

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Diacomit 100 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 100 mg stiripentolio (*stiripentolum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

4 dydžio rausva kapsulė su įspaustu užrašu „Diacomit 100 mg“, ilgis 14 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Diacomit skirtas pacientams, sergantiems sunkia kūdikių mioklonine epilepsija (SKME, Draveto sindromu), kartu su klobazamu ir valproatu kaip papildomi vaistai atspariems gydymui generalizuotiems toniniams-kloniniams traukuliams gydyti, kai jų nepavyksta kontroliuoti skiriant vien klobazamą ir valproatą.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Diacomit turėtų būti skiriamas tik prižiūrint pediatrai / vaikų neurologui, turinčiam patirties diagnozuojant ir gydant kūdikių ir vaikų epilepsiją.

Dozavimas

Vaikų populiacija

Stiripentolio dozės apskaičiuojamos mg/kg kūno svorio.

Paros dozė gali būti skiriama per 2 ar 3 kartus.

Papildomą gydymą stiripentoliu reikėtų įvesti palaipsniui didinant dozę, kol bus pasiekta rekomenduojama 50 mg/kg kūno svorio per parą dozė, skiriama kartu su klobazamu ir valproatu.

Didinti stiripentolio dozę reikia palaipsniui, pradedant nuo 20 mg/kg kūno svorio per parą 1 savaitę, paskui – 30 mg/kg per parą 1 savaitę. Tolesnis dozės didinimas priklauso nuo amžiaus:

- jaunesniems negu 6 metų vaikams trečiąją savaitę reikia skirti papildomus 20 mg/kg per parą ir šitaip per tris savaites pasiekti rekomenduojamą 50 mg/kg kūno svorio per parą dozę;
- vaikams nuo 6 iki 12 metų kas savaitę reikia skirti papildomus 10 mg/kg per parą, ir šitaip per keturias savaites pasiekti rekomenduojamą 50 mg/kg kūno svorio per parą dozę;
- 12 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams kas savaitę reikia skirti papildomus 5 mg/kg per parą, kol remiantis klinikiniu įvertinimu bus pasiekta optimali dozė.

Rekomenduojama 50 mg/kg kūno svorio per parą dozė yra paremta turimais klinikinių tyrimų duomenimis. Tai buvo vienintelė Diacomit dozė, įvertinta atliekant pagrindžiamuosius tyrimus (žr. 5.1 skyrių).

Stiripentolį visada reikia vartoti su maistu, nes jis greitai suyra rūgščioje terpėje (pvz., veikiant skrandžio rūgščiai, kai vartojama prieš valgį).

Stiripentolio negalima vartoti su pienu ar jo produktais (jogurtu, varškės sūreliu ir pan.), gazuotais gėrimais, vaisių sultimis ar maistu ir gėrimais, kurių sudėtyje yra kofeino arba teofilino.

Jaunesniems kaip 3 metų vaikams

Pagrindžiamieji klinikiniai stiripentolio poveikio įvertinimo tyrimai buvo atlikti su 3 metų amžiaus ir vyresniais SKME sergančiais vaikais. Klinikinį sprendimą, skiriant stiripentolio SKME sergantiems jaunesniems kaip 3 metų vaikams, reikia priimti, kiekvienu atveju pasveriant galimą klinikinę naudą ir riziką. Šioje jaunesnių pacientų grupėje papildomą gydymą stiripentoliu galima skirti tik tada, kai SKME diagnozė patvirtinama kliniškai (žr. 5.1. skyrių). Duomenų apie stiripentolio poveikį jaunesniems kaip 12 mėnesių vaikams yra nedaug. Šiems vaikams stiripentolis skiriamas tik atidžiai prižiūrint gydytojui.

Vyresniems nei 18 metų pacientams

Ilgalaikiai duomenys nebuvo surinkti iš pakankamo kiekio suaugusiųjų, kad būtų galima patvirtinti išliekantį poveikį šioms asmenims. Gydymas turėtų būti tęsiamas tol, kol stebimas veiksmingumas.

Kitų vaistų nuo epilepsijos, vartojamų kartu su stiripentoliu, dozės koregavimas

Nepaisant to, kad nėra išsamių farmakologinių duomenų apie galimą vaistinių preparatų sąveiką, toliau pateikiamos rekomendacijos, paremtos klinicine patirtimi, kaip koreguoti kitų vaistinių preparatų nuo epilepsijos, skiriamų kartu su stiripentoliu, dozes bei dozavimo schemas.

- Klobazamas

Pagrindžiamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, pradėjus skirti stiripentolį, klobazamo paros dozė 0,5 mg/kg per parą paprastai būdavo skiriama per du kartus. Jei atsirasdavo klinikinių nepageidaujamų reakcijų į klobazamą ar jo perdozavimo požymių (pvz., mieguistumas, hipotonija, mažesniems vaikams – irzlumas), ši paros dozė buvo mažinama 25 % kiekvieną savaitę. Nustatyta, kad klobazamo koncentracija plazmoje padidėja apie du–tris kartus, o norklobazamo – penkis kartus, pradėjus papildomą gydymą stiripentoliu Draveto sindromu sergantiems vaikams.

- Valproatas

Manoma, kad metabolinės sąveikos tarp stiripentolio ir valproato galimybė yra nedidelė, todėl pradedant papildomą gydymą stiripentoliu valproato dozės nereikia koreguoti, išskyrus klinikinio saugumo sumetimais. Pagrindžiamuosiuose tyrimuose pasireiškus nepageidaujamoms virškinimo trakto reakcijoms, tokioms kaip sumažėjęs apetitas ar svorio kritimas, valproato dozė buvo mažinama apie 30 % per savaitę.

Laboratorinių tyrimų duomenų pokyčiai

Atsiradus kraujo tyrimo duomenų pokyčiams ar kepenų funkcijos rodiklių nuokrypiams, klinikinis sprendimas dėl gydymo tęsimo ar stiripentolio bei kartu vartojamo klobazamo ir valproato dozių koregavimo turi būti priimtas individualiai, atsižvelgiant į galimą naudą bei riziką (žr. 4.4 skyrių).

Skirtingų vaistinio preparato formų pasisavinimas

Vartojant paketėliuose esančių miltelių geriamajai suspensijai ruošti, susidaranti C_{max} yra šiek tiek didesnė nei vartojant kapsulių, todėl abi farmacinės formos nėra biologiškai ekvivalentiškos. Jei farmacinę formą būtina pakeisti, tai rekomenduojama atlikti kliniškai stebint vaistinio preparato poveikį, nes gali atsirasti vaistinio preparato toleravimo problemų (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

Stiripentolio nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra kepenų ir (arba) inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Visą kapsulę reikia nuryti užgeriant stikline vandens.

Siekiant užtikrinti, kad pacientas suvartotų visą miltelių kiekį, kapsulės negalima atidaryti. Stiripentolio sąveika su maistu nurodyta 4.5 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Anamnezėje buvusi psichozė su kludiesių epizodais.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Karbamazepinas, fenitoinas ir fenobarbitalis

Gydant Draveto sindromą šios medžiagos neturi būti vartojamos kartu su stiripentoliu. Kartu su stiripentoliu vartojamo klobazamo ir (ar) valproato paros dozė turi būti sumažinta atsižvelgiant į nepageidaujamos reakcijos pasireiškimą (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų augimo greitis

Kadangi kartu su stiripentoliu vartojant valproatą pastebima nepageidaujamų virškinimo trakto reakcijų (anoreksija, apetito praradimas, pykinimas, vėmimas), būtina atidžiai stebėti šiuos abu vaistinius preparatus vartojančių vaikų augimo greitį.

Kraujo tyrimas

Neutropenija gali būti susijusi su stiripentolio, klobazamo ir valproato vartojimu. Prieš pradedant gydymą stiripentoliu rekomenduojama įvertinti bendrą kraujo tyrimą. Jei nėra kitų klinikinių indikacijų, bendras kraujo tyrimas turi būti kartojamas kas 6 mėn.

Kepenų funkcija

Prieš pradedant gydymą stiripentoliu rekomenduojama įvertinti kepenų funkcijos rodiklius. Jei nėra kitų klinikinių indikacijų, kepenų funkcija turi būti tiriama kas 6 mėn.

Kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimas

Stiripentolio nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra kepenų ir (arba) inkstų funkcijos sutrikimų, nes nėra specifinių klinikinių duomenų apie jo vartojimą šiems pacientams (žr. 4.2 skyrių).

Medžiagos, sąveikaujančios su CYP fermentais

Stiripentolis slopina fermentus CYP2C19, CYP3A4 ir CYP2D6, ir gali žymiai padidinti medžiagų, kurias metabolizuoja šie fermentai, koncentraciją plazmoje ir su jais susijusių nepageidaujamų reakcijų riziką (žr. 4.5 skyrių). *In vitro* tyrimų rezultatai rodo, kad stiripentolio 1 fazės metabolizmą katalizuoja CYP1A2, CYP2C19 ir CYP3A4 bei, galbūt, kiti fermentai. Rekomenduojama atsargiai derinti stiripentolį su kitomis medžiagomis, kurios slopina ar skatina vieno ar daugiau šių fermentų veikimą.

Vaikų populiacija

Pagrindžiamuosiuose klinikiniuose tyrimuose nebuvo tiriama vaikai iki 3 metų amžiaus. Todėl, jei stiripentolis skiriamas 6 mėn. – 3 metų amžiaus vaikams, gydymo metu rekomenduojama atidžiai stebėti jų būklę.

Šio vaistinio preparato vienoje kapsulėje yra mažiau nei 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Galima stiripentolio sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Kitų antiepileptinių vaistinių preparatų įtaka stiripentolio farmakokinetikai nėra gerai ištirta. Makrolidų ir azolo priešgrybelinių vaistinių preparatų, kurie slopina CYP3A4 ir yra to paties fermento substratai, įtaka stiripentolio metabolizmui nėra ištirta. Taip pat nežinomas stiripentolio poveikis jų metabolizmui.

In vitro tyrimų rezultatai rodo, kad stiripentolio 1 fazės metabolizmą katalizuoja CYP1A2, CYP2C19 ir CYP3A4 bei galbūt kiti fermentai. Rekomenduojama atsargiai derinti stiripentolį su kitais vaistiniais preparatais, kurie slopina ar skatina vieno ar daugiau iš šių fermentų veikimą.

Stiripentolio poveikis citochromo P450 fermentams

Daugelis šių sąveikų buvo dalinai patvirtintos *in vitro* studijomis ir klinikiniais tyrimais. Pastovių koncentracijų padidėjimas kartu vartojant stiripentolį, valproatą ir klobazamą yra panašus suaugusiems ir vaikams, tačiau atskiriems individams gali žymiai skirtis.

Vartojant terapinėmis dozėmis, stiripentolis labai slopina kelis CYP450 izofermentus, pvz., CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A4. Todėl galima metabolinės kilmės farmakokinetinė sąveika su kitais vaistiniais preparatais. Dėl šios sąveikos gali padidėti šių aktyviųjų medžiagų koncentracija kraujyje, kuri gali lemti stipresnį jų farmakologinį poveikį ir didesnę nepageidaujamų reakcijų tikimybę.

Jei dėl klinikinių aplinkybių reikia skirti stiripentolį kartu su medžiagomis, kurias metabolizuoja CYP2C19 (pvz., citalopramu, omeprazolu) ar CYP3A4 (pvz., ŽIV proteazių inhibitoriais, antihistamininiais vaistais: astemizoliu, chlorfeniraminu, kalcio kanalų blokatoriais, statinais, geriamaisiais kontraceptikais, kodeinu), kyla didesnė nepageidaujamų reakcijų rizika, todėl šiuos vaistinius preparatus reikia skirti atsargiai (žr. toliau šį skyrių apie vaistinius preparatus nuo epilepsijos). Rekomenduojama stebėti vaistinių preparatų koncentraciją plazmoje ir nepageidaujamų reakcijų pasireiškimą. Gali reikėti koreguoti vaistinių preparatų dozę.

Siauro terapinio indekso CYP3A4 substratus dėl žymiai didesnės nepageidaujamų reakcijų rizikos skirti kartu su stiripentoliu nerekomenduojama.

Turima mažai duomenų apie galimą CYP1A2 izofermento inhibiciją, todėl negalima atmesti sąveikos su teofilinu ir kofeinu galimybės. Slopinant jų metabolizmą kepenyse padidėja šių medžiagų koncentracija plazmoje ir kyla toksinio poveikio pavojus. Šių medžiagų nerekomenduojama vartoti kartu su stiripentoliu. Apribojimas taikomas ne tik vaistiniams preparatams, bet ir daugybei vaikų mėgstamų maisto produktų (pavyzdžiui, kolai, šokoladui, kavai, arbatai ir energetiniams gėrimams). Pacientui negalima gerti kolos gėrimų, turinčių daug kofeino, ar valgyti šokolado, kuriame yra teofilino pėdsakų (žr. 4.2 skyrių).

Kadangi stiripentolis slopina CYP2D6 *in vitro*, esant klinikinei jo koncentracijai plazmoje, šio izofermento metabolizuojamos medžiagos – beta-blokatoriai (propranololis, karvedilolis, timololis), antidepresantai (fluoksetinas, paroksetinas, sertralinas, imipraminas, klomipraminas), antipsichotikai (haloperidolis), analgetikai (kodeinas, dekstrometorfanas, tramadolis) – gali metaboliškai sąveikauti su stiripentoliu. Gali reikėti koreguoti vaistinių preparatų, kurie metabolizuojami CYP2D6 ir kurių dozė titruojama individualiai, dozę.

Galima stiripentolio sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Trūkstant klinikinių duomenų, reikėtų imtis atsargumo priemonių stiripentolį vartojant šiais atvejais.

Nepageidaujama kombinacija (vengti, nebent griežtai reikalaujama vartoti abu vaistinius preparatus)
- Skalsių alkaloidai (ergotaminas, dihidroergotaminas)
Ergotizmas su galima galūnių nekroze (skalsių eliminavimo kepenyse inhibicija).

- Cisapridas, halofantrinas, pimozidas, kvinidinas, bepridilis
Padidėjusi širdies aritmijų, ypač „piruetinės“ (torsade de pointes) tachikardijos / skilusių bangų aritmijos, rizika.

- Imunosupresantai (takrolimuzas, ciklosporinas, sirolimuzas)
Padidėjusi imunosupresantų koncentracija kraujyje (sulėtėjęs kepenų metabolizmas).

- Statinai (atorvastatinas, simvastatinas ir kt.)
Padidėjusi nuo dozės priklausomų nepageidaujamų reakcijų, tokių kaip rhabdmiolizė (susilpnėjęs cholesterolį mažinančio vaistinio preparato metabolizmas kepenyse), rizika.

Kombinacijos, reikalaujančios atsargumo priemonių

- *Midazolamas, triazolamas, alprazolamas*
Dėl susilpnėjusio kepenų metabolizmo gali padidėti benzodezapinų koncentracija plazmoje, įtakojanti stiprų slopinimą.

- *Chlorpromazinas*
Stiripentolis sustiprina centrinį chlorpromazino slopinamąjį poveikį.

- *Poveikis kitiems antiepileptiniams preparatams (AEP)*
CYP 450 izofermentų CYP2C19 ir CYP 3A4 inhibicija gali išprovokuoti farmakokinetinę sąveiką (metabolizmo kepenyse inhibiciją) su fenobarbitaliu, primidonu, fenitoinu, karbamazepinu, klobazamu (žr. 4.2 skyrių), valproatu (žr. 4.2 skyrių), diazepamu (sustiprėjusi miorelaksacija), etosuksimidu ir tiagabinu. Sąveika pasireiškia padidėjusia prieštraukulinių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje su galima perdozavimo rizika. Rekomenduojama kliniškai stebėti kitų su stiripentoliu kombinuojamų prieštraukulinių vaistinių preparatų koncentraciją plazmoje ir, prireikus, jų dozes koreguoti.

- *Topiramatas*
Prancūzijos stiripentolio vilties programoje topiramatas buvo skiriamas kartu su stiripentoliu, klobazamu ir valproatu 41 % iš 230 atvejų. Remiantis šiuose tyrimuose gautais duomenimis, kartu su stiripentoliu skiriant topiramatą nereikia koreguoti jo dozės ir vartojimo režimo. Galima topiramato ir stiripentolio konkurencija dėl CYP2C19 inhibicijos pasireikšti neturėtų, nes tam galimai reikia 5–15 kartų didesnių koncentracijų plazmoje, palyginti su koncentracijomis plazmoje, pasiekiamomis skiriant standartinės topiramato dozes ir dozavimo režimus.

- *Levetiracetamas*
Didžioji dalis levetiracetamo nėra metabolizuojama ne kepenyse, todėl farmakokinetinė metabolinė stiripentolio ir levetiracetamo sąveika mažai tikėtina.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Bendra rizika, susijusi su epilepsija ir vaistiniais preparatais nuo epilepsijos
Nustatyta, kad sergančių epilepsija moterų palikuonims apsigimimų tikimybė yra 2–3 kartus didesnė nei bendroje populiacijoje (kur ši tikimybė siekia 3 %). Turimi duomenys rodo, kad neigiamas poveikis labiau sietinas su gydymu, o ne su pačia liga, pvz., epilepsija. Vaistinius preparatus nuo epilepsijos vartojusių moterų populiacijoje pastebėta, kad padidėjęs apsigimimų skaičius nustatomas esant politerapiniam gydymui. Veiksmingo epilepsijos gydymo nereikėtų nutraukti nėštumo metu, nes ligos paūmėjimas gali būti žalingas tiek motinos, tiek vaisiaus sveikatai.

Su stiripentoliu susijusi rizika

Klinikinių duomenų apie stiripentolio vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi skiriant patelei netoksiškas dozes neparodė (žr. 5.3 skyrių). Atsižvelgiant į

indikacijas, stiripentolio nepatartina vartoti nėščiosioms ir norinčioms pastoti moterims. Klinikinis sprendimas skirti stiripentolį nėščiosioms turi būti padarytas, atsižvelgiant į individualų atvejį ir įvertinus galimą klinikinę naudą ir riziką. Nėščiosioms stiripentolis turi būti skiriamas atsargiai. Vaisingos moterys gydymo metu turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Žindymas

Nėra atliktų tyrimų dėl stiripentolio patekimo į motinos pieną, tačiau atsižvelgiant į tai, kad stiripentolis patenka iš ožkos plazmos į pieną, gydymo metu nerekomenduojama žindyti kūdikio. Jei žindant gydymas stiripentoliu tęsiamas, natūraliai maitinamas kūdikis turi būti atidžiai stebimas dėl galimų nepageidaujamų reakcijų.

Vaisingumas

Tyrimuose su gyvūnais nebuvo nustatytas poveikis vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Nėra klinikinių duomenų, galima rizika žmogaus organizmui nežinoma.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Stiripentolis daro didelę įtaką gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus, nes gali sukelti galvos svaigimą ir ataksiją. Pacientams reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol jie neįgis pakankamai patirties, kad galėtų įvertinti, ar tai neigiamai veikia jų sugebėjimus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Dažniausiai nustatomos nepageidaujamos reakcijos vartojant stiripentolį yra anoreksija, kūno svorio sumažėjimas, nemiga, mieguistumas, ataksija, hipotonija ir distonija.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos žymimos kaip labai dažnos ($\geq 1 / 10$), dažnos (nuo $\geq 1 / 100$ iki $< 1 / 10$), nedažnos (nuo $\geq 1 / 1\,000$ iki $< 1 / 100$), retos (nuo $\geq 1 / 10\,000$ iki $< 1 / 1\,000$), labai retos ($< 1 / 10\,000$), dažnis nežinomas (pagal turimus duomenis negali būti įvertinta). Kiekvienoje grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos sunkumo mažėjimo tvarka.

Sistemos ir organai (MedDRA terminologija)	Labai dažnos	Dažnos	Nedažnos	Retos	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Neutropenija		Trombocitopenija*	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija, apetito sumažėjimas, svorio praradimas				
Psichikos sutrikimai	Nemiga	Agresyvumas, nervingumas, elgesio sutrikimai, priešiškus, padidėjęs jaudrumas, miego sutrikimai			
Nervų sistemos sutrikimai	Mieguistumas, ataksija, hipotonija, distonija	Hiperkinezija			

Sistemos ir organai (MedDRA terminologija)	Labai dažnos	Dažnos	Nedažnos	Retos	Dažnis nežinomas
Akių sutrikimai			Diplopija		
Virškinimo trakto sutrikimai		Pykinimas, vėmimas			
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			Jautrumas šviesai, išbėrimai, alerginės odos reakcijos, dilgėlinė		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			Nuovargis		
Tyrimai		γ -GT kiekio padidėjimas		Kepenų funkcijos testo rezultatai nėra normalūs	
Infekcijos ir infestacijos					Pneumonija, aspiracinė pneumonija

* Duomenys apie trombocitopeniją buvo surinkti atliekant klinikinius tyrimus ir išanalizavus patirtį po vaistinio preparato patekimo į rinką.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Daugelis anksčiau nurodytų nepageidaujamų reakcijų dažnai susijusios su kitų prieštraukulinių vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje padidėjimu (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Šie poveikiai gali pranykti sumažinus kitų vaistinių preparatų nuo epilepsijos dozes.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Nėra duomenų apie klinikinį perdozavimą. Taikomas palaikomasis gydymas (simptominis gydymas intensyviosios priežiūros skyriuose).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antiepileptikai, kiti antiepileptikai, ATC kodas – N03AX17.

Veikimo mechanizmas

Tyrimuose su gyvūnais pastebėta, kad stiripentolis antagonistiskai veikia elektros šoko, pentetazolio ir bikukulino sukeltus traukulius. Tyrimuose su graužikais stiripentolis smegenyse padidino gama-amino sviesto rūgšties (angl. *gama-aminobutyric acid*, GABA) – pagrindinio slopinamojo neuromediatoriaus žinduolių smegenyse – kiekį. Tai galėjo pasireikšti slopinant sinaptosominę GABA absorbciją ir (ar) slopinant GABA transaminazę. Stiripentolis taip pat sustiprino GABA_A receptorių medijuojamą transmisiją nesubrendusių žiurkių hipokampe ir pailgino vidutinę GABA_A receptorių chloro kanalų atsidarymo trukmę (bet ne dažnį) panašiu į barbitūratamas būdingą mechanizmu. Dėl farmakokinetinės stiripentolio sąveikos su prieštraukuliniais vaistinėmis preparatais: karbamazepinu, natrio valproatu, fenitoinu, fenobarbitaliu ir daugeliu benzodiazepinų, padidėja šių vaistinių preparatų veiksmingumas. Taip pat stiripentolis veikia keletą izofermentų metabolinę inhibiciją, ypač kitų antitraukulinių vaistinių preparatų kepenų metabolizme dalyvaujančius CYP450 3A4 ir 2C19.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Pagrindžiamojo klinikinio stiripentolio vertinimo metu buvo tiriami 3 metų amžiaus ir vyresni SKME sergantys vaikai.

Į Prancūzijos vilties programą buvo įtraukti vaikai nuo 6 mėn. amžiaus, nes šiame amžiuje kai kuriems pacientams jau galima patikimai nustatyti Draveto sindromą. Klinikinį sprendimą, skiriant Diacomit SKME sergantiems vaikams iki 3 metų amžiaus, reikia priimti individualiai pacientui, atsižvelgiant į galimą naudą ir riziką (žr. 4.2 skyrių).

Į atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamą klinikinį papildomą tyrimą buvo įtrauktas 41 vaikas, sergantis SKME. Praėjus 1 mėnesio pradiniam laikotarpiui, placebo (n = 20) ar stiripentolis (n = 21) buvo pridėtas prie valproato ir klobazamo dvigubai aklam 2 mėnesių laikotarpiui. Po to pacientams buvo atvirai skiriamas stiripentolis. Kaip teigiamas atsakas buvo apibrėžtas 50 % kloninių (ar toninių-kloninių) traukulių dažnio sumažėjimas per antrąjį dvigubai aklo laikotarpio mėnesį palyginti su pradiniu. 15 (71 %) pacientų pastebėtas atsakas į stiripentolį (iš jų 9 visiškai nebuvo kloninių ar toninių-kloninių traukulių), kai tuo tarpu placebo grupėje pagerėjimas nustatytas tik 1 tiriamajam (5 %) (nei vienam tiriamajam traukuliai neišnyko visiškai; stiripentolis 95% PI 52,1–90,7 palyginti su placebo 0–14,6). 95 % PI pasiskirstymas buvo 42,2–85,7. Procentiniai pokyčiai po pradinio laikotarpio buvo didesni stiripentolio grupėje (-69 %), negu placebo (+7 %), $p < 0,0001$. 21 pacientas, vartojęs stiripentolį, jautė vidutinio sunkumo nepageidaujamas reakcijas (mieguistumą, apetito praradimą), palyginti su 8 iš placebo grupės, tačiau nepageidaujamos reakcijos išnyko kartu vartojamo vaistinio preparato dozę sumažinus 12 iš 21 tiriamojo (Chiron et al, Lancet, 2000).

