

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Diacomit 100 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 100 mg stiripentola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

Kapsula ružičaste i bijele boje, veličine 4, s otisnutim natpisom „Diacomit 100 mg“, dužine 14 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Diacomit je indiciran za istodobnu primjenu uz klobazam i valproat kao dodatna terapija kod refraktornih generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u bolesnika s teškom mioklonom epilepsijom dječje dobi (engl. SMEI, Dravetov sindrom), kada se napadaji ne mogu odgovarajuće kontrolirati primjenom klobazama i valproata.

4.2 Doziranje i način primjene

Diacomit se smije primjenjivati samo pod nadzorom pedijatra / pedijatrijskog neurologa koji ima iskustva u dijagnosticiranju i liječenju epilepsije u dojenčadi i djece.

Doziranje

Pedijatrijska populacija

Doza stiripentola izračunava se na temelju doziranja u mg/kg tjelesne težine.

Dnevna doza može se primijeniti u 2 ili 3 podijeljene doze.

Započinjanje dodatne terapije sa stiripentolom potrebno je provesti postupnim povećavanjem doze do postizanja preporučene doze od 50 mg/kg/dan, primjenjene zajedno s klobazatom i valproatom.

Povećanje doze stiripentola treba biti postupno, počevši s 20 mg/kg/dan tijekom prvog tjedna, a potom 30 mg/kg/dan tijekom drugog tjedna. Daljnje povećanje doze ovisi o dobi:

- djeca mlađa od 6 godina bi trebala primiti dodatnih 20 mg/kg/dan tijekom trećeg tjedna i na taj način, u tri tjedna postići preporučenu dozu od 50 mg/kg/dan;
- djeca od 6 do manje od 12 godina trebala bi primiti dodatnih 10 mg/kg/dan svaki tjedan, i na taj način, u četiri tjedna postići preporučenu dozu od 50 mg/kg/dan;
- djeca i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji trebali bi primiti dodatnih 5 mg/kg/dan svaki tjedan sve dok se ne dostigne optimalna doza na temelju kliničke procjene.

Preporučena doza od 50 mg/kg/dan zasniva se na dostupnim nalazima kliničkih ispitivanja i bila je jedina doza Diacomita ocijenjena u ključnim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1).

Stiripentol se uvijek mora uzimati s hranom jer se brzo razgrađuje u kiselom okolišu (kao što je izloženost želučanoj kiselini u praznom želucu).

Stiripentol se ne smije uzimati s mlijekom ili mlječnim proizvodima (jogurt, mehani krem sir, itd.), gaziranim napitcima, voćnim sokovima ili hranom i napitcima koji sadrže kofein ili teofilin.

Djeca mlađa od 3 godine

Ključna klinička ocjena stiripentola provedena je kod djece u dobi od 3 godine i starije, koja boluju od SMEI. Klinička odluka o primjeni stiripentola kod djece sa SMEI koja su mlađa od 3 godine mora se donijeti za svakog bolesnika ponaosob, uzimajući u obzir moguće kliničke prednosti i moguće rizike. Kod te mlađe grupe bolesnika, dodatnu terapiju stiripentolom smije se započeti isključivo ako je dijagnoza SMEI klinički potvrđena (vidjeti dio 5.1). Podaci o primjeni stiripentola kod djece mlađe od 12 mjeseci ograničeni su. U ove će se djece stiripentol primjenjivati pod strogim nadzorom liječnika.

Bolesnici u dobi ≥ 18 godina

Dugoročni podaci nisu prikupljeni za dovoljan broj odraslih da bi potvrdili održavanje učinka u ovoj populaciji. Liječenje treba nastaviti sve dok se primjećuje djelotvornost.

Prilagodba doze ostalih antiepileptika koji se primjenjuju u kombinaciji sa stiripentolom

Unatoč nepostojanju sveobuhvatnih farmakoloških podataka o mogućim interakcijama s drugim lijekovima, na temelju kliničkog iskustva se daju sljedeći savjeti glede promjene doze i rasporeda uzimanja drugih antiepileptičkih lijekova koji se primjenjuju istodobno sa stiripentolom.

- Klobazam

U ključnim ispitivanjima, kada se započelo s primjenom stiripentola, dnevna doza klobazama bila je 0,5 mg/kg/dan, obično podijeljena za primjenu dva puta na dan. U slučaju kliničkih znakova nuspojava ili predoziranja klobazamom (tj., u slučaju pospanosti, hipotonije, te razdražljivosti u male djece), ova dnevna doza smanjivana je svakog tjedna za 25%. Uz dodatnu primjenu stiripentola u djece s Dravetovim sindromom, zabilježeno je približno dvostruko do trostruko povećanje razine klobazama u plazmi, odnosno peterostruko povećanje razine norklobazama u plazmi.

- Valproat

Mogućnost metaboličke interakcije između stiripentola i valproata smatra se skromnom, te stoga nije potrebno mijenjati doziranje valproata uz dodatnu terapiju stiripentolom, osim zbog kliničke sigurnosti. U ključnim ispitivanjima kod slučajeva gastrointestinalnih nuspojava, kao što su gubitak teka, gubitak težine, dnevna doza valproata se svakog tjedna smanjivala za oko 30%.

Odstupanja u vrijednostima laboratorijskih pretraga

U slučaju abnormalnih nalaza krvne slike ili jetrenih proba, za svakog bolesnika ponaosob mora se donijeti klinička odluka o nastavku primjene ili o podešavanju doze stiripentola, zajedno s podešavanjem doza klobazama i valproata, uzimajući u obzir moguće kliničke prednosti i moguće rizike (vidjeti dio 4.4).

Utjecaj farmaceutskog oblika

Vrećica s praškom kao farmaceutski oblik ima nešto višu vrijednost C_{max} od kapsula, te stoga ova dva oblika nisu bioekivalentna. Ako dođe do potrebe za prelaskom na drugi farmaceutski oblik, preporuča se da se prelazak radi pod kliničkim nadzorom, za slučaj pojave problema s podnošenjem lijeka (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre i bubrega

Stiripentol se ne preporučuje za primjenu kod bolesnika s oštećenjem jetrene i/ili bubrežne funkcije. (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Peroralna primjena

Kapsule treba progrutati cijele s čašom vode.

Kako bi se osiguralo da bolesnik uzme cijelu količinu praška, kapsula se ne smije otvarati. Za interakciju stiripentola s hranom, vidjeti dio 4.5.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Postojanje psihoza u povijesti bolesti u obliku epizoda delirija.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Karbamazepin, fenitoin i fenobarbital

Ove se tvari ne smiju uzimati zajedno sa stiripentolom u liječenju Dravetovog sindroma. Dnevnu dozu klobazama i/ili valproata potrebno je smanjiti u skladu s pojavljivanjem nuspojava za vrijeme liječenja stiripentolom (vidjeti dio 4.2).

Brzina rasta kod djece

S obzirom na učestalost gastrointestinalnih nuspojava u liječenju stiripentolom i valproatom (anoreksija, gubitak teka, mučnina, povraćanje), potrebno je pomno nadzirati brzinu rasta kod djece liječene kombinacijom ovih lijekova.

Krvna slika

Neutropenija može biti povezana s primjenom stiripentola, klobazama i valproata. Prije započinjanja liječenja stiripentolom potrebno je učiniti pretragu krvne slike. Ukoliko nije drukčije klinički indicirano, pretrage krvne slike potrebno je raditi svakih 6 mjeseci.

Funkcija jetre

Pretrage jetrene funkcije potrebno je učiniti prije započinjanja liječenja stiripentolom. Ukoliko nije drukčije klinički indicirano, pretrage jetrene funkcije potrebno je raditi svakih 6 mjeseci.

Oštećenje jetre ili bubrega

U odsutnosti specifičnih kliničkih podataka za bolesnike s oštećenjem jetrene ili bubrežne funkcije, stiripentol se ne preporučuje za primjenu u bolesnika s oštećenjem jetrene i/ili bubrežne funkcije. (vidjeti dio 4.2).

Tvari koje interferiraju s CYP enzimima

Stiripentol je inhibitor enzima CYP2C19, CYP3A4 i CYP2D6 i može u plazmi znatno povećati koncentracije tvari koje se metaboliziraju ovim enzimima te povećati rizik od nuspojava (vidjeti dio 4.5). Ispitivanja *in vitro* sugeriraju da se faza 1 metabolizma stiripentola katalizira enzimima CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4, a moguće i drugim enzimima. Savjetuje se oprez kad se stiripentol kombinira s drugim tvarima koje inhibiraju ili induciraju jedan ili više ovih enzima.

Pedijatrijska populacija

U ključna klinička ispitivanja nisu bila uključena djeca mlađa od 3 godine. Kao posljedica toga, preporuka je da se djeca dobi od 6 mjeseci do 3 godine pomno nadziru dok su na terapiji stiripentolom.

Ovaj lijek sadrži manje od 1mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Moguće interakcije s drugim lijekovima koje utječu na stiripentol

Utjecaj drugih antiepileptičkih lijekova na farmakokinetiku stiripentola nije dovoljno utvrđen. Nije poznato kakav utjecaj na metabolizam stiripentola imaju makrolidi i azolni antimikotici, za koje se zna da su inhibitori CYP3A4 i supstrati ovog istog enzima,. Isto tako, nepoznat je utjecaj stiripentola na metabolizam ovih lijekova.

Ispitivanja *in vitro* ukazuju da se faza 1 metabolizma stiripentola katalizira enzimima CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4, a moguće i drugim enzimima. Savjetuje se oprez kad se stiripentol kombinira s drugim tvarima koje inhibiraju ili induciraju jedan ili više ovih enzima.

Utjecaj stiripentola na enzime citokroma P450

Mnoge od ovih interakcija djelomice su potvrđene u ispitivanjima *in vitro* i u kliničkim ispitivanjima. Porast koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže kod kombinirane primjene stiripentola, valproata i klobazama sličan je kod djece i odraslih, iako je interindividualna varijabilnost znatna.

U terapijskim koncentracijama, stiripentol značajno inhibira nekoliko CYP450 izoenzima: na primjer, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4. Kao rezultat, moguće je očekivati farmakokinetičke interakcije metaboličkog podrijetla s drugim lijekovima. Te interakcije mogu za posljedicu imati povećane sistemske razine ovih djelatnih tvari, što može voditi do povećanja farmakološkog učinka i povećanja nuspojava.

Potreban je oprez ako kliničke okolnosti zahtijevaju kombiniranje stiripentola s tvarima koje se metaboliziraju s CYP2C19 (npr. citalopram, omeprazol) ili s CYP3A4 (npr. inhibitori HIV proteaze, antihistaminici poput astemizola i klorfeniramina, blokatori kalcijevih kanala, statini, oralni kontraceptivi, kodein) zbog povećanog rizika od nuspojava (vidjeti dalje u ovom odlomku za antiepileptičke lijekove). Preporučuje se nadzor koncentracija u plazmi ili nuspojava. Može biti neophodno prilagoditi dozu.

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu stiripentola s tvarima uskog terapijskog indeksa koje su supstrati CYP3A4 zbog povećanog rizika od teških nuspojava.

Podaci o mogućoj inhibiciji CYP1A2 ograničeni su te se stoga ne mogu isključiti interakcije s teofilinom i kofeinom zbog povećanih razina teofilina i kofeina u plazmi, a koje mogu nastati inhibicijom njihovog hepatičkog metabolizma, što potencijalno može dovesti do toksičnosti. Ne savjetuje se njihova uporaba istodobno sa stiripentolom. Ovo upozorenje nije ograničeno samo na lijekove, nego i na znatan broj namirnica (na primjer: kola napitak, čokolada, kava, čaj i energetska pića) te na prehrambene proizvode namijenjene djeci: bolesnici ne bi smjeli piti kola napitke koji sadrže znatne količine kofeina, ili jesti čokoladu, koja sadrži teofilin u tragovima (vidjeti dio 4.2).

S obzirom da stiripentol inhibira CYP2D6 *in vitro* u koncentracijama koje se klinički dosežu u plazmi, tvari koje se metaboliziraju ovim izoenzimom kao što su: beta blokatori (propranolol, karvedilol, timolol), antidepresivi (fluoksetin, paroksetin, sertralin, imipramin, klomipramin), antipsihotici (haloperidol), analgetici (kodein, dekstrometorfant, tramadol) mogu imati metaboličke interakcije sa stiripentolom. Može biti neophodna prilagodba doze za tvari koje metabolizira CYP2D6 i čija se doza individualno titrira.

Moguće interakcije stiripentola s drugim lijekovima

U nedostatku dostupnih kliničkih podataka, potreban je oprez u sljedećim klinički relevantnim interakcijama sa stiripentolom:

Nepoželjne kombinacije (izbjegavati ukoliko nije strogo neophodno)

- Alkaloidi ražene glavice (ergotamin, dihidroergotamin)

Ergotizam s mogućnosti nekroze udova (inhibicija hepatičke eliminacije alkaloida ražene glavice).

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, kinidin, bepridil

Povećanje rizika od srčanih aritmija, a osobito od ventrikularne aritmije tipa *torsades de pointes*.

- Imunosupresivi (takrolimus, ciklosporin, sirolimus)

Povećanje razine imunosupresiva u krvi (smanjen hepatički metabolizam).

- Statini (atorvastatin, simvastatin, itd.)

Povećanje rizika od nuspojava ovisnih o dozi kao što je rabdomioliza (smanjen hepatički metabolizam lijeka koji snižava razinu kolesterola).

Kombinacije koje zahtijevaju oprez

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Povećanje razine benzodiazepina u plazmi može nastati zbog smanjenja hepatičkog metabolizma, što vodi u prekomernu sedaciju.

- *Klorpromazin*

Stiripentol pojačava centralni depresivni učinak klorpromazina.

- *Učinci na ostale antiepileptike (AED)*

Inhibicija CYP450 izoenzima CYP2C19 i CYP3A4 može izazvati farmakokinetičke interakcije (inhibicija njihovog hepatičkog metabolizma) s fenobarbitalom, primidonom, fenitoinom, karbamazepinom, klobazatom (vidjeti dio 4.2), valproatom (vidjeti dio 4.2), diazepamom (pojačana miorelaksacija), etosuksimidom i tiagabinom. Posljedice su povećanje razine ovih antikonvulziva u plazmi s mogućim rizikom od predoziranja. Savjetuje se kliničko praćenje razina drugih antikonvulziva u plazmi i eventualna prilagodba doza pri kombiniranju sa stiripentolom.

- Topiramat

U jednom francuskom programu milosrdne primjene stiripentola, topiramat je dodan stiripentolu, klobazamu i valproatu u 41% od 230 slučajeva. Na temelju kliničkog promatranja ove skupine bolesnika, nije bilo dokaza koji bi ukazali na potrebu za promjenom doze ili rasporeda uzimanja topiramata ako se primijeni istodobno sa stiripentolom.

Što se tiče topiramata, smatra se da moguća kompeticija inhibicije CYP2C19 ne bi trebala nastati zato što vjerojatno zahtijeva 5-15 puta veće koncentracije u plazmi nego što su koncentracije koje se dostižu standardnim preporučenim dozama topiramata i njegovim rasporedom uzimanja.

- Levetiracetam

Levetiracetam ne podliježe hepatičkom metabolizmu u velikoj mjeri. Zbog toga se ne očekuje farmakokinetička metabolička interakcija stiripentola i levetiracetama.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rizik vezan uz epilepsiju i antiepileptičke lijekove općenito

Već je pokazano da je kod potomstva žena koje imaju epilepsiju prevalencija malformacija dva do tri puta veća nego stopa od približno 3% u općoj populaciji. Iako drugi čimbenici, kao što je epilepsija, mogu doprinijeti, dostupni dokazi ukazuju da je ovaj porast uvelike uzrokovani liječenjem. Kod populacije koja se liječi, porast u malformacijama je zabilježen s primjenom politerapije.

Ipak, djelotvornu antiepileptičku terapiju ne treba prekidati tijekom trudnoće, jer pogoršanje bolesti može biti štetno i po majku i po fetus.

Rizik povezan sa stiripentolom

Nisu dostupni podaci o izloženim trudnoćama. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju izravne niti neizravne štetne učinke po trudnoću, fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj pri dozama netoksičnim po majku (vidjeti dio 5.3). S obzirom na indikaciju, ne očekuje se primjena stiripentola tijekom trudnoće ni u žena reproduktivne dobi. Kliničku odluku o primjeni stiripentola tijekom trudnoće treba donijeti ponaosob za svaku bolesnicu uzimajući u obzir potencijalnu kliničku korist i rizike. Potreban je oprez u propisivanju lijeka trudnicama, a savjetuje se uporaba djelotvornih metoda kontracepcije.

Dojenje

U nedostatku ispitivanja izlučivanja u majčino mlijeko u ljudi, a znajući da stiripentol prolazi slobodno iz plazme u mlijeko koza, dojenje se ne savjetuje za vrijeme liječenja. U slučaju da se liječenje stiripentolom nastavi tijekom dojenja, dojenče treba pomno promatrati zbog mogućih nuspojava.

Plodnost

Nije otkriven utjecaj na plodnost u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3). Klinički podaci nisu dostupni, a mogući rizik za ljude nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Stiripentol ima značajan utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima jer može uzrokovati omaglicu i ataksiju. Bolesnicima je potrebno savjetovati da ne voze niti rukuju strojevima sve dok njihovo iskustvo s lijekom ne bude dovoljno da mogu procijeniti narušava li on njihove sposobnosti (vidi dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave kod primjene stiripentola su anoreksija, gubitak na težini, nesanica, pospanost, ataksija, hipotonija i distonija.

Tablični popis nuspojava

Najčešće nuspojave jesu kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane od težih prema lakšim.

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA terminologija)	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji krvnog i limfnog sustava		Neutropenija		Trombocitopenija *
Poremećaji metabolizma i prehrane	Anoreksija, gubitak teka, gubitak na težini			

Psihijatrijski poremećaji	Insomnija	Agresivnost, razdražljivost, poremećaji ponašanja, suprotstavljanje, hiperekscitabilnost, poremećaji sna		
Poremećaji živčanog sustava	Omamlijenost, ataksija, hipotonija, distonija	Hiperkineze		
Poremećaji oka			Diplopija	
Poremećaji probavnog sustava		Mučnina, povraćanje		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Fotosenzitivnost, osip, kožna alergija, urticarija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			Umor	
Pretrage		Povišen γ -GT		Poremećeni nalazi funkcije jetre

* Podaci o trombocitopeniji su dobiveni iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog iskustva.

Opis odabranih nuspojava

Mnoge od gore navedenih nuspojava često nastaju zbog porasta razine drugog antikonvulzivnog lijeka u plazmi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5) i mogu se povući kad se doze ovih lijekova smanje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Podaci o kliničkom predoziranju nisu dostupni. Liječenje je suportivno (simptomatske mjere u jedinicama intenzivnog liječenja).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici, ATK oznaka: N03AX17

Mehanizam djelovanja

U životinjskim modelima, stiripentol djeluje protiv napadaja izazvanih elektrošokom, pentetrazolom i bikukulinom. Čini se da kod štakora, stiripentol povećava razine gama-aminomaslačne kiseline (GABA) u mozgu – glavnog inhibitornog neurotransmitera u mozgu sisavaca. To može nastati inhibicijom sinaptosomalnog unosa GABA i/ili inhibicijom GABA transaminaze. Pokazano je,

također, da u hipokampusu mlađih štakora stiripentol, mehanizmom sličnim kao u barbiturata, povećava GABA transmisiju posredovanu receptorima i povećava srednju vrijednost trajanja otvorenosti (ali ne učestalost) kloridnih kanala u GABA receptoru. Kao posljedica farmakokinetičkih interakcija, stiripentol pojačava djelotvornost drugih antikonvulziva, kao što su karbamazepin, natrijev valproat, fenitoin, fenobarbital i mnogi benzodiazepini. Drugi učinak stiripentola se uglavnom temelji na metaboličkoj inhibiciji nekoliko izoenzima, a osobito CYP450 3A4 i 2C19, uključenih u hepatički metabolizam drugih antiepileptičkih lijekova.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ključna klinička ocjena stiripentola provedena je kod djece u dobi od 3 godine i starije, a koja boluju od SMEI.

U francuskom programu milosrdne primjene bila su uključena djeca u dobi od 6 mjeseci, zato što se pouzdana dijagnoza Dravetovog sindroma kod nekih bolesnika može postaviti u toj dobi. Kliničku odluku o primjeni stiripentola u djece sa SMEI, mlađe od 3 godine, potrebno je donijeti za svakog bolesnika ponaosob, uzimajući u obzir potencijalnu kliničku korist i rizike (vidjeti dio 4.2).

41 dijete sa SMEI bilo je uključeno u randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje dodatne terapije. Nakon početnog perioda od 1 mjeseca, placebo (n=20) ili stiripentol (n=21) dodani su valproatu i klobazamu tijekom dvostrukog slijepog perioda od 2 mjeseca. Poslije toga je uslijedila otvorena primjena stiripentola u bolesnika. Bolesnici s odgovorom definirani su kao oni koji su imali više od 50% smanjenja učestalosti kloničkih (ili toničko-kloničkih) napadaja tijekom drugog mjeseca dvostrukog slijepog perioda u usporedbi s početnim periodom. Petnaest (71%) bolesnika je imalo odgovor na stiripentol (uključujući devet bez kloničkih ili toničko-kloničkih napadaja), dok je iz placebo skupine samo jedan (5%) imao odgovor (nijedan nije bio bez napadaja); stiripentol 95% CI 52,1-90,7 naspram placebo 0-14,6). Interval pouzdanosti CI 95% za razliku iznosio je 42,2-85,7. Postotak promjene od početne vrijednosti bio je veći u skupini na stiripentolu (69%), nego u placebo skupini (+7%), $p < 0,0001$. Dvadeset i jedan bolesnik na stiripentolu imao je umjerene nuspojave (omamljenost, gubitak teka) u usporedbi s njih osam iz placebo skupine, ali su nuspojave nestale u 12 od 21 slučaja kad je doza istodobno uzimanu lijekova smanjena (Chiron et al, Lancet, 2000).

Nema podataka iz kliničkih ispitivanja koji bi poduprli kliničku sigurnost stiripentola primijenjenog u dnevnim dozama većim od 50 mg/kg/dan. Nema podataka iz kliničkih ispitivanja koji bi poduprli primjenu stiripentola kao monoterapije u Dravetovom sindromu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sljedeća farmakokinetička svojstva stiripentola su zabilježena iz ispitivanja na odraslim zdravim dobrovoljcima i odraslim bolesnicima.

Apsorpcija

Stiripentol se brzo apsorbira, i za otprilike 1,5 sat dostiže vršnu koncentraciju u plazmi. Apsolutna bioraspoloživost stiripentola nije poznata jer intravenski farmaceutski oblik nije dostupan za testiranje. Dobro se apsorbira uzet peroralno jer se glavnina oralne doze izlučuje urinom.

Relativna bioraspoloživost kapsula i praška za oralnu suspenziju u vrećici ispitivana je u zdravim muških dobrovoljaca poslije jednokratne peroralne primjene doze od 1000 mg. Ova dva farmaceutska oblika su bila bioekivalentna s obzirom na AUC, ali ne i s obzirom na C_{max} . C_{max} praška iz vrećice bio je neznatno veći (23%) u usporedbi s kapsulama te nije udovoljavao kriterijima za bioekvalenciju. T_{max} je bio sličan kod oba farmaceutska oblika. Preporuča se da se u slučaju prelaska sa stiripentol kapsula na prašak za oralnu suspenziju u vrećici i obrnuto, taj prelazak provodi pod kliničkim nadzorom.

Distribucija

Stiripentol se opsežno veže za cirkulirajuće proteine plazme (oko 99%).

