli annuse kasutamise jätkamise või kohandamise kohta seoses klobasaami ja valproaadi annuste kohandamisega, võttes arvesse võimalikku kliinilist kasu ja riske (vt lõik 4.4).

Ravimvormi mõju

Kotikestesse pakitud ravimi C_{max} on mõningal määral kõrgem kui kapslites ja seega ei ole need päris samaväärsed. Kui on vajalik ühelt ravimvormilt minna üle teisele ravimvormile, on soovitatav kliiniline jälgimine, et vältida organismi vastuvõtlikkuse probleeme (vt 5.2).

Neeru- ja maksakahjustused

Maksa ja/või neerude funktsioonihäiretega patsientidel ei soovitata stiripentooli kasutada (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Suukaudne kasutamine

Pulber tuleb segada klaasi veega ja kohe pärast segamist sisse võtta. Stiripentooli ja toidu koostoime kohta vt lõik 4.5.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
Anamneesis psühhosid deliiriumi vormis.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Karbamasepiin, fenütoiin ja fenobarbitaal

Neid aineid ei tohiks koos stiripentooliga Dravet' sündroomi raviks kasutada. Kõrvaltoimete tekkimisel tuleb vähendada klobasaami ja/või valproaadi ööpäevast ravi ajal stiripentooliga vähendada (vt lõik 4.2).

Laste kasvukiirus

Arvestades seedetrakti kõrvaltoimete (anoreksia, isutus, oksendamine) esinemissagedust ravi ajal stiripentooli ja valproaadiga, tuleb selle ravimite kombinatsiooni kasutamisel hoolikalt jälgida laste kasvukiirust.

Verepilt

Stiripentooli, klobasaami ja valproaadi manustamisega võib kaasneda neutropeenia. Enne ravi alustamist stiripentooliga tuleb laboratoorselt hinnata verepilti. Kui verepildi kontrollimine ei ole teisiti kliiniliselt näidustatud, tuleb seda teha iga 6 kuu järel.

Maksafunktsioon

Enne ravi alustamist stiripentooliga tuleb seda laboratoorselt hinnata. Kui maksa funktsiooni hindamine ei ole teisiti kliiniliselt näidustatud, tuleb seda teha iga 6 kuu järel.

Maksa- või neerukahjustus

Spetsiifiliste kliiniliste andmete puudumisel maksa või neerude funktsioonihäiretega patsientide kohta ei ole maksa ja/või neerude funktsioonihäiretega patsientidel soovitatav stiripentooli kasutada (vt lõik 4.2).

CYP ensüümidele mõjuvad ained

Stiripentool on ensüümide CYP2C19, CYP3A4 ja CYP2D6 inhibiitor ja võib nende ensüümide poolt metaboliseeritavate ainete kontsentratsioone vereplasmas märgatavalt suurendada ning suurendada kõrvaltoimete riski (vt lõik 4.5). In vitro uuringud näitasid, et stiripentooli esimese faasi metabolismi katalüüsivad CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4 ning võib-olla ka mõned muud ensüümid. Ettevaatlik soovitataks olla stiripentooli kombineerimisel ainetega, mis pärssivad või indutseerivad ühe või mitme nimetatud ensüümi aktiivsust.

Lapsed

Peamistes kliinilistes uuringutes alla 3 aasta vanuseid lapsi ei osalenud. Seetõttu soovitataks 6 kuu kuni 3 aasta vanuseid lapsi ravi ajal Diacomit'iga hoolikalt jälgida.

Diacomit suukaudse suspensiooni pulber kotikeses sisaldab aspartaami, mis on fenüülalaniini allikas. Seepärast võib see olla fenüülketonuuriaga isikutele kahjulik. Haruldase glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohiks seda ravimit võtta, sest see ravimvorm sisaldab glükoosi. Kuna

lõhna- ja maitseainekomponent sisaldab vähesel hulgal sorbitooli, ei tohiks päriliku fruktoosi talumatusega patsiendid seda ravimit võtta.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kotikeses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimi võimalikud koostoimed, mis mõjutavad stiripentooli

Muude epilepsiaravimite mõju stiripentooli farmakokineetikale ei ole hästi teada.

Makroliidide ja asooli tüüpi seenevastase ravimpreparaatide, meditsiinitoote kui teadaolevad CYP3A4 inhibiitorid ja sama ensüümi substraadid mõju stiripentooli metabolismile ei ole teada. Samuti ei ole teada stiripentooli mõju nende metabolismile.

In vitro uuringud näitasid, et stiripentooli esimese faasi metabolismi katalüüsivad CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4 ning võib-olla ka mõned muud ensüümid. Ettevaatus on soovitatav stiripentooli kombineerimisel ainete, mis pärsvad või indutseerivad ühte või mitut nimetatud ensüümi.

Stiripentooli mõju tsütokroom P450 ensüümidele

Paljud neist kõrvaltoimetest on *in vitro* uuringutes ja kliinilistes uuringutes osaliselt kinnitust leidnud. Tasakaalukontsentratsiooni tõus stiripentooli, valproaadi ja klobasaami samaaegsel kasutamisel on täiskasvanutel ja lastel sarnane, kuigi esineb märgatavaid individuaalseid erinevusi.

Ravis kasutatavatel kontsentratsioonidel pärssib stiripentool oluliselt mitut CYP450 isoensüümi: näiteks CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4. Selle tulemusena võib eeldada metaboolseid farmakokineetilisi koostoimeid teiste ravimitega. Nende koostoimete tulemusena võib tõusta nende toimeainete süsteemne tase, mis võib põhjustada nende farmakoloogilise toime tugevnemist ning kõrvaltoimete suurenemist.

Kõrvalmõjude riski suurenemise tõttu (vt käesolevas lõigus allpool epilepsiaravimite kohta) tuleb olla ettevaatlik, kui kliiniliste asjaolude tõttu on vaja kombineerida stiripentooli ravimitega, mida metaboliseerivad CYP2C19 (nt tsitalopraam, omeprasool) või CYP3A4 (nt mitu HIV proteaasi inhibiitorit, antihistamiinikumid nagu astemisool ja kloorfeniramiin, kaltsiumikanali blokaatorid, statiinid, suukaudsed rasestumisvastased vahendid, kodeiin). Soovitatav on jälgida kontsentratsioone vereplasmas või kõrvalnähte. Vajalik võib olla annuse kohandamine.

Raskete kõrvaltoimete riski olulise suurenemise tõttu tuleb vältida kasutamist koos kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A4 substraatidega.

CYP1A2 võimaliku pärssimise kohta on vähe andmeid, mistõttu koostoimeid teofüllini ja kofeiiniga ei saa välistada, kuna teofüllini ja kofeiini metabolismi pärssimine maksas võib põhjustada nende taseme tõusu vereplasmas, mis võib tekitada toksilisust. Kasutamine koos stiripentooliga ei ole soovitatav. See hoiatus ei piirdu ainult ravimitega, vaid puudutab ka üsna paljusid lastele mõeldud toiduaineid (nt koola, šokolaad, kohv, tee ja energiajoogid): patsient ei tohiks juua koolajooke, mis sisaldavad olulises koguses kofeiini, või šokolaadi, mis sisaldab teofüllini jääke (vt lõik 4.2).

Kuna stiripentool pärssis *in vitro* uuringutes CYP2D6-t vereplasma kontsentratsioonides, mis on kliiniliselt saavutatavad, võib selle isoensüümiga metaboliseeritavatel ainetel, nt beetablokaatoritel (propranolool, karvedilool, timolool), antidepressantidel (fluoksetiin, paroksetiin, sertraliin, imipramiin, klomipramiin), antipsühhootikumidel (haloperidool), valuvaigistitel (kodeiin, dekstrometorfaan, tramadool) tekkida stiripentooliga metaboolseid koostoimeid. CYP2D6-ga metaboliseeritavate ja individuaalselt titreeritavate annustega ravimite annuseid võib osutada vajalikuks kohandada.

Stiripentooli võimalikud kõrvaltoimed teiste ravimitega

Kättesaadavate kliiniliste andmete puudumise tõttu, tuleb olla ettevaatlik järgmiste kliiniliselt asjakohaste koostoimete suhtes stiripentooliga:

Ebasoovitavad kombinatsioonid (mida tuleb vältida, kui ei ole tingimata vajalikud)

- Rukki tungaltera alkaloidid (ergotamiin, dihüdroergotamiin)

Tungalteramürgistus koos võimaliku jäsemete nekroosiga (rukki tungaltera maksaga elimineerumise pärssimine).

- Tsisapriid, halofantriin, pimosiid, kinidiin, bepridiil

Südame arütmiate, eelkõige *torsade de pointes* riski suurenemine.