Nėra atlikta klinikinų tyrimų, patvirtinančių didesnių negu 50 mg/kg per parą stiripentolio dozių klinikinį saugumą. Nėra atlikta klinikinų tyrimų, įrodančių stiripentolio monoterapijos veiksmingumą gydant Draveto sindromą.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Šios farmakokinetinės stiripentolio savybės buvo vertinamos klinikiuose tyrimuose sveikiems suaugusiems savanoriams ir suaugusiems pacientams.

Absorbcija

Stiripentolis greitai absorbuojamas ir jo didžiausia koncentracija plazmoje atsiranda per 1,5 val. Absoliutus stiripentolio biologinis prieinamumas nežinomas, nes nėra jo intraveninės formulės. Nustatyta, kad jis gerai absorbuojamas patekęs per burną, nes didžioji dalis peroralinės dozės išsiskiria su šlapimu.

Santykinis kapsulių ir geriamosios suspensijos miltelių paketėliuose biologinis prieinamumas buvo tiriamas su sveikais savanoriais vyrais, skiriant 1 000 mg gerti vienu metu. Šios dvi formos AUC rodiklio atžvilgiu buvo biologiškai ekvivalentiškos, tačiau neekvivalentiškos pagal didžiausią koncentraciją (C_{max}). Miltelių C_{max} buvo šiek tiek didesnė (23 %) nei kapsulių, todėl biologinio

ekvivalentiškumo kriterijų neatitiko. Abiejų farmacinių formų didžiausios koncentracijos pasiekimo laikas (T_{max}) buvo panašus. Jei stiripentolio kapsulės pakeičiamos geriamosios suspensijos milteliais paketėliuose arba atvirkščiai, rekomenduojama pacientą stebėti kliniškai.

Pasiskirstymas

Stiripentolis susijungia su cirkuliuojančiais plazmos baltymais (apie 99 %).

Eliminacija

Sisteminis stiripentolio poveikis proporcingai didėja priklausomai nuo dozės. Plazmos klirensas, esant didesnėms dozėms, yra žymiai mažesnis. Jis sumažėja iki 40 l/kg per parą, kai vaistinio preparato dozė 600 mg per parą, ir iki 8 l/kg per parą, kai paros dozė siekia 2 400 mg. Klirensas mažėja po pakartotinio stiripentolio skyrimo, tikriausiai dėl P450 izofermentų įtakos šiam metabolizmui. Nustatytas eliminacijos pusperiodis yra nuo 4,5 iki 13 val., kuris didėja, kai didėja dozė.

Biotransformacija

Stiripentolis yra visiškai metabolizuojamas, šlapime randama 13 skirtingų jo metabolitų. Pagrindiniai metabolizmo procesai yra demetilimas ir gliukuronidimas, tačiau tiksliai nėra žinomi visi į metabolizmą įtraukti fermentai.

Remiantis *in vitro* tyrimų rezultatais, pagrindiniai kepenų citochromo P450 izofermentai, dalyvaujantys 1 fazės metabolizme, yra CYP1A2, CYP2C19 ir CYP3A4.

Pašalinimas

Didžiausia stiripentolio dalis pašalinama per inkstus.

Stiripentolio šlapimo metabolitai sudaro didžiąją dalį (73 %) per burną vartojamos dozės metabolitų, o 13–24 % nepakitusios medžiagos randama išmatose.

Vaikų populiacijos farmakokinetikos tyrimas

Gyventojų farmakokinetinio tyrimo metu buvo ištirti 35 Draveto sindromą turintys vaikai. Jie buvo gydomi stiripentoliu bei dar dviem medžiagomis, kurios nedarė poveikio stiripentolio farmakokinetinėms savybėms – valproatu ir klobazamu. Vidutinis pacientų amžius buvo 7,3 metai (amžiaus ribos – nuo 1 iki 17,6 metų), o vidutinė stiripentolio paros dozė – 45,4 mg/kg per parą (dozės dydžio ribos – nuo 27,1 iki 89,3 mg/kg per parą), padalinus ją į dvi ar tris mažesnes dozes.

Gauti duomenys labiausiai atitiko vienos kameros modelį su pirminiais absorbcijos ir šalinimo procesais. Pacientams nustatytoji absorbcijos greičio konstanta K_a buvo 2,08 val.⁻¹ (standartinis atsitiktinio poveikio nukrypimas = 122 %). Tyrimas parodė, kad klirensas ir pasiskirstymo tūris priklauso nuo kūno svorio pagal alometrinį modelį su eksponentėmis nuo 0,433 iki 1, atitinkamai: kūno masei didėjant nuo 10 iki 60 kg, per burną vartojamųjų vaistinių preparatų tariamasis klirensas didėja nuo 2,60 iki 5,65 l/val., o tariamasis pasiskirstymo tūris didėja nuo 32,0 iki 191,8 l. Vadinasi, eliminacijos pusperiodis didėja nuo 8,5 val. (kūno svoriui esant 10 kg) iki 23,5 val. (kūno svoriui esant 60 kg).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Gyvūnų toksiškumo tyrimai (atlikti su žiurkėmis, beždžionėmis ir pelėmis) neparodė jokio toksinio poveikio, išskyrus kepenų padidėjimą, susijusį su hepatoceliuline hipertrofija, kuri pasireiškė didelėmis dozėmis stiripentolio skyrus graužikams ir kitiems gyvūnams. Toks atsakas vertinamas kaip adaptacinis dėl kepenyse vykstantį didelį metabolizmą. Stiripentolis nebuvo teratogeniškas tyrimuose, atliktuose su žiurkėmis ir triušiais. Viena tyrimo, atliktame su pelėmis, nustatyta maža procentinė dalis skeltų trombocitų, vartojant vaistinį preparatą maternotoksinėmis dozėmis (800 mg/kg per parą), tačiau tai nepastebėta jokiuose kituose panašiuose tyrimuose. Šie tyrimai buvo atlikti su pelėmis ir triušiais prieš pritaikant gerosios laboratorinės praktikos reikalavimus. Žiurkių vaisingumo, reprodukcijos,

prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimų metu nepasireiškė jokių įvykių, išskyrus nežymų žindomų jauniklių išgyvenamumo sumažėjimą, kurių motinos patyrė toksinį atsaką į 800 mg/kg per parą stiripentolio dozę (žr. 4.6 skyrių).

Genotoksiniai tyrimai neparodė jokio mutageninio ar klastogeninio aktyvumo.

Karcinogeniškumo tyrimų, atliktų su žiurkėmis, rezultatai buvo neigiami. Pelėms, 78 savaites gavusioms 200 ar 600 mg/kg per parą dozę, buvo pastebėtas tik nežymus kepenų adenomų ir karcinomų dažnio padidėjimas, kuris nestebėtas pelėms, gavusioms 60 mg/kg per parą vaistinio preparato dozę. Atsižvelgiant į tai, kad stiripentoliui nebūdingas genotoksiškumas, šis atradimas neparodo tumorogeniškumo rizikos žmonėms, nes trūksta stiripentolio genotoksiškumo duomenų ir žinoma, jog pelių kepenų naviko formavimasis yra žymiai greitesnis, esant kepenų fermentų indukcijai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Povidonas
Karboksietilkrakmolo A natrio druska
Magnio stearatas (E572)

Kapsulės apvalkalas

Želatina
Titano dioksidas (E171)
Eritrozinas (E127)
Indigotinas (E132)

Spausdinimo rašalas

Šelakas (E904)
Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Polietileno buteliukas su sandariai uždaromu antspaudu ir vaikų sunkiai atidaromu užsukamuoju polipropileno dangteliu.
100 kapsulių buteliukas kartoninėse dėžutėse.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMEJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/367/013

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. sausio 4 d.

Paskutinio perregistravimo data 2018 m. rugsėjo 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Diacomit 250 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 250 mg stiripentolio (*stiripentolum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

2 dydžio rausva kapsulė su įspaustu užrašu „Diacomit 250 mg“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Diacomit skirtas pacientams, sergantiems sunkia kūdikių mioklonine epilepsija (SKME, Draveto sindromu), kartu su klobazamu ir valproatu kaip papildomi vaistai atspariems gydymui generalizuotiems toniniams-kloniniams traukuliams gydyti, kai jų nepavyksta kontroliuoti skiriant vien klobazamą ir valproatą.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Diacomit skiriamas tik prižiūrint pediatrui / vaikų neurologui, turinčiam patirties diagnozuojant ir gydant kūdikių ir vaikų epilepsiją.

Dozavimas

Vaikų populiacija

Stiripentolio dozės apskaičiuojamos mg/kg kūno svorio.

Paros dozė gali būti skiriama per 2 ar 3 kartus.

Papildomą gydymą stiripentoliu reikėtų įvesti palaipsniui didinant dozę, kol bus pasiekta rekomenduojama 50 mg/kg kūno svorio per parą dozė, skiriama kartu su klobazamu ir valproatu.

Didinti stiripentolio dozę reikia palaipsniui pradedant nuo 20 mg/kg kūno svorio per parą 1 savaitę, paskui – 30 mg/kg per parą 1 savaitę. Tolesnis dozės didinimas priklauso nuo amžiaus:

- jaunesniems negu 6 metų vaikams trečiąją savaitę reikia skirti papildomus 20 mg/kg per parą ir šitaip per tris savaites pasiekti rekomenduojamą 50 mg/kg kūno svorio per parą dozę;
- vaikams nuo 6 iki 12 metų kas savaitę reikia skirti papildomus 10 mg/kg per parą ir šitaip per keturias savaites pasiekti rekomenduojamą 50 mg/kg kūno svorio per parą dozę;
- 12 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams kas savaitę reikia skirti papildomus 5 mg/kg per parą, kol remiantis klinikiniu įvertinimu bus pasiekta optimali dozė.

Rekomenduojama 50 mg/kg kūno svorio per parą dozė yra paremta turimais klinikinių tyrimų duomenimis. Tai buvo vienintelė Diacomit dozė, įvertinta atliekant pagrindinius tyrimus (žr. 5.1 skyrių).

Stiripentolį visada reikia vartoti su maistu, nes jis greitai suyra rūgščioje terpėje (pvz., veikiant skrandžio rūgščiai, kai vartojama prieš valgį).

Stiripentolio negalima vartoti su pienu ar jo produktais (jogurtu, varškės sūreliu ir pan.), gazuotais gėrimais, vaisių sultimis ar maistu ir gėrimais, kurių sudėtyje yra kofeino arba teofilino.

Jaunesniems kaip 3 metų vaikams

Pagrindiniai klinikiniai stiripentolio poveikio įvertinimo tyrimai buvo atlikti su 3 metų amžiaus ir vyresniais SKME sergančiais vaikais. Klinikinį sprendimą, skiriant stiripentolio SKME sergantiems jaunesniems kaip 3 metų vaikams, reikia priimti, kiekvienu atveju pasveriant galimą klinikinę naudą ir riziką. Šioje jaunesnių pacientų grupėje papildomą gydymą stiripentoliu galima skirti tik tada, kai SKME diagnozė patvirtinama kliniškai (žr. 5.1. skyrių). Duomenų apie stiripentolio poveikį jaunesniems kaip 12 mėnesių vaikams yra nedaug. Šiems vaikams stiripentolis skiriamas tik atidžiai prižiūrint gydytojui.

Vyresniems nei 18 metų pacientams

Ilgalaikiai duomenys nebuvo surinkti iš pakankamo kiekio suaugusiųjų, kad būtų galima patvirtinti išliekantį poveikį šioms asmenims. Gydymas turėtų būti tęsiamas tol, kol pastebimas veiksmingumas.

Kitų vaistų nuo epilepsijos, vartojamų kartu su stiripentoliu, dozės koregavimas

Nepaisant to, kad nėra išsamių farmakologinių duomenų apie galimą vaistinių preparatų sąveiką, toliau pateikiamos rekomendacijos, paremtos klinicine patirtimi, kaip koreguoti kitų vaistinių preparatų nuo epilepsijos, skiriamų kartu su stiripentoliu, dozes bei dozavimo schemas.

- Klobazamas

Pagrindinių klinikinių tyrimų duomenimis, pradėjus skirti stiripentolį, kasdienė klobazamo dozė 0,5 mg/kg per parą paprastai būdavo skiriama per du kartus. Jei atsirasdavo klinikinių nepageidaujamo klobazamo poveikio ar perdozavimo požymių (pvz., mieguistumas, hipotonija, mažesniems vaikams – irzlumas), ši paros dozė buvo mažinama 25% per savaitę. Nustatyta, kad klobazamo koncentracija plazmoje padidėja apie du–tris kartus, o norklobazamo – penkis kartus, pradėjus papildomą gydymą stiripentoliu Draveto sindromu sergantiems vaikams.

- Valproatas

Manoma, kad metabolinės sąveikos tarp stiripentolio ir valproato galimybė yra nedidelė, todėl pradedant papildomą gydymą stiripentoliu valproato dozės nereikia koreguoti, išskyrus klinikinės saugumo sumetimais. Pagrindiniame tyrime pasireiškus nepageidaujamoms virškinimo trakto reakcijoms, tokioms kaip sumažėjęs apetitas ar svorio kritimas, valproato dozė buvo mažinama apie 30% per savaitę.

Laboratorinių tyrimų duomenų pokyčiai

Atsiradus kraujo tyrimo duomenų pokyčiams ar kepenų funkcijos rodiklių nuokrypiams, klinikinis sprendimas dėl gydymo tęsimo ar stiripentolio bei kartu vartojamo klobazamo ir valproato dozių koregavimo turi būti priimtas individualiai, atsižvelgiant į galimą naudą bei riziką (žr. 4.4 skyrių).

Skirtingų vaistinio preparato formų įsisavinimas

Vartojant paketėliuose esančių miltelių geriamajai suspensijai ruošti, susidaranti C_{max} yra šiek tiek didesnė nei vartojant kapsulių, todėl abi farmacinės formos nėra biologiškai ekvivalentiškos. Jei farmacinę formą būtina pakeisti, tai rekomenduojama atlikti kliniškai stebint vaistinio preparato poveikį, nes gali atsirasti vaistinio preparato toleravimo problemų (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

Stiripentolio nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra kepenų ir (arba) inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną

Visą kapsulę reikia nuryti užgeriant stikline vandens.

Siekiant užtikrinti, kad pacientas suvartotų visą miltelių kiekį, kapsulės negalima atidaryti. Stiripentolio sąveika su maistu nurodyta 4.5 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Anamnezėje buvusi psichozė su kludiesių epizodais.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Karbamazepinas, fenitoinas ir fenobarbitalis

Gydant Draveto sindromą šios medžiagos neturi būti vartojamos kartu su stiripentoliu. Kartu su stiripentoliu vartojamo klobazamo ir (ar) valproato paros dozė turi būti sumažinta atsižvelgiant į šalutinio poveikio pasireiškimą (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų augimo greitis

Kadangi kartu su stiripentoliu vartojant valproatą pastebima nepageidaujamų virškinimo trakto reakcijų (anoreksija, apetito praradimas, pykinimas, vėmimas), būtina atidžiai stebėti šiuos abu vaistinius preparatus vartojančių vaikų augimo greitį.

Kraujo tyrimas

Neutropenija gali būti susijusi su stiripentolio, klobazamo ir valproato vartojimu. Prieš pradedant gydymą stiripentoliu rekomenduojama įvertinti bendrą kraujo tyrimą. Jei nėra kitų klinikinių indikacijų, bendras kraujo tyrimas turi būti kartojamas kas 6 mėn.

Kepenų funkcija

Prieš pradedant gydymą stiripentoliu rekomenduojama įvertinti kepenų funkcijos rodiklius. Jei nėra kitų klinikinių indikacijų, kepenų funkcija turi būti tiriama kas 6 mėn.

Kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimas

Stiripentolio nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra kepenų ir (arba) inkstų funkcijos sutrikimų, nes nėra specifinių klinikinių duomenų apie vaisto vartojimą šiems pacientams (žr. 4.2 skyrių).

Medžiagos, sąveikaujančios su CYP fermentais

Stiripentolis slopina fermentus CYP2C19, CYP3A4 ir CYP2D6, ir gali žymiai padidinti medžiagų, kurias metabolizuoja šie fermentai, koncentraciją plazmoje ir su jais susijusių nepageidaujamų reakcijų riziką (žr. 4.5 skyrių). *In vitro* tyrimų rezultatai rodo, kad stiripentolio 1 fazės metabolizmą katalizuoja CYP1A2, CYP2C19 ir CYP3A4 bei, galbūt, kiti fermentai. Rekomenduojama atsargiai derinti stiripentolį su kitomis medžiagomis, kurios slopina ar skatina vieno ar daugiau šių fermentų veikimą.

Vaikų populiacija

Pagrindiniuose klinikiniuose tyrimuose nebuvo tiriami vaikai iki 3 metų amžiaus. Jei stiripentolis skiriamas 6 mėn. – 3 metų amžiaus vaikams, rekomenduojama atidžiai stebėti jų būklę.

Šio vaistinio preparato vienoje kapsulėje yra mažiau nei 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Galima stiripentolio sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Kitų antiepileptinių vaistinių preparatų įtaka stiripentolio farmakokinetikai nėra gerai iširta. Makrolidų ir azolo priešgrybelinių vaistinių preparatų, kurie slopina CYP3A4 ir yra to paties fermento substratai, įtaka stiripentolio metabolizmui nėra iširta. Taip pat nežinomas stiripentolio poveikis jų metabolizmui.

In vitro tyrimų rezultatai rodo, kad stiripentolio 1 fazės metabolizmą katalizuoja CYP1A2, CYP2C19 ir CYP3A4 bei galbūt kiti fermentai. Rekomenduojama atsargiai derinti stiripentolį su kitais vaistiniais preparatais, kurie slopina ar skatina vieno ar daugiau iš šių fermentų veikimą.

Stiripentolio poveikis citochromo P450 fermentams

Daugelis šių sąveikų buvo dalinai patvirtintos *in vitro* studijomis ir klinikiniais tyrimais. Pastovių koncentracijų padidėjimas vartojant stiripentolį, valproatą ir klobazamą yra panašus suaugusiesiems ir vaikams, tačiau atskiriems individams gali žymiai skirtis.

Vartojant terapinėmis dozėmis, stiripentolis labai slopina kelis CYP450 izofermentus, pvz., CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A4. Todėl galima metabolinės kilmės farmakokinetinė sąveika su kitais vaistiniais preparatais. Dėl šios sąveikos gali padidėti šių aktyviųjų medžiagų koncentracija, kuri gali lemti stipresnį jų farmakologinį poveikį ir didesnę nepageidaujamų reakcijų tikimybę.

Jei dėl klinikinių aplinkybių reikia skirti stiripentolį kartu su medžiagomis, kurias metabolizuoja CYP2C19 (pvz., citalopramu, omeprazolu) ar CYP3A4 (pvz., ŽIV proteazių inhibitoriais, antihistamininiais vaistais: astemizoliu, chlorfeniraminu, kalcio kanalų blokatoriais, statinais, geriamaisiais kontraceptikais, kodeinu), kyla didesnė nepageidaujamų reiškinių rizika, todėl šiuos vaistinius preparatus reikia skirti atsargiai (žr. toliau šį skyrių apie vaistinius preparatus nuo epilepsijos). Rekomenduojama stebėti vaistinių preparatų koncentraciją plazmoje ir šalutinį poveikį. Gali reikėti koreguoti vaistinių preparatų dozę.

Siauro terapinio indekso CYP3A4 substratus dėl žymiai didesnės šalutinio poveikio rizikos skirti kartu su stiripentoliu nerekomenduojama.

Turima mažai duomenų apie galimą CYP1A2 izofermento inhibiciją, todėl negalima atmesti sąveikos su teofilinu ir kofeinu galimybės. Slopinant jų metabolizmą kepenyse padidėja šių medžiagų koncentracija plazmoje ir kyla toksinio poveikio pavojus. Šių medžiagų nerekomenduojama vartoti kartu su stiripentoliu. Apribojimas taikomas ne tik vaistiniams preparatams, bet ir daugybei vaikų mėgstamų maisto produktų (pavyzdžiui, kolai, šokoladui, kavai, arbatai ir energetiniams gėrimams). Pacientui negalima gerti kolas gėrimų, turinčių daug kofeino, ar valgyti nemažai teofilino turinčio šokolado (žr. 4.2 skyrių).

Kadangi stiripentolis slopina CYP2D6 *in vitro*, esant klinikinei jo koncentracijai plazmoje, šio izofermento metabolizuojamos medžiagos – beta-blokatoriai (propranololis, karvedilolis, timololis), antidepresantai (fluoksetinas, paroksetinas, sertralinas, imipraminas, klomipraminas), antipsichotikai (haloperidolis), analgetikai (kodeinas, dekstrometorfanas, tramadolis) – gali metaboliškai sąveikauti su stiripentoliu. CYP2D6 metabolizuojamoms medžiagų dozėms gali būti reikalinga korekcija ar individualus titravimas.

Galima stiripentolio sąveika su kitais mediciniais preparatais

Trūkstant klinikinių duomenų, reikėtų imtis atsargumo priemonių stiripentolį vartojant šiais atvejais.

Nepageidaujama kombinacija (vengti, nebent griežtai reikalaujama vartoti abu medikamentus)

- Skalsių alkaloidai (ergotaminas, dihidroergotaminas)

Ergotizmas su galima galūnių nekroze (skalsių eliminavimo kepenyse inhibicija).

- Cisapridas, halofantrinas, pimozidas, kvinidinas, bepridilis
Padidėjusi širdies aritmijų, ypač „piruetinės“ (torsade de pointes) tachikardijos / skilusių bangų aritmijos, rizika.

- Imunosupresantai (takrolimas, ciklosporinas, sirolimas)
Padidėjusi imunosupresantų koncentracija kraujyje (sulėtėjęs kepenų metabolizmas).

- Statinai (atorvastatinas, simvastatinas ir kt.)
Padidėjusi nuo dozės priklausomo pašalinio poveikio, tokio kaip rabdomiolizė (susilpnėjęs cholesterolį mažinančio vaistinio preparato metabolizmas kepenyse), rizika.

Kombinacijos, reikalaujančios atsargumo priemonių

- *Midazolamas, triazolamas, alprazolamas*
Dėl susilpnėjusio kepenų metabolizmo gali padidėti benzodezapinų koncentracija plazmoje, įtakojanti stiprų slopinimą.

- *Chlorpromazinas*
Stiripentolis sustiprina centrinį chlorpromazino slopinimo poveikį.

- *Poveikis kitiems antiepileptiniams preparatams (AEP)*
CYP 450 izofermentų CYP2C19 ir CYP 3A4 inhibicija (jų metabolizmo kepenyse inhibicija) gali išprovokuoti farmakokinetinę sąveiką su fenobarbitaliu, primidonu, fenitoinu, karbamazepinu, klobazamu (žr. 4.2 skyrių), valproatu (žr. 4.2 skyrių), diazepamu (sustiprėjusi miorelaksacija), etosuksimidu ir tiagabinu. Sąveika pasireiškia padidėjusia prieštraukulinių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje su galima perdozavimo rizika. Rekomenduojama kliniškai stebėti kitų su stiripentoliu kombinuojamų prieštraukulinių vaistinių preparatų koncentraciją plazmoje ir, prireikus, jų dozes koreguoti.

- *Topiramatas*
Prancūzų stiripentolio labdaros programoje topiramatas buvo skiriamas kartu su stiripentoliu, klobazamu ir valproatu 41% iš 230 atvejų. Remiantis šiuose tyrimuose gautais duomenimis, kartu su stiripentoliu skiriant topiramatą nereikia koreguoti jo dozės ir vartojimo būdo. Galima topiramato ir stiripentolio konkurencija dėl CYP2C19 inhibicijos neturi pasireikšti, nes tam reikia 5–15 kartų didesnių koncentracijų plazmoje, nei skiriant standartinės topiramato dozes.