Eliminacija

Sistemska izloženost stiripentolu se značajno povećava u usporedbi s izloženošću razmjernoj dozi. Klirens plazme značajno se smanjuje pri visokim dozama; pada od približno 40 l/kg/dan pri dozi od 600 mg/dan do oko 8 l/kg/dan pri dozi od 2400 mg. Klirens se smanjuje poslije ponovljene primjene stiripentola, vjerojatno zbog inhibicije izoenzima citokroma P450 odgovornih za njegov metabolizam. Poluvrijeme eliminacije bilo je u rasponu od 4,5 do 13 sati, i povećavalo se s dozom.

Biotransformacija

Stiripentol se opsežno metabolizira, a u urinu je nađeno 13 različitih metabolita. Glavni metabolički procesi su demetilacija i glukuronidacija, iako nije postignuta precizna identifikacija svih uključenih enzima.

Na osnovi *in vitro* ispitivanja smatra se da su glavni jetreni izoenzimi citokroma P450 uključeni u fazu 1 metabolizma CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4.

Izlučivanje

Glavnina stiripentola se izlučuje putem bubrega.

Glavninu peroralne doze (73%) čine metaboliti u urinu, a ostalih 13-24% nađeno je u fecesu u nepromijenjenom obliku.

Farmakokinetička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji

Populacijsko farmakokinetičko ispitivanje provedeno je u 35 djece s Dravetovim sindromom, liječene stiripentolom i s druge dvije tvari za koje se ne zna utječu li na farmakokinetiku stiripentola - valproatom i klobazatom. Medijan dobi bio je 7,3 godine (raspon: 1 do 17,6 godina), a medijan dnevne doze stiripentola je bio 45,4 mg/kg/dan (raspon: 27,1 do 89,3 mg/kg/dan) primijenjen u dvije ili tri podijeljene doze.

Podaci su se najbolje uklopili u model jednog odjeljka s apsorpcijom i eliminacijom prvog reda. Procjena konstante brzine apsorpcije K_a u populaciji bila je $2,08 \text{ h}^{-1}$ (standardna devijacija randomnog učinka = 122%). Klirens i volumen distribucije su bili u odnosu s tjelesnom težinom, prikazano alometrijskim modelom s eksponentom 0,433 i 1: kako se tjelesna težina povećavala od 10 do 60 kg, prividni oralni klirens se povećavao od 2,60 to 5,65 L/h, a prividni volumen distribucije se povećavao od 32,0 to 191,8 L. Zbog toga se poluvrijeme eliminacije povećalo od 8,5h (za 10 kg) do 23,5 h (za 60 kg).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Istraživanja toksičnosti u životinja (štakora, majmuna, miševa) nisu otkrila dosljedan obrazac toksičnosti osim povećanja jetre udruženog s hepatocelularnom hipertrofijom, koja se javljala kad su visoke doze stiripentola primjenjivane i na glodavce i na ne-glodavce. Smatra se da su ovi nalazi adaptivni odgovor na visoko metaboličko opterećenje jetre.

Stiripentol nije bio teratogen u ispitivanju na štakorima i kunićima; u jednom ispitivanju na miševima, ali ne i u nekolicini drugih ispitivanja, mala incidencija rascijepa nepca primijećena je pri dozama toksičnim po majku (800 mg/kg/dan). Ova ispitivanja na miševima i kunićima su provedena prije uvođenja zahtjeva za „dobru laboratorijsku praksu“. Ispitivanja plodnosti i opće reproduktivne sposobnosti u štakora, i prenatalnog i postnatalnog razvoja bila su bez važnih događaja osim male redukcije u preživljavanju mladunaca koji su sisali mlijeko štakorica u kojih je pokazana maternalna toksičnost stiripentola pri dozi od 800 mg/kg/dan (vidjeti dio 4.6).

Ispitivanja genotoksičnosti nisu otkrila nikakvu mutagenu ili klastogenu aktivnost.

Ispitivanje karcinogenosti u štakora su dala negativne rezultate. Kod miševa se dogodio samo jedan mali porast u incidenciji hepatičkih adenoma i karcinoma u životinja kojima su davane doze od 200 ili 600 mg/kg/dan, tijekom 78 tjedana, ali ne i u onih kojima je davano 60 mg/kg/dan. U vezi s nedostatkom genotoksičnosti stiripentola i dobro poznatom, osobitom podložnosti mišje jetre stvaranju tumora u prisustvu indukcije hepatičkih enzima, ne smatra se da ovaj nalaz ukazuje na rizik od tumora kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra kapsule

Povidon
Natrijev škroboglikolat
Magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica kapsule

Želatina
Titanijev dioksid (E171)
Eritrozin (E127)
Indigotin (E132)

Tinta za označavanje

Šelak (E904)
Crni željezni oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena s evidencijom otvaranja i polipropilenskim čepom na navoj, sigurnim za djecu.
Bočice sa 100 kapsula, u kartonskim kutijama.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadne materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Francuska.

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/367/013

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. siječnja 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. rujna 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZIV LIJEKA

Diacomit 250 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 250 mg stiripentola.

Za cijeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

Ružičasta kapsula veličine 2 s natpisom "Diacomit 250 mg"

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Diacomit je indiciran za istodobnu primjenu uz klobazam i valproat kao dodatna terapija kod refraktornih generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u bolesnika s teškom mioklonom epilepsijom dječje dobi (engl. SMEI, Dravetov sindrom), kada se napadaji ne mogu odgovarajuće kontrolirati primjenom klobazama i valproata.

4.2 Doziranje i način primjene

Diacomit se smije primjenjivati samo pod nadzorom pedijatra / pedijatrijskog neurologa koji ima iskustva u dijagnosticiranju i liječenju epilepsije u dojenčadi i djece.

Doziranje

Pedijatrijska populacija

Doza stiripentola izračunava se na temelju doziranja u mg/kg tjelesne težine.

Dnevna doza može se primijeniti u 2 ili 3 podijeljene doze.

Započinjanje dodatne terapije sa stiripentolom potrebno provesti postupnim povećavanjem doze do postizanja preporučene doze od 50 mg/kg/dan, primjenjene zajedno s klobazatom i valproatom.

Povećanje doze stiripentola treba biti postupno, počevši s 20mg/kg/dan tijekom prvog tjedna, a potom 30mg/kg/dan tijekom drugog tjedna. Daljnje povećanje doze ovisi o dobi:

- djeca mlađa od 6 godina bi trebala primiti dodatnih 20 mg/kg/dan tijekom trećeg tjedna, dostižući tako preporučenu dozu od 50 mg/kg/dan za tri tjedna;
- djeca od 6 do manje od 12 godina trebala bi primiti dodatnih 10 mg/kg/dan svaki tjedan, dostižući tako preporučenu dozu od 50 mg/kg/dan za četiri tjedna;
- djeca i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji trebali bi primiti dodatnih 5 mg/kg/dan svaki tjedan sve dok se ne dostigne optimalna doza na temelju kliničke procjene.

Preporučena doza od 50 mg/kg/dan zasniva se na dostupnim nalazima kliničkih ispitivanja i bila je jedina doza Diacomita ocijenjena u ključnim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1).

Stiripentol se uvijek mora uzimati s hranom jer se brzo razgrađuje u kiselom okolišu (kao što je izloženost želučanoj kiselini u praznom želucu).

Stiripentol se ne smije uzimati s mlijekom ili mlijecnim proizvodima (jogurt, mehani krem sir, itd.), gaziranim napitcima, voćnim sokovima ili hranom i napitcima koji sadrže kofein ili teofilin.

Djeca mlađa od 3 godine

Ključna klinička ocjena stiripentola provedena je kod djece u dobi 3 godine i starije, koja boluju od SMEI. Klinička odluka o primjeni stiripentola u djece sa SMEI mlađe od 3 godine mora se donijeti za svakog bolesnika ponaosob i uzimajući u obzir moguće kliničke prednosti i moguće rizike. Kod ove mlađe grupe bolesnika, dodatnu terapiju stiripentolom smije se započeti isključivo ako je dijagnoza SMEI klinički potvrđena (vidjeti dio 5.1). Podaci o primjeni stiripentola kod djece mlađe od 12 mjeseci su oskudni. U ove će se djece stiripentol primjenjivati uz strogi nadzor liječnika.

Bolesnici u dobi ≥ 18 godina

Dugoročni podaci nisu prikupljeni za dovoljan broj odraslih osoba da bi potvrdili održavanje učinka u ovoj populaciji. Liječenje treba nastaviti sve dok se primjećuje djelotvornost.

Prilagodba doze ostalih antiepileptika koji se primjenjuju u kombinaciji sa stiripentolom

Unatoč nepostojanju sveobuhvatnih farmakoloških podataka o mogućim interakcijama s drugim lijekovima, na temelju kliničkog iskustva se daju sljedeći savjeti glede promjene doze i rasporeda uzimanja drugih antiepileptičkih lijekova koji se primjenjuju istodobno sa stiripentolom.

- Klobazam

U ključnim ispitivanjima, kada je započeta primjena stiripentola, dnevna doza klobazama je bila 0,5 mg/kg/dan, obično podijeljena za primjenu dva puta na dan. U slučaju kliničkih znakova nuspojava ili predoziranja klobazamom (to jest, pospanosti, hipotonije, te razdražljivosti u male djece), ova dnevna doza je umanjivana svakog tjedna za 25%. Uz dodatnu primjenu stiripentola u djece s Dravetovim sindromom zabilježeno je približno dvostruko do trostruko povećanje razine klobazama u plazmi, odnosno petorostruko povećanje razine norklobazama u plazmi.

- Valproat

Mogućnost metaboličke interakcije između stiripentola i valproata se smatra skromnom, te stoga nije potrebno mijenjati doziranje valproata uz dodatnu terapiju stiripentolom, osim iz razloga kliničke sigurnosti. U ključnim ispitivanjima u slučajevima gastrointestinalnih nuspojava, kao što su gubitak teka, gubitak težine, dnevna doza valproata se svakog tjedna smanjivala za oko 30%.

Odstupanja u vrijednostima laboratorijskih pretraga

U slučaju abnormalnosti u krvnoj slici ili jetrenim probama, za svakog bolesnika ponaosob mora se donijeti klinička odluka o nastavku primjene ili o podešavanju doze stiripentola, zajedno s podešavanjem doza klobazama i valproata, uzimajući u obzir moguće kliničke prednosti ili moguće rizike (vidjeti dio 4.4).

Utjecaj farmaceutskog oblika

Prašak kao farmaceutski oblik ima nešto višu vrijednost C_{max} od kapsula, te stoga ova dva oblika nisu bioekivalentna. Preporuka je da se u slučaju potrebe za zamjenom farmaceutskih oblika zamjena radi pod kliničkim nadzorom zbog problema s podnošenjem lijeka (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre i bubrega

Stiripentol se ne preporučuje za primjenu u bolesnika s oštećenjem jetrene i/ili bubrežne funkcije. (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Peroralna primjena

Kapsule treba progutati cijele s čašom vode.

Kako bi se osiguralo da bolesnik uzme cijelu količinu praška, kapsula se ne smije otvarati. Za interakciju stiripentola s hranom, vidjeti dio 4.5.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Postojanje psihoza u povijesti bolesti u obliku epizoda delirija.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Karbamazepin, fenitoin i fenobarbital

Ove tvari ne smiju se uzimati zajedno sa stiripentolom u liječenju Dravetovog sindroma. Dnevne doze klobazama i/ili valproata treba smanjiti u skladu s javljanjem nuspojava u tijeku liječenja stiripentolom (vidjeti dio 4.2).

Brzina rasta u djece

S obzirom na učestalost gastrointestinalnih nuspojava u liječenju stiripentolom i valproatom (anoreksija, gubitak teka, mučnina, povraćanje), treba pomno nadzirati brzinu rasta u djece liječene kombinacijom ovih lijekova.

Krvna slika

Neutropenija može biti povezana s primjenom stiripentola, klobazama i valproata. Treba napraviti i pretrage krvne slike prije započinjanja liječenja stiripentolom. Pretrage krvne slike treba raditi svakih 6 mjeseci, ukoliko drukčije nije klinički indicirano.

Funkcija jetre

Treba uraditi pretrage jetrene funkcije prije započinjanja liječenja stiripentolom. Pretrage funkcije jetre treba raditi svakih 6 mjeseci, ukoliko drukčije nije klinički indicirano.

Oštećenje jetre ili bubrega

U odsustvu specifičnih kliničkih podataka za bolesnike s oštećenjem jetrene ili bubrežne funkcije, stiripentol se ne preporučuje za primjenu u bolesnika s oštećenjem jetrene i/ili bubrežne funkcije. (vidjeti dio 4.2).

Tvari koje interferiraju sa CYP enzimima

Stiripentol je inhibitor enzima CYP2C19, CYP3A4 i CYP2D6 i može znatno povećati koncentracije u plazmi tvari koje se metaboliziraju ovim enzimima i povećati rizik od nuspojava (vidjeti dio 4.5). Ispitivanja *in vitro* sugeriraju da je faza 1 metabolizma stiripentola katalizirana putem enzima CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4, a moguće i drugim enzimima. Savjetuje se oprez kad se stiripentol kombinira s drugim tvarima koje inhibiraju ili induciraju jedan ili više ovih enzima.

Pedijatrijska populacija

U ključna klinička ispitivanja nisu bila uključena djeca mlađa od 3 godine. Kao posljedica toga, preporuka je da se djeca dobi od 6 mjeseci do 3 godine pomno nadziru dok su na terapiji stiripentolom.

Ovaj lijek sadrži manje od 1mmol (23mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Moguće interakcije s drugim lijekovima koje utječu na stiripentol

Utjecaj drugih antiepiletičkih lijekova na farmakokinetiku stiripentola nije dovoljno utvrđen. Nije poznato kakav utjecaj na metabolizam stiripentola imaju makrolidi i azolni antimikotici, za koje se zna da su inhibitori CYP3A4 i supstrati ovog istog enzima, na metabolizam stiripentola. Shodno tomu, nepoznat je utjecaj stiripentola na metabolizam ovih lijekova.

Ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da je faza 1 metabolizma stiripentola katalizirana pomoću enzima CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4, a moguće i drugim enzimima. Savjetuje se oprez kad se stiripentol kombinira s drugim tvarima koje inhibiraju ili induciraju jedan ili više ovih enzima.

Utjecaj stiripentola na enzime citokroma P450

Mnoge od ovih interakcija su djelomice potvrđene u kliničkim i *in vitro* ispitivanjima. Porast u koncentracijama u stanju dinamičke ravnoteže u kombiniranoj primjeni stiripentola, valproata i klobazama je sličan u djece i odraslih, iako je interindividualna varijabilnost znatna.

U terapijskim koncentracijama, stiripentol značajno inhibira nekoliko CYP450 izoenzima, na primjer CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4. Posljedično, mogu se očekivati farmakokinetičke interakcije metaboličkog podrijetla s drugim lijekovima. Ove interakcije mogu dati povećane sistemske razine ovih djelatnih tvari, što može voditi do povećanja farmakološkog učinka i povećanja nuspojava.

Mora se biti oprezan u slučaju kad kliničke okolnosti zahtijevaju kombiniranje stiripentola s tvarima koje metabolizira CYP2C19 (na primjer citalopram, omeprazol) ili CYP3A4 (kao što su inhibitori HIV proteaze, antihistaminici poput astemizola i klorfeniramina, blokatori kalcijskih kanala, statini, oralni kontraceptivi, kodein) zbog povećanog rizika od nuspojava (vidjeti nadalje u ovom dijelu za antiepiletičke lijekove). Preporučuje se nadzor koncentracija u plazmi i nuspojava. Prilagodba doze može biti neophodna.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu stiripentola s tvarima uskog terapijskog indeka koje su supstrati CYP3A4 zbog povećanog rizika od teških nuspojava.

Oskudni su podaci o mogućoj inhibiciji CYP1A2, te se stoga ne mogu isključiti interakcije s teofilinom i kofeinom zbog povećanih razina teofilina i kofeina u plazmi, koje mogu nastati inhibicijom njihovog hepatičkog metabolizma, što potencijalno može dovesti do toksičnosti. Ne savjetuje se njihova uporaba istodobno sa stiripentolom. Ovo upozorenje nije ograničeno samo na lijekove, nego se odnosi i na znatan broj namirnica (na primjer: kola napitak, čokoladu, kavu, čaj i energetska pića) i prehrambenih pripravaka namijenjenih djeci. Bolesnici ne bi smjeli pitи kola napitke koji sadrže znatne količine kofeina, ili jesti čokoladu, koja sadrži teofilin u tragovima (vidjeti dio 4.2).

S obzirom da stiripentol inhibira CYP2D6 *in vitro* u koncentracijama koje se klinički dostižu u plazmi, tvari koje se metaboliziraju ovim izoenzimom kao što su: beta blokatori (propranolol, karvedilol, timolol), antidepresivi (fluoksetin, paroksetin, sertralin, imipramin, klomipramin), antipsihotici (haloperidol), analgetici (kodein, dekstrometorfant, tramadol) mogu imati metaboličke interakcije sa stiripentolom. Može biti neophodna prilagodba doze za tvari koje metabolizira CYP2D6 i čija se doza individualno titrira.

Moguće interakcije stiripentola s drugim lijekovima

U odsustvu dostupnih kliničkih podataka, potreban je oprez u sljedećim klinički relevantnim interakcijama sa stiripentolom:

Nepoželjne kombinacije (izbjegavati ukoliko nije strogo neophodno)

- Alkaloidi ražene glavice (ergotamin, dihidroergotamin)

Ergotizam s mogućnosti nekroze udova (inhibicija hepatičke eliminacije alkaloida ražene glavice)

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, kinidin, bepridil

Povećanje rizika od srčanih aritmija, a osobito od ventrikularne aritmije tipa *torsades de pointes*.

- Imunosupresivi (takrolimus, ciklosporin, sirolimus)

Povećanje razine imunosupresiva u krvi (smanjen hepatički metabolizam).

- Statini (atorvastatin, simvastatin, itd.)

Povećanje rizika od nuspojava ovisnih o dozi kao što je rabdomioliza (smanjen hepatički metabolizam lijeka koji snižava razinu kolesterola).

Kombinacije koje zahtijevaju oprez

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Povećanje razine benzodiazepina u plazmi može nastati zbog smanjenja hepatičkog metabolizma, što vodi u prekomjernu sedaciju.

- *Klorpromazin*

Stiripentol pojačava centralni depresivni učinak klorpromazina.

- *Utjecaj na ostale antiepileptike*

Inhibicija CYP450 izoenzima, CYP2C19 i CYP3A4 može izazvati farmakokinetičke interakcije (inhibiciju njihovog hepatičkog metabolizma) s fenobarbitalom, primidonom, fenitoinom, karbamazepinom, klobazatom (vidjeti dio 4.2), valproatom (vidjeti dio 4.2), diazepamom (pojačana miorelaksacija), etosuksimidom i tiagabinom. Posljedica je povećanje razine ovih antikonvulziva u plazmi s mogućim rizikom od predoziranja. Savjetuje se kliničko praćenje razina drugih antikonvulziva u plazmi i eventualna prilagodba doza pri kombiniranju sa stiripentolom.

- Topiramat

U jednom francuskom programu milosrdne primjene stiripentola, topiramat je dodan stiripentolu, klobazamu i valproatu u 41% of 230 slučajeva. Na temelju kliničkog promatranja ove skupine bolesnika, nije bilo dokaza koji bi ukazali na potrebu za promjenom doze ili rasporeda uzimanja topiramata pri istodobnoj primjeni sa stiripentolom.

Smatra se da moguća kompeticija inhibicije CYP2C19 ne nastaje zato što vjerojatno zahtijeva koncentracije u plazmi 5-15 puta veće nego koncentracije koje se dostižu standardnim preporučenim dozama topiramata i njegovim rasporedom uzimanja.

- Levetiracetam

Levetiracetam ne podliježe hepatičkom metabolizmu u velikoj mjeri. Shodno tomu, ne očekuje se farmakokinetička metabolička interakcija stiripentola i levetiracetama.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Općeniti rizik vezan uz epilepsiju i antiepileptičke lijekove

Već je pokazano da je u potomstvu žena koje imaju epilepsiju prevalencija malformacija dva do tri puta veća nego stopa od približno 3% u općoj populaciji. Iako drugi čimbenici, kao što je epilepsija, mogu doprinijeti, dostupni dokazi ukazuju da je ovaj porast uvelike uzrokovani lijekovima. Kod populacije koja se liječi, porast u malformacijama je zabilježen s primjenom politerapije.

Ipak, djelotvornu antiepileptičku terapiju ne treba prekidati tijekom trudnoće, jer pogoršanje bolesti može biti štetno i po majku i po fetus.

Rizik povezan sa stiripentolom

Nisu dostupni podaci o izloženim trudnoćama. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju izravne niti neizravne štetne učinke po trudnoću, fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj pri dozama netoksičnim po majku (vidjeti dio 5.3). S obzirom na indikaciju, ne očekuje se primjena stiripentola tijekom trudnoće ni u žena reproduktivne dobi. Kliničku odluku o primjeni stiripentola treba donijeti ponaosob za svaku bolesnicu uzimajući u obzir potencijalnu kliničku korist i rizike. Treba biti oprezan u propisivanju lijeka trudnicama, a savjetuje se uporaba djelotvornih metoda kontracepcije.

Dojenje

U odsustvu ispitivanja izlučivanja u majčino mlijeko u ljudi, a znajući da stiripentol prolazi slobodno iz plazme u mlijeko u koza, dojenje se ne savjetuje za vrijeme liječenja. U slučaju da je liječenje stiripentolom nastavljeno tijekom dojenja, dojenče treba pomno promatrati zbog mogućih nuspojava.

Plodnost

Nije otkriven utjecaj na plodnost u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3). Klinički podaci nisu dostupni, a mogući rizik za ljude nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Stiripentol ima značajan utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima jer može uzrokovati omaglicu i ataksiju. Bolesnicima je potrebno savjetovati da ne voze niti rukuju strojevima sve dok njihovo iskustvo s lijekom ne bude dovoljno da mogu procijeniti narušava li on njihove sposobnosti (vidi dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave kod primjene stiripentola su anoreksija, gubitak na težini, nesanica, pospanost, ataksija, hipotonija i distonija.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave koje se najčešće susreću su kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane po redu opadanja težine.

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA terminologija)	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji krvnog i limfnog sustava		Neutropenija		Trombocitopenija *
Poremećaji metabolizma i prehrane	Anoreksija, gubitak teka, gubitak na težini			
Psihijatrijski poremećaji	Insomnija	Agresivnost, razdražljivost, poremećaji ponašanja, suprotstavljanje, hiperekscitabilnost, poremećaji sna		

Poremećaji živčanog sustava	Omamljenost, ataksija, hipotonija, distonija	Hiperkineze		
Poremećaji oka			Diplopija	
Gastrointestinalni poremećaji		Mučnina, povraćanje		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Fotosenzitivnost, osip, kožna alergija, urtikarija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene I			Umor	
Pretrage		Povišen γ -GT		Poremećeni nalazi funkcije jetre

* Podaci o trombocitopeniji su dobiveni iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog iskustva.