- Immunosupressandid (takroliimus, tsüklosporiin, siroliimus)

Immunosupressantide sisalduse tõus veres (maksametabolismi vähenemine).

- Statiinid (atorvastatiin, simvastatiin jt)

Annusest sõltuvate kõrvaltoimete, nt rabdomüolüüsi (kolesterooli alandava ravimpreparaadi metabolismi vähenemine maksas) riski suurenemine.

Ettevaatust nõudvad kombinatsioonid

- *Midasolaam, triasolaam, alprasolaam*

Maksa metabolismi vähenemine võib põhjustada bensodiasepiini tõusu vereplasmas, tekitades ülemäära rahustavat toimet.

- *Kloorpromasiin*

Stiripentool tugevdab kloorpromasiini toimet tsentraalse depressandina.

- *Toime teistele epilepsiavastastele ravimitele (AED).*

CYP450 isoensüümi CYP2C19 ja CYP3A4 pärssimine võib kutsuda esile farmakokineetilisi koostoimeid (pärssides nende metabolismi maksas) fenobarbitaali, primidooni, fenütoiini, karbamasepiini, klobasaamiga (vt lõik 4.2), valproaadiga (vt lõik 4.2), diasepaamiga (lihaste suurem lõtvumine), etosuksimiidi ja tiagabiiniga (pärssida nende metabolismi maksas). Selle tagajärjel suureneb nende krambivastaste ainete tase vereplasmas ja võib tekkida üleannustamise oht. Teiste krambivastaste ainete kombineerimisel stiripentooliga on soovitatav kliiniliselt jälgida nende taset vereplasmas ja vajadusel annust kohandada.

- Topiramaat

Stiripentooli kasutamisel Prantsusmaal eriloo alusel lisati stiripentoolile, klobasaamile ja valproaadile 41%-l 230 juhust ka topiramaat. Selles patsiendirühmas tehtud kliiniliste tähelepanekute põhjal puuduvad tõendid selle kohta, et topiramaadi annust või annustamisskeemi tuleks muuta selle samaaegsel manustamisel stiripentooliga muuta.

Seoses topiramaadiga arvatakse, et CYP2C19 pärssimisel ei tohiks võimalikku konkureerimist tekkida, sest selleks oleks ilmselt vaja 5...15 korda suuremaid plasmakontsentratsioone kui topiramaadi standardsete soovituslike annuste ja annustamisskeemide puhul.

- Levetiratsetaam

Levetiratsetaam oluliselt ei metaboliseeru maksas. Seetõttu ei ole stiripentooli ja levetiratsetaami vahel metaboolseid farmakokineetilisi koostoimeid oodata.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Epilepsia ja epilepsiaravimitega seotud üldine risk

On tõendatud, et epilepsiahaigete naiste lastel esineb väärarenguid kaks kuni kolm korda rohkem kui üldises populatsioonis, kus neid esineb ligikaudu 3%. Kuigi seda võivad põhjustada ka muud tegurid, nt epilepsia, näitavad kättesaadavad andmed, et see suurenemine on suures osas põhjustatud ravist. Ravitud populatsioonis on polüteraapia korral täheldatud väärarengute sagenemist. Tõhusat epilepsiaravi ei tohiks siiski raseduse ajal katkestada, kuna haiguse süvenemine võib kahjustada nii ema kui ka loodet.

Stiripentooliga seotud risk

Kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid. Loomkatsed ei näita emale mittetoksilistes annustes otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Näidustust silmas pidades, ei eeldata stiripentooli manustamist raseduse ajal ja fertiilses eas naistele. Kliiniline otsus stiripentooli kasutamise kohta raseduse ajal tuleb teha individuaalselt, võttes arvesse võimalikku kliinilist kasu või riske patsiendile. Ravimi määramisel rasedatele tuleb olla ettevaatlik ja soovitatav on kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Kuna ravimi eritumise kohta inimese rinnapiima ei ole uuringuid läbi viidud ja kuna kitsedel eritub stiripentool vereplasmast vabalt piima, ei ole ravi ajal soovitatav last imetada. Kui imetamise ajal ravi stiripentooliga jätkatakse, tuleb imetatavat imikut hoolikalt jälgida võimalike kõrvaltoimete suhtes.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei täheldatud mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3). Kliinilisi andmeid ei ole ja võimalik risk inimesele ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Stiripentoolil mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, kuna see võib põhjustada peeringlust ja ataksia. Patsientidele tuleb soovitada mitte juhtida autot ega töötada masinatega enne, kui nad on omandanud piisava kogemuse, et hinnata, kas see mõjutab nende võimeid halvasti (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete kokkuvõte

Stiripentooli kõige sagedasemad kõrvaltoimed on anoreksia, kehakaalu kaotus, unetus, unisus, ataksia, hüpotoonia ja düstoonia.

Kõrvaltoimete loend tabelina

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on järgmised: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass (MedDRA terminoloogia)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Vere ja lümfisüsteemi häired		Neutropeen		Trombotsütopeen [*]
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia, isutus, kehakaalu langus			
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Agressiivsus, ärrituvus, käitumishäired, vastandav käitumine, ülierutuvus, unehäired		
Närvisüsteemi häired	Unisus, ataksia, hüpotoonia, düstoonia	Hüperkineesiad		
Silma kahjustused			Diploopia	
Seedetrakti häired		Iiveldus, oksendamine		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Valgustundlikkus, lööve, nahaallergia, nõgestõbi	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			Väsimus	
Uuringud		γGT tõus		Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides

^{*} Andmed trombotsütopeenias kohta on saadud nii kliinilistest uuringutest, kui turuletulekujärgsetelt.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Paljud eelnimetatud kõrvaltoimetest tulenevad sageli teiste krambivastaste ravimite taseme tõusust vereplasmas (vt lõigud 4.4 ja 4.5) ja võivad nende ravimite annuse vähendamisel taanduda.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi, (vt [V lisa](#)), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Andmed kliinilise üleannustamise kohta ei ole kättesaadavad. Ravi on toetav (sümptomaatilised meetmed intensiivravi osakonnas).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Epilepsiaravimid, muud epilepsiaravimid, ATC-kood: N03AX17

Toimemehhanism

Loomkatsetes stiripentool antagoniseerib elektrilöögiga, pentetrasooliga ja bikukulliiniga esilekutsutud krampe. Katsetes närilistega näib stiripentool suurendavat gamma-aminovõihappe (*gamma-aminobutyric acid*, GABA) kui imetajate aju põhilise pärssiva neurotransmitteri tasemeid ajus. See võib tekkida GABA sünapsoomide tagasihaarde ja/või GABA transaminaasi pärssimise tagajärjel. On ka tõendatud, et stiripentool parandab GABAA retseptori vahendatud transmissiooni ebaküpse roti hipokampuses ja suurendab barbituraatidega sarnaneva mehhanismiga GABAA retseptori kloriidikanalite keskmist avatud aega (kuid mitte sagedust). Stiripentool võimendab farmakokineetiliste koostoitete tõttu muude krambivastaste ravimite, nt karbamasepiini, naatriumvalproaadi, fenütoiini, fenobarbitaali ja paljude bensodiasepiinide efektiivsust. Stiripentooli teine toime põhineb peamiselt mitme isoensüümi, eelkõige CYP450 3A4 ja 2C19 metabolismi pärssimisel, mis osalevad teiste epilepsiaravimite metabolismis maksas.

Kliiniline tõhusus ja ohutus

Stiripentooli pöördelises kliinilises uuringus osalesid väikelapse raske müokloonilise epilepsiaga lapsed alates 3 aasta vanusest.

Prantsusmaal eriloa kasutamisega läbiviidud programmis osalesid lapsed alates 6 kuu vanusest, sest mõnel patsiendil võib selles vanuses Dravet' sündroomi juba kindlalt diagnoosida. Kliiniline otsus Diacomit'i kasutamise kohta alla 3 aasta vanustel lastel, kellel on raske varase lapse müoklooniline epilepsia, tuleb teha iga patsiendi kohta individuaalselt, võttes arvesse potentsiaalset kliinilist kasu ja kaasnevaid riske (vt lõik 4.2).