- *Levetiracetamas*
Didžioji dalis levetiracetamo metabolizuojama ne kepenyse, todėl farmakinetinė metabolinė stiripentolio ir levetiracetamo sąveika mažai tikėtina.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Bendra rizika, susijusi su epilepsija ir vaistais nuo epilepsijos

Nustatyta, kad sergančių epilepsija moterų palikuonims apsigimimų tikimybė yra 3 k. didesnė nei bendroje populiacijoje (kur ši tikimybė siekia 3%). Turimi duomenys rodo, kad neigiamas poveikis labiau sietinas su gydymu, o ne su pačia liga, pvz., epilepsija. Vaistus nuo epilepsijos vartojusių moterų populiacijoje pastebėta, kad padidėjęs apsigimimų skaičius nustatomas esant politerapiniam gydymui.

Veiksmingo vaistinio preparato nuo epilepsijos gydymo nereikia nutraukti nėštumo metu, nes ligos paūmėjimas gali būti žalingas tiek motinos, tiek vaisiaus sveikatai.

Su stiripentoliu susijusi rizika

Klinikinių duomenų apie stiripentolio vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Peržvelgus indikacijas, stiripentolio nepatartina

vartoti nėščiosioms ir norinčioms pastoti moterims. Klinikinis sprendimas skirti stiripentolį nėščiosioms turi būti padarytas, atsižvelgiant į individualų atvejį ir įvertinus galimą klinikinę naudą ir riziką. Nėščiosioms stiripentolis skiriamas atsargiai. Vaisingos moters gydymo metu turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Žindymas

Nėra atliktų tyrimų dėl stiripentolio patekimo į motinos pieną, tačiau atsižvelgiant į tai, kad stiripentolis patenka iš ožkos plazmos į pieną, gydymo metu nerekomenduojama žindyti kūdikio. Jei žindant gydymas stiripentoliu tęsiamas, natūraliai maitinamas kūdikis turi būti atidžiai stebimas dėl galimo neigiamo vaistinio preparato poveikio.

Vaisingumas

Tyrimuose su gyvūnais nebuvo nustatytas poveikis vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Nėra klinikinių duomenų, galima rizika žmogaus organizmui nežinoma.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Stiripentolis daro didelę įtaką gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus, nes gali sukelti galvos svaigimą ir ataksiją. Pacientams patartina nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol jie neįgis pakankamai patirties, kad galėtų įvertinti, ar tai neigiamai veikia jų sugebėjimus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Dažniausiai nustatomi šalutiniai poveikiai vartojant stiripentolį yra anoreksija, kūno svorio sumažėjimas, nemiga, mieguistumas, ataksija, hipotonija ir distonija.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Pašaliniai poveikiai pažymimi kaip labai dažni ($\geq 1 / 10$), dažni (nuo $\geq 1 / 100$ iki $< 1 / 10$), nedažni (nuo $\geq 1 / 1\,000$ iki $< 1 / 100$), reti (nuo $\geq 1 / 10\,000$ iki $< 1 / 1\,000$), labai reti ($< 1 / 10\,000$), nežinomi (pagal turimus duomenis negali būti įvertinti). Kiekvienoje grupėje nepageidaujami poveikiai pateikti pagal jų sunkumo pobūdį.

Sistemos ir organai (MedDRA terminologija)	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Neutropenija		Trombocitopenija *	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija, apetito sumažėjimas, svorio praradimas				
Psichikos sutrikimai	Nemiga	Agresyvumas, nervingumas, elgesio sutrikimai, priešiškus, padidėjęs jaudrumas, miego sutrikimai			
Nervų sistemos sutrikimai	Mieguistumas, ataksija, hipotonija, distonija	Hiperkinezija			

Sistemos ir organai (MedDRA terminologija)	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Akių sutrikimai			Diplopija		
Virškinimo trakto sutrikimai		Pykinimas, vėmimas			
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			Jautrumas šviesai, išbėrimai, alerginės odos reakcijos, dilgėlinė		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			Nuovargis		
Tyrimai		γ -GT kiekio padidėjimas		Kepenų funkcijos testo rezultatai nėra normalūs	
Infekcijos ir infestacijos					Pneumonija, aspiracinė pneumonija

* Duomenys apie trombocitopeniją buvo surinkti atliekant klinikinius tyrimus ir išanalizavus patirtį po vaisto patekimo į rinką.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Daugelis anksčiau nurodytų nepageidaujamų reakcijų susijusios su kitų prieštraukulinių vaistų koncentracijos plazmoje padidėjimu (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Šie poveikiai gali pranykti sumažinus kitų vaistų nuo epilepsijos dozes.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atvejai netirti. Taikomas palaikomasis gydymas (simptominės priemonės intensyviosios priežiūros skyriuose).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antiepileptikai, kiti antiepileptikai, ATC kodas – N03AX17

Veikimo mechanizmas

Tyrimuose su gyvūnais pastebėta, kad stiripentolis nutraukia elektros šoko, pentertrazolio ir bikukulino sukeltus traukulius. Taip pat tyrimuose su graužikais stiripentolis padidino gama-amino sviesto rūgšties (angl. *gama-aminobutyric acid*, GABA) – pagrindinio neurotransmisijos inhibitoriaus žinduolių smegenyse – kiekį smegenyse. Tai galėjo pasireikšti mažinant sinaptosominę GABA patekimą ir (ar) GABA transaminazės inhibiciją. Stiripentolis taip pat sustiprino GABA receptorių transmisiją nesubrendusių žiurkių hipokampe ir pailgino vidutinę GABA receptorių chloro kanalų atsidarymo trukmę (bet ne dažnį) barbitūratiniu mechanizmu. Dėl farmakokinetinės stiripentolio sąveikos su prieštraukuliniais vaistais: karbamazepinu, natrio valproatu, fenitoinu, fenobarbitaliu ir daugeliu benzodiazepinų, padidėja šių vaistų efektyvumas. Taip pat stiripentolis veikia keletą izofermentų metabolinę inhibiciją, o ypač kitų antitraukulinių vaistų kepenų metabolizme dalyvaujančius CYP450 3A4 ir 2C19.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Kliniškai įvertinant stiripentolį buvo tiriami 3 m. amžiaus SKME sergantys vaikai.

Prancūzų labdaros programa tyrė vyresnius kaip 6 mėn. vaikus, nes šiame amžiuje jau patikimai galima nustatyti Draveto sindromą. Klinikinį sprendimą, skiriant Diacomit SKME sergantiems vaikams iki 3 m., reikia priimti individualiai, atsižvelgiant į galimą naudą ir riziką (žr. 4.2 skyrių).

Atsitiktinai išrinktame, placebo kontroliuojamame klinikiname papildomame tyrime buvo tiriamas 41 vaikas, sergantis SKME. Po pirmo gydymo mėnesio placebo (n=20) ar stiripentolis (n=21) buvo pridėtas prie valproato ir klobazamo dvigubai anonimiškam 2 mėn. periodui. Po to pacientams buvo atvirai skiriamas stiripentolis. Rezultatai parodė, jog, palyginti su pirmuoju, antrą mėnesį 50% tiriamųjų sumažėjo kloninių (ar toninių-kloninių) traukulių dažnis. 15 (71%) pacientų pastebėtas atsakas į stiripentolį (iš jų 9 visiškai nebuvo kloninių ar kloninių-toninių traukulių), kai tuo tarpu placebo grupėje pagerėjimas stebėtas tik 1 tiriamajam (5%) (visiems tiriamiesiems pasireiškė traukuliais; stiripentolis 95% PI 52,1-90,7 vs. placebo 0-14,6). 95% PI pasiskirstymas buvo 42,2-85,7. Procentiniai pirmo mėnesio pokyčiai buvo didesni stiripentolio grupėje (-69%), negu placebo (+7%), $p < 0,0001$. 21 pacientas, vartojęs stiripentolį, jautė vidutinio sunkumo šalutinį poveikį (mieguistumą, apetito praradimą), palyginus su 8 iš placebo grupės, tačiau šalutiniai efektai išnyko gretutinio vaisto dozę sumažinus 12 iš 21 tiriamojo (Chiron et al, Lancet, 2000).

Nėra atlikta klinikinių tyrimų, patvirtinančių didesnių negu 50 mg/kg per parą stiripentolio dozių klinikinį saugumą. Nėra atlikta klinikinių tyrimų, įrodančių stiripentolio monoterapijos veiksmingumą gydant Draveto sindromą.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Šios farmakokinetinės stiripentolio savybės buvo vertinamos klinikuose tyrimuose sveikiems suaugusiems savanoriams ir suaugusiems pacientams.

Absorbcija

Stiripentolis greitai absorbuojamas ir jo didžiausia koncentracija plazmoje atsiranda per 1,5 val. Absolūtus stiripentolio biologinis prieinamumas nežinomas, nes nėra jo intraveninės formuluotės. Nustatyta, kad jis gerai absorbuojamas patekęs per burną, nes didžioji dalis peroralinės dozės išsiskiria su šlapimu.

Santykinis kapsulių ir geriamosios suspensijos miltelių paketėliuose biologinis prieinamumas buvo tiriamas su sveikais savanoriais vyrais, skiriant 1 000 mg gerti vienu metu. Šios dvi formos AUC rodiklio atžvilgiu buvo biologiškai ekvivalentiškos, tačiau neekvivalentiškos pagal didžiausią koncentraciją (C_{max}). Miltelių C_{max} buvo šiek tiek didesnė (23%) nei kapsulių, todėl biologinio ekvivalentiškumo kriterijų neatitiko. Abiejų farmacinių formų didžiausios koncentracijos pasiekimo laikas (T_{max}) buvo panašus. Jei stiripentolio kapsulės pakeičiamos geriamosios suspensijos milteliais paketėliuose arba atvirksčiai, rekomenduojama stebėti klinikinę paciento būklę.

Pasiskirstymas

Stiripentolis susijungia su cirkuliuojančiais plazmos baltymais (apie 99%).

Eliminacija

Sisteminis stiripentolio poveikis proporcingai didėja priklausomai nuo dozės. Plazmos klirensas, esant didesnėms dozėms, yra žymiai mažesnis. Jis sumažėja iki 40 l/kg per parą, kai vaisto dozė 600 mg per parą, ir iki 8 l/kg per parą, kai paros dozė siekia 2 400 mg. Klirensas mažėja po pakartotinio stiripentolio skyrimo, tikriausiai dėl P450 izofermentų įtakos šiam metabolizmui. Nustatytas eliminacijos pusperiodis yra nuo 4,5 iki 13 val., kuris didėja, kai didėja dozė.

Biotransformacija

Stiripentolis yra visiškai metabolizuojamas, šlapime randama 13 skirtingų jo metabolitų. Pagrindiniai metabolizmo procesai yra demetilinimas ir gliukuronidinis, tačiau tiksliai nėra žinomi visi į metabolizmą įtraukti fermentai.

Remiantis *in vitro* tyrimų rezultatais, pagrindiniai kepenų citochromo P450 izofermentai, dalyvaujantys 1 fazės metabolizme, yra CYP1A2, CYP2C19 ir CYP3A4.

Pašalinimas

Didžiausia stiripentolio dalis pašalinama per inkstus.

Stiripentolio šlapimo metabolitai sudaro didžiąją dalį (73 %) peroralinės dozės metabolitų, o 13–24 % nepakitusios medžiagos randama išmatose.

Vaikų populiacijos farmakokinetikos tyrimas

Gyventojų farmakokinetinio tyrimo metu buvo ištirti Draveto sindromą turintys 35 vaikai. Jie buvo gydomi stiripentoliu bei dar dviem medžiagomis, kurios nedarė poveikio stiripentolio farmokinetinėms savybėms – valproatu ir klobazamu. Vidutinis pacientų amžius buvo 7,3 metai (amžiaus ribos – nuo 1 iki 17,6 m.), o vidutinė stiripentolio paros dozė – 45,4 mg/kg per parą (dozės dydžio ribos – nuo 27,1 iki 89,3 mg/kg per parą), padalinus ją į dvi ar tris mažesnes dozes.

Gauti duomenys labiausiai atitiko vienos kameros modelį su pirminiais absorbcijos ir šalinimo procesais. Pacientams nustatytoji absorbcijos greičio konstanta K_a buvo 2,08 val.⁻¹ (standartinis atsitiktinio poveikio nukrypimas = 122%). Tyrimas parodė, kad išsivalymas ir pasiskirstymo tūris priklauso nuo kūno svorio pagal alometrinį modelį su eksponentėmis nuo 0,433 iki 1, būtent: kūno masei didėjant nuo 10 iki 60 kg, per burną vartojamųjų vaistų tariamasis išsivalymas didėja nuo 2,60 iki 5,65 l/val., o tariamasis pasiskirstymo tūris didėja nuo 32,0 iki 191,8 l. Vadinasi, pašalinimo pusperiodis didėja nuo 8,5 val. (kūno svoriui esant 10 kg) iki 23,5 val. (kūno svoriui esant 60 kg).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Gyvūnų toksiškumo tyrimai (atlikti su žiurkėmis, beždžionėmis ir pelėmis) neparodė jokio toksinio poveikio, išskyrus kepenų padidėjimą, susijusį su hepatoceliuline hipertrofija, kuri pasireiškė didelės dozės stiripentolio skyrus graužikams ir kitiems gyvūnams. Toks atsakas vertinamas kaip adaptacinis į kepenyse vykstantį didelį metabolizmą. Stiripentolio teratogeniškumas nenustatytas tyrimuose, atliktuose su žiurkėmis ir triušiais. Viena tyrimo, atliktame su pelėmis, nustatyta maža procentinė dalis skeltų trombocitų, vartojant vaistinį preparatą maternotoksinėmis dozėmis (800 mg/kg per parą), tačiau tai nepastebėta jokiuose kituose panašiuose tyrimuose. Šie tyrimai buvo atlikti su pelėmis ir triušiais prieš pritaikant gerosios laboratorinės praktikos reikalavimus. Žiurkių vaisingumo, reprodukcijos, prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimai parodė nežymiai sumažėjusį žindomų jauniklių išgyvenamumą, kaip toksinį atsaką į 800 mg/kg per parą stiripentolio dozę (žr. 4.6 skyrių). Genotoksiniai tyrimai neparodė jokio mutageninio ar klastogeninio aktyvumo.

Karcinogeniniai tyrimai, atlikti su žiurkėmis, buvo neigiami. Pelėms, 78 savaites gavusioms 200 ar 600 mg/kg per parą dozę, buvo pastebėtas tik nežymus kepenų adenomų ir karcinomų rizikos padidėjimas, kuris nestebėtas pelėms, gavusioms 60 mg/kg per parą vaistinio preparato dozę. Šis atradimas neparodo tumorogeniškumo rizikos žmonėms, nes trūksta stiripentolio genotoksiškumo duomenų ir žinoma, jog pelių kepenų naviko formavimasis yra žymiai greitesnis, esant kepenų fermentų indukcijai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Povidonas
Karboksimetilkrakmolo natrio druska
Magnio stearatas (E470b)

Kapsulės apvalkalas

Želatina
Titano dioksidas (E171)
Eritrozinas (E127)
Indigotinas (E132)

Spausdinimo rašalas

Šelakas (E904)
Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Polipropileno buteliukas su žymekliu ir polietileno užsukamuoju dangteliu, kuriame yra 30 arba 90 kapsulių.

Nepermatomas polietileno buteliukas su žymekliu ir su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno užsukamuoju dangteliu, kuriame yra 60 kapsulių.

Buteliukai supakuoti į kartonines dėžutes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMEJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/367/001-3

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. sausio 4 d.

Paskutinio perregistravimo data 2018 m. rugsėjo 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Diacomit 500 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 500 mg stiripentolio (*stiripentolum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

0 dydžio balta kapsulė su įspaustu užrašu „Diacomit 500 mg“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Diacomit skirtas pacientams, sergantiems sunkia kūdikių mioklonine epilepsija (SKME, Draveto sindromu), kartu su klobazamu ir valproatu kaip papildomi vaistai atspariems gydymui generalizuotiems toniniams-kloniniams traukuliams gydyti, kai jų nepavyksta kontroliuoti skiriant vien tik klobazamą ir valproatą.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Diacomit skiriamas tik prižiūrint pediatrui / vaikų neurologui, turinčiam patirties diagnozuojant ir gydant kūdikių ir vaikų epilepsiją.

Dozavimas

Vaikų populiacija

Stiripentolio dozės apskaičiuojamos mg/kg kūno svorio.

Paros dozė gali būti skiriama per 2 ar 3 kartus.

Papildomą gydymą stiripentoliu reikėtų įvesti palaipsniui didinant dozę, kol bus pasiekta rekomenduojama 50 mg/kg kūno svorio per parą dozė, skiriama kartu su klobazamu ir valproatu.

Didinti stiripentolio dozę reikia palaipsniui pradedant nuo 20 mg/kg kūno svorio per parą 1 savaitę, paskui – 30 mg/kg per parą 1 savaitę. Tolesnis dozės didinimas priklauso nuo amžiaus:

- jaunesniems negu 6 metų vaikams trečiąją savaitę reikia skirti papildomus 20 mg/kg per parą ir šitaip per tris savaites pasiekti rekomenduojamą 50 mg/kg kūno svorio per parą dozę;
- vaikams nuo 6 iki 12 metų kas savaitę reikia skirti papildomus 10 mg/kg per parą ir šitaip per keturias savaites pasiekti rekomenduojamą 50 mg/kg kūno svorio per parą dozę;
- 12 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams kas savaitę reikia skirti papildomus 5 mg/kg per parą, kol remiantis klinikiniu įvertinimu bus pasiekta optimali dozė.

Rekomenduojama 50 mg/kg kūno svorio per parą dozė yra paremta turimais klinikinių tyrimų duomenimis. Tai buvo vienintelė Diacomit dozė, įvertinta atliekant pagrindinius tyrimus (žr. 5.1 skyrių).

Stiripentolį visada reikia vartoti su maistu, nes jis greitai suyra rūgščioje terpėje (pvz., veikiant skrandžio rūgščiai, kai vartojama prieš valgį).

Stiripentolio negalima vartoti su pienu ar jo produktais (jogurtu, varškės sūreliu ir pan.), gazuotais gėrimais, vaisių sultimis ar maistu ir gėrimais, kurių sudėtyje yra kofeino arba teofilino.

Jaunesniems kaip 3 metų vaikams

Pagrindiniai klinikiniai stiripentolio poveikio įvertinimo tyrimai buvo atlikti su 3 metų amžiaus ir vyresniais SKME sergančiais vaikais. Klinikinį sprendimą skiriant stiripentolio SKME sergantiems jaunesniems kaip 3 metų vaikams reikia priimti kiekvienu atveju pasveriant galimą klinikinę naudą ir riziką. Šioje jaunesnių pacientų grupėje papildomą gydymą stiripentoliu galima skirti tik tada, kai SKME diagnozė patvirtinama kliniškai (žr. 5.1. skyrių). Duomenų apie stiripentolio poveikį jaunesniems kaip 12 mėnesių vaikams yra nedaug. Šiems vaikams stiripentolis skiriamas tik atidžiai prižiūrint gydytojui.

Vyresniems nei 18 metų pacientams

Ilgalaikiai duomenys nebuvo surinkti iš pakankamo kiekio suaugusiųjų, kad būtų galima patvirtinti išliekančių poveikį šioms asmenims. Gydymas turėtų būti tęsiamas tol, kol pastebimas veiksmingumas.

Kitų vaistų nuo epilepsijos, vartojamų kartu su stiripentoliu dozės koregavimas

Nepaisant to, kad nėra išsamių farmakologinių duomenų apie galimą vaistinių preparatų sąveiką, toliau pateikiamos rekomendacijos, paremtos klinikine patirtimi, kaip koreguoti kitų vaistinių preparatų nuo epilepsijos, skiriamų kartu su stiripentoliu, dozes bei dozavimo schemas.

- Klobazamas

Pagrindinių klinikinių tyrimų duomenimis, pradėjus skirti stiripentolį, kasdienė klobazamo dozė 0,5 mg/kg per parą paprastai būdavo skiriama per du kartus. Jei atsirasdavo klinikinių nepageidaujamo klobazamo poveikio ar perdozavimo požymių (pvz., mieguistumas, hipotonija, mažesniems vaikams – irzlumas), ši paros dozė buvo mažinama 25% per savaitę. Nustatyta, kad klobazamo koncentracija plazmoje padidėja apie du–tris kartus, o norklobazamo – penkis kartus, pradėjus papildomą gydymą stiripentoliu Draveto sindromu sergantiems vaikams.

- Valproatas

Metabolinės sąveikos tarp stiripentolio ir valproato galimybė yra nedidelė, todėl pradedant papildomą gydymą stiripentoliu valproato dozės nereikia koreguoti, išskyrus klinikinės saugumo sumetimais. Pagrindiniame tyrime pasireiškus nepageidaujamoms virškinamojo trakto reakcijoms, tokioms kaip sumažėjęs apetitas ar svorio kritimas, valproato dozė buvo mažinama apie 30% per savaitę.

Laboratorinių tyrimų duomenų pokyčiai

Atsiradus kraujo tyrimo duomenų pokyčiams ar kepenų funkcijos rodiklių nuokrypiams, klinikinis sprendimas dėl gydymo tęsimo ar stiripentolio bei kartu vartojamų klobazamo ir valproato dozių koregavimo turi būti priimtas individualiai, atsižvelgiant į galimą naudą bei riziką (žr. 4.4 skyrių).

Skirtingų vaistinio preparato formų įsisavinimas

Paketėlio sudėties C_{max} yra šiek tiek didesnė nei kapsulių, todėl abi formos nėra bioekvivalentiškos. Jei būtina formą pakeisti, tai rekomenduojama atlikti kliniškai stebint, nes gali atsirasti vaistinio preparato toleravimo problemų (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

Stiripentolio nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra kepenų ir (arba) inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo būdas

Vartoti per burną

Visą kapsulę reikia nuryti užgeriant stikline vandens.

Siekiant užtikrinti, kad pacientas suvartotų visą miltelių kiekį, kapsulės negalima atidaryti. Stiripentolio sąveika su maistu nurodyta 4.5 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai ar bet kuriai pagalbinei medžiagai, nurodytai 6.1 skyriuje. Anamnezėje buvusi psichozė su kludiesių epizodais.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Karbamazepinas, fenitoinas ir fenobarbitalis

Gydant Draveto sindromą šios medžiagos neturi būti vartojamos kartu su stiripentoliu. Kartu su stiripentoliu vartojamo klobazamo ir (ar) valproato paros dozė turi būti sumažinta atsižvelgiant į šalutinio poveikio pasireiškimą (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų augimo greitis

Kadangi kartu su stiripentoliu vartojant valproatą pastebima nepageidaujamų virškinimo trakto reakcijų (anoreksija, apetito praradimas, pykinimas, vėmimas), būtina atidžiai stebėti šiuos abu vaistinius preparatus vartojančių vaikų augimą.

Kraujo tyrimas

Neutropenija gali būti susijusi su stiripentolio, klobazamo ir valproato vartojimu. Prieš pradedant gydymą stiripentoliu rekomenduojama įvertinti bendrą kraujo tyrimą. Jei nėra kitų klinikinių indikacijų, bendras kraujo tyrimas turi būti kartojamas kas 6 mėn.

Kepenų funkcija

Prieš pradedant gydymą stiripentoliu rekomenduojama įvertinti kepenų funkcijos rodiklius. Jei nėra kitų klinikinių indikacijų, kepenų funkcija turi būti tiriama kas 6 mėn.

Poveikis kepenims ir inkstams

Stiripentolio nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra kepenų ir (ar) inkstų funkcijos sutrikimų, nes nėra specifinių klinikinių duomenų apie saugų vaistinio preparato vartojimą šiems pacientams (žr. 4.2 skyrių).

Medžiagos, sąveikaujančios su CYP fermentais

Stiripentolis slopina fermentus CYP2C19, CYP3A4 ir CYP2D6, ir gali žymiai padidinti medžiagų, kurias metabolizuoja šie fermentai, koncentraciją plazmoje ir su jais susijusių nepageidaujamų reakcijų riziką (žr. 4.5 skyrių). *In vitro* tyrimų rezultatai rodo, kad stiripentolio 1 fazės metabolizmą katalizuoja CYP1A2, CYP2C19 ir CYP3A4 bei, galbūt, kiti fermentai. Rekomenduojama atsargiai derinti stiripentolį su kitomis medžiagomis, kurios slopina ar skatina vieno ar daugiau šių fermentų veikimą.