Opis odabranih nuspojava

Mnoge od gore navedenih nuspojava često nastaju zbog porasta razine drugog antikonvulzivnog lijeka u plazmi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5) i mogu se povući kad se doze ovih lijekova smanje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Podaci o kliničkom predoziranju nisu dostupni. Liječenje je suportivno (simptomatske mjere u jedinicama intenzivnog liječenja).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, drugi antiepileptici, ATK oznaka: N03AX17

Mehanizam djelovanja

U životinjskim modelima, stiripentol djeluje protiv napadaja izazvanih elektrošokom, pentetrazolom i bikukulinom. Čini se da u štakora, stiripentol povećava razine gama-aminomaslačne kiseline (GABA) u mozgu – glavnog inhibitornog neurotransmitera u mozgu sisavaca. Ovo može nastati inhibicijom sinaptosomalnog unosa GABA i/ili inhibicijom GABA transaminaze. Pokazano je također da u hipokampusu mladih štakora stiripentol povećava GABA transmisiju posredovanu receptorima i povećava srednju vrijednost trajanja otvorenosti (ali ne učestalost) kloridnih kanala u GABA receptoru, mehanizmom sličnim kao u barbiturata. Kao posljedica farmakokinetičkih interakcija, stiripentol pojačava djelotvornost drugih antikonvulziva, kao što su karbamazepin, natrijev valproat, fenitoin, fenobarbital i mnogi benzodiazepini. Drugi učinak stiripentola se uglavnom temelji na

metaboličkoj inhibiciji nekoliko izoenzima, a osobito CYP450 3A4 i 2C19, uključenih u hepatički metabolizam drugih antiepileptičkih lijekova.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ključna klinička ocjena stiripentola provedena je kod djece dobi 3 godine i starije, koja boluju od SMEI.

U francuskom programu milosrdne primjene, bila su uključena djeca dobi od 6 mjeseci, zato što se pouzdana dijagnoza Dravetovog sindroma može postaviti u toj dobi kod nekih bolesnika. Kliničku odluku o primjeni stiripentola u djece sa SMEI mlađe od 3 godine treba donijeti ponaosob za svakog bolesnika uzimajući u obzir potencijalnu kliničku korist i rizike (vidjeti dio 4.2).

41 dijete sa SMEI bilo je uključeno u randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje dodatne terapije. Nakon početnog perioda od 1 mjeseca, placebo (n=20) ili stiripentol (n=21) je dodan valproatu i klobazamu tijekom dvostrukog slijepog perioda od 2 mjeseca. Poslije toga je uslijedila otvorena primjena stiripentola u bolesnika. Bolesnici s odgovorom su definirani kao oni koji su imali više od 50% smanjenja učestalosti kloničkih (ili toničko-kloničkih) napadaja tijekom drugog mjeseca dvostrukog slijepog perioda u usporedbi s početnim periodom. Petnaest (71%) bolesnika je imalo odgovor na stiripentol (uključujući 9 bez kloničkih ili toničko-kloničkih napadaja), dok je iz placebo skupine samo 1 (5%) imao odgovor (nijedan nije bio bez napadaja; stiripentol 95% CI 52,1-90,7 naspram placebo 0-14,6). Interval pouzdanosti CI 95% za razliku iznosio je 42,2-85,7. Postotak promjene od početne vrijednosti je bio veći u skupini na stiripentolu (-69%) nego u placebo skupini (+7%), $p < 0,0001$. Dvadeset i jedan bolesnik na stiripentolu imao je umjerene nuspojave (omamljenost, gubitak teka) u usporedbi s 8 iz placebo skupine, ali su nuspojave nestale u 12 od 21 slučaja kad je doza istodobno uzimana uz liječnika smanjena (Chiron et al, Lancet, 2000).

Nema podataka iz kliničkih ispitivanja koji bi poduprli kliničku sigurnost stiripentola primijenjenog u dnevnim dozama većim od 50 mg/kg/dan. Nema podataka iz kliničkih ispitivanja koji bi poduprli primjenu stiripentola kao monoterapije u Dravetovom sindromu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sljedeća farmakokinetička svojstva stiripentola su zabilježena iz ispitivanja na odraslim zdravim dobrovoljcima i odraslim bolesnicima.

Apsorpcija

Stiripentol se brzo apsorbira, i za otprilike 1,5 sat dostiže vršnu koncentraciju u plazmi. Apsolutna bioraspoloživost stiripentola nije poznata jer intravenski farmaceutski oblik nije dostupan za testiranje. Dobro se apsorbira uzet peroralno jer se glavnina oralne doze izlučuje urinom.

Relativna bioraspoloživost kapsula i praška za oralnu suspenziju u vrećici je ispitivana u zdravim muškim dobrovoljaca poslije jednokratne peroralne primjene doze od 1000 mg. Ova dva farmaceutska oblika su bila bioekivalentna s obzirom na AUC, ali ne i s obzirom na C_{max} . C_{max} praška je bila neznatno veća (23%) u usporedbi s kapsulama, te nije udovoljila kriterije bioekvalencije. T_{max} je bio sličan u oba farmaceutska oblika. Preporuka je da se u slučaju zamjene farmaceutskih oblika stiripentol kapsula praškom za oralnu suspenziju u vrećici i obrnuto, zamjena radi pod kliničkim nadzorom.

Distribucija

Stiripentol se opsežno veže za cirkulirajuće proteine plazme (oko 99%).

Eliminacija

Sistemska izloženost stiripentolu se značajno povećava u usporedbi s izloženošću razmjernoj dozi. Klirens iz plazme se značajno smanjuje pri visokim dozama; pada od približno 40 l/kg/dan pri dozi od 600 mg/dan do oko 8 l/kg/dan pri dozi od 2400 mg. Klirens se smanjuje poslije ponovljene primjene stiripentola, vjerojatno zbog inhibicije citokroma P450 izoenzima odgovornih za njegov metabolizam. Poluvrijeme eliminacije je bilo u rasponu od 4,5 do 13 sati, i povećavalo se s dozom.

Biotransformacija

Stiripentol se opsežno metabolizira, a u urinu je nađeno 13 različitih metabolita. Glavni metabolički procesi su demetilacija i glukuronidacija, iako nije postignuta precizna identifikacija svih uključenih enzima.

Na osnovi ispitivanja *in vitro*, smatra se da su glavni jetreni citokroma P450 izoenzimi uključeni u fazu 1 metabolizma CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4.

Izlučivanje

Glavnina stiripentola se izlučuje putem bubrega.

Glavninu oralne doze (73%) čine metaboliti u urinu, a ostalih 13-24% je nađeno u fecesu kao nepromijenjena tvar.

Farmakokinetička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji

Populacijsko farmakokinetičko ispitivanje je provedeno u 35 djece s Dravetovim sindromom, liječene stiripentolom i s druge dvije tvari za koje se ne zna da utječu na farmakokinetiku stiripentola - valproatom i klobazatom. Medijan dobi je bio 7,3 godine (raspon: 1 do 17,6 godina), a medijan dnevne doze stiripentola je bio 45,4 mg/kg/dan (raspon: 27,1 do 89,3 mg/kg/dan) primjenjen u dvije ili tri podijeljene doze.

Podaci su se najbolje uklopili u model jednog odjeljka s apsorpcijom i eliminacijom koje odgovaraju kinetici prvog reda. Procjena konstante brzine apsorpcije K_a u populaciji je bila $2,08 \text{ h}^{-1}$ (standardna devijacija randomnog učinka = 122%). Klirens i volumen distribucije su bili u odnosu s tjelesnom težinom, prikazano alometrijskim modelom s eksponentom 0,433 i 1: kako se tjelesna težina povećavala od 10 do 60 kg, prividni oralni klirens se povećavao od 2,60 to 5,65 L/h, a prividni volumen distribucije se povećavao od 32,0 to 191,8 L. Posljedično tomu, poluvrijeme eliminacije se povećalo od 8,5h (za 10 kg) do 23,5 h (za 60 kg).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Istraživanja toksičnosti u životinja (štakora, majmuna, miševa) nisu otkrila dosljedan obrazac toksičnosti osim povećanja jetre udruženog s hepatocelularnom hipertrofijom, koja se javljala kad su visoke doze stiripentola primjenjivane i na glodavce i na ne-glodavce. Smatra se da su ovi nalazi adaptivni odgovor na visoko metaboličko opterećenje jetre.

Stiripentol nije bio teratogen u ispitivanju na štakorima i kunićima; u jednom ispitivanju na miševima, ali ne i u nekolicini drugih ispitivanja, mala incidencija rascijepa nepca je primijećena pri dozama toksičnim za majku (800 mg/kg/dan). Ova ispitivanja na miševima i kunićima su provedena prije uvođenja zahtjeva „Dobre laboratorijske prakse“. Ispitivanja plodnosti i opće reproduktivne sposobnosti u štakora, i prenatalnog i postnatalnog razvoja su bila bez važnih događaja osim male redukcije u preživljavanju mладunaca koji su majke dojile, a koji su pokazali toksični odgovor na stiripentol pri dozi od 800 mg/kg/dan (vidjeti dio 4.6).

Ispitivanja genotoksičnosti nisu otkrila nikakvu mutagenu ili klastogenu aktivnost.

Ispitivanje karcinogenosti u štakora su dala negativne rezultate. U miševa je bio smo jedan mali porast u incidenciji hepatičkih adenoma i karcinoma u životinja kojima su davane doze od 200 ili 600 mg/kg/dan tijekom 78 tjedana, ali ne i u onih kojima je davano 60 mg/kg/dan. Glede nedostatka genotoksičnosti stiripentola, a dobro poznate, osobite podložnosti mišje jetre ka stvaranju tumora u prisustvu indukcije hepatičkih enzima, ne smatra se da ovaj nalaz ukazuje na rizik od tumora u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra kapsule

Povidon
Natrijev škroboglikolat
Magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica kapsule

Želatina
Titanijev dioksid (E171)
Eritrozin (E127)
Indigotin (E132)

Tinta za označavanje

Šelak (E904)
Crni željezni oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Polipropilenske bočice sa zaštitnim zatvaračem s evidencijom otvaranja i polietilenskim zatvaračem s navojem koje sadrže 30 i 90 kapsula.

Neprozirna boca od polietilena zatvorena sa zatvaračem s navojem od propilena s evidencijom otvaranja siguran za djecu koja sadrži 60 kapsula.

Boćice pakirane u kartonskim kutijama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Francuska.

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. siječnja 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. rujna 2018

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Diacomit 500 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 500 mg stiripentola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

Bijela kapsula veličine 0 s natpisom "Diacomit 500 mg"

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Diacomit je indiciran za istodobnu primjenu uz klobazam i valproat kao dodatna terapija refraktornih generaliziranih toničko-kloničkih napadaj u bolesnika s teškom mioklonom epilepsijom dječje dobi (engl. SMEI, Dravetov sindrom), kada se napadaji ne mogu odgovarajuće kontrolirati primjenom klobazama i valproata.

4.2 Doziranje i način primjene

Diacomit se treba primjenjivati samo pod nadzorom pedijatra / pedijatrijskog neurologa koji ima iskustva u dijagnosticiranju i liječenju epilepsije u dojenčadi i djece.

Doziranje

Pedijatrijska populacija

Doza stripentola izračunava se na temelju doziranja u mg/kg tjelesne težine.

Dnevna doza može se primijenit 2 ili 3 podijeljene doze.

Započinjanje dodatne terapije sa stiripentolom potrebno je provesti postupnim povećavanjem doze do postizanja preporučene doze od 50 mg/kg/dan, primjenjene zajedno s klobazatom i valproatom.

Povećanje doze stiripentola treba biti postupno, počevši s 20mg/kg/dan tijekom prvog tjedna, a potom 30mg/kg/dan tijekom drugog tjedna. Daljnje povećanje doze ovisi o dobi:

- djeca mlađa od 6 godina bi trebala primiti dodatnih 20 mg/kg/dan tijekom trećeg tjedna, dostižući tako preporučenu dozu od 50 mg/kg/dan za tri tjedna;
- djeca od 6 do manje od 12 godina trebala bi primiti dodatnih 10 mg/kg/dan svaki tjedan, dostižući tako preporučenu dozu od 50 mg/kg/dan za četiri tjedna;
- djeca i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji trebali bi primiti dodatnih 5 mg/kg/dan svaki tjedan sve dok se ne dostigne optimalna doza na temelju kliničke procjene.

Preporučena doza od 50 mg/kg/dan zasniva se na dostupnim nalazima kliničkih ispitivanja i bila je jedina doza Diacomita ocijenjena u ključnim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1).

Stiripentol se uvijek mora uzimati uz hranu jer se brzo razgrađuje u kiselom okolišu (npr. izloženost želučanoj kiselini u praznom želucu).

Stiripentol se ne smije uzimati s mlijekom ili mlijecnim proizvodima (jogurt, mehani sir, itd.), gaziranim napitcima, voćnim sokovima ili hranom i napitcima koji sadrže kofein ili teofilin.

Djeca mlađa od 3 godine

Ključna klinička ocjena stiripentol provedena je kod djece u dobi 3 godine i starije, koja boluju od SMEI. Klinička odluka o primjeni stiripentola djece sa SMEI mlađe od 3 godine mora se donijeti za svakog bolesnika ponaosob i uzimajući u obzir moguće kliničke prednosti i moguće rizike. Kod ove mlađe grupe bolesnika, dodatnu terapiju stiripentolom smije se započeti isključivo ako je dijagnoza SMEI klinički potvrđena (vidjeti dio 5.1). Podaci o primjeni stiripentola kod djece mlađe od 12 mjeseci su oskudni. U ove će se djece stiripentol primjenjivati uz strogi nadzor liječnika.

Bolesnici u dobi ≥ 18 godina

Dugoročni podaci nisu prikupljeni za dovoljan broj odraslih osoba da bi potvrdili održavanje učinka u ovoj populaciji. Liječenje treba nastaviti sve dok se primjećuje djelotvornost.

Prilagodba doze ostalih antiepileptika koji se primjenjuju u kombinaciji sa stiripentolom

Unatoč nepostojanju sveobuhvatnih farmakoloških podataka o mogućim interakcijama s drugim lijekovima, na temelju kliničkog iskustva se daju sljedeći savjeti glede promjene doze i rasporeda uzimanja drugih antiepileptičkih lijekova koji se primjenjuju istodobno sa stiripentolom.

- Klobazam

U ključnim ispitivanjima, kada je započeta primjena stiripentola, dnevna doza klobazama je bila 0,5 mg/kg/dan, obično podijeljena za primjenu dva puta na dan. U slučaju kliničkih znakova nuspojava ili predoziranja klobazamom (to jest, pospanosti, hipotonije, te razdražljivosti u male djece), ova dnevna doza je umanjivana svakog tjedna za 25%. Uz dodatnu primjenu stiripentola u djece s Dravetovim sindromom zabilježeno je približno dvostruko do trostruko povećanje razine klobazama u plazmi, odnosno petorostruko povećanje razine norklobazama u plazmi.

- Valproat

Mogućnost metaboličke interakcije između stiripentola i valproata se smatra skromnom, te stoga nije potrebno mijenjati doziranje valproata uz dodatnu terapiju stiripentolom, osim iz razloga kliničke sigurnosti. U ključnim ispitivanjima u slučajevima gastrointestinalnih nuspojava, kao što su gubitak teka, gubitak težine, dnevna doza valproata se svakog tjedna smanjivala za oko 30%.

Odstupanja u vrijednostima laboratorijskih pretraga

U slučaju abnormalnosti u krvnoj slici ili jetrenim probama, za svakog bolesnika ponaosob mora se donijeti klinička odluka o nastavku primjene ili o podešavanju doze stiripentola, zajedno s podešavanjem doza klobazama i valproata, uzimajući u obzir moguće kliničke prednosti ili moguće rizike (vidjeti dio 4.4).

Utjecaj farmaceutskog oblika

Prašak kao farmaceutski oblik ima nešto višu vrijednost Cmax od kapsula, te stoga ova dva oblika nisu bioekivalentna. Preporuka je da se u slučaju potrebe za zamjenom farmaceutskih oblika zamjena radi pod kliničkim nadzorom zbog problema s podnošenjem lijeka (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre i bubrega

Stiripentol se ne preporučuje za primjenu u bolesnika s oštećenjem jetrene i/ili bubrežne funkcije. (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Peroralna primjena

Kapsule treba progutati cijele s čašom vode.

Kako bi se osiguralo da bolesnik uzme cijelu količinu praška, kapsula se ne smije otvarati. Za interakciju stiripentola s hranom, molimo pogledajte dio 4.5.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Postojanje psihoz u povijesti bolesti u obliku epizoda delirija.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Karbamazepin, fenitoin i fenobarbital

Ove tvari ne smiju se uzimati zajedno sa stiripentolom u liječenju Dravetovog sindroma. Dnevne doze klobazama i/ili valproata treba smanjiti u skladu s javljanjem nuspojava u tijeku liječenja stiripentolom (vidjeti dio 4.2).

Brzina rasta u djece

S obzirom na učestalost gastrointestinalnih nuspojava u liječenju stiripentolom i valproatom (anoreksija, gubitak teka, mučnina, povraćanje), treba pomno nadzirati brzinu rasta u djece liječene kombinacijom ovih lijekova.

Krvna slika

Neutropenija može biti povezana s primjenom stiripentola, klobazama i valproata. Treba napraviti i pretrage krvne slike prije započinjanja liječenja stiripentolom. Pretrage krvne slike treba raditi svakih 6 mjeseci, ukoliko drukčije nije klinički indicirano.

Funkcija jetre

Treba uraditi pretrage jetrenih funkcija prije započinjanja liječenja stiripentolom. Pretrage funkcije jetre treba raditi svakih 6 mjeseci, ukoliko drukčije nije klinički indicirano.

Oštećenje jetre ili bubrega

U odsustvu specifičnih kliničkih podataka za bolesnike s oštećenjem jetrene ili bubrežne funkcije, stiripentol se ne preporučuje za primjenu u bolesnika s oštećenjem jetrene i/ili bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2).

Tvari koje interferiraju sa CYP enzimima

Stiripentol je inhibitor enzima CYP2C19, CYP3A4 i CYP2D6 i može znatno povećati koncentracije u plazmi tvari koje se metaboliziraju ovim enzimima i povećati rizik od nuspojava (vidjeti dio 4.5). Ispitivanja in vitro sugeriraju da je faza 1 metabolizma stiripentola katalizirana putem enzima CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4, a moguće i drugim enzimima. Savjetuje se oprez kad se kombinira stiripentol kibinira s drugim tvarima koje inhibiraju ili induciraju jedan ili više ovih enzima.

Pedijatrijska populacija

U ključna klinička ispitivanja nisu bila uključena djeca mlađa od 3 godine. Kao posljedica toga, preporuka je da se djeca dobi od 6 mjeseci do 3 godine pomno nadziru dok su na terapiji stiripentolom.

Ovaj lijek sadrži manje od 1mmol (23mg) natrija po kapsuli, što znači da proizvod, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Moguće interakcije s drugim lijekovima koje utječu na stiripentol

Utjecaj drugih antiepileptičkih lijekova na farmakokinetiku stiripentola nije dovoljno utvrđen. Nije poznato kakav utjecaj na metabolizam stiripentola imaju makrolidi i azolni antimikotici, za koje se zna da su inhibitori CYP3A4 i supstrati ovog istog enzima, na metabolizam stiripentola. Shodno tomu, nepoznat je utjecaj stiripentola na metabolizam ovih lijekova.

Ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da je faza 1 metabolizma stiripentola katalizirana pomoću enzima CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4, a moguće i drugim enzimima. Savjetuje se oprez kad se stiripentol kombinira s drugim tvarima koje inhibiraju ili induciraju jedan ili više ovih enzima.

Utjecaj stiripentola na enzime citokroma P450

Mnoge od ovih interakcija su djelomice potvrđene u kliničkim i *in vitro* ispitivanjima. Porast u koncentracijama u stanju dinamičke ravnoteže u kombiniranoj primjeni stiripentola, valproata i klobazama je sličan u djece i odraslih, iako je interindividualna varijabilnost znatna.

U terapijskim koncentracijama, stiripentol značajno inhibira nekoliko CYP450 izoenzima, na primjer CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4. Posljedično, mogu se očekivati farmakokinetičke interakcije metaboličkog podrijetla s drugim lijekovima. Ove interakcije mogu dati povećane sistemske razine ovih djelatnih tvari, što može voditi do povećanja farmakološkog učinka i povećanja nuspojava.

Mora se biti oprezan u slučaju kad kliničke okolnosti zahtijevaju kombiniranje stiripentola s tvarima koje metabolizira CYP2C19 (na primjer citalopram, omeprazol) ili CYP3A4 (kao što su inhibitori HIV proteaze, antihistaminici poput astemizola i klorfeniramina, blokatori kalcijskih kanala, statini, oralni kontraceptivi, kodein) zbog povećanog rizika od nuspojava (vidjeti nadalje u ovom dijelu za antiepileptičke lijekove). Preporučuje se nadzor koncentracija u plazmi i nuspojava. Prilagodba doze može biti neophodna.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu stiripentola s tvarima uskog terapijskog indeka koje su supstrati CYP3A4 zbog povećanog rizika od teških nuspojava.

Oskudni su podaci o mogućoj inhibiciji CYP1A2, te se stoga ne mogu isključiti interakcije s teofilinom i kafeinom zbog povećanih razina teofilina i kafeina u plazmi, koje mogu nastati inhibicijom njihovog hepatičkog metabolizma, što potencijalno može dovesti do toksičnosti. Ne savjetuje se njihova uporaba istodobno sa stiripentolom. Ovo upozorenje nije ograničeno samo na lijekove, nego i na znatan broj namirnica (na primjer: kola napitak, čokolada, kava, čaj i energetska pića) i prehrabnenih pripravaka namijenjenih djeci. Bolesnici ne bi smjejli pitikola napitke koji sadrže znatne količine kafeina, ili jesti čokoladu, koja sadrži teofilin u tragovima (vidjeti dio 4.2).

S obzirom da stiripentol inhibira CYP2D6 *in vitro* u koncentracijama koje se klinički dostižu u plazmi, tvari koje se metaboliziraju ovim izoenzimo kao što su: beta blokatori (propranolol, karvedilol, timolol), antidepresivi (fluoksetin, paroksetin, sertralin, imipramin, klomipramin), antipsihotici (haloperidol), analgetici (kodein, dekstrometorfant, tramadol) mogu imati metaboličke interakcije sa stiripentolom. Može biti neophodna prilagodba doze za tvari koje metabolizira CYP2D6 i čija se doza individualno titrira.

Moguće interakcije stiripentola s drugim lijekovima

U odsustvu dostupnih kliničkih podataka, potreban je oprez u sljedećim klinički relevantnim interakcijama sa stiripentolom:

Nepoželjne kombinacije (izbjegavati ukoliko nije strogo neophodno)
- Alkaloidi ražene glavice (ergotamin, dihidroergotamin)

Ergotizam s mogućnosti nekroze udova (inhibicija hepatičke eliminacije alkaloida ražene glavice)

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, kinidin, bepridil

Povećanje rizika od srčanih aritmija, a osobito od ventrikularne aritmije tipa torsades de pointes.

- Imunosupresivi (takrolimus, ciklosporin, sirolimus)

Povećanje razine imunosupresiva u krvi (smanjen hepatički metabolizam).

- Statini (atorvastatin, simvastatin, itd.)

Povećanje rizika od nuspojava ovisnih o dozi kao što je rabdomoliza (smanjen hepatički metabolizam lijeka koji snižava razinu kolesterola).

Kombinacije koje zahtijevaju oprez

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Povećanje razine benzodiazepina u plazmi može nastati zbog smanjenja hepatičkog metabolizma, što vodi u prekomjernu sedaciju.

- *Klorpromazin*

Stiripentol pojačava centralni depresivni učinak klorpromazina.