Randomiseeritud, platseebokontrolliga lisauuringusse võeti 41 raske varase lapse müokloonilise epilepsiaga last. Pärast ühekuulist eelperioodi lisati 2-kuuliseks topeltpimedaks perioodiks valproaadile ja klobasaamile platseebot (n=20) või stiripentooli (n=21). Seejärel anti patsientidele avatult stiripentooli. Ravivastusena määratleti klooniliste (või toonilis-klooniliste) hoogude vähenemine rohkem kui 50% võrra topeltpimeda perioodi teisel kuul, võrreldes eelperioodiga. Stiripentoolile andis ravivastuse 15 patsienti (71%) (neist üheksal ei esinenud kloonilisi ega toonilis-kloonilisi hooge), kuid platseebile ainult üks (5%) (krampideta ei olnud ükski; stiripentoolil 95%-lise usaldusvahemikuga 52,1...90,7 ja platseebol 0...14,6). 95% usaldusvahemik oli 42,2...85,7. Stiripentooliga saavutati algseisundiga võrreldes suurem muutus (-69%) kui platseeboga (+7%), $p < 0,0001$. 21-l stiripentooli kasutanud patsiendil olid mõõdukad kõrvaltoimed (uimasus, isutus), mida esines ka kaheksal platseebot kasutanud patsiendil, kuid 12 juhul 21-st teise samaaegse ravimi annuse vähendamisel kõrvaltoimed kadusid (Chiron et al, Lancet, 2000).

Stiripentooli kliinilise ohutuse kohta selle manustamisel annustes, mis ületavad 50 mg/kg/päevas, kliiniliste uuringute andmed puuduvad.

Stiripentooli kasutamise kohta monoravina Dravet' sündroomi korral kliiniliste uuringute andmesd puuduvad.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Uuringutes täiskasvanud tervete vabatahtlikega ja täiskasvanud patsientidega on stiripentoolil olnud järgmised farmakokineetilised omadused.

Imendumine

Stiripentool imendub kiiresti, maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saavutatakse ligikaudu 1,5 tunniga. Stiripentooli absoluutne biosaadavus ei ole teada, sest intravenoosne ravimvorm ei ole

testimiseks kättesaadav. See imendub suu kaudu hästi, sest suurem osa suukaudsest annusest eritub uriiniga.

Kapslite ja kotikese formulatsiooni puhul suukaudseks suspensiooniks mõeldud pulbrite suhtelist biosaadavust on uuritud tervetel meesvabatahtlikel 1000 mg ühekordse suukaudse manustamise järel. Kaks formulatsiooni olid bioekvivalentsed AUC põhjal, kuid mitte C_{max} põhjal. Kotikese C_{max} oli võrreldes kapsli omaga veidi kõrgem (23%) ja ei vastanud bioekvivalentsuse kriteeriumitele. T_{max} oli mõlema formulatsiooni puhul sarnane. Stiripentooli kapsli ja kotikese kujul suukaudseks suspensiooniks mõeldud pulbri omavahel vahetamise korral on soovituslik kliiniline järelevalve.

Jaotumine

Stiripentool seondub ulatuslikult plasmavalkudega vereringes (ligikaudu 99%).

Elimineerumine

Süsteemne kokkupuude stiripentooliga suureneb annuse suurenedes tunduvalt rohkem kui proportsionaalselt. Suurtel annustel plasma kliirens tunduvalt väheneb; see langeb tasemelt ligikaudu 40 l/kg/ööpäevas annusega 600 mg/ööpäevas tasemele ligikaudu 8 l/kg/ööpäevas annusega 2400 mg. Pärast stiripentooli korduvat manustamist kliirens väheneb, tõenäoliselt selle metabolismis osalevate tsütokroom P450 isoensüümide pärssimise tõttu. Eritumise poolväärtusaeg oli vahemikus 4,5 kuni 13 tundi ja annuse suurenedes pikenes.

Biotransformatsioon

Stiripentool metaboliseerub ulatuslikult, uriinis on leitud 13 erinevat metaboliiti. Põhilised metaboolsed protsessid on demetüleerimine ja glükuronisatsioon, kuigi selles osalevaid ensüüme ei ole veel täielikult kindlaks määratud.

In vitro uuringute põhjal peetakse maksa tsütokroomi P450 peamisi isoensüüme, mis katalüüsivad esimese faasi metabolismi, CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4 ensüümideks.

Eritumine

Suurem osa stiripentoolist eritub neerude kaudu.

Stiripentooli metaboliidid uriinis moodustasid kokku suurema osa (73%) suukaudsest akuutsest annusest ning veel 13...24% ainet eritus roojaga muutumatul kujul.

Laste farmakokineetiline uuring

Populatsiooni farmakokineetiline uuring korraldati Dravet' sündroomi põdeva 35 lapsega, keda raviti stiripentooli ja kahe ravimiga – valproaadi ja klobazamiga, mille kohta ei olnud teada, et need mõjutaks stiripentooli farmakokineetilisi omadusi. Mediaanne vanus oli 7,3 aastat (vahemik: 1 kuni 17,6 aastat) ja stiripentooli mediaanne ööpäevane mediaanannus oli 45,4 mg/kg/ööpäev (vahemik: 27,1 kuni 89,3 mg/kg/päev), mida manustati kahe kuni kolme annusena.

Andmed sobisid kõige paremini eelisjärjekorra absorptsiooni ja elimineerimise protsessi ühe kompartmendi mudeliga. Populatsiooni hinnanguline absorptsioonitaseme konstant K_a oli 2,08 hr⁻¹ (juhusliku mõju standardhälve = 122%). Jaotuse kliirens ja maht olid seotud kehakaaluga allomeetrilise mudeli kaudu, mille eksponendid olid vastavalt 0,433 ja 1: kui kehakaal tõusis 10 kilogrammilt 60 kilogrammile, suurenes ilmne oraalne kliirens 2,60 kuni 5,65 l/h ja jaotuse ilmne maht suurenes 32,0 kuni 191,8 l. Selle tulemusel suurenes eritumise poolväärtusaeg 8,5 h (10 kg) kuni 23,5 h (60 kg).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilisuse uuringutes loomadega (rott, ahv, hiir) ei ole ilmnenud järjekindlat toksilisuse mudelit, välja arvatud hepatotsellulaarse hüpertroofiaga seostatav maksa suurenemine, mis tekkis suurte

stiripentooli annuste manustamisel närilistele ja mittenärilistele. Seda leidu peetakse adaptiivseks reageerimiseks maksa ainevahetuse suurele koormusele.

Stiripentool ei olnud rottide ja küülikutega läbiviidud uuringus teratogeenne; ühes uuringus hiirtega, aga mitte mitmes teises sarnases uuringus, täheldati suulaelõhe tekkimist vähese sagedusega, kasutades emale toksilist annust (800 mg/kg/päevas). Need uuringud hiirte ja küülikutega viidi läbi enne hea laboratoorse tava nõuete kehtestamist. Uuringud rottide viljakuse ja üldise reproduktiivsuse, samuti sünnieelse ja –järgse arengu kohta toimeid ei näidanud, välja arvatud poegade elulemuse mõningane vähenemine, kui neid imetanud emasloomadel oli tekkinud stiripentooli mürgistus annusega 800 mg/kg/päevas (vt lõik 4.6).

Genotoksilisuse uuringutes mutageenset ega klastogeenset aktiivsust ei leitud.

Kantserogeensuse uuringutel rottidega olid negatiivsed tulemused. Hiirtel suurenes vaid veidi maksa adenoomide ja kartsinoomide sagedus, kui loomi raviti annusega 200 või 600 mg/kg/päevas 78 nädalat, kuid mitte annusega 60 mg/kg/päevas. Võttes arvesse stiripentooli genotoksilisuse puudumist ja hiire maksa teadaolevat erilist tundlikkust kasvajate tekkimise suhtes maksa ensüümide indutseerimisel ei leita, et see tulemus näitaks kantserogeensuse riski patsientidele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Povidoon
Naatriumtärklise glükolaat
Vedel glükoos, pihustuskuivatatud
Erütrosiin (E127)
Titaandioksiid (E171)
Aspartaam (E951)
Tutti frukti lõhna- ja maitseaine (sisaldab sorbitooli)
Karmelloosnaatrium
Hüdroksüetüülselluloos

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kotikesed on valmistatud paber/alumiinium/polüetüleenlaminaadist.
30, 60 ja 90 kotikesega pappkarbid.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Biocodex, 22 rue des Aqueducs 94250 Gentilly, Prantsusmaa.

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/367/010-12

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 4. jaanuar 2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. september 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

BIOCODEX
1 avenue Blaise Pascal,
60000 Beauvais
Prantsusmaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

Perioodilised ohutusaruanded (PSUR-id)

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Diacomit 100 mg kõvakapslid
stiripentool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 kapsel sisaldab 100 mg stiripentooli.

3. ABIAINED

Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

100 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Kapslid tuleb koos veega söögi ajal tervelt alla neelata. Kapsleid ei tohi katki närida.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/367/013 100 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Diacomit 100 mg kõvakapslid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

PUDELI SILDI TEKST

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diacomit 100 mg kõvakapslid
stiripentool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 kapsel sisaldab 100 mg stiripentooli.