Vaikų populiacija

Pagrindiniuose klinikiniuose tyrimuose nebuvo tiriami vaikai iki 3 metų amžiaus. Jei stiripentolis skiriamas 6 mėn. – 3 metų amžiaus vaikams, rekomenduojama atidžiai stebėti jų būklę.

Šio vaistinio preparato vienoje kapsulėje yra mažiau nei 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Galima stiripentolio sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Kitų antiepileptinių vaistinių preparatų įtaka stiripentolio farmakokinetikai nėra gerai ištirta. Makrolidų ir azolo priešgrybelinių vaistinių preparatų, kurie slopina CYP3A4 ir yra to paties fermento substratai, įtaka stiripentolio metabolizmui nėra ištirta. Taip pat nežinomas stiripentolio poveikis jų metabolizmui.

In vitro tyrimų rezultatai rodo, kad stiripentolio 1 fazės metabolizmą katalizuoja CYP1A2, CYP2C19 ir CYP3A4 bei galbūt kiti fermentai. Rekomenduojama atsargiai derinti stiripentolį su kitais preparatais, kurie slopina ar skatina vieno ar daugiau šių fermentų veikimą.

Stiripentolio poveikis citochromo P450 fermentams

Daugelis šių sąveikų buvo dalinai patvirtintos *in vitro* studijomis ir klinikiniais tyrimais. Pastovių koncentracijų padidėjimas vartojant stiripentolį, valproatą ir klobazamą yra panašus suaugusiems ir vaikams, tačiau atskiriems individams gali žymiai skirtis.

Vartojant terapinėmis dozėmis, stiripentolis labai slopina kelis CYP450 izofermentus, pvz., CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A4. Todėl galima metabolinės kilmės farmakokinetinė sąveika su kitais vaistais. Dėl šios sąveikos gali padidėti šių veikliųjų medžiagų koncentracija, kuri gali lemti stipresnį jų farmakologinį poveikį ir didesnę nepageidaujamų reakcijų tikimybę.

Jei dėl klinikinių aplinkybių reikia skirti stiripentolį kartu su medžiagomis, kurias metabolizuoja CYP2C19 (pvz., citalopramu, omeprazolu) ar CYP3A4 (pvz., ŽIV proteazių inhibitoriais, antihistamininiais vaistais: astemizolu, chlorfeniraminu, kalcio kanalų blokatoriais, statinais, geriamaisiais kontraceptikais, kodeinu), kyla didesnė nepageidaujamų reakcijų rizika, todėl šiuos vaistus reikia skirti atsargiai (žr. toliau šį skyrių apie vaistus nuo epilepsijos). Rekomenduojama sekti vaistų koncentraciją plazmoje ir šalutinį poveikį. Galima vaistų dozės korekcija.

Siauro terapinio indekso CYP3A4 substratus dėl didesnės šalutinio poveikio rizikos skirti kartu su stiripentoliu nerekomenduojama.

Turima mažai duomenų apie CYP1A2 izofermento inhibiciją, todėl negalima atmesti sąveikos su teofilinu ir kofeinu galimybės. Slopinant jų metabolizmą kepenyse padidėja šių medžiagų koncentracija plazmoje ir kyla toksiškumo pavojus. Šių medžiagų nerekomenduojama vartoti kartu su stiripentoliu. Apribojimas taikomas ne tik vaistiniams preparatams, bet ir daugybei vaikų mėgstamų maisto produktų (pavyzdžiui, kolai, šokoladui, kavai, arbatai ir energetiniams gėrimams). Pacientui negalima gerti kolos gėrimų, turinčių daug kofeino, ar valgyti nemažai teofilino turinčio šokolado (žr. 4.2 skyrių).

Kadangi stiripentolis slopina CYP2D6 *in vitro*, esant klinikinei jo koncentracijai plazmoje, šio izofermento metabolizuojamos medžiagos – beta-blokatoriai (propranololis, karvedilolis, timololis), antidepresantai (fluoksetinas, paroksetinas, sertralinas, imipraminas, klomipraminas), antipsichotikai (haloperidolis), analgetikai (kodeinas, dekstrometorfanas, tramadolis) – gali metaboliškai sąveikauti su stiripentoliu. CYP2D6 metabolizuojamoms medžiagų dozėms gali būti reikalinga korekcija ar individualus titravimas.

Galima stiripentolio sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Trūkstant klinikinių duomenų, reikėtų imtis atsargumo priemonių stiripentolį vartojant su:

Nepageidaujama kombinacija (vengti, nebent griežtai reikalaujam vartoti abu medikamentus).

- Skalsių alkaloidai (ergotaminas, dihidroergotaminas)

Ergotizmas su galima galūnių nekroze (skalsių eliminavimo per kepenis inhibicija).

- Cisapridas, halofantrinas, pimozidas, kvinidinas, bepridilis
Padidėjusi širdies aritmijų, ypač „piruetinės“ (torsades de pointes) / skilusių bangų aritmijos, rizika.

- Imunosupresantai (takrolimas, ciklosporinas, sirolimas)
Padidėjusi imunosupresantų koncentracija kraujyje (sulėtėjęs kepenų metabolizmas).

- Statinai (atorvastatinas, simvastatinas ir kt.)
Padidėjusi nuo dozės priklausomo pašalinio poveikio, tokio kaip rabdomiolizė (susilpnėjęs cholesterolį mažinančio vaistinio preparato metabolizmas kepenyse), rizika .

Kombinacijos, reikalaujančios atsargumo priemonių

- Midazolamas, triazolamas, alprazolamas
Dėl susilpnėjusio kepenų metabolizmo gali padidėti benzodezapinų koncentracija plazmoje, įtakojanti stiprų slopinimą.

- *Chlorpromazinas*
Stiripentolis sustiprina centrinį slopinantį chlorpromazino poveikį.

- *Poveikis kitiems antiepileptiniams preparatams (AEP)*
CYP450 izofermentų CYP2C19 ir CYP3A4 inhibicija (jų metabolizmo kepenyse inhibicija) gali išprovokuoti farmakokinetinę sąveiką su fenobarbitaliu, primidonu, fenitoinu, karbamazepinu, klobazamu (žr. 4.2 skyrių), valproatu (žr. 4.2 skyrių), diazepamu (sustiprėjusi miorelaksacija), etosuksimidu ir tiagabinu. Sąveika pasireiškia padidėjusia prieštraukulinių vaistų koncentracija plazmoje su galima perdozavimo rizika. Rekomenduojama kliniškai sekti kitų su stiripentoliu kombinuojamų prieštraukulinių vaistų koncentraciją plazmoje ir, prireikus, jų dozes koreguoti.

- Topiramatas
Prancūzų stiripentolio labdaros programoje topiramatas buvo skiriamas kartu su stiripentoliu, klobazamu ir valproatu 41% iš 230 atvejų. Remiantis šiuose tyrimuose gautais duomenimis, kartu su stiripentoliu skiriant topiramatą nereikia koreguoti jo dozės ir vartojimo būdo.
Galima topiramato ir stiripentolio konkurencija dėl CYP2C19 inhibicijos neturi pasireikšti, nes tam reikia 5-15 kartų didesnių koncentracijų plazmoje, nei skiriant standartinės topiramato dozes.

- Levetiracetamas
Didžioji dalis levetiracetamo metabolizuojama ne kepenyse, todėl farmakinetinė metabolinė sąveika tarp stiripentolio ir levetiracetamo mažai tikėtina.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Bendra rizika, susijusi su epilepsija ir vaistais nuo epilepsijos

Nustatyta, kad sergančių epilepsija moterų palikuonims apsigimimų tikimybė yra 3 kartus didesnė nei bendroje populiacijoje (kur ši tikimybė siekia 3%). Turimi duomenys rodo, kad neigiamas poveikis yra labiau sietinas su gydymu, o ne su pačia liga, pvz., epilepsija. Vaistus nuo epilepsijos vartojusių moterų populiacijoje pastebėta, kad padidėjęs apsigimimų skaičius nustatomas esant politerapiniam gydymui.

Veiksmingo vaistinio preparato nuo epilepsijos gydymo nereikia nutraukti nėštumo metu, nes ligos paūmėjimas gali būti žalingas tiek motinos, tiek vaisiaus sveikatai.

Su stiripentoliu susijusi rizika

Klinikinių duomenų apie stiripentolio vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žiūrėkite 5.3 skyrių). Peržvelgus indikacijas, stiripentolio nepatartina vartoti nėščiosioms ir norinčioms pastoti moterims. Klinikinis sprendimas skirti stiripentolį nėščiosioms turi būti padarytas atsižvelgiant į individualų atvejį ir įvertinus galimą

klinikinę naudą ir riziką. Nėščiosioms stiripentolis skiriamas atsargiai. Vaisingos moterys gydymo metu turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Žindymas

Nėra atliktų tyrimų dėl stiripentolio patekimo į motinos pieną, tačiau atsižvelgiant į tai, kad iš ožkos plazmos į pieną stiripentolis patenka gana lengvai, gydymo metu nerekomenduojama žindyti kūdikio. Jei žindant gydymas stiripentoliu tęsiamas, natūraliai maitinamas kūdikis turi būti atidžiai stebimas dėl galimo neigiamo vaistinio preparato poveikio.

Vaisingumas

Tyrimuose su gyvūnais nebuvo nustatytas poveikis vaisingumui (žr. 5.3. skyrių). Nėra klinikinių duomenų, galima rizika žmogaus organizmui nežinoma.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Stiripentolis daro didelę įtaką gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus, nes gali sukelti galvos svaigimą ir ataksiją. Pacientams patartina nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol jie neįgis pakankamai patirties, kad galėtų įvertinti, ar tai neigiamai veikia jų sugebėjimus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Dažniausiai nustatomi šalutiniai poveikiai vartojant stiripentolį yra anoreksija, svorio sumažėjimas, nemiga, mieguistumas, ataksija, hipotonija ir distonija.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujami reiškiniai skiriami kaip labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$, tarp jų pavieniai atvejai), dažnis nežinomas (iš turimų duomenų negali būti įvertinti). Kiekvienoje grupėje nepageidaujami poveikiai pateikti pagal jų sunkumo pobūdį.

Sistemos ir organai (MedDRA terminologija)	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Neutropenija		Trombocitopenija *	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija, apetito sumažėjimas, svorio praradimas				
Psichikos sutrikimai	Nemiga	Agresyvumas, nervingumas, elgesio sutrikimai, priešiškus, padidėjęs jaudrumas, miego sutrikimai			

Sistemos ir organai (MedDRA terminologija)	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Mieguistumas, ataksija, hipotonija, distonija	Hiperkinezija			
Akių sutrikimai			Diplopija		
Virškinamojo trakto sutrikimai		Pykinimas, vėmimas			
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			Jautrumas šviesai, išbėrimai, alerginės odos reakcijos, dilgėlinė		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			Nuovargis		
Tyrimai		γGT kiekio padidėjimas		Kepenų funkcijos testo rezultatai nėra normalūs	
Infekcijos ir infestacijos					Pneumonija, aspiracinė pneumonija

*Duomenys apie trombocitopeniją buvo surinkti atliekant klinikinius tyrimus ir išanalizavus patirtį po vaisto patekimo į rinką.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Daugelis anksčiau nurodytų nepageidaujamų reakcijų susijusios su kitų prieštraukulinių vaistų koncentracijos plazmoje padidėjimu (žiūrėkite 4.4 ir 4.5 skyrius). Šie nepageidaujami reiškiniai gali sumažėti sumažinus kitų vaistų nuo epilepsijos dozes.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atvejai netirti. Taikomas palaikomasis gydymas (simptominės priemonės intensyviosios priežiūros skyriuose).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: antiepileptikai, kiti antiepileptikai, ATC kodas: N03AX17

Veikimo mechanizmas

Tyrimuose su gyvūnais pastebėta, kad stiripentolis nutraukia elektros šoko, pentertrazolio ir bikukulino sukeltus traukulius. Taip pat tyrimuose su graužikais stiripentolis padidino gama- amino sviato rūgšties (angl. *gama-aminobutyric acid*, GABA) – pagrindinio neurotransmisijos inhibitoriaus žinduolių smegenyse – kiekį smegenyse. Tai galėjo pasireikšti mažinant sinaptosominį GABA patekimą ir (ar) GABA transmisijos inhibiciją. Stiripentolis taip pat sustiprino GABA receptorių transmisiją nesubrendusių žiurkių hipokampe ir pailgino vidutinę GABA chloro kanalų atsidarymo trukmę (bet ne dažnį) barbitūratiniu mechanizmu. Dėl farmakokinetinės stiripentolio sąveikos su prieštraukuliniais vaistais: karbamazepinu, natrio valproatu, fenitoinu, fenobarbitaliu ir daugeliu benzodiazepinų, padidėja šių vaistų efektyvumas. Taip pat stiripentolis veikia keletą izofermentų metaboline inhibicija, o ypač kitų antitraukulinių vaistų kepenų metabolizme dalyvaujančius CYP450 3A4 ir 2C19.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Kliniškai įvertinant stiripentolį buvo tiriami 3 m. amžiaus SKME sergantys vaikai.

Prancūzų labdaros programa tyrė vyresnius kaip 6 mėn. vaikus, nes šiame amžiuje jau patikimai galima nustatyti Draveto sindromo diagnozę. Klinikinį sprendimą, skiriant Diacomit SKME sergantiems vaikams iki 3 m., reikia priimti individualiai, atsižvelgiant į galimą naudą ir riziką (žr. 4.2 skyrių).

Atsitiktinai išrinktame, placebo kontroliuojamame klinikiniame papildomame tyrime buvo tiriamas 41 vaikas, sergantis SKME. Po pirmo gydymo mėnesio placebo (n=20) ar stiripentolis (n=21) buvo pridėtas prie valproato ir klobazamo dvigubai anonimiškam 2 mėn. periodui. Po to pacientams buvo atvirai skiriamas stiripentolis. Rezultatai parodė, jog, palyginti su pirmuoju, antrą mėnesį 50% tiriamųjų sumažėjo kloninių (ar toninių-kloninių) traukulių dažnis. 15 (71%) pacientų pastebėtas atsakas į stiripentolį (iš jų 9 visiškai nebuvo kloninių ar kloninių-toninių traukulių), kai tuo tarpu placebo grupėje pagerėjimas stebėtas tik 1 tiriamajam (5%) (visiems tiriamiesiems pasireiškė traukuliais; stiripentolis 95% PI 52,1-90,7 vs placebo 0-14,6). 95% PI pasiskirstymas buvo 42,2-85,7. Procentiniai pirmo mėnesio pokyčiai buvo didesni stiripentolio grupėje (-69%), negu placebo (+7%), $p < 0,0001$. 21 pacientas, vartojęs stiripentolį, jautė vidutinio sunkumo šalutinį poveikį (mieguistumą, apetito praradimą), palyginus su 8 iš placebo grupės, tačiau šalutiniai efektai išnyko gretutinio vaisto dozę sumažinus 12 iš 21 tiriamojo (Chiron et al, Lancet, 2000).

Nėra atlikta klinikinių tyrimų, patvirtinančių didesnių negu 50 mg/kg per parą stiripentolio dozių klinikinį saugumą.

Nėra atlikta klinikinių tyrimų, įrodančių stiripentolio monoterapijos veiksmingumą gydant Draveto sindromą.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Šios farmakokinetinės stiripentolio savybės buvo nustatytos klinikiniais sveikų suaugusiųjų savanorių ir suaugusiųjų pacientų tyrimais.

Absorbcija

Stiripentolis greitai absorbuojamas, jo koncentracija plazmoje didžiausia po 1,5 val. Absolūtus stiripentolio patekimas į organizmą nežinomas, nes nėra jo intraveninės formulės. Nustatyta, kad jis gerai absorbuojamas patekęs per burną, nes didžioji dalis peroralinės dozės išsiskiria su šlapimu.

Santykinis kapsulių ir geriamosios suspensijos miltelių paketėliuose biologinis prieinamumas buvo tiriamas su sveikais savanoriais vyrais, jiems skiriant 1 000 mg gerti vienu metu. Šios dvi formos AUC rodiklio atžvilgiu buvo ekvivalentiškos, tačiau neekvivalentiškos pagal didžiausią koncentraciją (C_{max}). Miltelių C_{max} buvo šiek tiek didesnė (23%) nei kapsulių, todėl bioekvivalentiškumo kriterijų neatitiko. Abiejų formulių didžiausios koncentracijos pasiekimo laikas (T_{max}) buvo panašus. Jei stiripentolio kapsulės pakeičiamos geriamosios suspensijos milteliais paketėliuose, rekomenduojama pacientą stebėti kliniškai.

Pasiskirstymas

Stiripentolis susijungia su cirkuliuojančiais plazmos baltymais (apie 99%).

Eliminacija

Sisteminis stiripentolio poveikis didėja priklausomai nuo dozės. Plazmos klirensas, esant didesnėms dozėms, yra žymiai mažesnis. Jis sumažėja iki 40 l/kg per parą, kai vaisto dozė 600 mg per parą, ir iki 8 l/kg per parą, kai paros dozė siekia 2 400 mg. Klirensas mažėja po pakartotinio stiripentolio skyrimo, tikriausiai dėl P450 izofermentų įtakos šiam metabolizmui. Nustatytas eliminacijos pusperiodis yra nuo 4,5 iki 13 val., kuris didėja, kai didėja dozė.

Biotransformacija

Stiripentolis visiškai metabolizuojamas, šlapime randama 13 skirtingų jo metabolitų. Pagrindiniai metabolizmo procesai yra demetilinimas ir gliukuronidinis, tačiau tiksliai nėra žinomi visi į metabolizmą įtraukti fermentai.

Remiantis *in vitro* tyrimų rezultatais, pagrindiniai kepenų citochromo P450 izofermentai, dalyvaujantys 1 fazės metabolizme, yra CYP1A2, CYP2C19 ir CYP3A4.

Pašalinimas

Didžiausia dalis stiripentolio pašalinama per inkstus.

STP šlapimo metabolitai sudaro didžiąją dalį (73%) peroralinės dozės metabolitų, 13-24% nepakitusio stiripentolio randama išmatose.

Vaikų populiacijos farmakokinetikos tyrimas

Gyventojų farmakokinetinio tyrimo metu buvo ištirti 35 Draveto sindromą turintys vaikai. Jie buvo gydomi stiripentoliu bei dar dviem medžiagomis, kurios nedarė poveikio stiripentolio farmokinetinėms savybėms – valproatu ir klobazamu. Vidutinis pacientų amžius buvo 7,3 metai (amžiaus ribos – nuo 1 iki 17,6 metų), o vidutinė stiripentolio paros dozė sudarė 45,4 mg/kg per parą (dozės dydžio ribos – nuo 27,1 iki 89,3 mg/kg per dieną), padalinus ją į dvi ar tris mažesnes dozes.

Gauti duomenys labiausiai atitiko vienos kameros modelį su pirminiais absorbcijos ir šalinimo procesais. Pacientams nustatytoji absorbcijos greičio konstanta K_a buvo 2,08 val.⁻¹ (standartinis atsitiktinio poveikio nukrypimas = 122%). Tyrimas parodė, kad išsivalymas ir pasiskirstymo tūris priklauso nuo kūno svorio pagal alometrinį modelį su eksponentėmis nuo 0,433 iki 1, būtent: kūno masei didėjant nuo 10 iki 60 kg, per burną vartojamųjų vaistų tariamasis išsivalymas didėja nuo 2,60 iki 5,65 l/val., o tariamasis pasiskirstymo tūris didėja nuo 32,0 iki 191,8 l. Vadinasi, pašalinimo pusperiodis didėja nuo 8,5 val. (kūno svoriui esant 10 kg) iki 23,5 val. (kūno svoriui esant 60 kg).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Gyvūnų toksiškumo tyrimai (atlikti su žiurkėmis, beždžionėmis ir pelėmis) neparodė jokio toksinio poveikio, išskyrus kepenų padidėjimą, kuris buvo susijęs su hepatoceliuline hipertrofija, pasireiškiančia dideles dozėmis stiripentolio skyrus graužikams ir kitiems gyvūnams. Toks atsakas vertinamas kaip adaptacinis į kepenyse vykstantį pagrindinį vaistinio preparato metabolizmą.

Stiripentolio teratogeniškumas nenustatytas tyrimuose, atliktuose su žiurkėmis ir triušiais. Viena tyrimu, atliktame su pelėmis, nustatyta maža procentinė dalis skeltų trombocitų, vartojant vaistą maternotoksinėmis dozėmis (800 mg/kg per parą), tačiau tai nepastebėta jokiuose kituose panašiuose tyrimuose. Šie tyrimai buvo atlikti su pelėmis ir triušiais prieš pritaikant gerosios laboratorinės praktikos reikalavimus. Žiurkių vaisingumo, reprodukcijos prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimai parodė nežymiai sumažėjusį žindomų jauniklių išgyvenamumą, kaip toksinį atsaką į 800 mg/kg per parą stiripentolio dozę (žr. 4.6 skyrių).

Genotoksiniai tyrimai neparodė jokio mutageninio ar klastogeninio aktyvumo.

Karcinogeniniai tyrimai, atlikti su žiurkėmis, buvo neigiami. Pelėms, 78 savaites gavusioms 200 ar 600 mg/kg per parą dozę, buvo pastebėtas tik nežymus kepenų adenomų ir karcinomų rizikos padidėjimas, kuris nestebėtas pelėms, gavusioms 60 mg/kg per parą vaistinio preparato dozę. Šie duomenys neparodo tumorogeniškumo rizikos žmonėms, nes trūksta stiripentolio genotoksiškumo duomenų ir žinoma, jog pelių kepenų naviko formavimasis yra žymiai greitesnis, esant kepenų fermentų indukcijai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Povidonas

Karboksimetilkrakmolo natrio druska

Magnio stearatas (E470b)

Kapsulės apvalkalas

Želatina

Titano dioksidas (E171)

Spausdinimo rašalas

Šelakas (E904)

Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Polipropileno buteliukas su žymekliu ir polietileno užsukamuoju dangteliu, kuriame yra 30 arba 90 kapsulių.

Nepermatomas polietileno buteliukas su žymekliu ir su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno užsukamuoju dangteliu, kuriame yra 60 kapsulių.

Buteliukai supakuoti į kartonines dėžutes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMEJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/367/004-6

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. sausio 4 d.

Paskutinio perregistravimo data 2018 m. rugsėjo 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Diacomit 250 mg milteliai geriamajai suspensijai paketėlyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename paketėlyje yra 250 mg stiripentolio (*stiripentolum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename paketėlyje yra 2,5 mg aspartamo, 500 mg skystosios gliukozės (džiovintos išpurškiant) ir 2,4 mg sorbitolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai geriamajai suspensijai
Rausvi kristaliniai milteliai

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Diacomit skirtas pacientams, sergantiems sunkia kūdikių mioklonine epilepsija (SKME, Draveto sindromu), kartu su klobazamu ir valproatu kaip papildomi vaistai atspariems gydymui generalizuotiems toniniams-kloniniams traukuliams gydyti, kai jų nepavyksta kontroliuoti skiriant vien klobazamą ir valproatą.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Diacomit skiriamas tik prižiūrint pediatrai / vaikų neurologui, turinčiam patirties diagnozuojant ir gydant kūdikių ir vaikų epilepsiją.

Dozavimas

Vaikų populiacija

Stiripentolio dozės apskaičiuojamos mg/kg kūno svorio.

Paros dozė gali būti skiriama per 2 ar 3 kartus.

Papildomą gydymą stiripentoliu reikėtų įvesti palaipsniui didinant dozę, kol bus pasiekta rekomenduojama 50 mg/kg kūno svorio per parą dozė, skiriama kartu su klobazamu ir valproatu.

Didinti stiripentolio dozę reikia palaipsniui pradedant nuo 20 mg/kg kūno svorio per parą 1 savaitę, paskui – 30 mg/kg per parą 1 savaitę. Tolesnis dozės didinimas priklauso nuo amžiaus:

- jaunesniems negu 6 metų vaikams trečiąją savaitę reikia skirti papildomus 20 mg/kg per parą ir šitaip per tris savaites pasiekti rekomenduojamą 50 mg/kg kūno svorio per parą dozę;
- vaikams nuo 6 iki 12 metų kas savaitę reikia skirti papildomus 10 mg/kg per parą ir šitaip per keturias savaites pasiekti rekomenduojamą 50 mg/kg kūno svorio per parą dozę;
- 12 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams kas savaitę reikia skirti papildomus 5 mg/kg per parą, kol remiantis klinikiniu įvertinimu bus pasiekta optimali dozė.