- *Utjecaj na ostale antiepileptike*

Inhibicija CYP450 izoenzima, CYP2C19 i CYP3A4 može izazvati farmakokinetičke interakcije (inhibiciju njihovog hepatičkog metabolizma) s fenobarbitalom, primidonom, fenitoinom, karbamazepinom, klobazamom (vidjeti dio 4.2), valproatom (vidjeti dio 4.2), diazepamom (pojačana miorelaksacija), etosuksimidom i tiagabinom. Posljedica je povećanje razine ovih antikonvulziva u plazmi s mogućim rizikom od predoziranja. Savjetuje se kliničko praćenje razina drugih antikonvulziva u plazmi i eventualna prilagodba doza pri kombiniranju sa stiripentolom.

- Topiramat

U jednom francuskom programu milosrdne primjene stiripentola, topiramat je dodan stiripentolu, klobazamu i valproatu u 41% of 230 slučajeva. Na temelju kliničkog promatranja ove skupine bolesnika, nije bilo dokaza koji ukazali na potrebu za promjenom doze ili rasporeda uzimanja topiramata pri istodobnoj primjeni sa stiripentolom. Smatra se da moguća kompeticija inhibicije CYP2C19 ne nastaje zato što vjerojatno zahtijeva koncentracije u plazmi 5-15 puta veće nego koncentracije koje se dostižu standardnim preporučenim dozama topiramata i njegovim rasporedom uzimanja.

- Levetiracetam

Levetiracetam ne podliježe hepatičkom metabolizmu u velikoj mjeri. Shodno tomu, ne očekuje se farmakokinetička metabolička interakcija stiripentola i levetiracetama.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Općeniti rizik vezan uz epilepsiju i antiepileptičke lijekove

Već je pokazano da je u potomstvu žena koje imaju epilepsiju prevalencija malformacija dva do tri puta veća nego stopa od približno 3% u općoj populaciji. Iako drugi čimbenici, kao što je epilepsija, mogu doprinijeti, dostupni dokazi ukazuju da je ovaj porast uvelike uzrokovan lijekovima. Kod populacije koja se liječi, porast u malformacijama je zabilježen s primjenom politerapije. Ipak, djelotvornu antiepileptičku terapiju ne treba prekidati tijekom trudnoće, jer pogoršanje bolesti može biti štetno i po majku i po fetus.

Rizik povezan sa stiripentolom

Nisu dostupni podaci o izloženim trudnoćama. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju izravne niti neizravne štetne učinke po trudnoću, fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj pri dozama

netoksičnim po majku (vidjeti dio 5.3). S obzirom na indikaciju, ne očekuje se primjena stiripentola tijekom trudnoće ni u žena reproduktivne dobi. Kliničku odluku o primjeni stiripentola treba donijeti ponaosob za svaku Bolesnicu uzimajući u obzir potencijalnu kliničku korist i rizike. Treba biti oprezan u propisivanju lijeka trudnicama, a savjetuje se uporaba djeletvornih metoda kontracepcije.

Dojenje

U odsustvu ispitivanja izlučivanja u majčino mlijeko u ljudi, a znajući da stiripentol prolazi slobodno iz plazme u mlijeko u koza, dojenje se ne savjetuje za vrijeme liječenja. U slučaju da je liječenje stiripentolom nastavljeno tijekom dojenja, dojenče treba pomno promatrati zbog mogućih nuspojava.

Plodnost

Nije otkriven utjecaj na plodnost u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3). Klinički podaci nisu dostupni, a mogući rizik za ljude nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Stiripentol ima značajan utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima jer može uzrokovati omaglicu i ataksiju. Bolesnicima je potrebno savjetovati da ne voze niti rukuju strojevima sve dok ne steknu dovoljno iskustvo kako bi mogli prosuditi djeluje li on štetno na njihove sposobnosti (vidi dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave kod primjene stiripentola su anoreksija, gubitak na težini, nesanica, pospanost, ataksija, hipotonija i distonija.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave koje se najčešće susreću su kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane po redu opadanja težine.

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA terminologija)	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji krvnog i limfnog sustava		Neutropenija		Trombocitopenija *
Poremećaji metabolizma i prehrane	Anoreksija, gubitak teka, gubitak na težini			
Psihijatrijski poremećaji	Insomnija	Agresivnost, razdražljivost, poremećaji ponašanja, suprotstavljanje, hiperekscitabilnost, poremećaji sna		

Poremećaji živčanog sustava	Omamljenost, ataksija, hipotonija, distonija	Hiperkineze		
Poremećaji oka			Diplopija	
Gastrointestinalni poremećaji		Mučnina, povraćanje		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Fotosenzitivnost, osip, kožna alergija, urtikarija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			Umor	
Pretrage		Povišen γGT		Poremećeni nalazi funkcije jetre

* Podaci o trombocitopeniji su dobiveni iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog iskustva.

Opis odabranih nuspojava

Mnoge od gore navedenih nuspojava često nastaju zbog porasta razine drugog antikonvulzivnog lijeka u plazmi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5) i mogu se povući kad se doze ovih lijekova smanje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Podaci o kliničkom predoziranju nisu dostupni. Liječenje je suportivno (simptomatske mjere u jedinicama intenzivnog liječenja).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, drugi antiepileptici, ATK oznaka: N03AX17

Mehanizam djelovanja

U životinjskim modelima, stiripentol djeluje protiv napadaja izazvanih elektrošokom, pentetrazolom i bikukulinom. Čini se da u štakora, stiripentol povećava razine gama-aminomaslačne kiseline (GABA) u mozgu – glavnog inhibitornog neurotransmitera u mozgu sisavaca. Ovo može nastati inhibicijom sinaptosomalnog unosa GABA i/ili inhibicijom GABA transaminaze. Pokazano je također da u hipokampusu mladih štakora stiripentol povećava GABA transmisiju posredovanu receptorima i povećava srednju vrijednost trajanja otvorenosti (ali ne učestalost) kloridnih kanala u GABA receptoru, mehanizmom sličnim kao u barbiturata. Kao posljedica farmakokinetičkih interakcija, stiripentol pojačava djelotvornost drugih antikonvulziva, kao što su karbamazepin, natrijev valproat, fenitojn, fenobarbital i mnogi benzodiazepini. Drugi učinak stiripentola se uglavnom temelji na metaboličkoj inhibiciji nekoliko izoenzima, a osobito CYP450 3A4 i 2C19, uključenih u hepatički metabolizam drugih antiepiletičkih lijekova.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ključna klinička ocjena stiripentola provedena je kod djece dobi 3 godine i starije, koja boluju od SMEI.

U francuskom programu milosrdne primjene, bila su uključena djeca dobi od 6 mjeseci, zato što se pouzdana dijagnoza Dravetovog sindroma može postaviti u toj dobi kod nekih bolesnika. Kliničku odluku o primjeni stiripentola u djece sa SMEI, imlade od 3 godine, treba donijeti ponaosob za svakog bolesnika uzimajući u obzir potencijalnu kliničku korist i rizike (vidjeti dio 4.2).

41 dijete sa SMEI bilo je uključeno u randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje dodatne terapije. Nakon početnog perioda od 1 mjeseca, placebo (n=20) ili stiripentol (n=21) je dodan valproatu i klobazamu tijekom dvostrukog slijepog perioda od 2 mjeseca. Poslije toga je uslijedila otvorena primjena stiripentola u bolesnika. Bolesnici s odgovorom su definirani kao oni koji su imali više od 50% smanjenja učestalosti kloničkih (ili toničko-kloničkih) napadaja tijekom drugog mjeseca dvostrukog slijepog perioda u usporedbi s početnim periodom. Petnaest (71%) bolesnika je imalo odgovor na stiripentol (uključujući 9 bez kloničkih ili toničko-kloničkih napadaja), dok je iz placebo skupine samo 1 (5%) imao odgovor (nijedan nije bio bez napadaja; stiripentol 95% CI 52,1 90,7 naspram placebo 0 14,6). Interval pouzdanosti CI 95% za razliku iznosio je 42,2 85,7. Postotak promjene od početne vrijednosti je bio veći u skupini na stiripentolu (69%) nego u placebo skupini (+7%), $p < 0,0001$. Dvadeset i jedan bolesnik na stiripentolu imao je umjerene nuspojave (omamljenostubitak teka) u usporedbi s 8 iz placebo skupine, ali su nuspojave nestale u 12 od 21 slučaja kad je doza istodobno uzimana liječkova smanjena (Chiron et al, Lancet, 2000).

Nema podataka kliničkih ispitivanja koji bi poduprli kliničku sigurnost stiripentola primijenjenog u dnevnim dozama većim od 50 mg/kg/dan.

Nema podataka iz kliničkih ispitivanja koji bi poduprli primjenu stiripentola kao monoterapije u Dravetovom sindromu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sljedeća farmakokinetička svojstva stiripentola su izviještena zabilježena iz ispitivanja na odraslim zdravim dobrovoljcima i odraslim bolesnicima.

Apsorpcija

Stiripentol se brzo apsorbira, i za otprilike 1,5 sat dostiže vršnu koncentraciju u plazmi. Apsolutna bioraspoloživost stiripentola nije poznata jer intravenski farmaceutski oblik nije dostupan za testiranje. Dobro se apsorbira uzet peroralno jer se glavnina oralne doze izlučuje urinom.

Relativna bioraspoloživost kapsula i praška za oralnu suspenziju u vrećici je istraživana u zdravim muškim dobrovoljaca poslije jednokratne peroralne primjene doze od 1000 mg. Ova dva farmaceutska oblika su bila bioekivalentna obzirom na AUC, ali ne i obzirom na Cmax. Cmax praška je bila neznatno veća (23%) u usporedbi s kapsulama, te ne udovoljil kriterije bioekvalencije. Tmax je bio sličan u oba farmaceutska oblika . Preporuka je da se u slučaju zamjene farmaceutskih oblika stiripentol kapsula praškom za oralnu suspenziju u vrećici i obrnuto, zamjena radi pod kliničkim nadzorom.

Distribucija

Stiripentol se opsežno veže za cirkulirajuće proteine plazme (oko 99%).

Eliminacija

Sistemska izloženost stiripentolu se značajno povećava u usporedbi s izloženošću razmijernoj dozi. Klirens iz plazme se značajno smanjuje pri visokim dozama; pada od približno 40 l/kg/dan pri dozi od 600 mg/dan do oko 8 l/kg/dan pri dozi od 2400 mg. Klirens se smanjuje poslije ponovljene primjene stiripentola, vjerojatno zbog inhibicije citokroma P450 izoenzima odgovornih za njegov metabolizam. Poluvrijeme eliminacije je bilo u rasponu od 4,5 do 13 sati, i povećavalo se s dozom.

Biotransformacija

Stiripentol se opsežno metabolizira, a u urinu je nađeno 13 različitih metabolita. Glavni metabolički procesi su demetilacija i glukuronidacija, iako nije postignuta precizna identifikacija svih uključenih enzima.

Na osnovi ispitivanja *in vitro*, smatra se da su glavni jetreni citokroma P450 izoenzimi uključeni u fazu 1 metabolizma CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4.

Izlučivanje

Glavnina stiripentola se izlučuje putem bubrega.

Glavninu oralne doze (73%) čine metaboliti u urinu, a ostalih 13-24% je nađeno u fecesu kao nepromijenjena tvar.

Farmakokinetička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji

Populacijsko farmakokinetičko ispitivanje je provedeno u 35 djece s Dravetovim sindromom, liječene stiripentolom i s druge dvije tvari za koje se ne zna da utječu na farmakokinetiku stiripentola - valproatom i klobazatom. Medijan dobi je bio 7,3 godine (raspon: 1 do 17,6 godina), a medijan dnevne doze stiripentola je bio 45,4 mg/kg/dan (raspon: 27,1 do 89,3 mg/kg/dan) primjenjen u dvije ili tri podijeljene doze.

Podaci se najbolje uklopili u model jednog odjeljka s apsorpcijom i eliminacijom koje odgovaraju kinetici prvog reda. Procjena konstante brzine apsorpcije K_a u populaciji bila je 2,08 h⁻¹ (standardna devijacija randomnog učinka = 122%). Klirens i volumen distribucije su bili u odnosu s tjelesnom težinom, prikazano alometrijskim modelom s eksponentom 0,433 i 1: kako se tjelesna težina povećavala od 10 do 60 kg, prividni oralni klirens se povećavao od 2,60 do 5,65 L/h, a prividni volumen distribucije se povećavao od 32,0 do 191,8 L. Posljeđično tomu, poluvrijeme eliminacije se povećalo od 8,5h (za 10 kg) do 23,5 h (za 60 kg).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Istraživanja toksičnosti u životinja (štakora, majmuna, miševa) nisu otkrila dosljedan obrazac toksičnosti osim povećanja jetre udruženog s hepatocelularnom hipertrofijom, koja se javljala kad su visoke doze stiripentola primjenjivane i na glodavce i na ne-glodavce. Smatra se da su ovi nalazi adaptivni odgovor na visoko metaboličko opterećenje jetre.

Stiripentol nije bio teratogen u ispitivanju na štakorima i kunićima; u jednom ispitivanju na miševima, ali ne i u nekolicini drugih ispitivanja, mala incidencija rascijepa nepca je primijećena na razini doza toksičnih po majku (800 mg/kg/dan). Ova ispitivanja na miševima i kunićima su provedena prije uvođenja zahtijeva „Dobre laboratorijske prakse“. Ispitivanja plodnosti i opće reproduktivne sposobnosti u štakora, i prenatalnog i postnatalnog razvoja su bila bez važnih događaja osim male redukcije u preživljavanju mladunaca koji su majke dojile, a koji su pokazali toksični odgovor na stiripentol pri dozi od 800 mg/kg/dan (vidjeti dio 4.6).

Ispitivanja genotoksičnosti nisu otkrila nikakvu mutagenu ili klastogenu aktivnost.

Ispitivanje karcinogenosti u štakora su dala negativne rezultate. U miševa je bio smjedan mali porast u incidenciji hepatičkih adenoma i karcinoma u životinja kojima su davane doze od 200 ili 600 mg/kg/dan tijekom 78 tjedana, ali ne i u onih kojima je davano 60 mg/kg/dan.

Glede nedostatka genotoksičnosti stiripentola, a dobro poznate, osobite podložnosti mišje jetere ka stvaranju tumora u prisustvu indukcije hepatičkih enzima, ne smatra se da ovaj nalaz ukazuje na rizik od tumora u ljudi

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra kapsule

Povidon
Natrijev škroboglikolat
Magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica kapsule

Želatina
Titanijev dioksid (E171)

Tinta za tiskanje

Šelak (E904)
Crni željezni oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Polipropilenske bočice sa zaštitnim zatvaračem s evidencijom otvaranja i polietilenskim zatvaračem s navojem koje sadrže 30 i 90 kapsula.

Neprozirna boca od polietilena zatvorena sa zatvaračem s navojem od propilena s evidencijom otvaranja siguran za djecu koja sadrži 60 kapsula.

Bočice pakirane u kartonskim kutijama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Francuska.

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04 siječnja 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. rujna 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Diacomit 250 mg prašak za oralnu suspenziju u vrećici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vrećica sadrži 250 mg stiripentola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Svaka vrećica sadrži 2,5 mg aspartama, 500 mg disperzije tekuće glukoze i 2,4 mg sorbitola.

Za cijeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu suspenziju

Blijedo ružičasti kristalni prašak

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Diacomit je indiciran za istodobnu primjenu uz klobazam i valproat kao dodatna terapija refraktornih generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u bolesnika s teškom mioklonom epilepsijom dječe (engl. SMEI, Dravetov sindrom), kada se napadaji ne mogu odgovarajuće kontrolirati primjenom klobazama i valproata.

4.2 Doziranje i način primjene

Diacomit se treba primjenjivati smo pod nadzorom pedijatra / pedijatrijskog neurologa koji ima iskustva u dijagnosticiranju i liječenju epilepsije u dojenčadi i djece.

Doziranje

Pedijatrijska populacija

Doza stripentola izračunava se na temelju doziranja u mg/kg tjelesne težine.

Dnevna doza može se primjeniti u 2 ili 3 podijelene doze.

Započinjanje dodatne terapije sa stiripentolom potrebno je provesti postupnim povećavanjem doze do postizanja preporučene doze od 50 mg/kg/dan, primijenjene zajedno s klobazatom i valproatom.

Povećanje doze stiripentola treba biti postupno, počevši s 20mg/kg/dan tijekom prvog tjedna, a potom 30mg/kg/dan tijekom drugog tjedna. Daljnje povećanje doze ovisi o dobi:

- djeca mlađa od 6 godina bi trebala primiti dodatnih 20 mg/kg/dan tijekom trećeg tjedna, dostižući tako preporučenu dozu od 50 mg/kg/dan za tri tjedna;
- djeca od 6 do manje od 12 godina trebala bi primiti dodatnih 10 mg/kg/dan svaki tjedan, dostižući tako preporučenu dozu od 50 mg/kg/dan za četiri tjedna;
- djeca i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji trebali bi primiti dodatnih 5 mg/kg/dan svaki tjedan sve dok se ne dostigne optimalna doza na temelju kliničke procjene.

Preporučena doza od 50 mg/kg/dan zasniva se na dostupnim nalazima kliničkih ispitivanja i bila je jedina doza Diacomita ocijenjena u ključnim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1).

Stiripentol se uvijek mora uzimati hranom jer se brzo razgrađuje u kiselom okolišu (kao što je izloženost želučanoj kiselini u praznom želucu).

Stiripentol se ne smije uzimati s mlijekom ili mliječnim proizvodima (jogurt, mehani krem sir, itd.), gaziranim napitcima, voćnim sokovima ili hranom i napitcima koji sadrže kofein ili teofilin.

Djeca mlađa od 3 godine

Ključna klinička ocjena stiripentola provedena je kod djece u dobi 3 godine i starije, koja boluju od SMEI. Klinička odluka o primjeni stiripentola u djece sa SMEI mlađe od 3 godine mora se donijeti za svakog bolesnika ponaosob i uzimajući u obzir moguće kliničke prednosti i moguće rizike. Kod ove mlađe grupe bolesnika, dodatnu terapiju stiripentolom tsmije se započeti isključivo ako je dijagnoza SMEI klinički potvrđena (vidjeti dio 5.1). Podaci o primjeni stiripentola kod djece mlađe od 12 mjeseci su oskudni. U ove će se djece stiripentol primjenjivati uz strogi nadzor liječnika.

Bolesnici u dobi ≥ 18 godina

Dugoročni podaci nisu prikupljeni za dovoljan broj odraslih osoba da bi potvrdili održavanje učinka u ovoj populaciji. Liječenje treba nastaviti sve dok se primjećuje djelotvornost.

Prilagodba doze ostalih antiepileptika koji se primjenjuju u kombinaciji sa stiripentolom

Unatoč nepostojanju sveobuhvatnih farmakoloških podataka o mogućim interakcijama s drugim lijekovima, na temelju kliničkog iskustva se daju sljedeći savjeti glede promjene doze i rasporeda uzimanja drugih antiepileptičkih lijekova koji se primjenjuju istodobno sa stiripentolom.

- Klobazam

U ključnim ispitivanjima, kada je započeta primjena stiripentola, dnevna doza klobazama je bila 0,5 mg/kg/dan, obično podijeljena za primjenu dva puta na dan. U slučaju kliničkih znakova nuspojava ili predoziranja klobazamom (to jest, pospanosti, hipotonije, te razdražljivosti u male djece), ova dnevna doza je smanjivana svakog tjedna za 25%. Uz dodatnu primjenu stiripentola u djece s Dravetovim sindromom zabilježeno je približno dvostruko do trostruko povećanje razine klobazama u plazmi, odnosno petorostruko povećanje razine norklobazama u plazmi.

- Valproat

Mogućnost metaboličke interakcije između stiripentola i valproata se smatra skromnom, te stoga nije potrebno mijenjati doziranje valproata uz dodatnu terapiju stiripentolom, osim iz razloga kliničke sigurnosti. U ključnim ispitivanjima u slučajevima gastrointestinalnih nuspojava, kao što su gubitak teka, gubitak težine, dnevna doza valproata se svakog tjedna smanjivala za oko 30%.

Odstupanja u vrijednostima laboratorijskih pretraga

U slučaju abnormalnosti u krvnoj slici ili jetrenim probama, za svakog bolesnika ponaosob mora se donijeti klinička odluka o nastavku primjene ili o podešavanju doze stiripentola, zajedno s podešavanjem doza klobazama i valproata, uzimajući u obzir moguće kliničke prednosti ili moguće rizike (vidjeti dio 4.4).

Utjecaj farmaceutskog oblika

Prašak kao farmaceutski oblik ima nešto višu vrijednost Cmax od kapsula, te stoga ova dva oblika nisu bioekivalentna. Preporuka je da se u slučaju potrebe za zamjenom farmaceutskih oblika zamjena radi pod kliničkim nadzorom zbog problema s podnošenjem lijeka (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre i bubrega

Stiripentol se ne preporučuje za primjenu u bolesnika soštećenjem jetrene i/ili bubrežne funkcije. (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Peroralna primjena

Prašak treba razmutiti u čaši vode i popiti odmah nakon miješanja.
Za interakciju stiripentola s hranom, molimo pogledajte dio 4.5.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Postojanje psihoza u povijesti bolesti u obliku epizoda delirija.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Karbamazepin, fenitoin i fenobarbital

Ove tvari ne smiju se uzimati zajedno sa stiripentolom u liječenju Dravetovog sindroma. Dnevne doze klobazama i/ili valproata treba smanjiti u skladu s javljanjem nuspojava u tijeku liječenja stiripentolom (vidjeti dio 4.2).

Brzina rasta u djece

S obzirom na učestalost gastrointestinalnih nuspojava u liječenju stiripentolom i valproatom (anoreksija, gubitak teka, mučnina, povraćanje), treba pomno nadzirati brzinu rasta u djece liječene kombinacijom ovih lijekova.

Krvna slika

Neutropenijska može biti povezana sprimjenom stiripentola, klobazama i valproata. Treba napraviti i pretrage krvne slike prije započinjanja liječenja stiripentolom. Pretrage krvne slike treba raditi svakih 6 mjeseci, ukoliko drukčije nije klinički indicirano.

Funkcija jetre

Treba uraditi pretrage jetrene funkcije prije započinjanja liječenja stiripentolom. Pretrage funkcije jetre treba raditi svakih 6 mjeseci, ukoliko drukčije nije klinički indicirano.

Oštećenje jetre ili bubrega

U odsustvu specifičnih kliničkih podataka za bolesnike s oštećenjem jetrene ili bubrežne funkcije, stiripentol se ne preporučuje za primjenu u bolesnika s oštećenjem jetrene i/ili bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2).

Tvari koje interferiraju sa CYP enzimima

Stiripentol je inhibitor enzima CYP2C19, CYP3A4 i CYP2D6 i može znatno povećati koncentracije u plazmi tvari koje se metaboliziraju ovim enzimima i povećati rizik od nuspojava (vidjeti dio 4.5). Ispitivanja *in vitro* sugeriraju da je faza 1 metabolizma stiripentola katalizirana putem enzima CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4, a moguće i drugim enzimima. Savjetuje se oprez kad se stiripentol kombinira s drugim tvarima koje inhibiraju ili induciraju jedan ili više ovih enzima.

Pedijatrijska populacija

U ključna klinička ispitivanja nisu bila uključena djeca mlađa od 3 godine. Kao posljedica toga, preporuka je da se djeca dobi od 6 mjeseci do 3 godine pomno nadziru dok su na terapiji stiripentolom.