3. ABIAINED

Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

100 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Kapslid tuleb koos veega söögi ajal tervelt alla neelata. Kapsleid ei tohi katki närida.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/367/013 100 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Diacomit 250 mg kõvakapslid
stiripentolum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 kapsel sisaldab 250 mg stiripentooli.

3. ABIAINED

Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kõvakapslit
60 kõvakapslit
90 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Kapslid tuleb koos veega tervelt alla neelata. Kapsleid ei tohi närida.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/367/001 30 kõvakapslit
EU/1/06/367/002 60 kõvakapslit
EU/1/06/367/003 90 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Diacomit 250 mg kõvakapslid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number} [tootekood]
SN: {number} [seerianumber]
NN: {number} [riiklik hüvitisnumber või mõni teine riiklik ravimit identifitseeriv number]

KONTAKTPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILDI TEKST****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Diacomit 250 mg kõvakapslid
stiripentolum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 kapsel sisaldab 250 mg stiripentooli.

3. ABIAINED

Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kõvakapslit
60 kõvakapslit
90 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Kapslid tuleb koos veega söögi ajal tervelt alla neelata. Kapsleid ei tohi katki närida.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/367/001 30 kõvakapslit
EU/1/06/367/002 60 kõvakapslit
EU/1/06/367/003 90 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Diacomit 500 mg kõvakapslid
stiripentolum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 kapsel sisaldab 500 mg stiripentooli.

3. ABIAINED

Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kõvakapslit
60 kõvakapslit
90 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Kapslid tuleb koos veega tervelt alla neelata. Kapsleid ei tohi närida.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/367/004 30 kõvakapslit
EU/1/06/367/005 60 kõvakapslit
EU/1/06/367/006 90 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Diacomit 500 mg kõvakapslid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number} [tootekood]
SN: {number} [seerianumber]
NN: {number} [riiklik hüvitisnumber või mõni teine riiklik ravimit identifitseeriv number]

KONTAKTPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILDI TEKST****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Diacomit 500 mg kõvakapslid
stiripentolum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 kapsel sisaldab 500 mg stiripentooli.

3. ABIAINED

Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kõvakapslit
60 kõvakapslit
90 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Kapslid tuleb koos veega tervelt alla neelata. Kapsleid ei tohi närida.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/367/004 30 kõvakapslit
EU/1/06/367/005 60 kõvakapslit
EU/1/06/367/006 90 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diacomit 250 mg suukaudse suspensiooni pulber kotikeses
stiripentolum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 kotike sisaldab 250 mg stiripentooli.

3. ABIAINED

Aspartaam (E951)
Sorbitool
Vedel glükoos (pihustuskuivatatud)

Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudse suspensiooni pulber kotikeses
30 kotikest
60 kotikest
90 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Pulber tuleb segada klaasi veega ja kohe pärast segamist söögi ajal sisse võtta.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Diacomit 250 mg suukaudse suspensiooni pulber

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number} [tootekood]
SN: {number} [seerianumber]
NN: {number} [riiklik hüvitisnumber või mõni teine riiklik ravimit identifitseeriv number]

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
PAPPKARP**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Diacomit 250 mg suukaudse suspensiooni pulber kotikeses
stiripentolum
Suukaudne.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

250 mg

6. MUU

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diacomit 500 mg suukaudse suspensiooni pulber kotikeses
stiripentolum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 kotike sisaldab 500 mg stiripentooli.

3. ABIAINED

Aspartaam (E951)
Sorbitool
Vedel glükoos (pihustuskuivatatud)

Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudse suspensiooni pulber kotikeses
30 kotikest
60 kotikest
90 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Pulber tuleb segada klaasi veega ja kohe pärast segamist söögi ajal sisse võtta.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Diacomit 500 mg suukaudse suspensiooni pulber

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number} [tootekood]
SN: {number} [seerianumber]
NN: {number} [riiklik hüvitisnumber või mõni teine riiklik ravimit identifitseeriv number]

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
PAPPKARP**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Diacomit 500 mg suukaudse suspensiooni pulber kotikeses
stiripentolum
Suukaudne.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

500 mg

6. MUU

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Diacomit 100 mg kõvakapslid stiripentool

Enne, kui teie laps hakkab ravimit võtma, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on teie lapse sümptomitega sarnased.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt. lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Diacomit ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps võtab Diacomit'i
3. Kuidas Diacomit'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Diacomit'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Diacomit ja milleks seda kasutatakse

Stiripentool, Diacomit'i toimeaine, kuulub epilepsiaravimite rühma.

Seda kasutatakse koos klobasaami ja valproaadiga (teised epilepsiaravimid) teatava epilepsia vormi ravimiseks, mida nimetatakse raskeks varase lapse müoklooniliseks epilepsiaks (Dravet' sündroom), millesse haigestuvad lapsed. Teie lapse arst on määranud selle ravimi, et ravida teie lapsel epilepsiat.

2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps võtab Diacomit'i

Teie laps EI TOHI Diacomit'i võtta

- kui teie laps on stiripentooli või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teie lapsel on esinenud deliiriumihooge (vaimne seisund, mida iseloomustavad segasus, erutus, rahutus ja hallutsinatsioonid).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Diacomit'i võtmist rääkige oma lapse arsti või apteekriga,

- kui teie lapsel on neeru- või maksaprobleeme.
- Enne Diacomit'i võtmise alustamist ja seejärel iga 6 kuu järel tuleb teie lapse maksa funktsiooni kontrollida.
- Enne Diacomit'i võtmise alustamist ja iga 6 kuu järel tuleb kontrollida teie lapse verepilti.
- Kuna Diacomit, klobasaam ja valproaat võivad tihti tekitada kõrvaltoimeid seedeelundkonnas, näiteks isukaotust, anoreksiat ja oksendamist, tuleb teie lapse kasvukiirust hoolikalt jälgida.

Muud ravimid ja Diacomit

Teatage oma lapse arstile või apteekrile, kui teie laps kasutab või on hiljuti kasutanud või kavatseb kasutada mis tahes muid ravimeid.

Öelge oma arstile, kui teie laps tarvitab järgmisi ravimeid:

- ravimid, mis sisaldavad:
- tsisapriidi (kasutatakse öiste kõrvetiste sümptomite raviks);

- pimosiidi (kasutatakse Tourette'i sündroomi sümptomite raviks, nt ootamatud helid ja kontrollile mittealluvad korduvad kehaliigutused);
- ergotamiini (kasutatakse migreeni raviks);
- dihüdroergotamiini (kasutatakse vananemisest tingitud vaimsete võimete languse nähtude ja sümptomite leevendamiseks);
- halofantriini (malaariaravim);
- kinidiini (kasutatakse südame rütmihäirete raviks);
- bepridiili (kasutatakse valu leevendamiseks rinnus);
- tsüklosporiini, takroliimust, siroliimust (kõiki kolme kasutatakse siiratud maksa, neerude ja südame äratõukereaktsioonide ennetamiseks);
- statiine (simvastatiin ja atorvastatiin, mõlemat kasutatakse vere kolesteroolitaseme alandamiseks).
- epilepsiaravimid, mis sisaldavad:
fenobarbitaali, primidooni, fenütoiini, karbamasepiini, diasepaami.
- ravimid, mis sisaldavad:
midasolaami või triasolaami (ärevuse ja unetuse vähendamiseks kasutatavad ravimid – koos Diacomit'iga võivad need teie lapse väga uniseks teha);
kloorpromasiini (kasutatakse vaimuhaiguse, näiteks psühhooosi puhul).
- Kui teie laps tarvitab ravimeid, mis sisaldavad:
kofiini (see aine aitab vaimuerksust taastada) või teofüllini (seda ainet kasutatakse astma korral). Nende kasutamist koos Diacomit'iga tuleb vältida, sest see võib nende taset veres tõsta, põhjustades sekehäireid, südamepekslemist ja unetust.
- Kui teie laps võtab teatud maksaensüümide poolt metaboliseeritavaid ravimeid::
 - tsitalopraam (kasutatakse depressiooni raviks);
 - omeprasool (kasutatakse maohaavandite raviks);
 - HIV proteaasi inhibiitorid (kasutatakse HIV raviks);
 - astemisool, kloorfeniramiin (antihistamiinid);
 - kaltsiumikanali blokaatorid (kasutatakse stenokardilise valu ja südame rütmihäirete raviks); kaltsiumikanali blokaatorid (kasutatakse stenokardilise valu ja südame rütmihäirete raviks);
 - suukaudsed rasestumisvastased vahendid;
 - propranolool, karvedilool, timolool (kasutatakse kõrge vererõhu raviks);
 - fluoksetiin, paroksetiin, sertraliin, imipramiin, klomipramiin (antidepressandid);
 - haloperidool (antipsühhootikumid);
 - kodeiin, dekstrometorfaan, tramadool (kasutatakse valu raviks).