Rekomenduojama 50 mg/kg kūno svorio per parą dozė yra paremta turimais klinikinių tyrimų duomenimis. Tai buvo vienintelė Diacomit dozė, įvertinta atliekant pagrindinius tyrimus (žr. 5.1 skyrių).

Stiripentolį visada reikia vartoti su maistu, nes jis greitai suyra rūgščioje terpėje (pvz., veikiant skrandžio rūgščiai, kai vartojama prieš valgį).

Stiripentolio negalima vartoti su pienu ar jo produktais (jogurtu, varškės sūreliu ir pan.), gazuotais gėrimais, vaisių sultimis ar maistu ir gėrimais, kurių sudėtyje yra kofeino arba teofilino.

Jaunesniems kaip 3 metų vaikams

Pagrindiniai klinikiniai stiripentolio poveikio įvertinimo tyrimai buvo atlikti su 3 metų amžiaus ir vyresniais SKME sergančiais vaikais. Klinikinį sprendimą, skiriant stiripentolį SKME sergantiems jaunesniems kaip 3 metų vaikams reikia priimti, kiekvienu atveju pasveriant galimą klinikinę naudą ir riziką. Šioje jaunesnių pacientų grupėje papildomą gydymą stiripentoliu galima skirti tik tada, kai SKME diagnozė patvirtinama kliniškai (žr. 5.1. skyrių). Duomenų apie stiripentolio poveikį jaunesniems kaip 12 mėnesių vaikams yra nedaug. Šiems vaikams stiripentolis skiriamas tik atidžiai prižiūrint gydytojui.

Vyresniems nei 18 metų pacientams

Ilgalaikiai duomenys nebuvo surinkti iš pakankamo kiekio suaugusiųjų, kad būtų galima patvirtinti išliekančią poveikį šioms asmenims. Gydymas turėtų būti tęsiamas tol, kol pastebimas veiksmingumas.

Kitų vaistų nuo epilepsijos, vartojamų kartu su stiripentoliu, dozės koregavimas

Nepaisant to, kad nėra išsamių farmakologinių duomenų apie galimą vaistų sąveiką, toliau pateikiamos rekomendacijos, paremtos klinicine patirtimi, kaip koreguoti kitų vaistų nuo epilepsijos, skiriamų kartu su stiripentoliu, dozes bei dozavimo schemas.

- Klobazamas

Pagrindinių klinikinių tyrimų duomenimis, pradėjus skirti stiripentolį, klobazamo dozė 0,5 mg/kg per parą paprastai būdavo skiriama per du kartus. Jei atsirasdavo klinikinių nepageidaujamo klobazamo poveikio ar perdozavimo požymių (pvz., mieguistumas, hipotonija, mažesniems vaikams – irzlumas), ši paros dozė buvo mažinama po 25 % per savaitę. Nustatyta, jog klobazamo koncentracija plazmoje padidėja apie du–tris kartus, o norklobazamo – penkis kartus, pradėjus papildomą gydymą stiripentoliu Draveto sindromu sergantiems vaikams.

- Valproatas

Manoma, kad metabolinės sąveikos tarp Diacomit stiripentolio ir valproato galimybė yra nedidelė, todėl pradedant papildomą gydymą stiripentoliu nereikia koreguoti valproato dozės Diacomit, išskyrus klinikinės saugumo sumetimais. Klinikiniame tyrime pasireiškus nepageidaujamoms virškinamojo trakto reakcijoms, tokioms kaip sumažėjęs apetitas ar svorio kritimas, valproato dozės buvo mažinamos apie 30% per savaitę.

Laboratorinių tyrimų duomenų pokyčiai

Atsiradus kraujo tyrimo duomenų pokyčiams ar kepenų funkcijos rodiklių nuokrypiams, klinikinis sprendimas dėl gydymo tęsimo ar stiripentolio bei kartu vartojamų klobazamo ir valproato dozių koregavimo turi būti priimtas individualiai, atsižvelgiant į galimą naudą bei riziką (žr. 4.4 skyrių).

Skirtingų vaisto formų įsisavinimas

Paketėlio sudėties C_{max} yra šiek tiek didesnė nei kapsulių, todėl abi formos nėra bioekvivalentiškos. Jei būtina formą pakeisti, rekomenduojama atlikti kliniškai stebint, nes gali pasireikšti vaisto toleravimo problemų (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

Stiripentolio nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems kepenų ir / ar inkstų funkcijos sutrikimu (žr. 4.4 skyrių)

Vartojimo metodas

Vartoti per burną

Miltelius reikia sumaišyti stiklinėje vandens ir tuoj pat išgerti.
Stiripentolio sąveika su maistu nurodyta 4.5 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai, nurodytai 6.1 skyriuje.
Anamnezėje buvusi psichozė su klaidesių epizodais.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Karbamazepinas, fenitoinas ir fenobarbitalis

Gydant Draveto sindromą neturi būti vartojami kartu su stiripentoliu. Kartu su stiripentoliu vartojamų klobazamo ir / ar valproato paros dozė turi būti sumažinta priklausomai nuo šalutinių reiškinių pasireiškimo (žiūrėkite 4.2 skyrių).

Vaikų augimo greitis

Kadangi kartu su stiripentoliu vartojant valproatą pastebima nepageidaujamų virškinimo trakto reakcijų (anoreksija, apetito praradimas, pykinimas, vėmimas), būtina atidžiai stebėti šiuos abu vaistus vartojančių vaikų augimo greitį.

Kraujo tyrimas

Neutropenija gali būti susijusi su stiripentolio, klobazamo ir valproato vartojimu. Prieš pradėdant gydymą stiripentoliu rekomenduojama įvertinti bendrą kraujo tyrimą. Jei nėra kitų klinikinių indikacijų, bendras kraujo tyrimas turi būti kartojamas kas 6 mėn.

Kepenų funkcija

Prieš pradėdant gydymą stiripentoliu rekomenduojama įvertinti kepenų funkcijos rodiklius. Jei nėra kitų klinikinių indikacijų, kepenų funkcija turi būti tiriama kas 6 mėn.

Kepenų ir inkstų funkcija

Stiripentolio nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra kepenų ir (ar) inkstų funkcijos sutrikimų, nes nėra specifinių klinikinių duomenų apie vaisto vartojimą šiems pacientams (žr. 4.2 skyrių).

Medžiagos, sąveikaujančios su CYP fermentais

Stiripentolis slopina fermentus CYP2C19, CYP3A4 ir CYP2D6, ir gali žymiai padidinti medžiagų, kurias metabolizuoja šie fermentai, koncentraciją plazmoje ir su jais susijusių nepageidaujamų reakcijų riziką (žr. 4.5 skyrių). *In vitro* tyrimų rezultatai rodo, kad stiripentolio 1 fazės metabolizmą katalizuoja CYP1A2, CYP2C19 ir CYP3A4 bei, galbūt, kiti fermentai. Rekomenduojama atsargiai derinti stiripentolį su kitomis medžiagomis, kurios slopina ar skatina vieno ar daugiau šių fermentų veikimą.

Vaikų populiacija

Pagrindiniuose klinikiniuose tyrimuose nebuvo tiriami vaikai iki 3 metų amžiaus. Jei stiripentolis skiriamas 6 mėn. – 3 metų amžiaus vaikams, rekomenduojama atidžiai stebėti jų būklę.

Stiripentolio miltelių geriamajai suspensijai paketėliuose sudėtyje yra aspartamo, fenilalanino šaltinio. Nėra klinikinių ar ikiklinikinių duomenų, kuriais remiantis būtų galima įvertinti aspartamo vartojimo poveikį jaunesniems kaip 12 savaičių amžiaus kūdikiams. Todėl jis gali būti žalingas žmonėms, sergantiems fenilketonurija. Pacientai, sergantys reta gliukozės – galaktozės malabsorbcija, neturėtų vartoti šio vaisto, kadangi sudėtyje yra gliukozės. Kaip skolinė medžiaga sudėtyje yra nedidelis kiekis sorbitolio, todėl pacientai, sergantys įgimta fruktozės netolerancija, neturėtų vartoti šio vaisto.

Šio vaistinio preparato viename paketėlyje yra mažiau nei 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Galima stiripentolio sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Kitų antiepileptinių vaistinių preparatų įtaka stiripentolio farmakokinetikai nėra gerai iširta. Makrolidų ir azolo priešgrybelinių vaistinių preparatų, kurie slopina CYP3A4 ir yra to paties fermento substratai, įtaka stiripentolio metabolizmui nėra iširta. Taip pat nežinomas stiripentolio poveikis jų metabolizmui.

In vitro tyrimų rezultatai rodo, kad stiripentolio 1 fazės metabolizmą katalizuoja CYP1A2, CYP2C19 ir CYP3A4 bei galbūt kiti fermentai. Rekomenduojama atsargiai derinti stiripentolį su kitais preparatais, kurie slopina ar skatina vieno ar daugiau iš šių fermentų veikimą.

Stiripentolio poveikis citochromo P450 fermentams

Daugelis šių sąveikų buvo dalinai patvirtintos *in vitro* studijomis ir klinikiniais tyrimais. Pastovių koncentracijų padidėjimas vartojant stiripentolį, valproatą ir klobazamą yra panašus suaugusiesiems ir vaikams, tačiau atskiriems individams gali žymiai skirtis.

Vartojant terapinėmis dozėmis, stiripentolis labai slopina du CYP450 izofermentus: pvz., CYP2C19 ir CYP3A4. Todėl galima metabolinės kilmės farmakokinetinė sąveika su kitais vaistais. Dėl šios sąveikos gali padidėti šių veikliųjų medžiagų koncentracija, kuri gali lemti stipresnį jų poveikį ir didesnę nepageidaujamų reakcijų tikimybę.

Jei dėl klinikinių aplinkybių reikia skirti stiripentolį kartu su medžiagomis, kurias metabolizuoja CYP2C19 (pvz., citalopramu, omeprazolu) ar CYP3A4 (pvz., ŽIV proteazių inhibitoriais, antihistamininiais vaistais: astemizoliu, chlorfeniraminu, kalcio kanalų blokatoriais, statinais, geriamaisiais kontraceptikais, kodeinu), kyla didesnė nepageidaujamų reakcijų rizika, todėl šiuos vaistus reikia skirti atsargiai (žr. toliau šį skyrių apie vaistus nuo epilepsijos). Rekomenduojama sekti vaistų koncentraciją plazmoje ir šalutinį vaistų poveikį. gali reikėti koreguoti vaistų dozę.

Siauro terapinio indekso CYP3A4 substratus dėl žymiai didesnės šalutinio poveikio rizikos skirti kartu su stiripentoliu nerekomenduojama.

Turima mažai duomenų apie CYP1A2 izofermento inhibiciją, todėl negalima atmesti sąveikos su teofilinu ir kofeinu galimybes. Slopinant jų metabolizmą kepenyse padidėja šių medžiagų koncentracija plazmoje ir kyla toksinio poveikio pavojus. Šių medžiagų nerekomenduojama vartoti kartu su stiripentoliu. Apribojimas taikomas ne tik vaistiniams preparatams, bet ir daugybei vaikų mėgstamų maisto produktų (pavyzdžiui, kolai, šokoladui, kavai, arbatai ir energetiniams gėrimams). Pacientui negalima gerti kolas gėrimų, turinčių daug kofeino, ar valgyti nemažai teofilino turinčio šokolado (žr. 4.2 skyrių).

Kadangi stiripentolis slopina CYP2D6 *in vitro*, esant klinikinei jo koncentracijai plazmoje, šio izofermento metabolizuojamos medžiagos – beta-blokatoriai (propranololis, karvedilolis, timololis), antidepresantai (fluoksetinas, paroksetinas, sertralinas, imipraminas, klomipraminas), antipsichotikai (haloperidolis), analgetikai (kodeinas, dekstrometorfanai, tramadolai) – gali metaboliškai sąveikauti su

stiripentoliu. CYP2D6 metabolizuojamoms medžiagų dozėms gali būti reikalinga dozių korekcija ar individualus titravimas.

Galima stiripentolio sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Trūkstant klinikinių duomenų, reikėtų imtis atsargumo priemonių stiripentolį vartojant su:

nepageidaujama kombinacija (vengti, nebent griežtai reikalaujama vartoti abu medikamentus).

- Skalsių alkaloidai (ergotaminas, dihidroergotaminas)

Ergotizmas su galima galūnių nekroze (skalsių eliminavimo kepenyse inhibicija).

- Cisapridas, halofantrinas, pimozidas, kvinidinas, bepridilis

Padidėjusi širdies aritmijų, ypač „piruetinės“ (torsades de pointes) tachikardijos / skilusių bangų aritmijos, rizika.

- Imunosupresantai (takrolimas, ciklosporinas, sirolimas)

Padidėjusi imunosupresantų koncentracija kraujyje (sulėtėjęs kepenų metabolizmas).

- Statinai (atorvastatinas, simvastatinas ir kt.)

Padidėjusi nuo dozės priklausomų nepageidaujamų reakcijų rizika, tokių kaip rabdomiolizė (susilpnėjęs cholesterolį mažinančio vaistinio preparato metabolizmas kepenyse).

Kombinacijos, reikalaujančios atsargumo priemonių

- *Midazolamas, triazolamas, alprazolamas*

Dėl susilpnėjusio kepenų metabolizmo gali padidėti benzodezapinų koncentracija plazmoje, įtakojanti stiprų slopinimą.

- *Chlorpromazinas*

Stiripentolis sustiprina centrinį slopinantį chlorpromazino poveikį.

- *Poveikis kitiems antiepileptiniams preparatams (AEP)*

CYP450 izofermentų CYP2C19 ir CYP3A4 inhibicija (jų metabolizmo kepenyse inhibicija) gali išprovokuoti farmakokinetinę sąveiką su fenobarbitaliu, primidonu, fenytoinu, karbamazepinu, klobazamu (žr. 4.2 skyrių), valproatu (žr. 4.2 skyrių), diazepamą (sustiprėjusi miorelaksacija), etosuksimidu ir tiagabinu. Sąveika pasireiškia padidėjusia prieštraukulinių vaistų koncentracija plazmoje su galima perdozavimo rizika. Rekomenduojama kliniškai sekti kitų su stiripentoliu kombinuojamų prieštraukulinių vaistų koncentraciją plazmoje ir, prireikus, jų dozes koreguoti.

- *Topiramatas*

Prancūzų stiripentolio labdaros programoje topiramatas buvo skiriamas kartu su stiripentoliu, klobazamu ir valproatu 41% iš 230 atvejų. Remiantis šiuose tyrimuose gautais duomenimis, kartu su stiripentoliu skiriant topiramatą nereikia koreguoti jo dozės ir vartojimo būdo.

Galima topiramato ir stiripentolio konkurencija dėl CYP2C19 inhibicijos neturi pasireikšti, nes tam reikia 5-15 kartų didesnių koncentracijų plazmoje, nei skiriant standartines topiramato dozes.

- *Levetiracetamas*

Didžioji dalis levetiracetamo metabolizuojama ne kepenyse, todėl farmakinetinė metabolinė stiripentolio ir levetiracetamo sąveika mažai tikėtina.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Bendra rizika, susijusi su epilepsija ir vaistais nuo epilepsijos

Nustatyta, kad sergančių epilepsija moterų palikuonims apsigimimų tikimybė yra 3 k. didesnė nei bendroje populiacijoje (kur ši tikimybė siekia 3%). Turimi duomenys rodo, kad neigiamas poveikis labiau sietinas su gydymu. Vaistus nuo epilepsijos vartojusių moterų populiacijoje pastebėta, kad padidėjęs apsigimimų skaičius nustatomas esant politerapiniam gydymui. Efektyvaus vaisto nuo epilepsijos gydymo nereikia nutraukti nėštumo metu, nes ligos paūmėjimas gali būti žalingas tiek motinos, tiek vaisiaus sveikatai.

Su stiripentoliu susijusi rizika

Klinikinių duomenų apie stiripentolio vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Peržvelgus indikacijas, stiripentolio nepatartina naudoti nėščiosioms ir norinčioms pastoti moterims. Klinikinis sprendimas skirti stiripentolį nėščiosioms turi būti padarytas atsižvelgiant į individualų atvejį ir įvertinus galimą klinikinę naudą ir riziką. Nėščiosioms stiripentolis skiriamas atsargiai. Vaisingos moters gydymo metu turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Žindymas

Nėra atliktų tyrimų dėl stiripentolio patekimo į motinos pieną, tačiau atsižvelgiant į tai, kad stiripentolis iš ožkos plazmos į pieną patenka gana lengvai, gydymo metu nerekomenduojama žindyti kūdikio. Jei žindant gydymas Diacomit stiripentoliu yra tęsiamas, natūraliai maitinamas kūdikis turi būti atidžiai sekamas dėl galimo neigiamo vaisto poveikio.

Vaisingumas

Tyrimuose su gyvūnais nebuvo nustatytas poveikis vaisingumui (žr. 5.3. skyrių). Nėra klinikinių duomenų, galima rizika žmogaus organizmui nežinoma.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Stiripentolis daro didelę įtaką gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus, nes gali sukelti galvos svaigimą ir ataksiją. Pacientams patartina nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol jie neįgis pakankamai patirties, kad galėtų įvertinti, ar tai neigiamai veikia jų sugebėjimus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Dažniausiai nustatomi šalutiniai poveikiai vartojant stiripentolį yra anoreksija, kūno svorio sumažėjimas, nemiga, mieguistumas, ataksija, hipotonija ir distonija.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Pašaliniai poveikiai pažymimi kaip labai dažni ($\geq 1 / 10$), dažni (nuo $\geq 1 / 100$ iki $< 1 / 10$), nedažni (nuo $\geq 1 / 1\,000$ iki $< 1 / 100$), reti (nuo $\geq 1 / 10\,000$ iki $< 1 / 1\,000$), labai reti ($< 1 / 10\,000$, tarp jų pavieniai atvejai), dažnis nežinomas (iš turimų duomenų negali būti įvertinti). Kiekvienoje grupėje pašaliniai poveikiai pateikti pagal jų sunkumo pobūdį.

Sistemos ir organai (MedDRA terminologija)	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Neutropenija		Trombocitopenija *	

Sistemos ir organai (MedDRA terminologija)	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija, apetito sumažėjimas, svorio praradimas				
Psichikos sutrikimai	Nemiga	Agresyvumas, nervingumas, elgesio sutrikimai, priešiškus, padidėjęs jaudrumas, miego sutrikimai			
Nervų sistemos sutrikimai	Mieguistumas, ataksija, hipotonija, distonija	Hiperkinezija			
Akių sutrikimai			Diplopija		
Virškinimo trakto sutrikimai		Pykinimas, vėmimas			
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			Jautrumas šviesai, išbėrimai, alerginės odos reakcijos, dilgėlinė		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			Nuovargis		
Tyrimai		γGT kiekio padidėjimas		Kepenų funkcijos testo rezultatai nėra normalūs	
Infekcijos ir infestacijos					Pneumonija, aspiracinė pneumonija

*Duomenys apie trombocitopeniją buvo surinkti atliekant klinikinius tyrimus ir išanalizavus patirtį po vaisto patekimo į rinką.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Daugelis anksčiau nurodytų nepageidaujamų reakcijų susijusios su kitų prieštraukulinių vaistų koncentracijos plazmoje padidėjimu (žr.4.4 ir 4.5 skyrius). Šie poveikiai gali pranykti sumažinus kitų vaistų nuo epilepsijos dozes.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi

pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atvejai netirti. Taikomas palaikomasis gydymas (simptominės priemonės intensyviosios priežiūros skyriuose).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: antiepileptikai, kiti antiepileptikai, ATC kodas: N03AX17

Veikimo mechanizmas

Tyrimuose su gyvūnais pastebėta, kad stiripentolis nutraukia elektros šoko, pentertrazolio ir bikukulino sukeltus traukulius. Taip pat tyrimuose su graužikais stiripentolis padidino gama amino sviesto rūgšties (angl. *gama-aminobutyric acid*, GABA) – pagrindinio neurotransmisijos inhibitoriaus žinduolių smegenyse – kiekį smegenyse. Tai galėjo pasireikšti mažinant sinaptosominį GABA patekimą ir / ar GABA transmisijos inhibiciją. Stiripentolis taip pat sustiprino GABA receptorių transmisiją nesubrendusių žiurkių hipokampe ir sustiprino GABA chloro kanalų atsidarymo trukmę (bet ne dažnį) barbitūratiniu mechanizmu. Dėl farmakokinetinės stiripentolio sąveikos su prieštraukuliais vaistais: karbamazepinu, natrio valproatu, fenitoinu, fenobarbitaliu ir daugeliu benzodiazepinų, padidėja šių vaistų efektyvumas. Taip pat stiripentolis veikia keletą izofermentų metaboline inhibicija, svarbiausia CYP450 3A4 ir 2C19.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Kliniškai įvertinant stiripentolį buvo tiriami 3 m. amžiaus SKME sergantys vaikai.

Prancūzų labdaros programa tyrė vyresnius kaip 6 mėn. vaikus, nes šiame amžiuje jau patikimai galima nustatyti Draveto sindromą. Klinikinį sprendimą skiriant Diacomit SKME sergantiems vaikams iki 3 m., reikia priimti individualiai, atsižvelgiant į galimą naudą ir riziką (žr. 4.2 skyrių).

Atsitiktinai išrinktame, placebo kontroliuojamame klinikiniame papildomame tyrime buvo tiriamas 41 vaikas, sergantis SKME. Po pirmo gydymo mėnesio placebo (n=20) ar stiripentolis (n=21) buvo pridėtas prie valproato ir klobazamo dvigubai anonimiškam 2 mėn. periodui. Po to pacientams buvo atvirai skiriamas stiripentolis. Rezultatai parodė, jog, palyginti su pirmuoju, antrą mėnesį 50% tiriamųjų sumažėjo kloninių (ar toninių-kloninių) traukulių dažnis. 15 (71%) pacientų pastebėtas atsakas į stiripentolį (iš jų 9 visiškai nebuvo kloninių ar kloninių-toninių traukulių), kai tuo tarpu placebo grupėje pagerėjimas stebėtas tik 1 tiriamajam (5%) (visiems tiriamiesiems pasireiškė traukuliai; stiripentolis 95% PI 52,1-90,7 vs placebo 0-14,6). 95% PI pasiskirstymas buvo 42,2-85,7. Procentiniai pirmo mėnesio pokyčiai buvo didesni stiripentolio grupėje (-69%) negu placebo (+7%), $p < 0,0001$. 21 pacientas, vartojęs stiripentolį, jautė vidutinio sunkumo šnepageidaujamus reiškinius (mieguistumą, apetito praradimą), palyginus su 8 iš placebo grupės, tačiau šalutiniai efektai išnyko gretutinio vaisto dozės sumažinus 12 iš 21 tiriamąjo (Chiron et al, Lancet, 2000).

Nėra atlikta klinikinių tyrimų, patvirtinančių didesnių negu 50 mg/kg per parą stiripentolio dozių klinikinį saugumą.

Nėra atlikta klinikinių tyrimų, įrodančių stiripentolio monoterapijos veiksmingumą gydant Draveto sindromą.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Šios farmakokinetinės stiripentolio savybės buvo vertinamos klinikiniuose tyrimuose sveikiems suaugusiems savanoriams ir suaugusiems pacientams.

Absorbcija

Stiripentolis greitai absorbuojamas ir jo koncentracija plazmoje pasiekia piką per 1,5 valandos. Absoliutus stiripentolio patekimas į organizmą nežinomas, nes nėra jo intraveninės formuluotės. Nustatyta, kad jis gerai absorbuojamas patekęs per burną, nes didžioji dalis peroralinės dozės išsiskiria su šlapimu.