Stiripentol prašak za oralnu suspenziju u vrećici sadrži aspartam, izvor fenilananina. Niti neklinički niti klinički podaci nisu dostupni za procjenu upotrebe aspartama u dojenčadi mlađe od 12 tjedana. Stoga može škoditi osobama sa fenilketonurijom. Bolesnici s rijetkom malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek, jer farmaceutski oblik sadrži glukozu. Kako komponenta koja daje okus sadrži nešto malo sorbitola, bolesnici s nasljednim problemima netolerancije na fruktozu ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1mmol natrija (23mg) po vrećici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Moguće interakcije s drugim lijekovima koje utječu na stiripentol

Utjecaj drugih antiepileptičkih lijekova na farmakokinetiku stiripentola nije dovoljno utvrđen. Nije poznato kakav utjecaj na metabolizam stiripentola imaju makrolidi i azolni antimikotici, za koje se zna da su inhibitori CYP3A4 i supstrati ovog istog enzima, na metabolizam stiripentola. Shodno tomu, nepoznat je utjecaj stiripentola na metabolizam ovih lijekova.

Ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da je faza 1 metabolizma stiripentola katalizirana pomoću enzima CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4, a moguće i drugim enzimima. Savjetuje se oprez kad se stiripentol kombinira s drugim tvarima koje inhibiraju ili induciraju jedan ili više ovih enzima.

Utjecaj stiripentola na enzime citokroma P450

Mnoge od ovih interakcija su djelomice potvrđene u kliničkim i *in vitro* ispitivanjima.

Porast u koncentracijama u stanju dinamičke ravnoteže u kombiniranoj primjeni stiripentola, valproata i klobazama je sličan u djece i odraslih, iako je interindividualna varijabilnost znatna.

U terapijskim koncentracijama, stiripentol značajno inhibira nekoliko CYP450 izoenzima, na primjer CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4. Posljedično, mogu se očekivati farmakokinetičke interakcije metaboličkog podrijetla s drugim lijekovima. Ove interakcije mogu dati povećane sistemske razine ovih djelatnih tvari, što može voditi do povećanja farmakološkog učinka i povećanja nuspojava.

Mora se biti oprezan u slučaju kad kliničke okolnosti zahtijevaju kombiniranje stiripentola s tvarima koje metabolizira CYP2C19 (na primjer citalopram, omeprazol) ili CYP3A4 (kao što su inhibitori HIV proteaze, antihistaminici poput astemizola i klorfeniramina, blokatori kalcijskih kanala, statini, oralni kontraceptivi, kodein) zbog povećanog rizika od nuspojava (vidjeti nadalje u ovom dijelu za antiepileptičke lijekove). Preporučuje se nadzor koncentracija u plazmi i nuspojava. Prilagodba doze može biti neophodna.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu stiripentola s tvarima uskog terapijskog indeka koje su supstrati CYP3A4 zbog povećanog rizika od teških nuspojava.

Oskudni su podaci o mogućoj inhibiciji CYP1A2, te se stoga ne mogu isključiti interakcije s teofilinom i kofeinom zbog povećanih razina teofilina i kofeina u plazmi, koje mogu nastati inhibicijom njihovog hepatičkog metabolizma, što potencijalno može dovesti do toksičnosti. Ne savjetuje se njihova uporaba istodobno sa stiripentolom. Ovo upozorenje nije ograničeno samo na lijekove, nego i na znatan broj namirnica (na primjer: kola napitak, čokolada, kava, čaj i energetska pića) i prehrabnenih pripravaka namijenjenih djeci: Bolesnici ne bi smjeli piti kola napitke koji sadrže znatne količine kofeina, ili jesti čokoladu, koja sadrži teofilin u tragovima (vidjeti dio 4.2).

S obzirom da stiripentol inhibira CYP2D6 *in vitro* u koncentracijama koje se klinički dostižu u plazmi, tvari koje se metaboliziraju ovim izoenzimom kao što su: : beta blokatori (propranolol, karvedilol, timolol), antidepresivi (fluoksetin, paroksetin, sertralin, imipramin, klomipramin), antipsihotici (haloperidol), analgetici (kodein, dekstrometorfán, tramadol) mogu imati metaboličke interakcije sa stiripentolom. Može biti neophodna prilagodba doze za tvari koje metabolizira CYP2D6 i čija se doza individualno titrira.

Moguće interakcije stiripentola s drugim lijekovima

U odsustvu dostupnih kliničkih podataka, potreban je oprez u sljedećim klinički relevantnim interakcijama sa stiripentolom:

Nepoželjne kombinacije (izbjegavati ukoliko nije strogo neophodno)

- Alkaloidi ražene glavice (ergotamin, dihidroergotamin)

Ergotizam s mogućnosti nekroze udova (inhibicija hepatičke eliminacije alkaloida ražene glavice)

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, kinidin, bepridil

Povećanje rizika od srčanih aritmija, a osobito od ventrikularne aritmije tipa torsades de pointes.

- Imunosupresivi (takrolimus, ciklosporin, sirolimus)

Povećanje razine imunosupresiva u krvi (smanjen hepatički metabolizam).

- Statini (atorvastatin, simvastatin, itd.)

Povećanje rizika od nuspojava ovisnih o dozi kao što je rabdomioliza (smanjen hepatički metabolizam lijeka koji snižava razinu kolesterola).

Kombinacije koje zahtijevaju oprez

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Povećanje razine benzodiazepina u plazmi može nastati zbog smanjenja hepatičkog metabolizma, što vodi u prekomjernu sedaciju.

- *Klorpromazin*

Stiripentol pojačava centralni depresivni učinak klorpromazina.

- *Utjecaj na ostale antiepileptike*

Inhibicija CYP450 izoenzima, CYP2C19 i CYP3A4 može izazvati farmakokinetičke interakcije (inhibiciju njihovog hepatičkog metabolizma) s fenobarbitalom, primidonom, fenitoinom, karbamazepinom, klobazatom (vidjeti dio 4.2), valproatom (vidjeti dio 4.2), diazepamom (pojačana miorelaksacija), etosuksimidom i tiagabinom. Posljedica je povećanje razine ovih antikonvulziva u plazmi s mogućim rizikom od predoziranja. Savjetuje se kliničko praćenje razina drugih antikonvulziva u plazmi i eventualna prilagodba doza pri kombiniranju sa stiripentolom.

- Topiramat

U jednom francuskom programu milosrdne primjene stiripentola, topiramat je dodan stiripentolu, klobazamu i valproatu u 41% of 230 slučajeva. Na temelju kliničkog promatranja ove skupine bolesnika, nije bilo dokaza koji bi ukazali na potrebu za promjenom doze ili rasporeda uzimanja topiramata pri istodobnoj primjeni sa stiripentolom. Smatra se da moguća kompeticija inhibicije CYP2C19 ne nastaje zato što vjerojatno zahtijeva koncentracije u plazmi 5-15 puta veće nego koncentracije koje se dostižu standardnim preporučenim dozama topiramata i njegovim rasporedom uzimanja.

- Levetiracetam

Levetiracetam ne podliježe hepatičkom metabolizmu u velikoj mjeri. Shodno tomu, ne očekuje se farmakokinetička metabolička interakcija stiripentola i levetiracetama.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Općeniti rizik vezan uz epilepsiju i antiepileptičke lijekove

Već je pokazano da je u potomstvu žena koje imaju epilepsiju prevalencija malformacija dva do tri puta veća nego stopa od približno 3% u općoj populaciji. Iako drugi čimbenici, kao što je epilepsija,

mogu doprinijeti, dostupni dokazi ukazuju da je ovaj porast uvelike uzrokovani lijekovima. Kod populacije koja se liječi, porast u malformacijama je zabilježen s primjenom politerapije. Ipak, djelotvornu antiepileptičku terapiju ne treba prekidati tijekom trudnoće, jer pogoršanje bolesti može biti štetno i po majku i po fetus.

Rizik povezan sa stiripentolom

Nisu dostupni podaci o izloženim trudnoćama. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju izravne niti neizravne štetne učinke po trudnoću, fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj pri dozama netoksičnim po majku (vidjeti dio 5.3). S obzirom na indiciju, ne očekuje se primjena stiripentola tijekom trudnoće ni u žena reproduktivne dobi. Kliničku odluku o primjeni stiripentola treba donijeti ponaosob za svaku bolesnicu uzimajući u obzir potencijalnu kliničku korist i rizike. Treba biti oprezan u propisivanju lijeka trudnicama, a savjetuje se uporaba djelotvornih metoda kontracepcije.

Dojenje

U odsustvu ispitivanja izlučivanja u majčino mlijeko u ljudi, a znajući da stiripentol prolazi slobodno iz plazme u mlijeko u koza, dojenje se ne savjetuje za vrijeme liječenja. U slučaju da je liječenje stiripentolom nastavljeno tijekom dojenja, dojenče treba pomno promatrati zbog mogućih nuspojava.

Plodnost

Nije otvriven utjecaj na plodnost u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3). Klinički podaci nisu dostupni, a mogući rizik za ljude nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Stiripentol ima značajan utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima jer može uzrokovati omaglicu i ataksiju. Bolesnicima je potrebno savjetovati da ne voze niti ruku strojevima sve dok ne steknu dovoljno iskustvo kako bi mogli prosuditi dje luje li on štetno na njihove sposobnosti (vidi dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave kod primjene stiripentola su anoreksija, gubitak na težini, nesanica, pospanost, ataksija, hipotonija i distonija.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave koje se najčešće susreću su kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane po redu opadanja težine.

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA terminologija)	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji krvnog i limfnog sustava		Neutropenija		Trombocitopenija *
Poremećaji metabolizma i prehrane	Anoreksija, gubitak teka, gubitak na težini			

Psihijatrijski poremećaji	Insomnija	Agresivnost, razdražljivost, poremećaji ponašanja, suprotstavljanje, hiperekscitabilnost, poremećaji sna		
Poremećaji živčanog sustava	Omamljenost, ataksija, hipotonija, distonija	Hiperkinezze		
Poremećaji oka			Diplopija	
Gastrointestinalni poremećaji		Mučnina, povraćanje		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Fotosenzitivnost, osip, kožna alergija, urtikarija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			Umor	
Pretrage		Povišen γGT		Poremećeni nalazi funkcije jetre

* Podaci o trombocitopeniji su dobivenii iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog iskustva.

Opis odabranih nuspojava

Mnoge od gore navedenih nuspojava često nastaju zbog porasta razine drugog antikonvulzivnog lijeka u plazmi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5) i mogu se povući kad se doze ovih lijekova smanje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Podaci o kliničkom predoziranju nisu dostupni. Liječenje je suportivno (simptomatske mjere u jedinicama intenzivnog liječenja).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, drugi antiepileptici, ATK oznaka: N03AX17

Mehanizam djelovanja

U životinjskim modelima, stiripentol djeluje protiv napadaja izazvanih elektrošokom, pentetrazolom i bikukulinom. Čini se da u štakora, stiripentol povećava razine gama-aminomaslačne kiseline (GABA) u mozgu – glavnog inhibitornog neurotransmitera u mozgu sisavaca. Ovo može nastati inhibicijom sinaptosomalnog unosa GABA i ili inhibicijom GABA transaminaze. Pokazano je također da u hipokampusu mladih štakora stiripentol povećava GABA transmisiju posredovanu receptorima i povećava srednju vrijednost trajanja otvorenosti (ali ne učestalost) kloridnih kanala u GABA

receptoru, mehanizmom sličnim kao u barbiturata. Kao posljedica farmakokinetičkih interakcija, stiripentol pojačava djelotvornost drugih antikonvulziva, kao što su carbamazepin, natrijev valproat, fenitoin, fenobarbital i mnogi benzodiazepini. Drugi učinak stiripentola se uglavnom temelji na metaboličkoj inhibiciji nekoliko izoenzima, a osobito CYP450 3A4 i 2C19, uključenih u hepatički metabolizam drugih antiepileptičkih lijekova.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ključna klinička ocjena stiripentola provedena je kod djece dobi 3 godine i starije, koja boluju od SMEI.

U francuskom programu milosrdne primjene, bila su uključena djeca dobi od 6 mjeseci, zato što se pouzdana dijagnoza Dravetovog sindroma može postaviti u toj dobi kod nekih bolesnika. Kliničku odluku o primjeni stiripentola u djece sa SMEI, imlade od 3 godine, treba donijeti ponaosob za svakog bolesnika uzimajući u obzir potencijalnu kliničku korist i rizike (vidjeti dio 4.2).

41 dijete sa SMEI bilo je uključeno u randomizirano, placebo kontroliran o ispitivanje dodatne terapije. Nakon početnog perioda od 1 mjeseca, placebo (n=20) ili stiripentol (n=21) je dodan valproatu i klobazamu tijekom dvostrukog slijepog perioda od 2 mjeseca. Poslije toga je uslijedila otvorena primjena stiripentola u bolesnika. Bolesnici s odgovorom su definirani kao oni koji su imali više od 50% smanjenja učestalosti kloničkih (ili toničko-kloničkih) napadaja tijekom drugog mjeseca dvostrukog slijepog perioda u usporedbi s početnim periodom. Petnaest (71%) bolesnika je imalo odgovor na stiripentol (uključujući 9 bez kloničkih ili toničko-kloničkih napadaja), dok je iz placebo skupine samo 1 (5%) imao odgovor (nijedan nije bio bez napadaja; stiripentol 95% CI 52,1 90,7 naspram placebo 0 14,6). Interval pouzdanosti CI 95% za razliku iznosio je 42,2 85,7. Postotak promjene od početne vrijednosti je bio veći u skupini na stiripentolu (69%) nego u placebo skupini (+7%), $p < 0,0001$. Dvadeset i jedan bolesnik na stiripentolu imao je umjerene nuspojave (omamljenost, gubitak teka) u usporedbi s 8 iz placebo skupine, ali su nuspojave nestale u 12 od 21 slučaja kad je doza istodobno uzimana lijekova smanjena (Chiron et al, Lancet, 2000).

Nema podataka iz kliničkih ispitivanja koji bi poduprli kliničku sigurnost stiripentola primijenjenog u dnevnim dozama većim od 50 mg/kg/dan.

Nema podataka iz kliničkih ispitivanja koji bi poduprli primjenu stiripentola kao monoterapije u Dravetovom sindromu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sljedeća farmakokinetička svojstva stiripentola su zabiježena iz ispitivanjana odraslim zdravim dobrovoljcima i odraslim bolesnicima.

Apsorpcija

Stiripentol se brzo apsorbira, i za otprilike 1,5 sat dostiže vršnu koncentraciju u plazmi.

Apsolutna bioraspoloživost stiripentola nije poznata jer intravenski farmaceutski oblik nije dostupan za testiranje. Dobro se apsorbira uzet peroralno jer se glavnina oralne doze izlučuje urinom.

Relativna bioraspoloživost kapsula i praška za oralnu suspenziju u vrećici je ispitivana u zdravim muškim dobrovoljaca poslije jednokratne peroralne primjene doze od 1000 mg. Ova dva farmaceutska oblika su bila bioekivalentna obzirom na AUC, ali ne i obzirom na Cmax. Cmax praška je bila neznatno veća (23%) u usporedbi s kapsulama, te ne udovoljila kriterije bioekvalencije. Tmax je bio sličan u oba farmaceutska oblika. Preporuka je da se u slučaju zamjene farmaceutskih oblika stiripentol kapsula praškom za oralnu suspenziju u vrećici i obrnuto, zamjena radi pod kliničkim nadzorom.

Distribucija

Stiripentol se opsežno veže za cirkulirajuće proteine plazme (oko 99%).

Eliminacija

Sistemska izloženost stiripentolu se značajno povećava u usporedbi s izloženošću razmjernoj dozi. Klirens iz plazme se značajno smanjuje pri visokim dozama; pada od približno 40 l/kg/dan pri dozi od 600 mg/dan do oko 8 l/kg/dan pri dozi od 2400 mg. Klirens se smanjuje poslije ponovljene primjene stiripentola, vjerojatno zbog inhibicije citokroma P450 izoenzima odgovornih za njegov metabolizam. Poluvrijeme eliminacije je bilo u rasponu od 4,5 do 13 sati, i povećavalo se s dozom.

Biotransformacija

Stiripentol se opsežno metabolizira, a u urinu je nađeno 13 različitih metabolita. Glavni metabolički procesi su demetilacija i glukuronidacija, iako nije postignuta precizna identifikacija svih uključenih enzima.

Na osnovi ispitivanja *in vitro*, smatra se da su glavni jetreni citokroma P450 izoenzimi uključeni u fazu 1 metabolizma CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4.

Izlučivanje

Glavnina stiripentola se izlučuje putem bubrega.

Glavninu oralne doze (73%) čine metaboliti u urinu, a ostalih 13 - 24% je nađeno u fecesu kao nepromijenjena tvar.

Farmakokinetička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji

Populacijsko farmakokinetičko ispitivanje je provedeno u 35 djece s Dravetovim sindromom, liječene stiripentolom i s druge dvije tvari za koje se ne zna da utječu na farmakokinetiku stiripentola - valproatom i klobazatom. Medijan dobi je bio 7,3 godine (raspon: 1 do 17,6 godina), a medijan dnevne doze stiripentola je bio 45,4 mg/kg/dan (raspon: 27,1 do 89,3 mg/kg/dan) primjenjen u dvije ili tri podijeljene doze.

Podaci su se najbolje uklopili u model jednog odjeljka s apsorpcijom i eliminacijom koje odgovaraju kinetici prvog reda. Procjena konstante brzine apsorpcije K_a u populaciji bila je 2,08 h⁻¹ (standardna devijacija randomnog učinka = 122%). Klirens i volumen distribucije su bili u odnosu s tjelesnom težinom, prikazano alometrijskim modelom s eksponentom 0,433 i 1: kako se tjelesna težina povećavala od 10 do 60 kg, prividni oralni klirens se povećavao od 2,60 do 5,65 L/h, a prividni volumen distribucije se povećavao od 32,0 do 191,8 L. Posljedično tomu, poluvrijeme eliminacije se povećalo od 8,5h (za 10 kg) do 23,5 h (za 60 kg).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Istraživanja toksičnosti u životinja (štakora, majmuna, miševa) nisu otkrila dosljedan obrazac toksičnosti osim povećanja jetre udruženog s hepatocelularnom hipertrofijom, koja se javljala kad su visoke doze stiripentola primjenjivane i na glodavce i na ne-glodavce. Smatra se da su ovi nalazi adaptivni odgovor na visoko metaboličko opterećenje jetre.

Stiripentol nije bio teratogen u ispitivanju na štakorima i kunićima; u jednom ispitivanju na miševima, ali ne i u nekolicini drugih ispitivanja, mala incidencija rascijepa nepca je primijećena na razini doza toksičnih po majku (800 mg/kg/dan). Ova ispitivanja na miševima i kunićima su provedena prije uvođenja zahtjeva „Dobre laboratorijske prakse“. Ispitivanja plodnosti i opće reproduktivne sposobnosti u štakora, i prenatalnog i postnatalnog razvoja su bila bez važnih događaja osim male redukcije u preživljavanju mladunaca koji su majke dojile, a koji su pokazali toksični odgovor na stiripentol pri dozi od 800 mg/kg/dan (vidjeti dio 4.6).

Ispitivanja genotoksičnosti nisu otkrila kakvu mutagenu ili klastogenu aktivnost.

Ispitivanje karcinogenosti u štakora su dala negativne rezultate. U miševa je bio smjero jedan mali porast u incidenciji hepatickih adenoma i karcinoma u životinja kojima su davane doze od 200 ili 600 mg/kg/dan tijekom 78 tjedana, ali ne i u onih kojima je davano 60 mg/kg/dan. Glede nedostatka genotoksičnosti stiripentola, a dobro poznate, osobite podložnosti mišje jetere ka stvaranju tumora u prisustvu indukcije hepatickih enzima, ne smatra se da ovaj nalaz ukazuje na rizik od tumora u ljudi

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Povidon
Natrijev škroboglikolat
Glukoza, tekuća, suha disperzija
Eritrozin (E127)
Titanijev dioksid (E171)
Aspartam (E951)
Tutti frutti okus (sadrži sorbitol)
Karmelozanatrij
Hidroksietilceluloza

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Vrećice su napravljene od filma sastava papir/aluminij/polietilen.
Kutije od 30, 60 i 90 vrećica.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Francuska.

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/367/007-9

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04 siječnja 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. rujna 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Diacomit 500 mg prašak za oralnu suspenziju u vrećici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vrećica sadrži 500 mg stiripentola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Svaka vrećica sadrži 5 mg aspartama, 1000 mg disperzije tekuće glukoze i 4,8 mg sorbitola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu suspenziju

Blijedo ružičasti kristalni prašak

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Diacomit je indiciran za istodobnu primjenu uz klobazam i valproat kao dodatna terapija refraktornih generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u bolesnika s teškom mioklonom epilepsijom dječje dobi (engl. SMEI, Dravetov sindrom), kada se napadaji ne mogu na odgovarajući način kontrolirati primjenom klobazama i valproata.

4.2 Doziranje i način primjene

Diacomit se smije primjenjivati smo pod nadzorom pedijatra / pedijatrijskog neurologa koji ima iskustva u dijagnosticiranju i liječenju epilepsije u dojenčadi i djece.

Doziranje

Pedijatrijska populacija

Doza stiripentola izračunava se na temelju doziranja u mg/kg tjelesne težine.

Dnevna doza može se primjeniti u 2 ili 3 podijeljeno doze.

Započinjanje dodatne terapije sa stiripentolom potrebno je provesti postupnim povećavanjem doze do postizanja preporučene doze od 50 mg/kg/dan, primijenjene zajedno s klobazatom i valproatom.

Povećanje doze stiripentola treba biti postupno, počevši s 20mg/kg/dan tijekom prvog tjedna, a potom 30mg/kg/dan tijekom drugog tjedna. Daljnje povećanje doze ovisi o dobi:

- djeca mlađa od 6 godina bi trebala primiti dodatnih 20 mg/kg/dan tijekom trećeg tjedna, dostižući tako preporučenu dozu od 50 mg/kg/dan za tri tjedna;
- djeca od 6 do manje od 12 godina trebala bi primiti dodatnih 10 mg/kg/dan svaki tjedan, dostižući tako preporučenu dozu od 50 mg/kg/dan za četiri tjedna;
- djeca i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji trebali bi primiti dodatnih 5 mg/kg/dan svaki tjedan sve dok se ne dostigne optimalna doza na temelju kliničke procjene.

Preporučena doza od 50 mg/kg/dan zasniva se na dostupnim nalazima kliničkih ispitivanja i bila je jedina doza Diacomita ocijenjena u ključnim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1).

Stiripentol se uvijek mora uzimati uz hranu jer se brzo razgrađuje u kiselom okolišu (kao što je izloženost želučanoj kiselini u praznom želucu).

Stiripentol se ne smije uzimati s mlijekom ili mlijekočim proizvodima (jogurt, mehani krem sir, itd.), gaziranim napitcima, voćnim sokovima ili hranom i napitcima koji sadrže kofein ili teofilin.

Djeca mlađa od 3 godine

Ključna klinička ocjena stiripentola provedena je kod djece u dobi 3 godine i starije, koja boluju od SMEI. Klinička odluka o primjeni stiripentola u djece sa SMEI mlađe od 3 godine mora se donijeti za svakog bolesnika ponaosob i uzimajući u obzir moguće kliničke prednosti i moguće rizike. Kod ove mlađe grupe bolesnika, dodatnu terapiju stiripentolom smije se započeti isključivo ako je dijagnoza SMEI klinički potvrđena (vidjeti dio 5.1). Podaci o primjeni stiripentola kod djece mlađe od 12 mjeseci ograničeni su. U ove će se djece stiripentol primjenjivati uz strogi nadzor liječnika.

Bolesnici u dobi ≥ 18 godina

Dugoročni podaci nisu prikupljeni za dovoljan broj odraslih osoba da bi potvrdili održavanje učinka u ovoj populaciji. Liječenje treba nastaviti sve dok se primjećuje djelotvornost.