Diacomit'i võtmine koos toidu ja joogiga

ÄRGE võtke Diacomit'i koos piima või piimatoodetega (jogurt, pehmed koorejuustud vms), puuviljamahl, gaseeritud joogid või toiduained ja joogid, mis sisaldavad kofiini ja teofüllini (nt koola, šokolaad, kohv, tee ja energiajoogid).

Rasedus ja imetamine

Kui teie laps on rase, imetab või arvab end olevat rase või kavatseb rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Raseduse ajal EI tohi efektiivset epilepsiaravi katkestada.

Selle ravimi kasutamise ajal ei ole imetamine soovitatav.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim võib teie lapse uniseks teha.

Teie laps ei tohiks sellise mõju all kasutada tööriistu või masinaid ega juhtida sõidukeid. Küsige nõu oma lapse arstilt.

Diacomit sisaldab naatriumi.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Diacomit'i võtta

Teie laps peab võtma neid kapsleid alati täpselt nii, nagu teie lapse arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

Annustamine

Arst määrab annuse sõltuvalt lapse vanusest, kehakaalust ja tervislikust seisundist. Tavaliselt on annus 50 mg kilogrammi kohta ööpäevas.

Millal Diacomit'i võtta

Teie laps peab võtma seda ravimit kaks või kolm korda päevas regulaarsete intervallidega, nagu teie lapse arst on määranud, näiteks hommikul – lõuna ajal – enne magamaminekut, et terve ööpäevane periood oleks kaetud.

Annuse kohandamine

Annust tuleb suurendada astmeliselt mõne nädala jooksul, kui teiste epilepsiaravimite annuseid samal ajal vähendatakse. Lapse arst ütleb teile teiste epilepsiaravimite uued annused.

Kui teil on tunne, et selle ravimi toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Arst kohandab annust vastavalt teie lapse seisundile.

Diacomit'i ravimvormide s.o kapslite ja suukaudselt manustatavate pulbrite vahel esineb väike erinevus. Pöörduge arsti poole, kui lapsel esineb ükskõik milliseid probleeme, kui kapslitelt lähete üle suukaudselt manustatava pulbri võtmisele ja vastupidi. Kui tekib vajadus minna üle kapslitelt pulber formulatsioonile või vastupidi, tohib seda teha ainult teie lapse arsti aktiivse järelevalve all.

Kui paari minuti jooksul pärast ravimi võtmist laps oksendab, siis tuleb eeldada, et ravim ei jõudnud imenduda, ning lapsel tuleb võtta uus annus.

Kui aga oksendamine toimub rohkem kui tund pärast ravimi võtmist, siis ei ole see stiripentooli kiire imendumise tõttu vajalik.

Sel juhul tuleb eeldada, et oluline osa manustatud annusest on seedekulglast organismi imendunud. Seega ei ole vaja uut annust võtta ega järgmist annust suurendada.

Kuidas Diacomit'i kapsleid võtta

Selle tagamiseks, et patsient võtaks kogu pulbri koguse, ei tohi kapslit avada ja see tuleb ühe suukaudse annusena alla neelata. Teie laps peab võtma Diacomit'i koos toiduga, seda EI tohi võtta tühja kõhuga. Toiduainete ja jookide kohta, mida tuleb vältida, vaadake eespool olevat lõiku „Diacomit'i võtmine koos toidu ja joogiga“.

Kui teie laps võtab Diacomit'i rohkem kui ette nähtud

Kui teate või arvate, et teie laps võttis ravimit rohkem kui ette nähtud, konsulteerige oma lapse arstiga.

Kui teie laps unustab Diacomit'i võtta

Tähtis on, et teie laps võtaks seda ravimit regulaarselt iga päev samal ajal. Kui teie laps unustab annuse võtta, peab ta selle võtma, niipea kui teile meelde tuleb, välja arvatud, kui on juba aeg järgmist annust võtta. Sellisel juhul jätkake järgmise annusega nagu tavaliselt. Teie laps ei tohi võtta kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teie laps lõpetab Diacomit'i võtmise

Teie laps ei tohi lõpetada selle ravimi võtmist enne, kui arst on sellekohase juhise andnud. Ravi järsul lõpetamisel võivad tekkida krambihood.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui ühel 10 inimesest):

- isutus, kehakaalu langus (eriti kasutamisel koos epilepsiaravimi naatriumvalproaadiga);
- unetus, uimasus;
- ataksia (võimetus lihaste liigutusi koordineerida), hüpotoonia (lihasnõrkus), düstoonia (kontrollimatud lihaste tõmblused).

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel 10 inimesest):

- maksaensüümide aktiivsuse tõus, eriti kasutamisel koos epilepsiaravimite karbamasepiini või naatriumvalproaadiga;
- agressiivsus, ärrituvus, rahutus, ülierutuvus;
- unehäired;
- hüperkineesia (ülemääraseid liigutused);
- iiveldus, oksendamine.
- teatavat liiki valgete vereliblede vähesus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel 100 inimesest):

- kahelinägemine kasutamisel koos epilepsiaravimi karbamasepiiniga;
- valgustundlikkus;
- lööve, nahaallergia, nõgestõbi (roosakad kihelevad tursed nahal);
- väsimus.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel 1000 inimesest):

- trombotsüütide taseme vähenemine veres;
- kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides.

Nende kõrvaltoimete vältimiseks võib teie lapse arst muuta Diacomit'i annust või teiste teie lapse poolt võetavate ravimite annuseid.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Diacomit'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Teie laps ei tohi kasutada Diacomit'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Diacomit 100 mg sisaldab

- Toimeaine on stiripentool. Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg stiripentooli.
- Kapsli teised koostisained on povidoon, naatriumtärklisglükolaat ja magneesiumstearaat (E470b).
- Kapsli kest on valmistatud želatiinist, titaandioksiidist (E171), erütrosiinist (E127) ja indigotiinist (E132).

Trükivärv sisaldab šellakit (E904), musta raudoksiidi (E172).

Kuidas Diacomit 100 mg välja näeb ja pakendi sisu

Diacomit'i 100 mg kõvakapsel on valge/roosa ja sellel on pimetrükk „Diacomit 100 mg“. Kõvakapslid on saadaval plastpudelites, mis sisaldavad 100 kapslit ja on pappkarbis.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Biocodex

22 rue des Aqueducs - F-94250 Gentilly

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

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

e-post medinfo@biocodex.com

CZ

Desitin Pharma spol. s r.o

Opletalova 25

11121 Prague 1

Tšehhi Vabariik

Tel. 00420-2-222 45 375

e-post desitin@desitin.cz

DE

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

D-22335 Hamburg

Saksamaa

Tel. +49 (0)40 59101525

e-post epi.info@desitin.de

EE

Biocodex OÜ

Väike-Paala 1

11415 Tallinn

Eesti

Tel. +372 605 6014

e-post: info@biocodex.ee

FI

Biocodex Oy

Metsänneidonkuja 4

02130 Espoo

Soome

Tel. +358 9 329 59100

e-post info@biocodex.fi

LT

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

LV

Biocodex SIA
Kalniņi A, Mārupes nov.,
Mārupe, LV-2167
Lāti
Tel. +371 67 619365
e-post info@biocodex.lv

RO

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

SK

Desitin Pharma s.r.o.
Trojicné námestie 13
82106 Bratislava
Slovakkia
Tel. 00421-2-5556 38 10
e-post desitin@desitin.sk

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel <http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viiteid teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Pakendi infoleht: Informatsioon kasutajale

Diacomit 250 mg kõvakapslid

Diacomit 500 mg kõvakapslid

stiripentolum

Enne, kui teie laps hakkab ravimit võtma, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on teie lapse sümptomitega sarnased.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Diacomit ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps võtab Diacomit'i
3. Kuidas Diacomit'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Diacomit'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Diacomit ja milleks seda kasutatakse

Stiripentool, Diacomit'i aktiivne koostisosa, kuulub epilepsiaravimite rühma.

Seda kasutatakse koos klobasaami ja valproaadiga (teised epilepsiavastased ravimid) teatava epilepsia vormi ravimiseks, mida nimetatakse raskeks varase lapseea müoklooniliseks epilepsiaks (Dravet' sündroom), millesse haigestuvad lapsed. Teie lapse arst on määranud selle ravimi, et ravida aidata teie lapsel epilepsiat.