Santykinis kapsulių ir geriamosios suspensijos miltelių paketėliuose biologinis prieinamumas buvo tiriamas su sveikais savanoriais vyrais, jiems skiriant 1 000 mg gerti vienu metu. Šios dvi formos AUC rodiklio atžvilgiu buvo ekvivalentiškos, tačiau neekvivalentiškos pagal didžiausią koncentraciją (C_{max}). Miltelių C_{max} buvo šiek tiek didesnė (23%) nei kapsulių, todėl bioekvivalentiškumo kriterijų neatitiko. Abiejų formulių didžiausios koncentracijos pasiekimo laikas (T_{max}) buvo panašus. Jei stiripentolio kapsulės pakeičiamos geriamosios suspensijos milteliais paketėliuose, rekomenduojama pacientą stebėti kliniškai.

Pasiskirstymas

Stiripentolis susijungia su cirkuliuojančiais plazmos baltymais (apie 99 %).

Eliminacija

Sisteminis stiripentolio poveikis didėja priklausomai nuo dozės. Plazmos klirensas, esant didesnėms dozėms, yra žymiai mažesnis. Jis sumažėja iki 40 l/kg per parą, kai vaisto dozė 600 mg per parą, ir iki 8 l/kg per parą, kai paros dozė siekia 2 400 mg. Klirensas mažėja po pakartotinio stiripentolio skyrimo, tikriausiai dėl P450 izofermentų įtakos šiam metabolizmui. Nustatytas eliminacijos pusperiodis yra nuo 4.5 iki 13 val., kuris didėja, kai didėja dozė.

Biotransformacija

Stiripentolis yra visiškai metabolizuojamas, šlapime randama 13 skirtingų jo metabolitų randama šlapime. Pagrindiniai metabolizmo procesai yra demetilimas ir gliukuronidimas, tačiau tiksliai nėra žinomi visi į metabolizmą įtraukti fermentai.

Remiantis *in vitro* tyrimų rezultatais, pagrindiniai kepenų citochromo P450 izofermentai, dalyvaujantys 1 fazės metabolizme, yra CYP1A2, CYP2C19 ir CYP3A4.

Pašalinimas

Didžiausia stiripentolio dalis pašalinama per inkstus.

Stiripentolio šlapimo metabolitai sudaro didžiąją dalį (73%) peroralinės dozės metabolitų, 13-24% nepakitusio stiripentolio randama išmatose.

Vaikų populiacijos farmakokinetinis tyrimas

Gyventojų farmakokinetinio tyrimo metu buvo ištirti 35 Draveto sindromą turintys vaikai. Jie buvo gydomi stiripentoliu bei dar dviem kitais medikamentais – valproatu ir klobazamu, kurie nėra žinomi kaip turintys įtakos stiripentolio farmakokinetinėms savybėms. Pacientų vidutinis amžius buvo 7,3 metai (amžiaus ribos – nuo 1 iki 17,6 metų), o vidutinė stiripentolio paros dozė sudarė 45,4 mg/kg per dieną (dozės dydžio ribos – nuo 27,1 iki 89,3 mg/kg per dieną), padalinus ją į dvi ar tris mažesnes dozes.

Gauti duomenys labiausiai atitiko vienos kameros modelį su pirminiais absorbcijos ir šalinimo procesais. Pacientams nustatytoji absorbcijos greičio konstanta K_a buvo 2,08 val.⁻¹ (standartinis

atsitiktinio poveikio nukrypimas = 122%). Tyrimas parodė, kad išsivalymas ir pasiskirstymo tūris priklauso nuo kūno svorio pagal alometrinį modelį su eksponentėmis nuo 0,433 iki 1, būtent: kūno masei didėjant nuo 10 iki 60 kg, per burną vartojamųjų vaistų tariamasis išsivalymas didėja nuo 2,60 iki 5,65 l/val., o tariamasis pasiskirstymo tūris didėja nuo 32,0 iki 191,8 l. Vadinasi, pašalinimo pusperiodis didėja nuo 8,5 val. (kūno svoriui esant 10 kg) iki 23,5 val. (kūno svoriui esant 60 kg).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Gyvūnų toksiškumo tyrimai (atlikti su žiurkėmis, beždžionėmis ir pelėmis) neparodė jokio toksinio poveikio, išskyrus kepenų padidėjimą, kuris buvo susijęs su hepatoceliuline hipertrofija, pasireiškiančia dideles dozėmis stiripentolio skyrus graužikams ir kitiems gyvūnams. Toks atsakas vertinamas kaip adaptacinis į kepenyse vykstantį pagrindinį vaistinio preparato metabolizmą. Stiripentolio teratogeniškumas nenustatytas tyrimuose, atliktuose su žiurkėmis ir triušiais. Viena tyrimo, atliktame su pelėmis, nustatyta maža procentinė dalis skeltų trombocitų, vartojant vaistą maternotoksinėmis dozėmis (800 mg/kg per parą), tačiau tai nepastebėta jokiuose kituose panašiuose tyrimuose. Šie tyrimai buvo atlikti su pelėmis ir triušiais prieš pritaikant gerosios laboratorinės praktikos reikalavimus. Žiurkių vaisingumo, reprodukcijos prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimai parodė nežymiai sumažėjusį žindomų jauniklių išgyvenamumą, kaip toksinį atsaką į 800 mg/kg per parą stiripentolio dozę (žiūrėkite 4.6 skyrių).

Genotoksiniai tyrimai neparodė jokio mutageninio ar klastogeninio aktyvumo.

Karcinogeniniai tyrimai, atlikti su žiurkėmis, buvo neigiami. Pelėms, 78 savaites gavusioms 200 ar 600 mg/kg per parą dozę, buvo pastebėtas tik nežymus kepenų adenomų ir karcinomų rizikos padidėjimas, kuris nestebėtas pelėms, gavusioms 60 mg/kg per parą vaisto dozę. Šie duomenys neparodo tumorogeniškumo rizikos žmonėms, nes trūksta stiripentolio genotoksiškumo duomenų ir žinoma, jog pelių kepenų naviko formavimasis yra žymiai greitesnis, esant kepenų fermentų indukcijai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Povidonas
Karboksimetilkrakmolo natrio druska
Skystoji gliukozė (džiovinta išpurškiant)
Eritrozinas (E127)
Titano dioksidas (E171)
Aspartamas (E951)
„Tutti frutti“ aromatinė medžiaga (sudėtyje yra sorbitolio)
Karmeliozės natrio druska
Hidroksietilceliuliozė

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Paketėliai yra pagaminti iš popieriaus / aliuminio / polietileno plėvelės.

Kartono dėžutėse yra po 30, 60 arba 90 paketėlių.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.
Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/367/007-9

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. sausio 4 d.
Paskutinio perregistravimo data 2018 m. rugsėjo 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Diacomit 500 mg milteliai geriamajai suspensijai paketėlyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename paketėlyje yra 500 mg stiripentolio.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename paketėlyje yra 5 mg aspartamo, 1 000 mg skystosios gliukozės (džiovintos išpurškiant) ir 4,8 mg sorbitolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai geriamajai suspensijai
Rausvi kristaliniai milteliai

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Diacomit skirtas pacientams, sergantiems sunkia kūdikių mioklonine epilepsija (SKME, Draveto sindromu), kartu su klobazamu ir valproatu kaip papildomi vaistai atspariems gydymui generalizuotiems toniniams-kloniniams traukuliams gydyti, kai jų nepavyksta kontroliuoti skiriant vien klobazamą ir valproatą.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Diacomit skiriamas tik prižiūrint pediatrai / vaikų neurologui, turinčiam patirties diagnozuojant ir gydant kūdikių ir vaikų epilepsiją.

Dozavimas

Vaikų populiacija

Stiripentolio dozės apskaičiuojamos mg/kg kūno svorio.

Paros dozė gali būti skiriama per 2 ar 3 kartus.

Papildomą gydymą stiripentoliu reikėtų įvesti palaipsniui didinant dozę, kol bus pasiekta rekomenduojama 50 mg/kg kūno svorio per parą dozė, skiriama kartu su klobazamu ir valproatu.

Didinti stiripentolio dozę reikia palaipsniui pradedant nuo 20 mg/kg kūno svorio per parą 1 savaitę, paskui – 30 mg/kg per parą 1 savaitę. Tolesnis dozės didinimas priklauso nuo amžiaus:

- jaunesniems negu 6 metų vaikams trečiąją savaitę reikia skirti papildomus 20 mg/kg per parą ir šitaip per tris savaites pasiekti rekomenduojamą 50 mg/kg kūno svorio per parą dozę;
- vaikams nuo 6 iki 12 metų kas savaitę reikia skirti papildomus 10 mg/kg per parą ir šitaip per keturias savaites pasiekti rekomenduojamą 50 mg/kg kūno svorio per parą dozę;
- 12 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams kas savaitę reikia skirti papildomus 5 mg/kg per parą, kol remiantis klinikiniu įvertinimu bus pasiekta optimali dozė.

Rekomenduojama 50 mg/kg kūno svorio per parą dozė yra paremta turimais klinikinių tyrimų duomenimis. Tai buvo vienintelė Diacomit dozė, įvertinta atliekant pagrindinius tyrimus (žr. 5.1 skyrių).

Stiripentolį visada reikia vartoti su maistu, nes jis greitai suyra rūgščioje terpėje (pvz., veikiant skrandžio rūgščiai, kai vartojama prieš valgį).

Stiripentolio negalima vartoti su pienu ar jo produktais (jogurtu, varškės sūreliu ir pan.), gazuotais gėrimais, vaisių sultimis ar maistu ir gėrimais, kurių sudėtyje yra kofeino arba teofilino.

Jaunesniems kaip 3 metų vaikams

Pagrindiniai klinikiniai stiripentolio poveikio įvertinimo tyrimai buvo atlikti su 3 metų amžiaus ir vyresniais SMEI sergančiais vaikais. Klinikinį sprendimą skiriant stiripentolį SMEI sergantiems jaunesniems kaip 3 metų vaikams reikia priimti, kiekvienu atveju pasveriant galimą klinikinę naudą ir riziką. Šioje jaunesnių pacientų grupėje papildomą gydymą stiripentoliu galima skirti tik tada, kai SMEI diagnozė patvirtinama kliniškai (žr. 5.1 skyrių). Duomenų apie stiripentolio poveikį jaunesniems kaip 12 mėnesių vaikams yra nedaug. Šiems vaikams stiripentolis skiriamas tik atidžiai prižiūrint gydytojui.

Vyresniems nei 18 metų pacientams

Ilgalaikiai duomenys nebuvo surinkti iš pakankamo kiekio suaugusiųjų, kad būtų galima patvirtinti išliekančią poveikį šioms asmenims. Gydymas turėtų būti tęsiamas tol, kol pastebimas veiksmingumas.

Kitų vaistų nuo epilepsijos, vartojamų kartu su stiripentoliu, dozės koregavimas

Nepaisant to, kad nėra išsamių farmakologinių duomenų apie galimą vaistų sąveiką, toliau pateikiamos rekomendacijos, paremtos klinicine patirtimi, kaip koreguoti kitų vaistų nuo epilepsijos, skiriamų kartu su stiripentoliu, dozes bei dozavimo schemas.

- Klobazamas

Pagrindinių klinikinių tyrimų duomenimis, pradėjus skirti stiripentolį, Diacomit, kasdienė klobazamo dozė 0,5 mg/kg per parą paprastai būdavo skiriama per du kartus. Jei atsirasdavo klinikinių nepageidaujamų klobazamo poveikio ar perdozavimo požymių (pvz., mieguistumas, hipotonija, mažesniems vaikams – irzlumas), ši paros dozė buvo mažinama po 25 % per savaitę. Nustatyta, kad klobazamo koncentracija plazmoje padidėja apie du–tris kartus, o norklobazamo – penkis kartus, pradėjus papildomą gydymą stiripentoliu Draveto sindromu sergantiems vaikams.

- Valproatas

Manoma, kad metabolinės sąveikos tarp stiripentolio ir valproato galimybė yra nedidelė, todėl pradedant papildomą gydymą stiripentoliu valproato dozės nereikia koreguoti Diacomit, išskyrus saugumo sumetimais. Pagrindiniame tyrime pasireiškus nepageidaujamoms virškinamojo trakto reakcijoms, tokioms kaip sumažėjęs apetitas ar svorio kritimas, valproato dozės buvo mažinamos apie 30% per savaitę.

Laboratorinių tyrimų duomenų pokyčiai

Atsiradus kraujo tyrimo duomenų pokyčiams ar kepenų funkcijos rodiklių nuokrypiams, klinikinis sprendimas dėl gydymo tęsimo ar bei kartu vartojamų klobazamo ir valproato dozių koregavimo turi būti priimtas individualiai, atsižvelgiant į galimą naudą bei riziką (žr. 4.4 skyrių).

Skirtingų vaisto formų įsisavinimas

Vartojant paketėliuose esančių miltelių geriamajai suspensijai ruošti, susidaranti C_{max} yra šiek tiek didesnė nei vartojant kapsulių, todėl abi farmacinės formos nėra biologiškai ekvivalentiškos. Jei būtina formą pakeisti, rekomenduojama atlikti kliniškai stebint vaisto poveikį, nes gali atsirasti vaisto toleravimo problemų (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

Stiripentolio nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra kepenų ir (arba) inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Miltelius reikia sumaišyti stiklinėje vandens ir tuoj pat išgerti.
Stiripentolio sąveika su maistu nurodyta 4.5 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai, nurodytai 6.1 skyriuje.
Anamnezėje buvusi psichozė su klaidesių epizodais.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Karbamazepinas, fenitoinas ir fenobarbitalis

Gydant Draveto sindromą neturi būti vartojami kartu su stiripentoliu. Kartu su stiripentoliu vartojamų klobazamo ir (ar) valproato paros dozė turi būti sumažinta atsižvelgiant į šalutinio poveikio pasireiškimą (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų augimo greitis

Kadangi kartu su stiripentoliu vartojant valproatą pastebima nepageidaujamų virškinimo trakto reakcijų (anoreksija, apetito praradimas, pykinimas, vėmimas), būtina atidžiai stebėti šiuos abu vaistus vartojančių vaikų augimo greitį.

Kraujo tyrimas

Neutropenija gali būti susijusi su stiripentolio, klobazamo ir valproato vartojimu. Prieš pradedant gydymą stiripentoliu rekomenduojama įvertinti bendrą kraujo tyrimą. Jei nėra kitų klinikinių indikacijų, bendras kraujo tyrimas turi būti kartojamas kas 6 mėn.

Kepenų funkcija

Prieš pradedant gydymą stiripentoliu rekomenduojama įvertinti kepenų funkcijos rodiklius. Jei nėra kitų klinikinių indikacijų, kepenų funkcija turi būti tiriama kas 6 mėn.

Kepenų ir inkstų funkcija

Stiripentolio nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra kepenų ir (ar) inkstų funkcijos sutrikimų, nes nėra specifinių klinikinių duomenų apie vaisto vartojimą šiems pacientams (žr. 4.2 skyrių).

Medžiagos, sąveikaujančios su CYP fermentais

Stiripentolis slopina fermentus CYP2C19, CYP3A4 ir CYP2D6, ir gali žymiai padidinti medžiagų, kurias metabolizuoja šie fermentai, koncentraciją plazmoje ir su jais susijusių nepageidaujamų reakcijų riziką (žr. 4.5 skyrių). *In vitro* tyrimų rezultatai rodo, kad stiripentolio 1 fazės metabolizmą katalizuoja CYP1A2, CYP2C19 ir CYP3A4 bei, galbūt, kiti fermentai. Rekomenduojama atsargiai derinti stiripentolį su kitomis medžiagomis, kurios slopina ar skatina vieno ar daugiau šių fermentų veikimą.

Vaikų populiacija

Pagrindiniuose tyrimuose nebuvo tiriami vaikai iki 3 metų amžiaus. Jei stiripentolis skiriamas 6 mėn. – 3 metų amžiaus vaikams, rekomenduojama atidžiai stebėti jų būklę.

Diacomit miltelių geriamajai suspensijai paketėliuose sudėtyje yra aspartamo, fenilalanino šaltinio. Nėra klinikinių ar neklinių duomenų, kuriais remiantis būtų galima įvertinti gydymą aspartamu jaunesnius negu 12 savaičių amžiaus kūdikius. Todėl jis gali būti žalingas žmonėms, sergantiems fenilketonurija. Pacientai, sergantys reta gliukozės – galaktozės malabsorbcija, neturėtų vartoti šio vaisto, kadangi sudėtyje yra gliukozės. Kadangi sudėtyje yra nedidelis kiekis skoninės medžiagos sorbitolio, pacientai, sergantys įgimta fruktozės netolerancija, neturėtų vartoti šio vaisto.

Šio vaistinio preparato viename paketėlyje yra mažiau nei 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Galima stiripentolio sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Kitų antiepileptinių vaistinių preparatų įtaka stiripentolio farmakokinetikai nėra gerai iširta. Makrolidų ir azolo priešgrybelinių vaistinių preparatų, kurie slopina CYP3A4 ir yra to paties fermento substratai, įtaka stiripentolio metabolizmui nėra iširta. Taip pat nežinomas stiripentolio poveikis jų metabolizmui.

In vitro tyrimų rezultatai rodo, kad stiripentolio 1 fazės metabolizmą katalizuoja CYP1A2, CYP2C19 ir CYP3A4 bei galbūt kiti fermentai. Rekomenduojama atsargiai derinti stiripentolį su kitais preparatais, kurie stabdo ar sužadina vieno ar daugiau iš šių fermentų veikimą.

Stiripentolio poveikis citochromo P450 fermentams

Daugelis šių sąveikų buvo dalinai patvirtintos *in vitro* studijomis ir klinikiniais tyrimais. Pastovių koncentracijų padidėjimas vartojant stiripentolį, valproatą ir klobazamą yra panašus suaugusiesiems ir vaikams, tačiau atskiriems individams gali žymiai skirtis.

Vartojant terapinėmis dozėmis, stiripentolis labai slopina du CYP450 izofermentus: pvz., CYP2C19 ir CYP3A4. Todėl galima metabolinės kilmės farmakokinetinė sąveika su kitais vaistais. Dėl šios sąveikos gali padidėti šių veikliųjų medžiagų koncentracija, kuri gali lemti stipresnį jų poveikį ir didesnę nepageidaujamų reakcijų tikimybę.

Jei dėl klinikinių aplinkybių reikia skirti stiripentolį kartu su medžiagomis, kurias metabolizuoja CYP2C19 (pvz., citalopramu, omeprazolu) ar CYP3A4 (pvz., ŽIV proteazių inhibitoriais, antihistamininiais vaistais, pvz., astemizoliu ir chlorfeniraminu, kalcio kanalų blokatoriais, statinais, geriamaisiais kontraceptikais, kodeinu), kyla didesnė nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo rizika, todėl šiuos vaistus reikia skirti atsargiai (žr. toliau šį skyrį apie vaistus nuo epilepsijos). Rekomenduojama sekti vaistų koncentraciją plazmoje ir šalutinį poveikį. Gali reikėti koreguoti vaistų dozę.

Siauro terapinio indekso CYP3A4 substratus dėl žymiai didesnės šalutinio poveikio rizikos skirti kartu su stiripentoliu nerekomenduojama.

Turima mažai duomenų apie CYP1A2 izofermento inhibiciją, todėl negalima atmesti sąveikos su teofilinu ir kofeinu galimybės. Slopinant jų metabolizmą kepenyse padidėja šių medžiagų koncentracija plazmoje ir kyla toksinio poveikio pavojus. Šių medžiagų nerekomenduojama vartoti kartu su stiripentoliu. Apribojimas taikomas ne tik vaistiniams preparatams, bet ir daugybei vaikų mėgstamų maisto produktų (pavyzdžiui, kolai, šokoladui, kavai, arbatai ir energetiniams gėrimams). Pacientui negalima gerti kolos gėrimų, turinčių daug kofeino, ar valgyti nemažai teofilino turinčio šokolado (žr. 4.2 skyrį).

Kadangi stiripentolis slopina CYP2D6 *in vitro*, esant klinikinei jo koncentracijai plazmoje, šio izofermento metabolizuojamos medžiagos – beta-blokatoriai (propranololis, karvedilolis, timololis), antidepresantai (fluoksetinas, paroksetinas, sertralinas, imipraminas, klomipraminas), antipsichotikai (haloperidolis), analgetikai (kodeinas, dekstrometorfanas, tramadolis) – gali metaboliškai sąveikauti su stiripentoliu. CYP2D6 metabolizuojamoms medžiagų dozėms gali būti reikalinga dozių korekcija ar individualus titravimas.

Galima stiripentolio sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Trūkstant klinikinių duomenų, reikėtų imtis atsargumo priemonių stiripentolį vartojant šiais atvejais:

Nepageidaujama kombinacija (vengti, nebent griežtai reikalaujama vartoti abu medikamentus)

- Skalsių alkaloidai (ergotaminas, dihidroergotaminas)

Ergotizmas su galima galūnių nekroze (skalsių eliminavimo kepenyse inhibicija).

- Cisapridas, halofantrinas, pimozidas, kvinidinas, bepridilis

Padidėjusi širdies aritmijų, ypač „piruetinės“ (torsades de pointes) / skilusių bangų aritmijos, rizika.

- Imunosupresantai (takrolimas, ciklosporinas, sirolimas)

Padidėjusi imunosupresantų koncentracija kraujyje (sulėtėjęs kepenų metabolizmas).

- Statinai (atorvastatinas, simvastatinas ir kt.)

Padidėjusi nuo dozės priklausomų nepageidaujamų reakcijų rizika, tokių kaip rabdomiolizė (susilpnėjęs cholesterolį mažinančio vaistinio preparato metabolizmas kepenyse).

Kombinacijos, reikalaujančios atsargumo priemonių

- *Midazolamas, triazolamas, alprazolamas*

Dėl susilpnėjusio kepenų metabolizmo gali padidėti benzodezapinų koncentracija plazmoje, įtakojanči stiprų slopinimą.

- *Chlorpromazinas*

Stiripentolis sustiprina centrinį slopinantį chlorpromazino poveikį.

- *Poveikis kitiems antiepileptiniams preparatams (AEP)*

CYP450 izofermentų CYP2C19 ir CYP3A4 inhibicija (jų metabolizmo kepenyse inhibicija) gali išprovokuoti farmakokinetinę sąveiką su fenobarbitaliu, primidonu, fenitoinu, karbamazepinu, klobazamu (jų metabolizmo kepenyse inhibicija) (žr. 4.2 skyrių), valproatu (žr. 4.2 skyrių), diazepamu (sustiprėjusi miorelaksacija), etosuksimidu ir tiagabinu. Sąveika pasireiškia padidėjusia prieštraukulinių vaistų koncentracija plazmoje su galima perdozavimo rizika. Rekomenduojama kliniškai sekti kitų su stiripentoliu kombinuojamų prieštraukulinių vaistų koncentraciją plazmoje ir, prireikus, jų dozes koreguoti.

- *Topiramatas*

Prancūzų stiripentolio labdaros programoje topiramatas buvo skiriamas kartu su stiripentoliu, klobazamu ir valproatu 41% iš 230 atvejų. Remiantis šiuose tyrimuose gautais duomenimis, kartu su stiripentoliu skiriant topiramatą nereikia koreguoti jo dozės ir vartojimo būdo. Galima topiramato ir stiripentolio konkurencija dėl CYP2C19 inhibicijos neturi pasireikšti, nes tam reikia 5-15 kartų didesnių koncentracijų plazmoje, nei skiriant standartinės topiramato dozes.

- *Levetiracetamas*

Didžioji dalis levetiracetamo metabolizuojama ne kepenyse, todėl farmakinetinė metabolinė stiripentolio ir levetiracetamo sąveika mažai tikėtina.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Bendra rizika, susijusi su epilepsija ir vaistais nuo epilepsijos

Nustatyta, kad sergančių epilepsija moterų palikuonims apsigimimų tikimybė yra 3 k. didesnė nei bendroje populiacijoje (kur ši tikimybė siekia 3%). Turimi duomenys rodo, kad neigiamas poveikis yra labiau sietinas su gydymu, o ne su pačia liga, pvz., epilepsija. Vaistus nuo epilepsijos vartojusių moterų populiacijoje pastebėta, kad padidėjęs apsigimimų skaičius nustatomas esant politerapiniam gydymui.

Efektyvaus vaisto nuo epilepsijos gydymo nereikia nutraukti nėštumo metu, nes ligos paūmėjimas gali būti žalingas tiek motinos, tiek vaisiaus sveikatai.