Prilagodba doze ostalih antiepileptika koji se primjenjuju u kombinaciji sa stiripentolom

Unatoč nepostojanju sveobuhvatnih farmakoloških podataka o mogućim interakcijama s drugim lijekovima, na temelju kliničkog iskustva se daju sljedeći savjeti glede promjene doze i rasporeda uzimanja drugih antiepiletičkih lijekova koji se primjenjuju istodobno sa stiripentolom.

- Klobazam

U ključnim ispitivanjima, kada je započeta primjena stiripentola, dnevna doza klobazama je bila 0,5 mg/kg/dan, obično podijeljena za primjenu dva puta na dan. U slučaju kliničkih znakova nuspojava ili predoziranja klobazamom (to jest, pospanosti, hipotonije, te razdražljivosti u male djece), ova dnevna doza je smanjivana svakog tjedna za 25%. Uz dodatnu primjenu stiripentola u djece s Dravetovim sindromom zabilježeno je približno dvostruko do trostruko povećanje razine klobazama u plazmi, odnosno petorostruko povećanje razine norklobazama u plazmi.

- Valproat

Mogućnost metaboličke interakcije između stiripentola i valproata se smatra skromnom, te stoga nije potrebno mijenjati doziranje valproata uz dodatnu terapiju stiripentolom, osim iz razloga kliničke sigurnosti. U ključnim ispitivanjima u slučajevima gastrointestinalnih nuspojava, kao što su gubitak teka, gubitak težine, dnevna doza valproata se svakog tjedna smanjivala za oko 30%.

Odstupanja u vrijednostima laboratorijskih pretraga

U slučaju abnormalnosti u krvnoj slici ili jetrenim probama, za svakog bolesnika ponaosob mora se donijeti klinička odluka o nastavku primjene ili o podešavanju doze stiripentola, zajedno s podešavanjem doza klobazama i valproata, uzimajući u obzir moguće kliničke prednosti ili moguće rizike (vidjeti dio 4.4).

Utjecaj farmaceutskog oblika

Prašak kao farmaceutski oblik ima nešto višu vrijednost Cmax od kapsula, te stoga ova dva oblika nisu bioekivalentna. Preporuka je da se u slučaju potrebe za zamjenom farmaceutskih oblika zamjena radi pod kliničkim nadzorom zbog problema s podnošenjem lijeka (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre i bubrega

Stiripentol se ne preporučuje za primjenu u bolesnika s oštećenjem jetrene i/ili bubrežne funkcije. (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Peroralna primjena

Prašak treba razmutiti u čaši vode i popiti odmah nakon miješanja. Za interakciju stiripentola s hranom, molimo pogledajte dio 4.5.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Postojanje psihozu u povijesti bolesti u obliku epizoda delirija.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Karbamazepin, fenitoin i fenobarbital

Ove tvari ne smiju se uzimati zajedno sa stiripentolom u liječenju Dravetovog sindroma. Dnevne doze klobazama i/ili valproata treba smanjiti u skladu s javljanjem nuspojava u tijeku liječenja stiripentolom (vidjeti dio 4.2).

Brzina rasta u djece

S obzirom na učestalost gastrointestinalnih nuspojava u liječenju stiripentolom i valproatom (anoreksija, gubitak teka, mučnina, povraćanje), treba pomno nadzirati brzinu rasta u djece liječene kombinacijom ovih lijekova.

Krvna slika

Neutropenija može biti povezana s primjenom stiripentola, klobazama i valproata. Treba napraviti i pretrage krvne slike prije započinjanja liječenja stiripentolom. Pretrage krvne slike treba raditi svakih 6 mjeseci, ukoliko drukčije nije klinički indicirano.

Funkcija jetre

Treba uraditi pretrage jetrene funkcije prije započinjanja liječenja stiripentolom. Pretrage funkcije jetre treba raditi svakih 6 mjeseci, ukoliko drukčije nije klinički indicirano.

Oštećenje jetre ili bubrega

U odsustvu specifičnih kliničkih podataka za bolesnike s oštećenjem jetrene ili bubrežne funkcije, stiripentol se ne preporučuje za primjenu u bolesnika s oštećenjem jetrene i/ili bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2)..

Tvari koje interferiraju sa CYP enzimima

Stiripentol je inhibitor enzima CYP2C19, CYP3A4 i CYP2D6 i može znatno povećati koncentracije u plazmi tvari koje se metaboliziraju ovim enzimima i povećati rizik od nuspojava (vidjeti dio 4.5). Ispitivanja *in vitro* sugeriraju da je faza 1 metabolizma stiripentola katalizirana putem enzima CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4, a moguće i drugim enzimima. Savjetuje se oprez kad se stiripentol kombinira s drugim tvarima koje inhibiraju ili induciraju jedan ili više ovih enzima.

Pedijatrijska populacija

U ključna klinička ispitivanja nisu bila uključena djeca mlađa od 3 godine. Kao posljedica toga, preporuka je da se djeca dobi od 6 mjeseci do 3 godine pomno nadziru dok su na terapiji stiripentolom.

Stiripentol prašak za oralnu suspenziju u vrećici sadrži aspartam, izvor fenilananina. Niti neklinički niti klinički podaci nisu dostupni za procjenu upotrebe aspartama u dojenčadi mlađe od 12 tjedana.

Stoga može škoditi osobama sa fenilketonurijom. Bolesnici s rijetkom malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek, jer farmaceutski oblik sadrži glukozu. Kako komponenta koja daje okus sadrži nešto malo sorbitola, bolesnici s nasljednim problemima netolerancije na fruktozu ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1mmol (23mg) natrija po vrećici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Moguće interakcije s drugim lijekovima koje utječu na stiripentol

Utjecaj drugih antiepileptičkih lijekova na farmakokinetiku stiripentola nije dovoljno utvrđen. Nije poznato kakav utjecaj na metabolizam stiripentola imaju makrolidi i azolni antimikotici, za koje se zna da su inhibitori CYP3A4 i supstrati ovog istog enzima, na metabolizam stiripentola. Shodno tomu, nepoznat je utjecaj stiripentola na metabolizam ovih lijekova.

Ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da je faza 1 metabolizma stiripentola katalizirana pomoću enzima CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4, a moguće i drugim enzimima. Savjetuje se oprez kad se stiripentol kombinira s drugim tvarima koje inhibiraju ili induciraju jedan ili više ovih enzima.

Utjecaj stiripentola na enzime citokrom P450

Mnoge od ovih interakcija su djelomice potvrđene u kliničkim i *in vitro* ispitivanjima. Porast u koncentracijama u stanju dinamičke ravnoteže u kombiniranoj primjeni stiripentola, valproata i klobazama je sličan u djece i odraslih, iako je interindividualna varijabilnost znatna.

U terapijskim koncentracijama, stiripentol značajno inhibira nekoliko CYP450 izoenzima, na primjer CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4. Posljedično, mogu se očekivati farmakokinetičke interakcije metaboličkog podrijetla s drugim lijekovima. Ove interakcije mogu dati povećane sistemske razine ovih djelatnih tvari, što može voditi do povećanja farmakološkog učinka i povećanja nuspojava.

Mora se biti oprezan u slučaju kad kliničke okolnosti zahtijevaju kombiniranje stiripentola s tvarima koje metabolizira CYP2C19 (na primjer citalopram, omeprazol) ili CYP3A4 (kao što su inhibitori HIV proteaze, antihistaminici poput astemizola i klorfeniramina, blokatori kalcijskih kanala, statini, oralni kontraceptivi, kodein) zbog povećanog rizika od nuspojava (vidjeti nadalje u ovom dijelu za antiepileptičke lijekove). Preporučuje se nadzor koncentracija u plazmi i nuspojava. Prilagodba doze može biti neophodna.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu stiripentola s tvarima uskog terapijskog indeka koje su supstrati CYP3A4 zbog povećanog rizika od teških nuspojava.

Oskudni su podaci o mogućoj inhibiciji CYP1A2, te se stoga ne mogu isključiti interakcije s teofilinom i kafeinom zbog povećanih razina teofilina i kafeina u plazmi, koje mogu nastati inhibicijom njihovog hepatičkog metabolizma, što potencijalno može dovesti do toksičnosti. Ne savjetuje se njihova uporaba istodobno sa stiripentolom. Ovo upozorenje nije ograničeno samo na lijekove, nego i na znatan broj namirnica (na primjer: kola napitak, čokolada, kava, čaj i energetska pića) i prehrambenih pripravaka namijenjenih djeci: Bolesnici ne bi smjeli piti kola napitke koji sadrže znatne količine kafeina, ili jesti čokoladu, koja sadrži teofilin u tragovima (vidjeti dio 4.2).

S obzirom da stiripentol inhibira CYP2D6 *in vitro* u koncentracijama koje se klinički dostižu u plazmi, tvari koje se metaboliziraju ovim izoenzimom kao što su: beta blokatori (propranolol, karvedilol, timolol), antidepresivi (fluoksetin, paroksetin, sertralin, imipramin, klomipramin), antipsihotici (haloperidol), analgetici (kodein, dekstrometorfant, tramadol) mogu imati metaboličke interakcije sa stiripentolom. Može biti neophodna prilagodba doze za tvari koje metabolizira CYP2D6 i čija se doza individualno titrira.

Moguće interakcije stiripentola s drugim lijekovima

U odsustvu dostupnih kliničkih podataka, potreban je oprez u sljedećim klinički relevantnim interakcijama sa stiripentolom:

Nepoželjne kombinacije (izbjegavati ukoliko nije strogo neophodno)

- Alkaloidi ražene glavice (ergotamin, dihidroergotamin)

Ergotizam s mogućnosti nekroze udova (inhibicija hepatičke eliminacije alkaloida ražene glavice)

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, kinidin, bepridil

Povećanje rizika od srčanih aritmija, a osobito od ventrikularne aritmije tipa torsades de pointes.

- Imunosupresivi (takrolimus, ciklosporin, sirolimus)

Povećanje razine imunosupresiva u krvi (smanjen hepatički metabolizam).

- Statini (atorvastatin, simvastatin, itd.)

Povećanje rizika od nuspojava ovisnih o dozi kao što je rabdomoliza (smanjen hepatički metabolizam lijeka koji snižava razinu kolesterola).

Kombinacije koje zahtijevaju oprez

- Midazolam, triazolam, alprazolam

Povećanje razine benzodiazepina u plazmi može nastati zbog smanjenja hepatičkog metabolizma, što vodi u prekomjernu sedaciju.

- Klorpromazin

Stiripentol pojačava centralni depresivni učinak klorpromazina.

- Utjecaj na ostale antiepileptike

Inhibicija CYP450 izoenzima, CYP2C19 i CYP3A4 može izazvati farmakokinetičke interakcije (inhibiciju njihovog hepatičkog metabolizma) s fenobarbitalom, primidonom, fenitoinom, karbamazepinom, klobazatom (vidjeti dio 4.2), valproatom (vidjeti dio 4.2), diazepamom (pojačana miorelaksacija), etosuksimidom i tiagabinom. Posljedica je povećanje razine ovih antikonvulziva u plazmi s mogućim rizikom od predoziranja. Savjetuje se kliničko praćenje razina drugih antikonvulziva u plazmi i eventualna prilagodba doza pri kombiniranju sa stiripentolom.

- Topiramat

U jednom francuskom programu milosrdne primjene stiripentola, topiramat je dodan stiripentolu, klobazamu i valproatu u 41% of 230 slučajeva. Na temelju kliničkog promatranja ove skupine bolesnika, nije bilo dokaza koji bi ukazali na potrebu za promjenom doze ili rasporeda uzimanja topiramata pri istodobnoj primjeni sa stiripentolom. Smatra se da moguća kompeticija inhibicije CYP2C19 ne nastaje zato što vjerojatno zahtijeva koncentracije u plazmi 5-15 puta veće nego koncentracije koje se dostižu standardnim preporučenim dozama topiramata i njegovim rasporedom uzimanja.

- Levetiracetam

Levetiracetam ne podliježe hepatičkom metabolizmu u velikoj mjeri. Shodno tomu, ne očekuje se farmakokinetička metabolička interakcija stiripentola i levetiracetama.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Općeniti rizik vezan uz epilepsiju i antiepileptičke lijekove

Već je pokazano da je u potomstvu žena koje imaju epilepsiju prevalencija malformacija dva do tri puta veća nego stopa od približno 3% u općoj populaciji. Iako drugi čimbenici, kao što je epilepsija,

mogu doprinijeti, dostupni dokazi ukazuju da je ovaj porast uvelike uzrokovani lijekovima. Kod populacije koja se liječi, porast u malformacijama je zabilježen s primjenom politerapije. Ipak, djelotvornu antiepileptičku terapiju ne treba prekidati tijekom trudnoće, jer pogoršanje bolesti može biti štetno i po majku i po fetus.

Rizik povezan sa stiripentolom

Nisu dostupni podaci o izloženim trudnoćama. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju izravne niti neizravne štetne učinke po trudnoću, fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj pri dozama netoksičnim po majku (vidjeti dio 5.3). S obzirom na indikaciju ne očekuje primjena stiripentola tijekom trudnoće i u žena koje mogu rađati. Kliničku odluku o primjeni stiripentola treba donijeti ponaosob za svaku Bolesnicicu uzimajući u obzir potencijalnu kliničku korist i rizike. Treba biti oprezan u propisivanju lijeka trudnicama, a savjetuje se uporaba djelotvornih metoda kontracepcije.

Dojenje

U odsustvu ispitivanja izlučivanja u majčino mlijeko u ljudi, a znajući da stiripentol prolazi slobodno iz plazme u mlijeko u koza, dojenje se ne savjetuje za vrijeme liječenja. U slučaju da je liječenje stiripentolom nastavljeno tijekom dojenja, dojenče treba pomno promatrati zbog mogućih nuspojava.

Plodnost

Nije otkriven utjecaj na plodnost u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3). Klinički podaci nisu dostupni, a mogući rizik za ljude nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Stiripentol ima značajan utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima jer može uzrokovati omaglicu i ataksiju. Bolesnicima je potrebno savjetovati da ne voze niti rukuju strojevima sve dok ne steknu dovoljno iskustvo kako bi mogli prosuditi djeluje li on štetno na njihove sposobnosti (vidi dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave kod primjene stiripentola su anoreksija, gubitak na težini, nesanica, pospanost, ataksija, hipotonija i distonija.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave koje se najčešće susreću su kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane po redu opadanja težine.

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA terminologija)	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji krvnog i limfnog sustava		Neutropenija		Trombocitopenija *
Poremećaji metabolizma i prehrane	Anoreksija, gubitak teka, gubitak na težini			

Psihijatrijski poremećaji	Insomnija	Agresivnost, razdražljivost, poremećaji ponašanja, suprotstavljanje, hiperekscitabilnost, poremećaji sna		
Poremećaji živčanog sustava	Omamljenost, ataksija, hipotonija, distonija	Hiperkineze		
Poremećaji oka			Diplopija	
Gastrointestinalni poremećaji		Mučnina, povraćanje		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Fotosenzitivnost, osip, kožna alergija, urtikarija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene I			Umor	
Pretrage		Povišen γGT		Poremećeni nalazi funkcije jetre

* Podaci o trombocitopeniji su diveni iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog iskustva.

Opis odabranih nuspojava

Mnoge od gore navedenih nuspojava često nastaju zbog porasta razine drugog antikonvulzivnog lijeka u plazmi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5) i mogu se povući kad se doze ovih lijekova smanje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Podaci o kliničkom predoziranju nisu dostupni. Liječenje je suportivno (simptomatske mjere u jedinicama intenzivnog liječenja).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, drugi antiepileptici, ATK oznaka: N03AX17

Mehanizam djelovanja

U životinjskim modelima, stiripentol djeluje protiv napadaja izazvanih elektrošokom, pentetrazolom i bikukulinom. Čini se da u štakora, stiripentol povećava razine gama-aminomaslačne kiseline (GABA) u mozgu – glavnog inhibitornog neurotransmitera u mozgu sisavaca. Ovo može nastati inhibicijom sinaptosomalnog unosa GABA i/ili inhibicijom GABA transaminaze. Pokazano je također da u hipokampusu mladih štakora stiripentol povećava GABA transmisiju posredovanu receptorima i povećava srednju vrijednost trajanja otvorenosti (ali ne učestalost) kloridnih kanala u GABA

receptoru, mehanizmom sličnim kao u barbiturata. Kao posljedica farmakokinetičkih interakcija, stiripentol pojačava djelotvornost drugih antikonvulziva, kao što su carbamazepin, natrijev valproat, fenitoin, fenobarbital i mnogi benzodiazepini. Drugi učinak stiripentola se uglavnom temelji na metaboličkoj inhibiciji nekoliko izoenzima, a osobito CYP450 3A4 i 2C19, uključenih u hepatički metabolizam drugih antiepileptičkih lijekova.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ključna klinička ocjena stiripentola provedena je kod djece dobi 3 godine i starije, koja boluju od SMEI.

U francuskom programu milosrdne primjene, bila su uključena djeca dobi od 6 mjeseci, zato što se pouzdana dijagnoza Dravetovog sindroma može postaviti u toj dobi kod nekih bolesnika. Kliničku odluku o primjeni stiripentola u djece sa SMEI, imlade od 3 godine, treba donijeti ponaosob za svakog bolesnika uzimajući u obzir potencijalnu kliničku korist i rizike (vidjeti dio 4.2).

41 dijete sa SMEI bilo je uključeno u randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje dodatne terapije. Nakon početnog perioda od 1 mjeseca, placebo (n=20) ili stiripentol (n=21) je dodan valproatu i klobazamu tijekom dvostrukog slijepog perioda od 2 mjeseca. Poslije toga je uslijedila otvorena primjena stiripentola u bolesnika. Bolesnici s odgovorom su definirani kao oni koji su imali više od 50% smanjenja učestalosti kloničkih (ili toničko-kloničkih) napadaja tijekom drugog mjeseca dvostrukog slijepog perioda u usporedbi s početnim periodom. Petnaest (71%) bolesnika je imalo odgovor na stiripentol (uključujući 9 bez kloničkih ili toničko-kloničkih napada), dok je iz placebo skupine samo 1 (5%) imao odgovor (nijedan nije bio bez napadaja; stiripentol 95% CI 52,1 90,7 naspram placebo 0 14,6). Interval pouzdanosti CI 95% za razliku iznosio je 42,2 85,7. Postotak promjene od početne vrijednosti je bio veći u skupini na stiripentolu (69%) nego u placebo skupini (+7%), $p < 0,0001$. Dvadeset i jedan bolesnik na stiripentolu imao je umjerene nuspojave (pospanost, gubitak teka) u usporedbi s 8 iz placebo skupine, ali su nuspojave nestale u 12 od 21 slučaja kad je doza istodobno uzimana u lijekova smanjena (Chiron et al, Lancet, 2000).

Nema podataka iz kliničkih ispitivanja koji bi poduprli kliničku sigurnost stiripentola primijenjenog u dnevnim dozama većim od 50 mg/kg/danu.

Nema podataka iz kliničkih ispitivanja koji bi poduprli primjenu stiripentola kao monoterapije u Dravetovom sindromu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sljedeća farmakokinetička svojstva stiripentola su zabilježena iz ispitivanja na odraslim zdravim dobrovoljcima i odraslim bolesnicima.

Apsorpcija

Stiripentol se brzo apsorbira, i za otprilike 1,5 sat dostiže vršnu koncentraciju u plazmi. Apsolutna bioraspoloživost stiripentola nije poznata jer intravenski farmaceutski oblik nije dostupan za testiranje. Dobro se apsorbira uzet peroralno jer se glavnina oralne doze izlučuje urinom.

Relativna bioraspoloživost kapsula i praška za oralnu suspenziju u vrećici je ispitivana u zdravim muškim dobrovoljaca poslije jednokratne peroralne primjene doze od 1000 mg. Ova dva farmaceutska oblika su bila bioekivalentna obzirom na AUC, ali ne i obzirom na Cmax. Cmax praška je bila neznatno veća (23%) u usporedbi s kapsulama, te ne udovoljava kriterije bioekvalencije. Tmax je bio sličan u oba farmaceutska oblika. Preporuka je da se u slučaju zamjene farmaceutskih oblika stiripentol kapsula praškom za oralnu suspenziju u vrećici i obrnuto, zamjena radi pod kliničkim nadzorom.

Distribucija

Stiripentol se opsežno veže za cirkulirajuće proteine plazme (oko 99%).

Eliminacija

Sistemska izloženost stiripentolu se značajno povećava u usporedbi s izloženošću razmljernoj dozi. Klirens iz plazme se značajno smanjuje pri visokim dozama; pada od približno 40 l/kg/dan pri dozi od 600 mg/dan do oko 8 l/kg/dan pri dozi od 2400 mg. Klirens se smanjuje poslije ponovljene primjene stiripentola, vjerojatno zbog inhibicije citokroma P450 izoenzima odgovornih za njegov metabolizam. Poluvrijeme eliminacije je bilo u rasponu od 4,5 do 13 sati, i povećavalo se s dozom.

Biotransformacija

Stiripentol se opsežno metabolizira, a u urinu je nađeno 13 različitih metabolita. Glavni metabolički procesi su demetilacija i glukuronidacija, iako nije postignuta precizna identifikacija svih uključenih enzima.

Na osnovi ispitivanja *in vitro*, smatra se da su glavni jetreni citokroma P450 izoenzimi uključeni u fazu 1 metabolizma CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4.

Izlučivanje

Glavnina stiripentola se izlučuje putem bubrega.

Glavninu oralne doze (73%) čine metaboliti u urinu, a ostalih 13 - 24% je nađeno u fecesu kao nepromijenjena tvar.

Farmakokinetička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji

Populacijsko farmakokinetičko ispitivanje je provedeno u 35 djece s Dravetovim sindromom, liječene stiripentolom i s druge dvije tvari za koje se ne zna da utječu na farmakokinetiku stiripentola - valproatom i klobazatom. Medijan dobi je bio 7,3 godine (raspon: 1 do 17,6 godina), a medijan dnevne doze stiripentola je bio 45,4 mg/kg/dan (raspon: 27,1 do 89,3 mg/kg/dan) primjenjen u dvije ili tri podijeljene doze.

Podaci se najbolje uklopili u model jednog odjeljka s apsorpcijom i eliminacijom koje odgovaraju kinetici prvog reda. Procjena konstante brzine apsorpcije K_a u populaciji bila je 2,08 h⁻¹ (standardna devijacija randomnog učinka = 122%). Klirens i volumen distribucije su bili u odnosu s tjelesnom težinom, prikazano alometrijskim modelom s eksponentom 0,433 i 1: kako se tjelesna težina povećavala od 10 do 60 kg, prividni oralni klirens se povećavao od 2,60 do 5,65 L/h, a prividni volumen distribucije se povećavao od 32,0 do 191,8 L. Posljedično tomu, poluvrijeme eliminacije se povećalo od 8,5h (za 10 kg) do 23,5 h (za 60 kg).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Istraživanja toksičnosti u životinja (štakora, majmuna, miševa) nisu otkrila dosljedan obrazac toksičnosti osim povećanja jetre udruženog s hepatocelularnom hipertrofijom, koja se javljala kad su visoke doze stiripentola primjenjivane i na glodavce i na ne-glodavce. Smatra se da su ovi nalazi adaptivni odgovor na visoko metaboličko opterećenje jetre.

Stiripentol nije bio teratogen u ispitivanju na štakorima i kunićima; u jednom ispitivanju na miševima, ali ne i u nekolicini drugih ispitivanja, mala incidencija rascijepa nepca je primijećena na razini doza toksičnih po majku (800 mg/kg/dan). Ova ispitivanja na miševima i kunićima su provedena prije uvođenja zahtijeva „Dobre laboratorijske prakse“. Ispitivanja plodnosti i opće reproduktivne sposobnosti u štakora, i prenatalnog i postnatalnog razvoja su bila bez važnih događaja osim male redukcije u preživljavanju mladunaca koji su majke dojile, a koji su pokazali toksični odgovor na stiripentol pri dozi od 800 mg/kg/dan (vidjeti dio 4.6).