2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps võtab Diacomit'i

Teie laps EI TOHI Diacomit'i võtta

- kui teie laps on allergiline stiripentooli või selle ravimi mõne koostisosa suhtes (need on loetletud 6. lõigus).
- kui teie lapsel on esinenud deliiriumihooge (vaimne seisund, mida iseloomustavad segasus, erutus, rahutus ja hallutsinatsioonid).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Diacomit'i võtmist rääkige oma lapse arsti või apteekriga

- kui teie lapsel on neeru- või maksaprobleeme.
- Enne Diacomit'i võtmise alustamist ja seejärel iga 6 kuu järel tuleb teie lapse maksa funktsiooni kontrollida.
- Enne Diacomit'i võtmise alustamist ja iga 6 kuu järel tuleb kontrollida teie lapse verepilti.
- Kuna Diacomit, klobasaam ja valproaat võivad tihti tekitada kõrvaltoimeid seedeelundkonnas, näiteks isukaotust, anoreksiat ja oksendamist, tuleb teie lapse kasvukiirust hoolikalt jälgida.

Muud ravimid ja Diacomit

Teatage oma lapse arstile või apteekrile, kui teie laps kasutab või on hiljuti kasutanud või kavatseb kasutada mis tahes muid ravimeid.

Öelge oma arstile, kui teie laps tarvitab ükskõik millist järgmist ravimit:

- ravimeid, mis sisaldavad:
 - tsisapriidi (kasutatakse öiste kõrvetiste sümptomite raviks);
 - pimosiidi (kasutatakse Tourette'i sündroomi sümptomite raviks, nt ootamatud helid ja kontrollile mittealluvad korduvad kehaliigutused);
 - ergotamiini (kasutatakse migreeni raviks);
 - dihüdroergotamiini (kasutatakse vananemisest tingitud vaimsete võimete languse nähtude ja sümptomite leevendamiseks);
 - halofantriini (malaariaravim);
 - kinidiini (kasutatakse südame rütmihäirete raviks);
 - bepridiili (kasutatakse valu leevendamiseks rinnus);
 - tsüklosporiini, takroliimust, siroliimust (kõiki kolme kasutatakse siiratud maksa, neerude ja südame äratõukereaktsioonide ennetamiseks);
 - statiine (simvastatiin ja atorvastatiin, mõlemat kasutatakse vere kolesteroolitaseme alandamiseks).
- epilepsiaravimid, mis sisaldavad:
 - fenobarbitaali, primidooni, fenütoiini, karbamasepiini, diasepaami.
- ravimid, mis sisaldavad:
 - midasolaami või triasolaami (ärevuse ja unetuse vähendamiseks kasutatavad ravimid – koos Diacomit'iga võivad need teie lapse väga uniseks teha);
 - kloorpromasiini (kasutatakse vaimuhaiguse, näiteks psühhoosi puhul).
- Kui teie laps tarvitab ravimeid, mis sisaldavad:
 - kofeiini (see aine aitab vaimuerksust taastada) või teofüllini (seda ainet kasutatakse astma korral). Nende kasutamist koos Diacomit'iga tuleb vältida, sest see võib nende taset veres tõsta, põhjustades seedehäireid, südamepekslemist ja unetust.
- Kui teie laps võtab teatud maksaensüümide poolt metaboliseeritavaid ravimeid:
 - tsitalopraam (kasutatakse depressiooni raviks);
 - omeprasool (maohaavandite raviks);
 - HIV proteaasi inhibiitorid (kasutatakse HIV raviks);
 - astemisool, kloorfeniramiin (antihistamiinid);
 - kaltsiumikanali blokaatorid (kasutatakse stenokardilise valu ja südame rütmihäirete raviks);
 - suukaudsed rasestumisvastased vahendid;
 - propanolool, karvedilool, timolool (kasutatakse kõrge vererõhu raviks);
 - fluoksetiin, paroksetiin, sertraliin, imipramiin, klomipramiin (antidepressandid);
 - haloperidool (antipsühhootikumid);
 - kodeiin, dekstrometorfaan, tramadool (kasutatakse valu raviks).

Diacomit koos toidu ja joogiga

ÄRGE võtke Diacomit'i koos piima või piimatoodetega (jogurt, pehmed koorejuustud vms), puuviljamahl, gaseeritud joogid või toiduained ja joogid, mis sisaldavad kofeiini ja teofüllini (nt koola, šokolaad, kohv, tee ja energiajoogid).

Rasedus ja imetamine

Kui teie laps on rase, imetab või arvab end olevat rase või kavatseb rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Raseduse ajal EI tohi efektiivset epilepsiaravi katkestada.

Selle ravimi kasutamise ajal ei ole imetamine soovitatav.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim võib teie lapse uniseks teha.

Teie laps ei tohiks sellise mõju all kasutada tööriistu või masinaid ega juhtida sõidukeid. Küsige nõu oma lapse arstilt.

Diacomit sisaldab naatriumi.

Eavim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Diacomit'i võtta

Teie laps peab võtma neid kapsleid alati täpselt nii, nagu teie lapse arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

Annustamine

Arst määrab annuse sõltuvalt lapse vanusest, kehakaalust ja tervislikust seisundist. Tavaliselt on annus 50 mg kilogrammi kohta ööpäevas.

Millal Diacomit'i võtta

Teie laps peab võtma seda ravimit kaks või kolm korda päevas regulaarsete intervallidega, nagu teie lapse arst on määranud, näiteks hommikul – lõuna ajal – enne magamaminekut, et terve ööpäevane periood oleks kaetud.

Annuse kohandamine

Annust tuleb suurendada astmeliselt mõne nädala jooksul, kui teiste epilepsiaravimite annuseid samal ajal vähendatakse. Lapse arst ütleb teile teiste epilepsiaravimite uued annused.

Kui teil on tunne, et selle ravimi toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Arst kohandab annust vastavalt teie lapse seisundile.

Kõrvaltoimete korral pidage nõu oma lapse arstiga, sest arst võib pidada vajalikuks selle ravimi ja teis(t)e epilepsiaravimi(te) annust kohandada.

Diacomit'i ravimvormide s.o kapslite ja suukaudselt manustatavate pulbrite vahel esineb väike erinevus. Pöörduge arsti poole, kui lapsel esineb ükskõik milliseid probleeme, kui kapslitelt lähete üle suukaudselt manustatava pulbri võtmisele ja vastupidi. Kui tekib vajadus minna üle kapslitelt pulberformulatsioonile või vastupidi, tohib seda teha ainult teie lapse arsti aktiivse järelevalve all.

Kui paari minuti jooksul pärast ravimi võtmist laps oksendab, siis tuleb eeldada, et ravim ei jõudnud imenduda, ning lapsel tuleb võtta uus annus.

Kui aga oksendamine toimub rohkem kui tund pärast ravimi võtmist, siis ei ole see stiripendooli kiire imendumise tõttu vajalik.

Sel juhul tuleb eeldada, et oluline osa manustatud annusest on seedekulglast organismi imendunud. Seega ei ole vaja uut annust võtta ega järgmist annust suurendada.

Kuidas Diacomit'i kapsleid võtta

Kapslid tuleb koos veega söögi ajal tervelt alla neelata. Kapsleid ei tohi katki närida. Teie laps peab võtma Diacomit'i koos toiduga, seda EI tohi võtta tühja kõhuga. Toiduainete ja jookide kohta, mida tuleb vältida, vaadake eespool olevat lõiku "*Diacomit'i võtmine koos toidu ja joogiga*".

Kui teie laps võtab Diacomit'i rohkem kui ette nähtud

Kui teate või arvate, et teie laps võttis ravimit rohkem kui ette nähtud, konsulteerige oma lapse arstiga.

Kui teie laps unustab Diacomit'i võtta

Tähtis on, et teie laps võtaks seda ravimit regulaarselt iga päev samal ajal. Kui teie laps unustab annuse võtta, peab ta selle võtma, niipea kui teile meelde tuleb, välja arvatud, kui on juba aeg järgmist annust võtta. Sellisel juhul jätkake järgmise annusega nagu tavaliselt. Teie laps ei tohi võtta kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teie laps lõpetab Diacomit'i võtmise

Teie laps ei tohi lõpetada selle ravimi võtmist enne, kui arst on sellekohase juhise andnud. Ravi järsul lõpetamisel võivad tekkida krambihood.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui ühel 10 inimesest):

- isutus, kehakaalu langus (eriti kasutamisel koos epilepsiaravimi naatriumvalproaadiga);
- unetus, uimasus;
- ataksia (võimetus lihaste liigutusi koordineerida), hüpotoonia (lihasnõrkus), düstoonia (kontrollimatud lihaste tõmbused).