Su stiripentoliu susijusi rizika

Klinikinių duomenų apie stiripentolio vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Peržvelgus indikacijas, stiripentolio nepatartina naudoti nėščiosioms ir norinčioms pastoti moterims. Klinikinis sprendimas skirti stiripentolį nėščiosioms turi būti padarytas atsižvelgiant į individualų atvejį ir įvertinus galimą klinikinę naudą ir riziką. Nėščiosioms stiripentolis skiriamas atsargiai. Vaisingos moters gydymo metu turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Žindymas

Nėra atliktų tyrimų dėl stiripentolio patekimo į motinos pieną, tačiau atsižvelgiant į tai, kad stiripentolis iš ožkos plazmos į pieną patenka gana lengvai, gydymo metu nerekomenduojama žindyti kūdikio. Jei žindant gydymas stiripentoliu tęsiamas, natūraliai maitinamas kūdikis turi būti atidžiai sekamas dėl galimo neigiamo vaisto poveikio.

Vaisingumas

Tyrimuose su gyvūnais nebuvo nustatytas poveikis vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Nėra klinikinių duomenų, galima rizika žmogaus organizmui nežinoma.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Stiripentolis daro didelę įtaką gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus, nes gali sukelti galvos svaigimą ir ataksiją. Pacientams patartina nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol jie neįgis pakankamai patirties, kad galėtų įvertinti, ar tai neigiamai veikia jų sugebėjimus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Dažniausiai nustatomi pašaliniai poveikiai vartojant stiripentolį yra anoreksija, svorio sumažėjimas, nemiga, mieguistumas, ataksija, hipotonija ir distonija.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujami reiškiniai skiriami kaip labai dažni ($\geq 1 / 10$), dažni (nuo $\geq 1 / 100$ iki $< 1 / 10$), nedažni (nuo $\geq 1 / 1\,000$ iki $< 1 / 100$), reti (nuo $\geq 1 / 10\,000$ iki $< 1 / 1\,000$), labai reti ($< 1 / 10\,000$, tarp jų pavieniai atvejai), dažnis nežinomas (iš turimų duomenų negali būti įvertinti). Kiekvienoje grupėje pašaliniai poveikiai pateikti pagal jų sunkumo pobūdį.

Sistemos ir organai (MedDRA terminologija)	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Neutropenija		Trombocitopenija *	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija, apetito sumažėjimas, svorio praradimas				
Psichikos sutrikimai	Nemiga	Agresyvumas, nervingumas, elgesio sutrikimai, priešiškumas, padidėjęs jaudrumas, miego sutrikimai			
Nervų sistemos sutrikimai	Mieguistumas, ataksija, hipotonija, distonija	Hiperkinezija			
Akių sutrikimai			Diplopija		
Virškinimo trakto sutrikimai		Pykinimas, vėmimas			
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			Jautrumas šviesai, išbėrimai, alerginės odos reakcijos, dilgėlinė		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			Nuovargis		
Tyrimai		γGT kiekio padidėjimas		Kepenų funkcijos testo rezultatai nėra normalūs	
Infekcijos ir infestacijos					Pneumonija, aspiracinė pneumonija

* Duomenys apie trombocitopeniją buvo surinkti atliekant klinikinius tyrimus ir išanalizavus patirtį po vaisto patekimo į rinką.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Daugelis anksčiau nurodytų nepageidaujamų reakcijų susijusios su kitų prieštraukulinių vaistų koncentracijos plazmoje padidėjimu (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Šie poveikiai gali pranykti sumažinus kitų vaistų nuo epilepsijos dozes.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atvejai netirti. Taikomas palaikomasis gydymas (simptominės priemonės intensyviosios priežiūros skyriuose).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: antiepileptikai, kiti antiepileptikai, ATC kodas: N03AX17

Veikimo mechanizmas

Tyrimuose su gyvūnais pastebėta, kad stiripentolis nutraukia elektros šoko, pentertrazolio ir bikukulino sukeltus traukulius. Taip pat tyrimuose su graužikais stiripentolis padidino gama-amino sviesto rūgšties (angl. *gama-aminobutyric acid*, GABA) – pagrindinio neurotransmisijos inhibitoriaus žinduolių smegenyse – kiekį smegenyse. Tai galėjo pasireikšti mažinant sinaptosominį GABA patekimą ir (ar) GABA transmisijos inhibiciją. Stiripentolis taip pat sustiprino GABA receptorių transmisiją nesubrendusių žiurkių hipokampe ir pailgino vidutinę GABA chloro kanalų atsidarymo trukmę (bet ne dažnį) barbitūratiniu mechanizmu. Dėl farmakokinetinės stiripentolio sąveikos su prieštraukuliniais vaistais: karbamazepinu, natrio valproatu, fenitoinu, fenobarbitaliu ir daugeliu benzodezepinų, padidėja šių vaistų efektyvumas. Taip pat stiripentolis veikia keleto izofermentų metaboline inhibiciją, svarbiausia CYP450 3A4 ir 2C19.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Kliniškai įvertinant stiripentolį buvo tiriami 3 m. amžiaus SKME sergantys vaikai.

Prancūzų labdaros programa tyrė vyresnius kaip 6 mėn. vaikus, nes šiame amžiuje jau patikimai galima nustatyti Draveto sindromą. Klinikinį sprendimą, skiriant Diacomit SKME sergantiems vaikams iki 3 m., reikia priimti individualiai, atsižvelgiant į galimą naudą ir riziką (žr. 4.2 skyrių)

Atsitiktinai išrinktame, placebo kontroliuojamame papildomame tyrime buvo tiriamas 41 vaikas, sergantis SKME. Po pirmo gydymo mėnesio placebo (n=20) ar stiripentolis (n=21) buvo pridėtas prie valproato ir klobazamo dvigubai anonimiškam 2 mėn. periodui. Po to pacientams buvo atvirai skiriamas stiripentolis. Rezultatai parodė, jog, palyginti su pirmuoju, antrą mėnesį 50% tiriamųjų sumažėjo kloninių (ar toninių-kloninių) traukulių dažnis. 15 (71%) pacientų pastebėtas atsakas į stiripentolį (iš jų 9 visiškai nebuvo kloninių ar kloninių-toninių traukulių), kai tuo tarpu placebo grupėje pagerėjimas stebėtas tik 1 tiriamajam (5%) (visiems tiriamiesiems pasireiškė traukuliai; stiripentolis 95% PI 52,1-90,7 vs placebo 0-14,6). 95% PI pasiskirstymas buvo 42,2-85,7. Procentiniai pirmo mėnesio pokyčiai buvo didesni stiripentolio grupėje (-69%) negu placebo (+7%), p<0,0001. 21 pacientas, vartojęs stiripentolį, jautė vidutinio sunkumo šalutinį poveikį (mieguistumą, apetito praradimą), palyginus su 8 iš placebo grupės, tačiau šalutiniai efektai išnyko gretutinio vaisto dozę sumažinus 12 iš 21 tiriamojo (Chiron et al, Lancet, 2000).

Nėra atlikta klinikinių tyrimų, patvirtinančių didesnių negu 50 mg/kg per parą stiripentolio dozių klinikinį saugumą.

Nėra atlikta klinikinių tyrimų, įrodančių stiripentolio monoterapijos veiksmingumą gydant Draveto sindromą.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Šios farmakokinetinės stiripentolio savybės buvo vertinamos klinikiuose tyrimuose sveikiems suaugusiems savanoriams ir suaugusiems pacientams.

Absorbcija

Stiripentolis yra greitai absorbuojamas ir jo koncentracija plazmoje pasiekia piką per 1,5 valandos. Absoliutus stiripentolio patekimas į organizmą nežinomas, nes nėra jo intraveninės formuluotės. Nustatyta, kad jis gerai absorbuojamas patekęs per burną, nes didžioji dalis peroralinės dozės išsiskiria su šlapimu.

Santykinis kapsulių ir geriamosios suspensijos miltelių paketėliuose biologinis prieinamumas buvo tiriamas su sveikais savanoriais vyrais, jiems skiriant 1 000 mg gerti vienu metu. Šios dvi formos AUC rodiklio atžvilgiu buvo ekvivalentiškos, tačiau neekvivalentiškos pagal didžiausią koncentraciją (C_{max}). Miltelių C_{max} buvo šiek tiek didesnė (23 %) nei kapsulių, todėl bioekvivalentiškumo kriterijų neatitiko. Abiejų formulių didžiausios koncentracijos pasiekimo laikas (T_{max}) buvo panašus. Jei stiripentolio kapsulės pakeičiamos geriamosios suspensijos milteliais paketėliuose, rekomenduojama pacientą stebėti kliniškai.

Pasiskirstymas

Stiripentolis susijungia su cirkuliuojančiais plazmos baltymais (apie 99 %).

Eliminacija:

Sisteminis stiripentolio poveikis didėja priklausomai nuo dozės. Plazmos klirensas, esant didesnėms dozėms, yra žymiai mažesnis. Jis sumažėja iki 40 l/kg per parą, kai vaisto dozė 600 mg per parą, ir iki 8 l/kg per parą, kai paros dozė siekia 2 400 mg. Klirensas mažėja po pakartotinio stiripentolio skyrimo, tai tikriausiai dėl P450 izofermentų įtakos šiam metabolizmui. Nustatytas eliminacijos pusperiodis yra nuo 4.5 iki 13 val., kuris didėja, kai didėja dozė.

Biotransformacija

Stiripentolis yra visiškai metabolizuojamas, šlapime randama 13 skirtingų jo metabolitų randama šlapime. Pagrindiniai metabolizmo procesai yra demetilinimas ir gliukuronidinis, tačiau tiksliai nėra žinomi visi į metabolizmą įtraukti fermentai.

Remiantis *in vitro* tyrimų rezultatais, pagrindiniai kepenų citochromo P450 izofermentai, dalyvaujantys 1 fazės metabolizme, yra CYP1A2, CYP2C19 ir CYP3A4.

Pasišalinimas

Didžiausia dalis stiripentolio pašalinama per inkstus.

STP šlapimo metabolitai sudaro didžiąją dalį (73 %) peroralinės dozės metabolitų, 13–24 % nepakitusio stiripentolio randama išmatose.

Vaikų populiacijos farmakokinetinis tyrimas

Gyventojų farmakokinetinio tyrimo buvo ištirti 35 vaikai su Draveto sindromu. Jie buvo gydomi stiripentoliu bei dar dviem kitais medikamentais – valproatu ir klobazamu, kurie nėra žinomi kaip turintys įtakos stiripentolio farmakokinetinėms savybėms. Pacientų vidutinis amžius buvo 7,3 m. (amžiaus ribos – 1–17,6 m.), o vidutinė stiripentolio paros dozė buvo 45,4 mg/kg per dieną (dozės dydžio ribos – 27,1–89,3 mg/kg per dieną), padalinus ją į dvi ar tris mažesnes dozes.

Gauti duomenys labiausiai atitiko vienos kameros modelį su pirminiais absorbcijos ir šalinimo procesais. Pacientams nustatytoji absorbcijos greičio konstanta K_a buvo 2,08 val.⁻¹ (standartinis atsitiktinio poveikio nukrypimas = 122 %). Tyrimas parodė, kad išsivalymas ir pasiskirstymo tūris

priklauso nuo kūno svorio pagal alometrinį modelį su eksponentėmis nuo 0,433 iki 1, būtent: kūno masei didėjant nuo 10 iki 60 kg, per burną vartojamųjų vaistų tariamasis išsivalymas didėja nuo 2,60 iki 5,65 l/val., o tariamasis pasiskirstymo tūris didėja nuo 32,0 iki 191,8 l. Vadinasi, pašalinimo pusperiodis didėja nuo 8,5 val. (kūno svoriui esant 10 kg) iki 23,5 val. (kūno svoriui esant 60 kg).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Gyvūnų toksiškumo tyrimai (atlikti su žiurkėmis, beždžionėmis ir pelėmis) neparodė jokio toksinio poveikio, išskyrus kepenų padidėjimą, kuris buvo susijęs su hepatoceliuline hipertrofija, pasireiškiančia dideles dozėmis stiripentolio skyrus graužikams ir kitiems gyvūnams. Toks atsakas vertinamas kaip adaptacinis į kepenyse vykstantį pagrindinį vaistinio preparato metabolizmą. Stiripentolio teratogeniškumas nenustatytas tyrimuose, atliktuose su žiurkėmis ir triušiais. Viena tyrimo, atliktame su pelėmis, nustatyta maža procentinė dalis skeltų trombocitų, vartojant vaistą maternotoksinėmis dozėmis (800 mg/kg per parą), tačiau tai nepastebėta jokiuose kituose panašiuose tyrimuose. Šie tyrimai buvo atlikti su pelėmis ir triušiais prieš pritaikant gerosios laboratorinės praktikos reikalavimus. Žiurkių vaisingumo, reprodukcijos prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimai parodė nežymiai sumažėjusį žindomų jauniklių išgyvenamumą, kaip toksinį atsaką į 800 mg/kg per parą stiripentolio dozę (žiūrėkite 4.6 skyrių).

Genotoksiniai tyrimai neparodė jokio mutageninio ar klastogeninio aktyvumo.

Karcinogeniniai tyrimai, atlikti su žiurkėmis, buvo neigiami. Pelėms, 78 savaites gavusioms 200 ar 600 mg/kg per parą dozę, buvo pastebėtas tik nežymus kepenų adenomų ir karcinomų rizikos padidėjimas, kuris nestebėtas pelėms, gavusioms 60 mg/kg per parą vaisto dozę. Šie duomenys neparodo tumorogeniškumo rizikos žmonėms, nes trūksta stiripentolio genotoksiškumo duomenų ir žinoma, jog pelių kepenų naviko formavimasis yra žymiai greitesnis, esant kepenų fermentų indukcijai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Povidonas
Karboksietilkrakmolo natrio druska
Skystoji gliukozė (džiovinta išpurškiant)
Eritrozinas (E127)
Titano dioksidas (E171)
Aspartamas (E951)
„Tutti frutti“ aromatinė medžiaga (sudėtyje yra sorbitolio)
Karmeliozės natrio druska
Hidroksietilceliuliozė

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Paketėliai yra pagaminti iš popieriaus / aliuminio / polietileno plėvelės.
Kartono dėžutėse yra po 30, 60 arba 90 paketėlių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/367/010-12

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. sausio 4 d.

Paskutinio perregistravimo data 2018 m. rugsėjo 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-AI) UŽ SERIJŲ LEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijos išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

BIOCODEX
1 avenue Blaise Pascal
60000 Beauvais
PRANCŪZIJA

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo - [preparato charakteristikų santraukos] - 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Diacomit 100 mg kietosios kapsulės
stiripentolum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 kapsulėje yra 100 mg stiripentolio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

100 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti per burną.
Kapsules nuryti užgeriant vandeniu valgio metu. Kapsulių nekramtyti.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) I SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLLIEKŲ TVARKYMAS (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Prancūzija
Tel.: + 33 1 41 24 30 00
el. paštas: medinfo@biocodex.com

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/367/013 100 kietųjų kapsulių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Diacomit 100 mg kietosios kapsulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris} [vaistinio preparato kodas]
SN: {numeris} [nuoseklusis numeris]
NN: {numeris} [nacionalinis kompensacijos rūšies kodas arba kitas nacionalinis vaistinio preparato identifikacinis numeris]

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Diacomit 100 mg kietosios kapsulės
stiripentolum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 kapsulėje yra 100 mg stiripentolio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

100 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS OR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Kapsules reikia nuryti užgeriant vandeniu valgio metu. Kapsulių nekramtyti.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Prancūzija
Tel.: + 33 1 41 24 30 00
el. paštas: medinfo@biocodex.com

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/06/367/013 100 kapsulių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Diacomit 250 mg kietosios kapsulės
stiripentolum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 kapsulėje yra 250 mg stiripentolio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 kietųjų kapsulių
60 kietųjų kapsulių
90 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti per burną.
Kapsules nuryti užgeriant vandeniu. Kapsulių nekramtyti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) I SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyte gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLLIEKŲ TVARKYMAS (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Prancūzija
Tel.: + 33 1 41 24 30 00
el. paštas: medinfo@biocodex.com

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/367/001 30 kietųjų kapsulių
EU/1/06/367/002 60 kietųjų kapsulių
EU/1/06/367/003 90 kietųjų kapsulių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Diacomit 250 mg kietosios kapsulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris} [vaistinio preparato kodas]
SN: {numeris} [nuoseklusis numeris]
NN: {numeris} [nacionalinis kompensacijos rūšies kodas arba kitas nacionalinis vaistinio preparato identifikacinis numeris]

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Diacomit 250 mg kietosios kapsulės
stiripentolum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 kapsulėje yra 250 mg stiripentolio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 kietųjų kapsulių
60 kietųjų kapsulių
90 kietųjų kapsulių

19. VARTOJIMO METODAS OR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Kapsules reikia nuryti užgeriant vandeniu. Kapsulių nekramtyti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Prancūzija
Tel.: + 33 1 41 24 30 00
el. paštas: medinfo@biocodex.com

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Diacomit 500 mg kietosios kapsulės
stiripentolum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 kapsulėje yra 500 mg stiripentolio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 kietųjų kapsulių
60 kietųjų kapsulių
90 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Kapsules reikia nuryti užgeriant vandeniu. Kapsulių nekramtyti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Prancūzija
Tel.: + 33 1 41 24 30 00
el. paštas: medinfo@biocodex.com

12. REFISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Diacomit 500 mg kietosios kapsulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris} [vaistinio preparato kodas]
SN: {numeris} [nuoseklusis numeris]
NN: {numeris} [nacionalinis kompensacijos rūšies kodas arba kitas nacionalinis vaistinio preparato identifikacinis numeris]

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Diacomit 500 mg kietosios kapsulės
stiripentolum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 kapsulėje yra 500 mg stiripentolio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 kietųjų kapsulių
60 kietųjų kapsulių
90 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Kapsules reikia nuryti užgeriant vandeniu. Kapsulių nekramtyti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Prancūzija
Tel.: + 33 1 41 24 30 00
el. paštas: medinfo@biocodex.com

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Diacomit 250 mg milteliai geriamajai suspensijai paketėlyje
stiripentolum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-AI)

1 paketėlyje yra 250 mg stiripentolio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Aspartamas (E951)
Sorbitolis
Skystoji gliukozė (džiovinta išpurškiant)

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai geriamajai suspensijai paketėlyje.
30 paketėlių
60 paketėlių
90 paketėlių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Miltelius ištirpinkite stiklinėje vandens ir suspensiją nedelsdami išgerkite valgio metu.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Prancūzija
Tel.: + 33 1 41 24 30 00
El. paštas: medinfo@biocodex.com

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Diacomit 250 mg milteliai geriamajai suspensijai

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris} [vaistinio preparato kodas]
SN: {numeris} [nuoseklusis numeris]
NN: {numeris} [nacionalinis kompensacijos rūšies kodas arba kitas nacionalinis vaistinio preparato identifikacinis numeris]

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
PAKETĖLIO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Diacomit 250 mg milteliai geriamajai suspensijai paketėlyje
stiripentolum
Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

250 mg

6. KITA

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Diacomit 500 mg milteliai geriamajai suspensijai paketėlyje
stiripentolum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 paketėlyje yra 500 mg stiripentolio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Aspartamas (E951)
Sorbitolis
Skystoji gliukozė (džiovinta išpurškiant)

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai geriamajai suspensijai paketėlyje
30 paketėlių
60 paketėlių
90 paketėlių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Miltelius ištirpinkite stiklinėje vandens ir suspensiją nedelsdami išgerkite valgio metu.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPRIEINAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Prancūzija
Tel.: + 33 1 41 24 30 00
El. paštas: medinfo@biocodex.com

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Diacomit 500 mg milteliai geriamajai suspensijai

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris} [vaistinio preparato kodas]
SN: {numeris} [nuoseklusis numeris]
NN: {numeris} [nacionalinis kompensacijos rūšies kodas arba kitas nacionalinis vaistinio preparato identifikacinis numeris]

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
PAKETĖLIO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Diacomit 500 mg milteliai geriamajai suspensijai paketėlyje
stiripentolum
Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

500 mg

6. KITA

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Diacomit 100 mg kietosios kapsulės stiripentolis (*stiripentolum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į savo vaiko gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali pakenkti net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų vaiko.
- Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į vaiko gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Diacomit ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš pradėdami vartoti Diacomit
3. Kaip vartoti Diacomit
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Diacomit
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Diacomit ir kam jis vartojamas

Stiripentolis, aktyvi Diacomit sudedamoji dalis, priklauso antiepileptinių vaistų grupei.

Jis vartojamas kartu su klobazamu ir valproatu (kitais antiepilepsiniais vaistais) gydyti vieną epilepsijos formų, vadinamą sunkia kūdikių mioklonine epilepsija (Draveto sindromu), pasireiškiančia vaikams. Jūsų vaiko gydytojas paskyrė šiuos vaistus, norėdamas padėti gydyti Jūsų vaiko epilepsiją.

2. Kas žinotina prieš pradėdami vartoti Diacomit

Jūsų vaikui **DRAUDŽIAMA** vartoti Diacomit:

- jei vaikas alergiškas stiripentoliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jei vaikas kada nors patyrė kliedesio priepuolius (psichinę sutrikimo, susijaudinimo, nerimo ir haliucinacijų būklę).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su savo vaiko gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti Diacomit:

- Jei Jūsų vaikui sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija.
- Jūsų vaiko kepenų funkcija turi būti patikrinta prieš pradėdami vartoti Diacomit ir turi būti tikrinama kas 6 mėn.
- Prieš pradėdami vartoti Diacomit ir kas šešis mėnesius reikia ištirti Jūsų vaiko kraują.
- Vartojant Diacomit, klobazamą ir valproatą virškinimo trakte dažnai pasireiškia šalutinis poveikis, toks kaip anoreksija, apetito praradimas, vėmimas, todėl reikia atidžiai tikrinti Jūsų vaiko augimo greitį.

Kiti vaistai ir Diacomit

Jei Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jei Jūsų vaikas vartoja bet kurių iš toliau išvardytų vaistų, pasakykite gydytojui:

- vaistų, kurių sudėtyje yra:
 - cisaprido (naudojamo naktinio gastrointestinalinio reflukso simptomams gydyti);
 - pimozido (naudojamo gydant Tourette sindromą, pasireiškiantį garsiniais tikais ir nekontroliuojamais, pasikartojančiais kūno judesiais);
 - ergotamino (naudojamo migrenai gydyti);
 - dihidroergotamino (naudojamo protinio pajėgumo atstatymui vyresniame amžiuje);
 - halofantrino (naudojamo maliarijos gydymui);
 - chinidino (naudojamo širdies ritmo sutrikimams gydyti);
 - bepridilio (naudojamo skausmui krūtinės plote gydyti);
 - ciklosporino, takrolimuzo, sirolimuzo (visi trys naudojami norint išvengti atmetimo reakcijų po kepenų, inkstų ar širdies transplantacijų);
 - statinų (simvastatino ir atorvastatino, abu naudojami cholesterolio kiekiui kraujyje sumažinti).
- vaistų nuo epilepsijos, kurių sudėtyje yra:
fenobarbitalio, primidono, fenitoino, karbamazepino, diazepamo.
- vaistų, kurių sudėtyje yra:
midazolamo ar triazolamo (vaistai, vartojami nerimui ir nemigai sumažinti, vartojami kartu su Diacomit, gali sukelti labai didelį mieguistumą);
chlorpromazino (vartojamo sergant psichikos ligomis, pvz., psichoze).
- Jeigu Jūsų vaikas vartoja vaistų, kurių sudėtyje yra:
kofeino (ši medžiaga padeda atkurti protinį budrumą) ar teofilino (ši medžiaga vartojama astmai gydyti). Reikia vengti vartoti šias medžiagas kartu su Diacomit nes tai gali padidinti vaistų koncentraciją kraujyje, sukelti virškinimo sutrikimų, padidinti širdies ritmą, sukelti nemigą.
- Jeigu Jūsų vaikas vartoja vaistus, kuriuos metabolizuoja kepenų fermentai:
 - citalopramą (naudojamą gydant depresinius epizodus);
 - omeprazolą (naudojamą skrandžio opai gydyti);
 - ŽIV proteazės inhibitorius (naudojamus gydant ŽIV);
 - astemizolį, chlorfeniraminą (antihistaminus);
 - kalcio kanalų blokatorius (naudojamus gydant anginą ar širdies ritmo sutrikimus);
 - geriamuosius kontraceptikus;
 - propranololį, karvedilolį, timololį (naudojamus padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti);
 - fluoksetiną, paroksetiną, sertralinę, imipraminą, klomipraminą (antidepresantus);
 - haloperidolį (antipsichotikus);
 - kodeiną, dekstrometorfaną, tramadolį (naudojamus skausmo gydymui).