Ispitivanja genotoksičnosti nisu otkrila nikakvu mutagenu ili klastogenu aktivnost.

Ispitivanje karcinogenosti u štakora su dala negativne rezultate. U miševa je bio smjero jedan mali porast u incidenciji hepatickih adenoma i karcinoma u životinja kojima su davane doze od 200 ili 600 mg/kg/dan tijekom 78 tjedana, ali ne i u onih kojima je davano 60 mg/kg/dan. Glede nedostatka genotoksičnosti stiripentola, a dobro poznate, osobite podložnosti mišje jetere ka stvaranju tumora u prisustvu indukcije hepatickih enzima, ne smatra se da ovaj nalaz ukazuje na rizik od tumora u ljudi

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Povidon
Natrijev škroboglikolat
Glukoza, tekuća, suha disperzija
Eritrozin (E127)
Titanijev dioksid (E171)
Aspartam (E951)
Tutti frutti okus (sadrži sorbitol)
Karmelozanatrij
Hidroksietilceluloza

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Vrećice su napravljene od filma sastava papir/aluminij/polietilen.
Kutije od 30, 60 i 90 vrećica.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Francuska.

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/367/010-12

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04 siječnja 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. rujna 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UCINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

BIOCODEX

1 avenue Blaise Pascal,

60000 Beauvais

FRANCUSKA

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-evi za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenem Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primjeka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Diacomit 100 mg tvrde kapsule
stiripentol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 kapsula sadrži 100 mg stiripentola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

100 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte upute o lijeku.
Za primjenu kroz usta.
Kapsule treba progutati cijele s vodom, za vrijeme jela. Kapsule se ne smiju žvakati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
94250 Gentilly
Francuska
Tel: + 33 1 41 24 30 00
e-mail: medinfo@biocodex.com

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/367/013 100 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Diacomit 100 mg tvrde kapsule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**TEKST NALJEPNICE NA BOČICI****1. NAZIV LIJEKA**

Diacomit 100 mg tvrde kapsule
stiripentol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 kapsula sadrži 100 mg stiripentola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

100 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte upute o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

Kapsule treba progutati cijele s vodom, za vrijeme jela. Kapsule se ne smiju žvakati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEĆU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
94250 Gentilly
Francuska
Tel: + 33 1 41 24 30 00
e-mail: medinfo@biocodex.com

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/367/013 100 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Diacomit 250 mg tvrde kapsule
stiripentol

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 kapsula sadrži 250 mg stiripentola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula
60 tvrdih kapsula
90 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.
Kapsule se trebaju progutati cijele s vodom. Kapsule se ne smiju žvakati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEĆU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
94250 Gentilly
Francuska
Tel: + 33 1 41 24 30 00
e-mail: medinfo@biocodex.com

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/367/001 30 tvrdih kapsula
EU/1/06/367/002 60 tvrdih kapsula
EU/1/06/367/003 90 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Diacomit 250 mg tvrde kapsule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj} [oznaka lijeka]

SN: {broj} [serijalizacijski broj]

NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**TEKST NA BOČICI****1. NAZIV LIJEKA**

Diacomit 250 mg tvrde kapsule
stiripentol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 kapsula sadrži 250 mg stiripentola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula
60 tvrdih kapsula
90 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.
Kapsule se trebaju progutati cijele s vodom. Kapsule se ne smiju žvakati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
94250 Gentilly
Francuska
Tel: + 33 1 41 24 30 00
e-mail: medinfo@biocodex.com

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/367/001 30 tvrdih kapsula
EU/1/06/367/002 60 tvrdih kapsula
EU/1/06/367/003 90 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Diacomit 500 mg tvrde kapsule
stiripentol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 kapsula sadrži 500 mg stiripentola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula
60 tvrdih kapsula
90 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.
Kapsule se trebaju progutati cijele s vodom. Kapsule se ne smiju žvakati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
94250 Gentilly
Francuska
Tel: + 33 1 41 24 30 00
e-mail: medinfo@biocodex.com

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/367/004 30 tvrdih kapsula
EU/1/06/367/005 60 tvrdih kapsula
EU/1/06/367/006 90 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Diacomit 500 mg tvrde kapsule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj} [oznaka lijeka]

SN: {broj} [serijalizacijski broj]

NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**TEKST NA BOČICI****1. NAZIV LIJEKA**

Diacomit 500 mg tvrde kapsule
stiripentol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 kapsula sadrži 500 mg stiripentola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula
60 tvrdih kapsula
90 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.
Kapsule se trebaju progutati cijele s vodom. Kapsule se ne smiju žvakati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
94250 Gentilly
Francuska
Tel: + 33 1 41 24 30 00
e-mail: medinfo@biocodex.com

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/367/004 30 tvrdih kapsula
EU/1/06/367/005 60 tvrdih kapsula
EU/1/06/367/006 90 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Diacomit 250 mg prašak za oralnu suspenziju u vrećici
stiripentol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 vrećica sadrži 250 mg stiripentola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Aspartam (E951)
Sorbitol
Suha disperzija tekuće glukoze

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za oralnu suspenziju u vrećici
30 vrećica
60 vrećica
90 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.
Prašak treba razmutiti u čaši vode i popiti odmah nakon miješanja tijekom obroka.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
94250 Gentilly
Francuska
Tel: + 33 1 41 24 30 00
e-mail: medinfo@biocodex.com

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Diacomit 250 mg prašak za oralnu suspenziju

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj} [oznaka lijeka]

SN: {broj} [serijalizacijski broj]

NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**TEKST NA VREĆICI****1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE**

Diacomit 250 mg prašak za oralnu suspenziju u vrećici
stiripentol
Primjena kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

250 mg

6. DRUGO

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Diacomit 500 mg prašak za oralnu suspenziju u vrećici
stiripentol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 vrećica sadrži 500 mg stiripentola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Aspartam (E951)
Sorbitol
Suha disperzija tekuće glukoze

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za oralnu suspenziju u vrećici
30 vrećica
60 vrećica
90 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.
Prašak treba razmutiti u čaši vode i popiti odmah nakon miješanja tijekom obroka.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEĆU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
94250 Gentilly
Francuska
Tel: + 33 1 41 24 30 00
e-mail: medinfo@biocodex.com

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Diacomit 500 mg prašak za oralnu suspenziju

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj} [oznaka lijeka]

SN: {broj} [serijalizacijski broj]

NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**TEKST NA VREĆICI****1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE**

Diacomit 500 mg prašak za oralnu suspenziju u vrećici
stiripentol
Primjena kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

500 mg

6. DRUGO

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Diacomit 100 mg tvrde kapsule stiripentol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vaše dijete počne uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku svog djeteta ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki onima u Vašeg djeteta.
- Ako u svog djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, obratite se njegovom liječniku ili ljekarniku. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Diacomit i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vaše dijete počne uzimati Diacomit
3. Kako uzimati Diacomit
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Diacomit
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Diacomit i za što se koristi

Stiripentol, djelatni sastojak Diacomita, pripada skupini lijekova koji se nazivaju antiepileptici.

Koristi se dodatno uz klobazam i valproat (druge antiepileptike) u liječenju određenog oblika epilepsije koji se naziva teška mioklona epilepsija u djetinjstvu (Dravetov sindrom), a koja pogodađa djecu. Liječnik Vašeg djeteta propisao je ovaj lijek za pomoć u liječenju epilepsije u Vašeg djeteta.

2. Što morate znati prije nego Vaše dijete počne uzimati Diacomit

Vaše dijete NE smije uzimati Diacomit

- ako je vaše dijete alergično na stiripentol ili na bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako je Vaše dijete ikad imalo napade delirija (mentalno stanje koje karakteriziraju zbuđenost, uzbudjenost, nemir i halucinacije).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se liječniku Vašeg djeteta ili ljekarniku prije nego počne uzimati Diacomit

- ako Vaše dijete ima problema s bubrezima ili jetrom.
- prije nego Vaše dijete počne uzimati Diacomit, mora mu se napraviti pretraga jetrene funkcije, a kontrole se moraju raditi svakih 6 mjeseci.
- prije nego Vaše dijete počne uzimati Diacomit, mora mu se napraviti pretraga krvne slike, a kontrole se moraju raditi svakih 6 mjeseci.
- zbog učestalih gastrointestinalnih nuspojava kod uzimanja Diacomita, klobazama i valproata, kao što su anoreksija, gubitak teka, povraćanje, potrebno je pažljivo nadzirati rast Vašeg djeteta.

Drugi lijekovi i Diacomit

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako Vaše dijete uzima, nedavno je uzimalo ili bi moglo uzimati bilo koji drugi lijek.

Obavijestite liječnika ako Vaše dijete uzima neki od sljedećih lijekova :

- lijekove koji sadrže:
 - cisaprid (koristi se za liječenje simptoma noćne žgaravice);
 - pimozid (koristi se za liječenje simptoma Touretteova sindroma, na primjer glasovnih ispada i nekontroliranih, ponovljenih pokreta tijela);
 - ergotamin (koristi se za liječenje migrene);
 - dihidroergotamin (koristi se za ublažavanje znakova i simptoma smanjene mentalne sposobnosti uslijed procesa starenja);
 - halofantrin (lijek za liječenje malarije);
 - kinidin (koristi se za liječenje nepravilnog srčanog ritma);
 - bepridil (koristi se za kontrolu boli u prsištu);
 - ciklosporin, takrolimus, sirolimus (sva tri lijeka koriste se za sprečavanje odbacivanja presađenih organa – jetre, bubrega i srca);
 - statini (simvastatin i atorvastatin, oba se koriste za smanjenje količine kolesterola u krvi).
- antiepiletičke lijekove koji sadrže:
 - fenobarbital, primidon, fenitoin, karbamazepin, diazepam.
- lijekove koji sadrže:
 - midazolam ili triazolam (lijekovi koji se koriste za smanjenje tjeskobe i protiv nesanice – u kombinaciji s Diacomitom, Vaše dijete može biti veoma pospano);
 - klorpromazin (koristi se u liječenju mentalnih bolesti poput psihoze).
- Ako Vaše dijete uzima lijekove koji sadrže:

kofein (ova tvar pomaže vraćanju mentalne budnosti) ili teofilin (ova tvar se koristi u slučaju astme). Treba izbjegavati kombiniranje s Diacomitom, jer može povećati njihovu razinu u krvi, što izaziva probavne smetnje, lapanje srca i nesanicu.
- Ako Vaše dijete uzima lijekove koji se metaboliziraju nekim jetrenim enzimima:
 - citalopram (koristi se u liječenju depresivnih epizoda);
 - omeprazol (koristi se u slučaju čira na želucu);
 - inhibitori proteaza HIV-a (koristi se u liječenju HIV-a);
 - astemizol, klorfeniramin (antihistaminici);
 - blokatori kalcijevih kanala (koriste se u liječenju boli u prsnom košu ili problema sa srčanim ritmom);
 - oralna kontracepcija sredstva;
 - propranolol, karvedilol, timolol (koriste se u liječenju visokog krvnog tlaka);
 - fluoksetin, paroksetin, sertralin, imipramin, klorimipramin (antidepresivi);
 - haloperidol (antipsihotici);
 - kodein, dekstrometorfán, tramadol (koriste se u liječenju boli).

Diacomit s hranom i pićem

NEMOJTE uzimati Diacomit s mlijekom ili mlječnim proizvodima (yogurt, meki krem sirevi, itd.), s voćnim sokom, gaziranim pićima ili hranom i pićima koja sadrže kofein ili teofilin (kao što su kola, čokolada, kava, čaj, energetski napitci).

Trudnoća i dojenje

Ako je vaša kći trudna ili doji, misli da je trudna ili planira imati dijete, pitajte liječnika za savjet prije uzimanja ovog lijeka.

Učinkovito liječenje epilepsije se NE smije prekinuti tijekom trudnoće.

Dojenje se ne preporučuje za vrijeme liječenja ovim lijekom.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek može izazvati pospanost u Vašeg djeteta.

Vaše dijete ne bi smjelo koristiti nikakve alate, strojeve, upravljati motornim ili drugim vozilima kada je pod djelovanjem ovog lijeka. Provjerite s djetetovim liječnikom.

Diacomit sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1mmol (23mg) natrija po kapsuli, što znači da proizvod, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Diacomit

Vaše dijete mora uvijek uzimati ove kapsule točno onako kako Vam je to rekao njegov liječnik. Ako niste sigurni, morate provjeriti s djetetovim liječnikom ili ljekarnikom.

Doziranje

Dozu određuje liječnik prema djetetovoј dobi, težini i stanju, uglavnom iznosi 50 mg po kg tjelesne težine dnevno.

Kada uzimati Diacomit

Vaše dijete mora uzimati ovaj lijek dva ili tri puta dnevno u redovitim razmacima, kako je odredio njegov liječnik, na primjer jutro - podne – prije spavanja, kako bi se pokrio noćni i dnevni period.

Prilagodba doze

Povećanje doze treba biti postupno, tijekom nekoliko tjedana, dok se doza(e) drugog(ih) antiepileptika smanjuje(u) u isto vrijeme. Liječnik vašeg djeteta će Vas uputiti o novoj dozi drugog(ih) antiepileptika.

Ako imate dojam da je djelovanje ovog lijeka prejako ili preslabo, obratite se liječniku Vašeg djeteta ili ljekarniku. Liječnik će prilagoditi dozu prema stanju Vašeg djeteta.

Postoje neznatne razlike između Diacoma u kapsulama i praška za oralnu suspenziju. Ako u Vašeg djeteta nastanu neki problemi prilikom prelaska s kapsula na prašak za oralnu suspenziju ili obrnuto, o tome obavijestite liječnika. U slučaju prelaska s jednog oblika lijeka na drugi, to treba učiniti pod budnim nadzorom liječnika Vašeg djeteta.

U slučaju povraćanja u prvih nekoliko minuta nakon uzimanja, smatra se da se lijek nije apsorbirao pa treba dati novu dozu.

Situacija je, međutim, drukčija ako povraćanje nastupi više od jednog sata nakon uzimanja lijeka, jer se stiripentol brzo apsorbira.

U takvom slučaju smatra se da je probavni sustav apsorbirao znatan dio primjenjene doze. Tako neće biti potrebe za novim uzimanjem, niti za prilagodbom sljedeće doze.

Kako uzimati Diacomit kapsule

Kako bi se osiguralo uzimanje cijele količine praška, poželjno je ne otvarati kapsulu i progutati je kao jednu dozu koja se uzima kroz usta. Vaše dijete mora uzimati Diacomit s hranom, NE smije ga uzimati na prazan želudac. Hrana i piće koje treba izbjegavati prilikom uzimanja lijeka navedeni su u prethodnom dijelu „*Diacomit s hranom i picem*“.

Ako Vaše dijete uzme više Diacoma nego što je trebalo

Obratite se djetetovom liječniku ako znate ili mislite da je Vaše dijete uzelo više lijeka nego što je trebalo.

Ako Vaše dijete zaboravi uzeti Diacomit

Važno je da Vaše dijete uzima lijek redovito u isto vrijeme svakog dana. Ako Vaše dijete zaboravi uzeti dozu lijeka, on ili ona ga mora uzeti čim se sjetite, osim ako nije vrijeme za sljedeću dozu. U tom se slučaju normalno uzima sljedeća doza. Vaše dijete ne treba uzimati dvostruku dozu da bi nadoknadilo dozu koju je zaboravilo uzeti.

Ako Vaše dijete prestane uzimati Diacomit

Vaše dijete ne smije prestati uzimati lijek osim ako Vam to ne kaže liječnik. Nagli prekid terapije može dovesti do pojave napadaja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se djetetovom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od jedne na 10 osoba):

- gubitak teka, gubitak težine (posebno u kombinaciji s antiepileptičkim lijekom natrijevim valproatom);
- nesanica, omamljenost;
- ataksija (nesposobnost koordinacije mišićnih pokreta), hipotonija (gubitak snage mišića), distonija (nevvoljno grčenje mišića).

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- povišene razine jetrenih enzima, posebno ako se lijek uzima s bilo kojim od dva antiepileptička lijeka – karbamazepinom i natrijevim valproatom;
- agresivnost, razdražljivost, uznenirenost, pretjerana uzbudjenost (neobičajeno stanje uzbudjenosti);
- poremećaji sna (promjene spavanja);
- hiperkineza (pretjerani pokreti);
- mučnina, povraćanje;
- mali broj jedne vrste bijelih krvnih stanica.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- dvostruka slika kada se uzima u kombinaciji s antiepileptičkim lijekom karbamazepinom;
- osjetljivost na svjetlost;
- osip, kožna alergija, urtikarija (ružičaste otekline na koži koje svrbe);
- umor.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- smanjenje razine krvnih pločica (trombocita) u krvi;
- odstupanja u nalazima testa funkcije jetre.

Da bi se ove nuspojave uklonile, liječnik Vašeg djeteta će možda morati promijeniti dozu Diacomita ili jednog od drugih lijekova propisanih za Vaše dijete

Prijavljanje nuspojava

Ako primjetite bilo koju nuspojavu u Vašeg djeteta, obavijestite liječnika Vašeg djeteta ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog](#) u [Dodatku V](#). Prijavljanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Diacomit

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Vaše dijete ne smije uzimati Diacomit nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaji pakiranja i druge informacije

Što sadrži Diacomit 100 mg

- Djetalna tvar je stiripentol. Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg stiripentola.
- Ostali sastojci ove kapsule su povidon, natrijev škroboglikolat i magnezijev stearat (E470b).
- Ovojnica kapsule se sastoji od želatine, titanijeva dioksida (E171), eritrozina (E127), indigotina (E132).

Tinta za označavanje sadrži šelak (E904), crni željezni oksid (E172).

Kako Diacomit 100 mg izgleda i sadržaj pakiranja

Tvrda kapsula Diacomit 100 mg je ružičasta/bijela i na njoj je utisnut natpis "Diacomit 100 mg".

Tvrde kapsule pakirane su u plastične bočice koje sadrže 100 kapsula, u kartonskim kutijama.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Biocodex, 7 avenue Gallieni - F-94250 Gentilly - Francuska
Tel: + 33 1 41 24 30 00 - e-mail: medinfo@biocodex.com

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Biocodex
7 avenue Gallieni - F-94250 Gentilly
Франция/ Галлія/ France/ Francia/ Franciaország/ Frakkland/ Francija/ Franza/ Frankrijk/ Francja/
Frankrike
Tél/Tel/Тел/Τηλ/Sími: + 33 (0)1 41 24 30 00
e-mail: medinfo@biocodex.com

CZ

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

DE

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

DK

Biocodex Oy
Metsänneidonkuja 8
02130 Espoo
Finska
Tel: +358 9 329 59100
e-mail: info@biocodex.fi

EE

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

FI

Biocodex Oy
Metsänneidonkuja 8
02130 Espoo
Finska
Tel: +358 9 329 59100
e-mail: info@biocodex.fi

LT

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

LV

Biocodex SIA
Kalnīņi A, Mārupes nov.,
Mārupe, LV-2167
Latvija
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 Bukureşť
Rumunjska
Tel: 004021-252-3481
e-mail: office@desitin.ro

SK

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

UK (NI)

Alan Pharmaceuticals,
Acre House, 11-15 William Road,
London NW1 3ER,
Engleska
Tel +44 (0) 20 7284 2887
E-mail: info@alanpharmaceuticals.com.

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Diacomit 250 mg tvrde kapsule
Diacomit 500 mg tvrde kapsule
stiripentol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vaše dijete počne uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku svog djeteta ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki simptomima Vašeg djeteta.
- Ako u svog djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, obratite se liječniku svog djeteta ili ljekarniku. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Diacomit i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vaše dijete počne uzimati Diacomit
3. Kako uzimati Diacomit
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Diacomit
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Diacomit i za što se koristi

Stiripentol, djelatni sastojak Diacomita, pripada skupini lijekova koji se nazivaju antiepileptici.

Koristi se dodatno uz klobazam i valproat (druge antiepileptike) u liječenju određenog oblika epilepsije koji se naziva teška mioklona epilepsija u djetinjstvu (Dravetov sindrom), a koja pogodađa djecu. Liječnik Vašeg djeteta prepisao je ovaj lijek za pomoć u liječenju epilepsije u Vašeg djeteta.

2. Što morate znati prije nego Vaše dijete počne uzimati Diacomit

Vaše dijete NE smije uzimati Diacomit

- ako je Vaše dijete alergično na stiripentol ili na neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako je Vaše dijete ikada imalo napade delirija (mentalno stanje koje karakteriziraju zbuđenost, uzbudjenost, nemir i halucinacije).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se liječniku Vašeg djeteta ili ljekarniku prije nego ono počne uzimati Diacomit

- ako Vaše dijete ima problema s bubrezima ili jetrom.
- prije nego Vaše dijete počne uzimati Diacomit, mora mu se napraviti pretraga jetrene funkcije, a kontrole se moraju raditi svakih 6 mjeseci.
- prije nego Vaše dijete počne uzimati Diacomit, mora mu se napraviti pretraga krvne, a kontrole se moraju raditi svakih 6 mjeseci.
- Zbog učestalih gastrointestinalnih nuspojava kod uzimanja Diacomita, klobazama i valproata, kao što su anoreksija, gubitak teka, povraćanje, potrebno je pažljivo nadzirati rast Vašeg djeteta.

Drugi lijekovi i Diacomit

Obavijestite liječnika svog djeteta ili ljekarnika ako vaše dijete uzima, nedavno je uzimalo ili bi moglo uzimati bilo koji drugi lijek.

Obavijestite liječnika ako Vaše dijete uzima neki od sljedećih lijekova :

- lijekove koji sadrže:
 - cisaprid (koristi se za liječenje simptoma noćne žgaravice);
 - pimozid (koristi se za liječenje simptoma Touretteova sindroma, na primjer glasovnih ispada i nekontroliranih, ponovljenih pokreta tijela);
 - ergotamin (koristi se za liječenje migrene);
 - dihidroergotamin (koristi se za ublažavanje znakova i simptoma smanjene mentalne sposobnosti uslijed procesa starenja);
 - halofantrin (lijek za liječenje malarije);
 - kinidin (koristi se za liječenje nepravilnog srčanog ritma);
 - bepridil (koristi se za kontrolu boli u prsištu);
 - ciklosporin, takrolimus, sirolimus (sva tri lijeka koriste se za sprečavanje odbacivanja presađenih organa – jetre, bubrega i srca);
 - statini (simvastatin i atorvastatin, oba se koriste za smanjenje količine kolesterola u krvi).
- antiepileptičke lijekove koji sadrže:
 - fenobarbital, primidon, fenitojn, karbamazepin, diazepam.
- lijekove koji sadrže:
 - midazolam ili triazolam (lijekovi koji se koriste za smanjenje tjeskobe i protiv nesanice – u kombinaciji s Diacomitom, Vaše dijete može biti veoma pospano);
 - klorpromazin (koristi se u liječenju mentalnih bolesti poput psihoze).
- Ako Vaše dijete uzima lijekove koji sadrže:
 - kofein (ova tvar pomaže vraćanju mentalne budnosti) ili teofilin (ova tvar se koristi u slučaju astme). Treba izbjegavati kombiniranje s Diacomitom, jer može povećati njihovu razinu u krvi, što izaziva probavne smetnje, lapanje srca i nesanicu.
- Ako Vaše dijete uzima lijekove koji se metaboliziraju nekim jetrenim enzimima:
 - citalopram (koristi se u liječenju depresivnih epizoda);
 - omeprazol (koristi se u slučaju čira na želucu);
 - inhibitori proteaza HIV-a (koristi se u liječenju HIV-a);
 - astemizol, klorfeniramin (antihistaminici);
 - blokatori kalcijskih kanala (koriste se u liječenju boli u prsnom košu ili poremećaja srčanog ritma);
 - oralna kontracepcija sredstva;
 - propranolol, karvedilol, timolol (koriste se u liječenju visokog krvnog tlaka);
 - fluoksetin, paroksetin, sertraljin, imipramin, klomipramin (antidepresivi);
 - haloperidol (antipsihotici);
 - kodein, dekstrometorfán, tramadol (koriste se u liječenju boli).