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel 10 inimesest):

- maksaensüümide aktiivsuse tõus, eriti kasutamisel koos epilepsiaravimite karbamasepiini või naatriumvalproaadiga;
- agressiivsus, ärrituvus, rahutus, ülierutuvus;
- unehäired;
- hüperkineesia (ülemäärased liigutused);
- iiveldus, oksendamine.
- teatavat liiki valgete vereliblede vähesus;

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 100 inimesest):

- kahelinägemine kasutamisel koos epilepsiaravimi karbamasepiiniga;
- valgustundlikkus;
- lööve, nahaallergia, nõgestõbi (roosakad kihelevad tursed nahal);
- väsimus.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 1000 inimesest):

- trombotsüütide taseme vähenemine veres
- kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides.

Nende kõrvaltoimete vältimiseks võib teie lapse arst muuta Diacomit'i annust või teiste teie lapse poolt võetavate ravimite annuseid.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Diacomit'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Teie laps ei tohi kasutada Diacomit'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.
- Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Diacomit 250 mg sisaldab

- Toimeaine on stiripentool. Üks kõvakapsel sisaldab 250 mg stiripentooli.

- Kapsli teised koostisained on povidoon, naatriumtärklisglükolaat ja magneesiumstearaat (E470b).
- Kapsli kest on valmistatud želatiinist, titaandioksiidist (E171), erütrosiinist (E127) ja indigotiinist (E132).
- Trükivärv sisaldab šellakit (E904), musta raudoksiidi (E172).

Mida Diacomit 500 mg sisaldab

- Toimeaine on stiripentool. Üks kõvakapsel sisaldab 500 mg stiripentooli.
- Kapsli teised koostisained on povidoon, naatriumtärklisglükolaat ja magneesiumstearaat (E470b).
- Kapsli kest on valmistatud želatiinist ja titaandioksiidist (E171).
- Trükivärv sisaldab šellakit (E904), musta raudoksiidi (E172).

Kuidas Diacomit 250 mg välja näeb ja pakendi sisu

Diacomit'i 250 mg kõvakapsel on roosa ja sellel on pimetrükk „Diacomit 250 mg“.

Kõvakapslid on saadaval plastpudelites, mis sisaldavad 30, 60 või 90 kapslit ja on pappkarbis. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Kuidas Diacomit 500 mg välja näeb ja pakendi sisu

Diacomit'i 500 mg kõvakapsel on valge ja sellel on pimetrükk „Diacomit 500 mg“.

Kõvakapslid on saadaval plastpudelites, mis sisaldavad 30, 60 või 90 kapslit ja on pappkarbis. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Diacomit on saadaval ka kotikestes, mis sisaldavad 250 mg või 500 mg pulbrit suukaudseks suspensiooniks.

Müügiloo hoidja

Biocodex, 22 rue des Aqueducs – F-94250 Gentilly, Prantsusmaa

Tel: + 33 1 41 24 30 00 - E-post: medinfo@biocodex.com

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Biocodex

22 rue des Aqueducs - F-94250 Gentilly

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

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

e-mail: medinfo@biocodex.com

CZ

Desitin Pharma spol. s r.o

Opletalova 25

11121 Prague 1

Czech Republic

Tel: 00420-2-222 45 375

e-mail: desitin@desitin.cz

DE

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

D-22335 Hamburg

Germany

Tel: +49 (0)40 59101 525

e-mail: epi.info@desitin.de

EE

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

FI

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

LT

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

LV

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

RO

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

SK

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

Infolehte on viimati ajakohastatud

Muud teabeallikad

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Pakendi infoleht: Informatsioon kasutajale

Diacomit 250 mg suukaudse suspensiooni pulber kotikeses

Diacomit 500 mg suukaudse suspensiooni pulber kotikeses

stiripentolum

Enne, kui teie laps hakkab ravimit võtma, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on teie lapse sümptomitega sarnased.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt. lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Diacomit ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps võtab Diacomit'i
3. Kuidas Diacomit'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Diacomit'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Diacomit ja milleks seda kasutatakse

Stiripentool, Diacomit'i aktiivne koostisosa, kuulub epilepsiaravimite rühma.

Seda kasutatakse koos klobasaami ja valproaadiga (teised epilepsiaravimid) teatava epilepsia vormi ravimiseks, mida nimetatakse raskeks varase lapsea müoklooniliseks epilepsiaks (Dravet' sündroom), millesse haigestuvad lapsed. Teie lapse arst on määranud selle ravimi, et ravida aidata teie lapsel epilepsiat.

2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps võtab Diacomit'i

Teie laps EI TOHI Diacomit'i võtta

- kui teie laps on allergiline stiripentooli või selle ravimi mõne muu koostisosa suhtes.
- kui teie lapsel on esinenud deliiriumihooge (vaimne seisund, mida iseloomustavad segasus, erutus, rahutus ja hallutsinatsioonid).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Diacomit'i võtmist rääkige oma lapse arsti või apteekriga,

- kui teie lapsel on neeru- või maksaprobleeme.
- Enne Diacomit'i võtmise alustamist ja seejärel iga 6 kuu järel tuleb teie lapse maksa funktsiooni kontrollida.
- Enne Diacomit'i võtmise alustamist ja iga 6 kuu järel tuleb kontrollida teie lapse verepilti.
- Kuna Diacomit, klobasaam ja valproaat võivad tihti tekitada kõrvaltoimeid seedeelundkonnas, näiteks isukaotust, anoreksiat ja oksendamist, tuleb teie lapse kasvukiirust hoolikalt jälgida.

Kui teie lapsele tekitavad probleeme teatavad Diacomit'i koostisained (nt aspartaam, glükoos või sorbitool). Sel juhul vt allpool: “*Diacomit sisaldab aspartaami, glükoosi, sorbitooli ja naatriumi*”.

Muud ravimid ja Diacomit

Teatage oma lapse arstile või apteekrile, kui teie laps kasutab või on hiljuti kasutanud või kavatseb kasutada mis tahes muid ravimeid.

Öelge oma arstile, kui teie laps tarvitab järgmisi ravimeid:

- ravimeid, mis sisaldavad:
 - tsisapriidi (kasutatakse öiste kõrvetiste sümptomite raviks);
 - pimosiidi (kasutatakse Tourette'i sündroomi sümptomite raviks, nt ootamatud helid ja kontrollile mittealluvad korduvad kehaliigutused);
 - ergotamiini (kasutatakse migreeni raviks);
 - dihüdroergotamiini (kasutatakse vananemisest tingitud vaimsete võimete languse nähtude ja sümptomite leevendamiseks);
 - halofantriini (malaariaravim);
 - kinidiini (kasutatakse südame rütmihäirete raviks);
 - bepridiili (kasutatakse valu leevendamiseks rinnus);
 - tsüklosporiini, takroliimust, siroliimust (kõiki kolme kasutatakse siiratud maksa, neerude ja südame äratõukereaktsioonide ennetamiseks);
 - statiine (simvastatiin ja atorvastatiin, mõlemat kasutatakse vere kolesteroolitaseme alandamiseks).
- epilepsiaravimid, mis sisaldavad:
fenobarbitaali, primidooni, fenütoiini, karbamasepiini, diasepaami.
- ravimid, mis sisaldavad:
midasolaami või triasolaami (ärevuse ja unetuse vähendamiseks kasutatavad ravimid – koos Diacomit'iga võivad need teie lapse väga uniseks teha);
kloorpromasiini (kasutatakse vaimuhaiguse, näiteks psühhooosi puhul).
- Kui teie laps tarvitab ravimeid, mis sisaldavad:
Kofeiini (see aine aitab vaimuerksust taastada) või teofüllini (seda ainet kasutatakse astma korral). Nende kasutamist koos Diacomit'iga tuleb vältida, sest see võib nende taset veres tõsta, põhjustades seedehäireid, südamepekslemist ja unetust.
- Kui teie laps võtab teatud maksaensüümide poolt metaboliseeritavaid ravimeid:
 - tsitalopraam (kasutatakse depressiooni raviks);
 - omeprasool (kasutatakse maohaavandite raviks);
 - HIV proteaasi inhibiitorid (kasutatakse HIV raviks);
 - astemisool, kloorfeniramiin (antihistamiinid);
 - kaltsiumikanali blokaatorid (kasutatakse stenokardilise valu ja südame rütmihäirete raviks);
 - suukaudsed rasestumisvastased vahendid;
 - propanolool, karvedilool, timolool (kasutatakse kõrge vererõhu raviks);
 - fluoksetiin, paroksetiin, sertraliin, imipramiin, klomipramiin (antidepressandid);
 - haloperidool (antipsühhootikumid);
 - kodeiin, dekstrometorfaan, tramadool (kasutatakse valu raviks).

Diacomit'i võtmine koos toidu ja joogiga

ÄRGE võtke Diacomit'i koos piima või piimatoodetega (jogurt, pehmed koorejuustud vms), puuviljamahl, gaseeritud joogid või toiduained ja joogid, mis sisaldavad kofeiini ja teofüllini (nt koola, šokolaad, kohv, tee ja energiajoogid).

Rasedus ja imetamine

Kui teie laps on rase, imetab või arvab end olevat rase või kavatseb rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Raseduse ajal EI tohi efektiivset epilepsiaravi katkestada.

Selle ravimi kasutamise ajal ei ole imetamine soovitatav.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim võib teie lapse uniseks teha.

Teie laps ei tohiks sellise mõju all kasutada tööriistu või masinaid ega juhtida sõidukeid. Küsige nõu oma lapse arstilt.

Diacomit sisaldab aspartaami, glükoosi, sorbitooli ja naatriumi

See ravim sisaldab 2,5 mg aspartaami igas 250 mg kotikeses ja 5 mg igas 500 mg kotikeses.

Aspartaam on fenüülalaniini allikas. See võib olla kahjulik, kui teil on fenüülketonuuria (PKU), harvaesinev geneetiline häire, kus tekib fenüülalaniin, kuna keha ei suuda seda korralikult väljutada.

See ravim sisaldab sorbitooli: 2,4 mg igas 250 mg kotikeses ja 4,8 mg igas 500 mg kotikeses.

Glükoos võib olla kahjulik hammastele.

Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, pidage enne selle ravimi võtmist arstiga nõu.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kotikeses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Diacomit'i võtta

Teie laps peab võtma iga kotikese sisu alati täpselt nii, nagu teie lapse arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

Annustamine

Arst määrab annuse sõltuvalt lapse vanusest, kehakaalust ja tervislikust seisundist. Tavaliselt on annus 50 mg kilogrammi kohta ööpäevas.

Millal Diacomit'i võtta

Teie laps peab võtma seda ravimit kaks või kolm korda päevas regulaarsete intervallidega, nagu teie lapse arst on määranud, näiteks hommikul – lõuna ajal – enne magamaminekut, et terve ööpäevane periood oleks kaetud.

Annuse kohandamine

Annust tuleb suurendada astmeliselt mõne nädala jooksul, kui teiste epilepsiaravimite annuseid samal ajal vähendatakse. Lapse arst ütleb teile teiste epilepsiaravimite uued annused.

Kui teil on tunne, et selle ravimi toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Arst kohandab annust vastavalt teie lapse seisundile.

Kõrvaltoimete korral pidage nõu oma lapse arstiga, sest arst võib pidada vajalikuks selle ravimi ja teis(t)e epilepsiaravimi(te) annust kohandada.

Diacomit'i ravimvormide s.o kapslite ja suukaudselt manustatavate pulbrite vahel esineb väike erinevus. Pöörduge arsti poole, kui lapsel esineb ükskõik milliseid probleeme, kui kapslitelt lähete üle suukaudselt manustatava pulbri võtmisele ja vastupidi. Kui tekib vajadus minna üle kapslitelt pulberformulatsioonile või vastupidi, tohib seda teha ainult teie lapse arsti aktiivse järelevalve all.

Kui paari minuti jooksul pärast ravimi võtmist laps oksendab, siis tuleb eeldada, et ravim ei jõudnud imenduda, ning lapsel tuleb võtta uus annus.

Kui aga oksendamine toimub rohkem kui tund pärast ravimi võtmist, siis ei ole see stiripendooli kiire imendumise tõttu vajalik. Sel juhul tuleb eeldada, et oluline osa manustatud annusest on seedekulglast organismi imendunud. Seega ei ole vaja uut annust võtta ega järgmist annust suurendada.

Kuidas Diacomit'i suukaudse suspensiooni pulbrit võtta

Pulber tuleb segada klaasi veega ja kohe pärast segamist söögi ajal sisse võtta. Teie laps peaks võtma Diacomit'i koos toiduga, seda EI tohi võtta tühja kõhuga.

Toiduainete ja jookide kohta, mida tuleb vältida, vaadake eespool olevat lõiku *“Diacomit'i võtmine koos toidu ja joogiga”*.

Kui teie laps võtab Diacomit'i rohkem kui ette nähtud

Kui teate või arvate, et teie laps võttis ravimit rohkem kui ette nähtud, konsulteerige oma lapse arstiga.

Kui teie laps unustab Diacomit'i võtta

Tähtis on, et teie laps võtaks seda ravimit regulaarselt iga päev samal ajal. Kui teie laps unustab annuse võtta, peab ta selle võtma, niipea kui teile meelde tuleb, välja arvatud, kui on juba aeg järgmist annust võtta. Sellisel juhul jätkake järgmise annusega nagu tavaliselt. Teie laps ei tohi võtta kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teie laps lõpetab Diacomit'i võtmise

Teie laps ei tohi lõpetada selle ravimi võtmist enne, kui arst on sellekohase juhise andnud. Ravi järsul lõpetamisel võivad tekkida krambihood.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui ühel 10 inimesest):

- isutus, kehakaalu langus (eriti kasutamisel koos epilepsiaravimi naatriumvalproaadiga);
- unetus, uimasus;
- ataksia (võimetus lihaste liigutusi koordineerida), hüpotoonia (lihasnõrkus), düstoonia (kontrollimatud lihaste tõmblused).

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel 10 inimesest):

- maksaensüümide aktiivsuse tõus, eriti kasutamisel koos epilepsiaravimite karbamasepiini või naatriumvalproaadiga;
- agressiivsus, ärrituvus, rahutus, ülierutuvus;
- unehäired;
- hüperkineesia (ülemäärased liigutused);
- iiveldus, oksendamine.
- teatavat liiki valgete vereliblede vähesus;

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 100 inimesest):

- kahelinägemine kasutamisel koos epilepsiaravimi karbamasepiiniga;
- valgustundlikkus;
- lööve, nahaallergia, nõgestõbi (roosakad kihelevad tursed nahal);
- väsimus.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 1000 inimesest):

- Trombotsüütide taseme vähenemine veres
- Kõvalekalded maksafunktsiooni testis

Nende kõrvaltoimete vältimiseks võib teie lapse arst muuta Diacomit'i annust või teiste teie lapse poolt võetavate ravimite annuseid.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Diacomit'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Teie laps ei tohi kasutada Diacomit'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud kotikesel pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

- Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Diacomit 250 mg sisaldab

- Toimeaine on stiripentool. Üks kotike sisaldab 250 mg stiripentooli.
- Teised kotikese koostisained on povidoon, naatriumtärklise glükolaat, vedel glükoos, (pihustuskuivatatud), erütrosiin (E127), titaandioksiid (E171), aspartaam (E951), tutti frutti lõhna- ja maitseaine (sisaldab sorbitooli), karmelloosnaatrium ja hüdroksüetüütselluloos.

Mida Diacomit 500 mg sisaldab

- Toimeaine on stiripentool. Üks kotike sisaldab 500 mg stiripentooli.
- Teised kotikese koostisained on povidoon, naatriumtärklise glükolaat, vedel glükoos, (pihustuskuivatatud), erütrosiin (E127), titaandioksiid (E171), aspartaam (E951), tutti frutti lõhna- ja maitseaine (sisaldab sorbitooli), karmelloosnaatrium ja hüdroksüetüütselluloos.

Kuidas Diacomit 250 mg välja näeb ja pakendi sisu

Ravim on kahvatu-roosa pulber, mis on saadaval kotikestes.

Pappkarbis on 30, 60 või 90 kotikest. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Kuidas Diacomit 500 mg välja näeb ja pakendi sisu

Ravim on kahvatu-roosa pulber, mis on saadaval kotikestes.

Pappkarbis on 30, 60 või 90 kotikest. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Diacomit on saadaval ka 250 mg ja 500 mg suukaudsete kapslitena.

Müügiloa hoidja

Biocodex, 22 rue des Aqueducs – F-94250 Gentilly, Prantsusmaa

Tel: + 33 1 41 24 30 00 - E-post: medinfo@biocodex.com

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Biocodex

22 rue des Aqueducs - F-94250 Gentilly

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

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

e-mail: medinfo@biocodex.com

CZ

Desitin Pharma spol. s r.o

Opletalova 25

11121 Prague 1

Czech Republic

Tel: 00420-2-222 45 375

e-mail: desitin@desitin.cz

DE

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

EE

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

FI

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

LT

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

LV

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

RO

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

SK

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

Infolehte on viimati ajakohastatud

Muud teabeallikad

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.