Diacomit s hranom i pićem

NEMOJTE uzimati Diacomit s mlijekom ili mliječnim proizvodima (jogurt, meki krem sirevi, itd.), s voćnim sokom, gaziranim pićima ili hranom i pićima koji sadrže kofein ili teofilin (kao što su kola, čokolada, kava, čaj, energetski napitci).

Trudnoća i dojenje

Ako je vaša kćer trudna ili doji, misli da je trudna ili planira imati dijete, pitajte njezinog liječnika za savjet prije uzimanja ovog lijeka.

Tijekom trudnoće, učinkovito liječenje epilepsije se NE smije prekinuti.

Tijekom liječenja ovim lijekom, dojenje se ne preporučuje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek može izazvati pospanost u Vašeg djeteta.

Vaše dijete ne bi smjelo koristiti nikakve alate, strojeve, upravljati motornim ili drugim vozilima kada je pod djelovanjem ovog lijeka. Provjerite s djetetovim liječnikom.

Diacomit sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Diacomit

Vaše dijete mora uvijek uzimati ove kapsule točno onako kako Vam je to rekao djetetov liječnik. Ako niste sigurni, morate provjeriti s djetetovim liječnikom ili ljekarnikom.

Doziranje

Dozu određuje liječnik prema djetetovoј dobi, težini i stanju, uglavnom iznosi 50 mg po kg tjelesne težine dnevno.

Kada uzimati Diacomit

Vaše dijete mora uzimati ovaj lijek dva ili tri puta dnevno u redovitim razmacima, kako je odredio njegov liječnik, na primjer jutro - podne – pred spavanje, kako bi se pokrio noćni i dnevni period.

Prilagodba doze

Povećanje doze treba biti postupno, tijekom nekoliko tjedana, dok se doza(e) drugog(ih) antiepileptika smanjuje(u) u isto vrijeme. Liječnik vašeg djeteta će Vas uputiti o novoj dozi drugog(ih) antiepileptika.

Ako imate dojam da je djelovanje ovog lijeka prejako ili preslabo, obratite se liječniku Vašeg djeteta ili ljekarniku. Liječnik će prilagoditi dozu prema stanju Vašeg djeteta.

Obратite se liječniku Vašeg djeteta u slučaju bilo kakvih nuspojava, jer liječnik mora prilagoditi dozu ovog lijeka i drugog antiepiletičkog lijeka (drugih antiepiletičkih lijekova).

Postoje neznatne razlike između Diacomita u kapsulama i praška za oralnu suspenziju. Ako u Vašeg djeteta nastanu neki problemi prilikom prelaska s kapsula na prašak za oralnu suspenziju ili obrnuto, obavijestite liječnika o tome. Zamjena farmaceutskog oblika u vidu kapsule i farmaceutskog oblika u vidu praška mora se raditi pod strogim nadzorom liječnika Vašeg djeteta.

U slučaju povraćanja u prvih nekoliko minuta nakon uzimanja, smatra se da se lijek nije apsorbirao, pa treba dati novu dozu.

Situacija je, međutim, drukčija ako povraćanje nastupi više od jednog sata nakon uzimanja lijeka, jer se stiripentol brzo apsorbira.

U takvom slučaju se smatra da je probavni sustav apsorbirao znatan dio primijenjene doze. Tako neće biti potrebe za novim uzimanjem, niti za prilagodbom sljedeće doze.

Kako uzimati Diacomit kapsule

Ove kapsule treba progutati cijele s vodom. Kapsule se ne smiju žvakati. Vaše dijete mora uzimati Diacomit s hranom, NE smije ga uzimati na prazan želudac. U ranijem dijelu „*Diacomit s hranom i pićem*“ navedeni su hrana i piće koje treba izbjegavati prilikom uzimanja lijeka.

Ako Vaše dijete uzme više Diacomita nego što je trebalo

Obратite se djetetovom liječniku ako znate ili mislite da je Vaše dijete uzelo više lijeka nego što smije.

Ako Vaše dijete zaboravi uzeti Diacomit

Važno je da Vaše dijete uzima lijek redovito u isto vrijeme svakog dana. Ako Vaše dijete zaboravi uzeti dozu lijeka, on ili ona ga mora uzeti čim se sjetite, osim ako nije vrijeme za sljedeću dozu. U tom slučaju se normalno uzima sljedeća doza. Vaše dijete ne treba uzimati dvostruku dozu da bi nadoknadio dozu koju je zaboravilo uzeti.

Ako Vaše dijete prestane uzimati Diacomit

Vaše dijete ne smije prestati uzimati lijek osim ako Vam to ne kaže liječnik. Nagli prekid terapije može dovesti do pojave napadaja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se djetetovog liječnika ili ljekarnika.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od jedne na 10 osoba):

- gubitak teka, gubitak težine (posebno u kombinaciji s antiepiletičkim lijekom natrijevim valproatom);
- nesanica, omamlijenost;
- ataksija (nesposobnost koordinacije mišićnih pokreta), hipotonija (gubitak snage mišića), distonija (nevvoljno grčenje mišića).

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- povišene razine jetrenih enzima, posebno ako se lijek uzima s bilo kojim od dva antiepiletička lijeka – karbamazepinom i natrijevim valproatom;
- agresivnost, razdražljivost, uznenirenost, pretjerana uzbudjenost (neobičajeno stanje uzbudjenosti);
- poremećaji sna (promjene spavanja);
- hiperkineza (pretjerani pokreti);
- mučnina, povraćanje;
- mali broj jedne vrste bijelih krvnih stanica.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- dvostruka slika kada se uzima u kombinaciji s antiepiletičkim lijekom karbamazepinom;
- osjetljivost na svjetlost;
- osip, kožna alergija, urtikarija (ružičaste otekline na koži koje svrbe);
- umor.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- smanjenje razine krvnih pločica (trombocita) u krvi;
- odstupanja u nalazima testa funkcije jetre.

Da bi se ove nuspojave uklonile, liječnik Vašeg djeteta će možda morati promijeniti dozu Diacomita ili jednog od drugih lijekova propisanih za Vaše dijete.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu u Vašeg djeteta, potrebno je obavijestiti liječnika vašeg djeteta ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljinjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Diacomit

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Vaše dijete ne smije uzimati Diacomit nakon isteka roka valjanosti, navedenog na naljepnici iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Diacomit 250 mg sadrži

- Djelatna tvar je stiripentol. Jedna tvrda kapsula sadrži 250 mg stiripentola.
- Drugi sastojci ove kapsule su povidon, natrijev škroboglikolat i magnezijev stearat (E470b).
- Ovojnica kapsule se sastoji od želatine, titanijeva dioksida (E171), eritrozina (E127), indigotina (E132).
- Tinta za označavanje sadrži šelak (E904), crni željezni oksid (E172).

Što Diacomit 500 mg sadrži

- Djelatna tvar je stiripentol. Jedna tvrda kapsula sadrži 500 mg stiripentola.
- Drugi sastojci ove kapsule su povidon, natrijev škroboglikolat i magnezijev stearat (E470b).
- Ovojnica kapsule se sastoji od želatine, titanijeva dioksida (E171).
- Tiskana tinta sadrži šelak (E904), crni željezni oksid (E172).

Kako Diacomit 250 mg izgleda i sadržaj pakiranja

Tvrda kapsula Diacomit 250 mg je ružičasta i na njoj je utisnut natpis "Diacomit 250 mg".

Tvrde kapsule su pakirane u plastične bočice koje sadrže 30, 60 ili 90 kapsula, u kartonskim kutijama. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Kako Diacomit 500 mg izgleda i sadržaj pakiranja

Tvrda kapsula Diacomit 500 mg je bijela i na njoj je utisnut natpis "Diacomit 500 mg".

Tvrde kapsule su pakirane u plastične bočice koje sadrže 30, 60 ili 90 kapsula, u kartonskim kutijama. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Diacomit je dostupan i kao prašak od 250 i 500 mg za oralnu suspenziju u vrećicama.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Biocodex, 7 avenue Gallieni - F-94250 Gentilly - Francuska

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Biocodex

7 avenue Gallieni - F-94250 Gentilly

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

Tél/Tel/Τηλ/Sími: + 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

DK

Biocodex Oy

Metsänneidonkuja 8

02130 Espoo

Finland

Tel: +358 9 329 59100

e-mail: info@biocodex.fi

EE

Biocodex OÜ

Väike-Paala 1

11415 Tallinn

Estonia

Tel: +372 605 6014

e-mail: info@biocodex.ee

FI

Biocodex Oy

Metsänneidonkuja 8

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

UK (NI)

Alan Pharmaceuticals,
Acre House, 11-15 William Road,
London NW1 3ER,
Engleska
Tel +44 (0) 20 7284 2887
E-mail: info@alanpharmaceuticals.com.

Ova uputa je zadnji put revidirana u**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Diacomit 250 mg prašak za oralnu suspenziju u vrećicama
Diacomit 500 mg prašak za oralnu suspenziju u vrećicama
stiripentol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vaše dijete počne uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku svog djeteta ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki simptomima Vašeg djeteta.
- Ako u svog djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, obratite se liječniku svog djeteta ili ljekarniku. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Diacomit i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vaše dijete počne uzimati Diacomit
3. Kako uzimati Diacomit
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Diacomit
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Diacomit i za što se koristi

Stiripentol, djelatni sastojak Diacomita, pripada skupini lijekova koji se nazivaju antiepileptici.

Koristi se dodatno uz klobazam i valproat (druge antiepileptike) u liječenju određenog oblika epilepsije koji se naziva teška mioklona epilepsija u djetinjstvu (Dravetov sindrom), koja pogoda dječu. Liječnik Vašeg djeteta prepisao je ovaj lijek za pomoći u liječenju epilepsije u Vašeg djeteta.

2. Što morate znati prije nego Vaše dijete počne uzimati Diacomit

Vaše dijete NE smije uzimati Diacomit

- ako je Vaše dijete alergično na stiripentol ili na neki drugi sastojak Diacomita (naveden u dijelu 6).
- ako je Vaše dijete ikada imalo napade delirija (mentalno stanje koje karakteriziraju zbuđenost, uzbudjenost, nemir i halucinacije).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se liječniku Vašeg djeteta ili ljekarniku prije nego ono počne uzimati Diacomit

- ako Vaše dijete ima problema s bubrezima ili jetrom.
- prije nego Vaše dijete počne uzimati Diacomit, mora mu se napraviti pretraga jetrene funkcije, a kontrole se moraju raditi svakih 6 mjeseci.
- prije nego Vaše dijete počne uzimati Diacomit, mora mu se napraviti pretraga krvne, a kontrole se moraju raditi svakih 6 mjeseci.
- Zbog učestalih gastrointestinalnih nuspojava kod uzimanja Diacomita, klobazama i valproata, kao što su anoreksija, gubitak teka, povraćanje, potrebno je pažljivo nadzirati rast Vašeg djeteta.

Ako Vaše dijete ima problema s nekim sastojcima Diacomita (na primjer aspartam, glukoza, sorbitol), pogledajte u tom slučaju u daljem tekstu: “*Diacomit sadrži aspartam, glukozu, sorbitol i natrij*”.

Drugi lijekovi i Diacomit

Obavijestite liječnika svog djeteta ili ljekarnika ako vaše dijete uzima, nedavno je uizimalo ili bi moglo uzimati bilo koji drugi lijek.

Obavijestite liječnika ako Vaše dijete uzima neki od sledećih lijekova:

- lijekove koji sadrže:
 - cisaprid (koristi se za liječenje simptoma noćne žgaravice);
 - pimozid (koristi se za liječenje simptoma Touretteova sindroma, na primjer glasovnih ispada i nekontroliranih, ponovljenih pokreta tijela);
 - ergotamin (koristi se za liječenje migrene);
 - dihidroergotamin (koristi se za ublažavanje znakova i simptoma smanjene mentalne sposobnosti uslijed procesa starenja);
 - halofantrin (lijek za liječenje malarije);
 - kinidin (koristi se za liječenje nepravilnog srčanog ritma);
 - bepridil (koristi se za kontrolu boli u prsištu);
 - ciklosporin, takrolimus, sirolimus (sva tri lijeka koriste se za sprečavanje odbacivanja presađenih organa – jetre, bubrega i srca);
 - statini (simvastatin i atorvastatin, oba se koriste za smanjenje količine kolesterola u krvi).
- antiepileptičke lijekove koji sadrže:
 - fenobarbital, primidon, fenitojn, karbamazepin, diazepam.
- lijekove koji sadrže:
 - midazolam ili triazolam (lijekovi koji se koriste za smanjenje tjeskobe i protiv nesanice – u kombinaciji s Diacomitom, Vaše dijete može biti veoma pospano);
 - klorpromazin (koristi se u liječenju mentalnih oboljenja poput psihoze).
- Ako Vaše dijete uzima lijekove koji sadrže:
 - kofein (ova tvar pomaže vraćanju mentalne budnosti) ili teofilin (ova tvar se koristi u slučaju astme). Treba izbjegavati kombiniranje s Diacomitom, jer može povećati njihovu razinu u krvi, što izaziva probavne smetnje, lapanje srca i nesanicu.
- Ako Vaše dijete uzima lijekove koji se metaboliziraju nekim jetrenim enzimima:
 - citalopram (koristi se u liječenju depresivnih epizoda);
 - omeprazol (koristi se u slučaju čira na želucu);
 - inhibitori proteaza HIV-a (koristi se u liječenju HIV-a);
 - astemizol, klorfeniramin (antihistaminici);
 - blokatori kalcijskih kanala (koriste se u liječenju boli u prsnom košu ili poremećaja srčanog ritma);
 - oralna kontracepcijska sredstva;
 - propranolol, karvedilol, timolol (koriste se u liječenju visokog krvnog tlaka);
 - fluoksetin, paroksetin, sertraljin, imipramin, klomipramin (antidepresivi);
 - haloperidol (antipsihotici);
 - kodein, dekstrometorfán, tramadol (koriste se u liječenju boli).

Diacomit s hranom i pićem

NEMOJTE uzimati Diacomit s mlijekom ili mliječnim proizvodima (jogurt, meki krem sirevi, itd.), s voćnim sokom, gaziranim pićima ili hranom i pićima koji sadrže kofein ili teofilin (kao što su koka-kola, čokolada, kava, čaj, energetski napitci).

Trudnoća i dojenje

Ako je vaša kćer trudna ili doji, misli da je trudna ili planira imati dijete, pitajte njeznog liječnika za savjet prije uzimanja ovog lijeka. Tijekom trudnoće, djelotvorno liječenje epilepsije se NE smije prekinuti.

Tijekom liječenja ovim lijekom, dojenje se ne preporučuje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek može izazvati pospanost u Vašeg djeteta.

Vaše dijete ne bi smjelo koristiti nikakve alate, strojeve, upravljati motornim ili drugim vozilima kada je pod djelovanjem ovog lijeka. Provjerite s djetetovim liječnikom.

Diacomit sadrži aspartam, glukozu, sorbitol i natrij

Ovaj lijek sadrži 2,5 mg aspartama u svakoj vrećici od 250 mg i 5 mg u svakoj vrećici od 500 mg.

Aspartam je izvor fenilalanina. Može Vam naškoditi ako bolujete od fenilketonurije, rijetkog genetskog poremećaja kod kojeg dolazi do nakupljanja fenilalanina jer ga tijelo ne može ukloniti na odgovarajući način.

Ovaj lijek sadrži sorbitol: 2,4 mg u svakoj vrećici od 250 mg i 4,8 mg u svakoj vrećici od 500 mg. Glukoza može štetiti zubima.

Ako vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po vrećici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Diacomit

Vaše dijete mora uvijek uzimati sadržaj svake vrećice točno onako kako Vam je to rekao djetetov liječnik. Ako niste sigurni, morate provjeriti s djetetovim liječnikom ili ljekarnikom.

Doziranje

Dozu određuje liječnik prema djetetovoj dobi, težini i stanju, uglavnom iznosi 50 mg po kg tjelesne težine dnevno.

Kada uzimati Diacomit

Vaše dijete mora uzimati ovaj lijek dva ili tri puta dnevno u redovnim razmacima, kako je odredio njegov liječnik, na primjer jutro - podne – pred spavanje, kako bi se pokrio noćni i dnevni period.

Prilagodba doze

Povećanje doze treba biti postupno, tijekom nekoliko tjedana, dok se doza(e) drugog(ih) antiepileptika smanjuje(u) u isto vrijeme. Liječnik vašeg djeteta će Vas uputiti o novoj dozi drugog(ih) antiepileptika.

Ako imate dojam da je djelovanje ovog lijeka prejako ili preslabo, obratite se liječniku Vašeg djeteta ili ljekarniku. Liječnik će prilagoditi dozu prema stanju Vašeg djeteta.

Obratite se liječniku Vašeg djeteta u slučaju bilo kakvih nuspojava, jer liječnik mora prilagoditi dozu ovog lijeka i drugog antiepileptičkog lijeka (drugih antiepileptičkih lijekova).

Postoje neznatne razlike između Diacoma u kapsulama i praška za oralnu suspenziju. Ako u Vašeg djeteta nastanu neki problemi prilikom prelaska s kapsula na prašak za oralnu suspenziju ili obrnuto, obavijestite liječnika o tome. Zamjena farmaceutskog oblika u vidu kapsule i farmaceutskog oblika u vidu praška mora se raditi pod strogim nadzorom liječnika Vašeg djeteta.

U slučaju povraćanja u prvih nekoliko minuta nakon uzimanja, smatra se da se lijek nije apsorbirao, pa treba dati novu dozu.

Situacija je, međutim, drugačija ako povraćanje nastupi više od jednog sata nakon uzimanja lijeka, jer se stiripentol brzo apsorbira.

U takvom slučaju se smatra da je probavni sustav apsorbirao znatan dio primijenjene doze. Tako neće biti potrebe za novim uzimanjem, niti za prilagodbom sljedeće doze.

Kako uzimati Diacomit prašak za oralnu suspenziju

Prašak treba razmutiti u čaši vode i uzeti odmah nakon miješanja tijekom obroka. Vaše dijete mora uzimati Diacomit s hranom, NE smije ga uzimati na prazan želudac. U ranijem dijelu „*Diacomit s hranom i pićem*“ navedeni su hrana i piće koje treba izbjegavati prilikom uzimanja lijeka.

Ako Vaše dijete uzme više Diacomita nego što je trebalo

Obratite se djetetovom liječniku ako znate ili mislite da je Vaše dijete uzelo više lijeka nego što je trebalo.

Ako Vaše dijete zaboravi uzeti Diacomit

Važno je da Vaše dijete uzima lijek redovito u isto vrijeme svakog dana. Ako Vaše dijete zaboravi uzet dozu lijeka, on ili ona ga mora uzeti čim se sjetite, osim ako nije vrijeme za sljedeću dozu. U tom slučaju se normalno uzima sljedeća doza. Vaše dijete ne treba uzimati dvostruku dozu da bi nadoknadio dozu koju je zaboravilo uzeti.

Ako Vaše dijete prestane uzimati Diacomit

Vaše dijete ne smije prestati uzimati lijek osim ako Vam to ne kaže liječnik. Nagli prekid terapije može dovesti do pojave napadaja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se djetetovog liječnika ili ljekarnika.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod vakiga.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od jedne na 10 osoba):

- gubitak teka, gubitak težine (posebno u kombinaciji s antiepiletičkim lijekom natrijevim valproatom);
- nesanica, omamljenost;
- ataksija (nesposobnost koordinacije mišićnih pokreta), hipotonija (gubitak snage mišića), distonija (nevoljno grčenje mišića).

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- povišene razine jetrenih enzima, posebno ako se lijek uzima s bilo kojim od dva antiepiletička lijeka – karbamazepinom i natrijevim valproatom;
- agresivnost, razdražljivost, uznenirenost, pretjerana uzbudjenost (neobičajeno stanje uzbudjenosti);
- poremećaji sna (promjene spavanja);
- hiperkineza (pretjerani pokreti);
- mučnina, povraćanje;
- mali broj jedne vrste bijelih krvnih stanica.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- dvostruka slika kada se uzima u kombinaciji s antiepiletičkim lijekom karbamazepinom;
- osjetljivost na svjetlost;
- osip, kožna alergija, urtikarija (ružičaste otekline na koži koje svrbe);
- umor.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- smanjenje razine krvnih pločica (trombocita) u krvi;
- odstupanja u nalazima testa funkcije jetre

Da bi se ove nuspojave uklonile, liječnik Vašeg djeteta će možda morati promijeniti dozu Diacomita ili jednog od drugih lijekova propisanih za Vaše dijete.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu u Vašeg djeteta, potrebno je obavijestiti liječnika vašeg djeteta ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave

možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Diacomit

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Vaše dijete ne smije uzimati Diacomit nakon isteka roka valjanosti, navedenog na naljepnici iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Diacomit 250 mg sadrži

- Djelatna tvar je stiripentol. Jedna vrećica sadrži 250 mg stiripentola.
- Drugi sastojci vrećice su povidon, natrijev škroboglikolat, tekuća glukoza (suha disperzija), eritrozin (E127), titanijev dioksid (E171), aspartam (E951), tutti frutti okus (sadrži sorbitol), karmelozanatrij, hidroksietilceluloza.

Što Diacomit 500 mg sadrži

- Djelatna tvar je stiripentol. Jedna vrećica sadrži 500 mg stiripentola.
- Drugi sastojci vrećice su povidon, natrijev škroboglikolat, tekuća glukoza (suha disperzija), eritrozin (E127), titanijev dioksid (E171), aspartam (E951), tutti frutti okus (sadrži sorbitol), karmelozanatrij, hidroksietilceluloza.

Kako Diacomit 250 mg izgleda i sadržaj pakiranja

Ovaj lijek je blijedoružičasti prašak pakiran u vrećice.

Kutije sadrže 30, 60 ili 90 vrećica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Kako Diacomit 500 mg izgleda i sadržaj pakiranja

Ovaj lijek je blijedoružičasti prašak pakiran u vrećice.

Kutije sadrže 30, 60 ili 90 vrećica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Diacomit je dostupan i u obliku kapsula od 250 mg i 500 mg za primjenu kroz usta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Biocodex, 7 avenue Gallieni – F-94250 Gentilly - Francuska

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Biocodex

7 avenue Gallieni - F-94250 Gentilly

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

Tél/Tel/Тηλ/Sími: + 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

DK

Biocodex Oy

Metsänneidonkuja 8

02130 Espoo

Finland

Tel: +358 9 329 59100

e-mail: info@biocodex.fi

EE

Biocodex OÜ

Väike-Paala 1

11415 Tallinn

Estonia

Tel: +372 605 6014

e-mail: info@biocodex.ee

FI

Biocodex Oy

Metsänneidonkuja 8

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

UK (NI)

Alan Pharmaceuticals,
Acre House, 11-15 William Road,
London NW1 3ER,
Engleska
Tel +44 (0) 20 7284 2887
E-mail: info@alanpharmaceuticals.com.

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.