Diacomit vartojimas su maistu ir gėrimais

NEVARTOKITE Diacomit su pienu ar pieno produktais (pvz., jogurtu, varškės sūreliu), vaisių sultimis, gazuotais gėrimais ar gėrimais ir maistu, kurių sudėtyje yra kofeino ir teofilino (pvz., kola, šokoladas, kava, arbata ir energetiniai gėrimai).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jei Jūsų dukra yra nėščia, žindo kūdikį, mano, kad galbūt yra nėščia arba planuoja pastoti, tai prieš Jūsų dukrai vartojant šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nėštumo metu efektyvus gydymas nuo epilepsijos NETURI būti nutrauktas.

Vartojant šį vaistą nerekomenduojama žindyti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas Jūsų vaikui gali sukelti mieguistumą.

Jei Jūsų vaikas jaučiasi mieguistas, jis negali naudotis jokiais pavojingais įrankiais, įrenginiais, važiuoti dviračiu ar vairuoti automobilį. Pasikonsultuokite su savo vaiko gydytoju.

Diacomit sudėtyje yra natrio

Šio vaisto kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Diacomit

Jūsų vaikas šias kapsules turi vartoti tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į savo vaiko gydytoją arba vaistininką.

Dozavimas

Dozę koreguoja gydytojas atsižvelgdamas į Jūsų vaiko amžių, kūno svorį ir būklę; paprastai skiriama po 50 mg/kg kūno svorio per parą dozę.

Kada vartoti Diacomit

Jūsų vaikas turi vartoti šiuos vaistus du ar tris kartus per parą reguliariais intervalais pagal Jūsų vaiko gydytojo nurodymą. Pvz., per pusryčius, pietus, vakarienę, norint paskirstyti dienos dozę per visą parą.

Dozės koregavimas

Didinti dozę reikia palaipsniui kelias savaites, tuo pat metu mažinant kito (-ų) vaisto (-ų) nuo epilepsijos dozę (-es). Jūsų vaiko gydytojas nurodys Jums naują (-as) kito (-ų) vaisto (-ų) nuo epilepsijos dozę (-es).

Jei manote, kad šių vaistų poveikis per stiprus ar per silpnas, pasitarkite su savo vaiko gydytoju ar vaistininku. Gydytojas pakoreguos dozę atsižvelgdamas į Jūsų vaiko sveikatos būklę.

Jei pastebite kokius nors pašalinius poveikius, pasitarkite su gydytoju, nes jis gali pakoreguoti šių ir kitų antiepileptinių vaistų dozę.

Diacomit kapsulės ir milteliai geriamajai suspensijai ruošti šiek tiek skiriasi. Jei Jūsų vaikui sunku po kapsulių pradėti vartoti miltelius, arba atvirkščiai, praneškite apie tai gydytojui. Jei po kapsulių Jūsų vaikas pradeda gerti miltelius, jį turi atidžiai prižiūrėti gydytojas.

Jei išgėręs vaistus Jūsų vaikas pradeda vemti per kelias pirmąsias minutes, jo organizmas nespėjo įsisavinti vaistų ir reikia gerti naują dozę.

Tačiau tuo atveju, jei Jūsų vaikas vemia praėjus daugiau nei valandai po vaistų vartojimo, dozės pakartoti nereikia, nes stiripentolis greitai įsisavinamas.

Tokiu atveju manoma, kad didžiąją skirtos dozės dalį į virškinamąjį traktą patekusių vaistų organizmas įsisavino, ir nereikia gerti naujos dozės ar papildyti kitą dozę.

Kaip vartoti Diacomit kapsules

Siekiant užtikrinti, kad pacientas suvartotų visą miltelių kiekį, rekomenduojama neatidaryti kapsulės ir nuryti ją kaip vieną geriamojo vaisto vienetą. Jūsų vaikas turėtų gerti Diacomit valgio metu, NE tuščiu skrandžiu. Kokių gėrimų ir maisto produktų negalima vartoti kartu su šiais vaistais, žr. aukščiau pateiktą skyrių „*Diacomit vartojimas su maistu ir gėrimais*“.

Jei Jūsų vaikas suvartoja per didelę Diacomit dozę

Nedelsdami praneškite savo vaiko gydytojui, jei žinote ar manote, kad Jūsų vaikas suvartojo didesnę vaistų dozę, nei jam buvo skirta.

Pamiršus suvartoti Diacomit dozę

Labai svarbu, kad Jūsų vaikas vartotų šiuos vaistus kasdien tuo pačiu metu. Jeigu Jūsų vaikas pamiršta išgerti vaistų dozę, turi išgerti ją vos prisiminęs. Jei atėjo laikas gerti kitą dozę, nevartokite praleistos Diacomit dozės. Jūsų vaikas neturi gerti dvigubos vaistų dozės.

Nustojus vartoti Diacomit

Jūsų vaikas negali nutraukti šių vaistų vartojimo be gydytojo rekomendacijos. Staigus gydymo nutraukimas gali sukelti priepuolių protrūkį.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į savo vaiko gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- apetito praradimas, svorio sumažėjimas (ypač kai kartu nuo epilepsijos vartojamas natrio valproatas);
- insomnija (nemiga), mieguistumas;
- ataksija (negalėjimas koordinuoti raumenų judesių), hipotonija (sumažėjusi raumenų jėga), distonija (nevalingi raumenų susitraukimai).

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- padidėjęs kepenų fermentų kiekis (ypač jei kartu skiriamas kuris nors iš šių vaistų nuo epilepsijos: karbamazepinas ar natrio valproatas);
- agresyvumas, nervingumas, priešiškumas, hiperjaudrumas (neįprasto susijaudinimo būklė);
- miego sutrikimai (nenormalus miegas);
- hiperkinezija (patologiškai dažni judesiai);
- pykinimas, vėmimas;
- leukocitų skaičiaus sumažėjimas kraujyje.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- dvejinimasis akyse, kai Diacomit vartojamas kartu su kitu vaistu nuo epilepsijos karbamazepinu;
- jautrumas šviesai;
- išbėrimai, alerginės odos reakcijos, dilgėlinė (odos paraudimas, patinimas ir niežulys);
- silpnumas (nuovargis).

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- trombocitų skaičiaus sumažėjimas kraujyje;
- pakitę kepenų funkcijos tyrimo rezultatai.

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- Plaučių uždegimas (plaučių infekcinė liga)

Siekdamas pašalinti šį nepageidaujamą poveikį, Jūsų vaiko gydytojas gali pakeisti Diacomit ar vieno kitų Jūsų vaikui skirtų vaistų dozę.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite savo vaiko gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Diacomit

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant pakuotės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Diacomit 100 mg sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra stiripentolis. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg stiripentolio.
- Pagalbinės kapsulės medžiagos yra povidonas, karboksietilkrakmolo natrio druska ir magnio stearatas (E470b).
- Kapsulės apvalkalas yra pagamintas iš želatinos, titano dioksido (E171), eritrozino (E127), indigotino (E132).
- Spausdinimo rašalo sudėtyje yra šelako (E904), juodojo geležies oksido (E172).

Diacomit 100 mg išvaizda ir kiekis pakuotėje

Diacomit 100 mg kieta kapsulė yra balta / rausva ir su įspaustu užrašu „Diacomit 100 mg“. Kietosios kapsulės tiekiamos kartono dėžutėse esančiuose plastikiniuose buteliukuose po 100 kapsulių.

Registruotojas

Biocodex, 22 rue des Aqueducs - 94250 Gentilly - Prancūzija
Tel: + 33 1 41 24 30 00 - el. paštas: medinfo@biocodex.com

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Biocodex

22 rue des Aqueducs - F-94250 Gentilly

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

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

el. Paštas: medinfo@biocodex.com

CZ

Desitin Pharma spol. s r.o

Opletalova 25

11121 Prague 1

Čekijos Respublika

Tel. 00420 2 222 45 375

el. paštas: desitin@desitin.cz

DE

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

D-22335 Hamburgas

Vokietija

Tel. +49 (0)40 59101 525

el. Paštas: epi.info@desitin.de

EE

Biocodex OÜ
Väike-Paala 1
11415 Tallinn
Estija
Tel. +372 605 6014
el. Paštas: info@biocodex.ee

FI

Biocodex Oy
Metsänneidonkuja 4
02130 Espoo
Suomija
Tel. +358 9 329 59100
el. Paštas: info@biocodex.fi

LT

Biocodex UAB
Savanorių av. 349
LT-51480 Kaunas
Lietuva
Tel. +370 37 408681
el. Paštas: info@biocodex.lt

LV

Biocodex SIA
Kalniņi A, Mārupes nov.,
Mārupe, LV-2167
Latvijoje
Tel. +371 67 619365
el. Paštas: info@biocodex.lv

RO

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

SK

Desitin Pharma s.r.o.
Trojicné námestie 13
82106 Bratislava
Slovakija
Tel. 00421 2 5556 38 10
el. Paštas: desitin@desitin.sk

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Jame taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Diacomit 250 mg kietosios kapsulės

Diacomit 500 mg kietosios kapsulės

stiripentolis (stiripentolum)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į savo vaiko gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali pakenkti net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų vaiko.
- Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į vaiko gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Diacomit ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš pradėdami vartoti Diacomit
3. Kaip vartoti Diacomit
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Diacomit
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Diacomit ir kam jis vartojamas

Stiripentolis, aktyvi Diacomit sudedamoji dalis, priklauso antiepileptinių vaistų grupei.

Jis vartojamas kartu su klobazamu ir valproatu (kitais antiepilepsiniais vaistais) gydyti vieną epilepsijos formų, vadinamą sunkia kūdikių mioklonine epilepsija (Draveto sindromu), pasireiškiančia vaikams. Jūsų vaiko gydytojas paskyrė šiuos vaistus, norėdamas padėti gydyti Jūsų vaiko epilepsiją.

2. Kas žinotina prieš pradėdami vartoti Diacomit

Jūsų vaikui DRAUDŽIAMA vartoti Diacomit:

- jei vaikas alergiškas stiripentoliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jei vaikas kada nors patyrė kliedesio priepuolius (psichinę sutrikimo, susijaudinimo, nerimo ir haliucinacijų būklę).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su savo vaiko gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti Diacomit:

- Jei Jūsų vaikui sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija.
- Jūsų vaiko kepenų funkcija turi būti patikrinta prieš pradėdami vartoti Diacomit ir turi būti tikrinama kas 6 mėn.
- Prieš pradėdami vartoti Diacomit ir kas šešis mėnesius reikia ištirti Jūsų vaiko kraują.
- Vartojant Diacomit, klobazamą ir valproatą virškinimo trakte dažnai pasireiškia pašalinis poveikis, toks kaip anoreksija, apetito praradimas, vėmimas, todėl reikia atidžiai tikrinti Jūsų vaiko augimo greitį.

Kiti vaistai ir Diacomit

Jei Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jei Jūsų vaikas vartoja bet kurių iš toliau išvardytų vaistų, pasakykite gydytojui:

- vaistų, kurių sudėtyje yra:
 - cisaprido (naudojamo naktinio gastrointestinalinio reflukso simptomams gydyti);
 - pimozido (naudojamo gydant Tourette sindromą, pasireiškiantį garsiniais tikais ir nekontroliuojamais, pasikartojančiais kūno judesiais);
 - ergotamino (naudojamo migrenai gydyti);
 - dihidroergotamino (naudojamo protinio pajėgumo atstatymui vyresniame amžiuje);
 - halofantrino (naudojamo maliarijos gydymui);
 - chinidino (naudojamo širdies ritmo sutrikimams gydyti);
 - bepridilio (naudojamo skausmui krūtinės plote gydyti);
 - ciklosporino, takrolimuzo, sirolimuzo (visi trys naudojami norint išvengti atmetimo reakcijų po kepenų, inkstų ar širdies transplantacijų);
 - statinų (simvastatino ir atorvastatino, abu naudojami cholesterolio kiekiui kraujyje sumažinti).
- vaistų nuo epilepsijos, kurių sudėtyje yra:
 - fenobarbitalio, primidono, fenitoino, karbamazepino, diazepamo.
- vaistų, kurių sudėtyje yra:
 - midazolamo ar triazolamo (vaistai, vartojami nerimui ir nemigai sumažinti, vartojami kartu su Diacomit, gali sukelti labai didelį mieguistumą);
 - chlorpromazino (vartojamo sergant psichikos ligomis, pvz., psichoze).
- Jeigu Jūsų vaikas vartoja vaistų, kurių sudėtyje yra:
 - kofeino (ši medžiaga padeda atkurti protinį budrumą) ar teofilino (ši medžiaga vartojama astmai gydyti). Reikia vengti vartoti šias medžiagas kartu su Diacomit nes tai gali padidinti vaistų koncentraciją kraujyje, sukelti virškinimo sutrikimų, padažninti širdies ritmą, sukelti nemigą.
- Jei Jūsų vaikas vartoja vaistus, kuriuos metabolizuoja kepenų fermentai:
 - citalopramą (naudojamą gydant depresinius epizodus);
 - omeprazolą (naudojamą skrandžio opai gydyti);
 - ŽIV proteazės inhibitorius (naudojamus gydant ŽIV);
 - astemizolį, chlorfeniraminą (antihistaminus);
 - kalcio kanalų blokatorius (naudojamus gydant anginą ar širdies ritmo sutrikimus);
 - geriamuosius kontraceptikus;
 - propranololį, karvedilolį, timololį (naudojamus padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti);
 - fluoksetiną, paroksetiną, sertralinę, imipraminą, klomipraminą (antidepresantus);
 - haloperidolį (antipsichotikus);
 - kodeiną, dekstrometorfaną, tramadolį (naudojamus skausmo gydymui).

Diacomit vartojimas su maistu ir gėrimais

NEVARTOKITE Diacomit su pienu ar pieno produktais (pvz., jogurtu, varškės sūreliu), vaisių sultimis, gazuotais gėrimais ar gėrimais ir maistu, kurių sudėtyje yra kofeino ir teofilino (pvz., kola, šokoladas, kava, arbata ir energetiniai gėrimai).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jei Jūsų dukra yra nėščia, žindo kūdikį, mano, kad galbūt yra nėščia arba planuoja pastoti, tai prieš Jūsų dukrai vartojant šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nėštumo metu efektyvus gydymas nuo epilepsijos NETURI būti nutrauktas.

Vartojant šį vaistą nerekomenduojama žindyti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas Jūsų vaikui gali sukelti mieguistumą.

Jei Jūsų vaikas jaučiasi mieguistas, jis negali naudotis jokiais pavojingais įrankiais, įrenginiais, važiuoti dviračiu ar vairuoti automobilį. Pasikonsultuokite su savo vaiko gydytoju.

Diacomit sudėtyje yra natrio

Šio vaisto kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Diacomit

Jūsų vaikas šias kapsules turi vartoti tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į savo vaiko gydytoją arba vaistininką.

Dozavimas

Dozę koreguoja gydytojas atsižvelgdamas į Jūsų vaiko amžių, kūno svorį ir būklę; paprastai skiriama po 50 mg/kg kūno svorio per parą dozę.

Kada vartoti Diacomit

Jūsų vaikas turi vartoti šiuos vaistus du ar tris kartus per parą reguliariais intervalais pagal Jūsų vaiko gydytojo nurodymą. Pvz., per pusryčius, pietus, vakarienę, norint paskirstyti dienos dozę per visą parą.

Dozės koregavimas

Didinti dozę reikia palaipsniui kelias savaites, tuo pat metu mažinant kito (-ų) vaisto (-ų) nuo epilepsijos dozę (-es). Jūsų vaiko gydytojas nurodys Jums naują (-as) kito (-ų) vaisto (-ų) nuo epilepsijos dozę (-es).

Jei manote, kad šių vaistų poveikis per stiprus ar per silpnas, pasitarkite su savo vaiko gydytoju ar vaistininku. Gydytojas pakoreguos dozę atsižvelgdamas į Jūsų vaiko sveikatos būklę.

Jei pastebite kokius nors pašalinius poveikius, pasitarkite su gydytoju, nes jis gali pakoreguoti šių ir kitų antiepileptinių vaistų dozę.

Diacomit kapsulės ir milteliai geriamajai suspensijai ruošti šiek tiek skiriasi. Jei Jūsų vaikui sunku po kapsulių pradėti vartoti miltelius, arba atvirkščiai, praneškite apie tai gydytojui. Jei po kapsulių Jūsų vaikas pradeda gerti miltelius, jį turi atidžiai prižiūrėti gydytojas.

Jei išgėręs vaistus Jūsų vaikas pradeda vemti per kelias pirmąsias minutes, jo organizmas nespėjo įsisavinti vaistų ir reikia gerti naują dozę.

Tačiau tuo atveju, jei Jūsų vaikas vemia praėjus daugiau nei valandai po vaistų vartojimo, dozės pakartoti nereikia, nes stiripentolis greitai įsisavinamas.

Tokiu atveju manoma, kad didžiąją skirtos dozės dalį į virškinamąjį traktą patekusių vaistų organizmas įsisavino, ir nereikia gerti naujos dozės ar papildyti kitą dozę.

Kaip vartoti Diacomit kapsules

Siekiant užtikrinti, kad pacientas suvartotų visą miltelių kiekį, rekomenduojama neatidaryti kapsulės ir nuryti ją kaip vieną geriamojo vaisto vienetą. Jūsų vaikas turėtų gerti Diacomit valgio metu, NE tuščiu skrandžiu. Kokių gėrimų ir maisto produktų negalima vartoti kartu su šiais vaistais, žr. aukščiau pateiktą skyrių „*Diacomit vartojimas su maistu ir gėrimais*“.

Jei Jūsų vaikas suvartoja per didelę Diacomit dozę

Nedelsdami praneškite savo vaiko gydytojui, jei žinote ar manote, kad Jūsų vaikas suvartojo didesnę vaistų dozę, nei jam buvo skirta.

Pamiršus suvartoti Diacomit dozę

Labai svarbu, kad Jūsų vaikas vartotų šiuos vaistus kasdien tuo pačiu metu. Jeigu Jūsų vaikas pamiršta išgerti vaistų dozę, turi išgerti ją vos prisiminęs. Jei atėjo laikas gerti kitą dozę, nevartokite praleistos Diacomit dozės. Jūsų vaikas neturi gerti dvigubos vaistų dozės.

Nustojus vartoti Diacomit

Jūsų vaikas negali nutraukti šių vaistų vartojimo be gydytojo rekomendacijos. Staigus gydymo nutraukimas gali sukelti priepuolių protrūkį.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į savo vaiko gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- apetito praradimas, svorio sumažėjimas (ypač kai kartu nuo epilepsijos vartojamas natrio valproatas);
- insomnija (nemiga), mieguistumas;
- ataksija (negalėjimas koordinuoti raumenų judesių), hipotonija (sumažėjusi raumenų jėga), distonija (nevalingi raumenų susitraukimai).

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- padidėjęs kepenų fermentų kiekis (ypač jei kartu skiriamas kuris nors iš šių vaistų nuo epilepsijos: karbamazepinas ar natrio valproatas);
- agresyvumas, nervingumas, priešiškumas, hiperjaudrumas (neįprasto susijaudinimo būklė);
- miego sutrikimai (nenormalus miegas);
- hiperkinezija (patologiškai dažni judesiai);
- pykinimas, vėmimas.
- leukocitų skaičiaus sumažėjimas kraujyje.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- dvejinimasis akyse, kai Diacomit vartojamas kartu su kitu vaistu nuo epilepsijos karbamazepinu;
- jautrumas šviesai;
- išbėrimai, alerginės odos reakcijos, dilgėlinė (odos paraudimas, patinimas ir niežulys);
- silpnumas (nuovargis).

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų):

- trombocitų skaičiaus sumažėjimas kraujyje;
- pakitę kepenų funkcijos tyrimo rezultatai.

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- Plaučių uždegimas (plaučių infekcinė liga)

Siekdamas pašalinti šį nepageidaujamą poveikį, Jūsų vaiko gydytojas gali pakeisti Diacomit ar vieno kitų Jūsų vaikui skirtų vaistų dozę.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite savo vaiko gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Diacomit

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant pakuotės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikykite gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Diacomit 250 mg sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra stiripentolis. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 250 mg stiripentolio.
- Pagalbinės kapsulės medžiagos yra povidonas, karboksietilkrakmolo natrio druska ir magnio stearatas (E470b).
- Kapsulės apvalkalas yra pagamintas iš želatinos, titano dioksido (E171), eritrozino (E127), indigotino (E132).
- Spausdinimo rašalo sudėtyje yra šelako (E904), juodojo geležies oksido (E172).

Diacomit 500 mg sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra stiripentolis. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 500 mg stiripentolio.
- Pagalbinės kapsulės medžiagos yra povidonas, karboksietilkrakmolo natrio druska ir magnio stearatas (E470b).
- Kapsulės apvalkalas pagamintas iš želatinos ir titano dioksido (E171).
- Spausdinimo rašalo sudėtyje yra šelako (E904), juodojo geležies oksido (E172).

Diacomit 250 mg išvaizda ir kiekis pakuotėje

Diacomit 250 mg kietosios kapsulės yra rausvos spalvos ir su įspaustu užrašu „Diacomit 250 mg“. Kietosios kapsulės tiekiamos kartono dėžutėse esančiuose plastikiniuose buteliukuose po 30, 60 arba 90 kapsulių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Diacomit 500 mg išvaizda ir kiekis pakuotėje

Diacomit 500 mg kietosios kapsulės yra baltos spalvos ir su įspaustu užrašu „Diacomit 500 mg“. Kietosios kapsulės tiekiamos kartono dėžutėse esančiuose plastikiniuose buteliukuose po 30, 60 arba 90 kapsulių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Taip pat tiekiami Diacomit 250 mg ir 500 mg milteliai geriamajai suspensijai paketėliuose.

Registruotojas

Biocodex, 22 rue des Aqueducs - 94250 Gentilly - Prancūzija

Tel: + 33 1 41 24 30 00 - el. paštas: medinfo@biocodex.com

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Biocodex

22 rue des Aqueducs - F-94250 Gentilly

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

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

el. Paštas: medinfo@biocodex.com

CZ

Desitin Pharma spol. s r.o

Opletalova 25

11121 Prague 1

Čekijos Respublika
Tel. 00420 2 222 45 375
el. paštas: desitin@desitin.cz

DE

Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
D-22335 Hamburgas
Vokietija
Tel. +49 (0)40 59101 525
el. Paštas: epi.info@desitin.de

EE

Biocodex OÜ
Väike-Paala 1
11415 Tallinn
Estija
Tel. +372 605 6014
el. Paštas: info@biocodex.ee

FI

Biocodex Oy
Metsänneidonkuja 4
02130 Espoo
Suomija
Tel. +358 9 329 59100
el. Paštas: info@biocodex.fi

LT

Biocodex UAB
Savanorių av. 349
LT-51480 Kaunas
Lietuva
Tel. +370 37 408681
el. Paštas: info@biocodex.lt

LV

Biocodex SIA
Kalniņi A, Mārupes nov.,
Mārupe, LV-2167
Latvijoje
Tel. +371 67 619365
el. Paštas: info@biocodex.lv

RO

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

SK

Desitin Pharma s.r.o.
Trojicné námestie 13
82106 Bratislava

Slovakija
Tel. 00421 2 5556 38 10
el. Paštas: desitin@desitin.sk

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Jame taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Diacomit 250 mg milteliai geriamajai suspensijai paketėlyje **Diacomit 500 mg milteliai geriamajai suspensijai paketėlyje** *stiripentolis (stiripentolum)*

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į savo vaiko gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali pakenkti, net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų vaiko.
- Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į vaiko gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Diacomit ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Diacomit
3. Kaip vartoti Diacomit
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kur laikyti Diacomit
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Diacomit ir kam jis vartojamas

Stiripentolis, aktyvi Diacomit sudedamoji dalis, priklauso antiepileptinių vaistų grupei.

Jis vartojamas kartu su klobazamu ir valproatu (kitais antiepilepsiniais vaistais) gydyti vieną epilepsijos formų, vadinamą sunkia kūdikių mioklonine epilepsija (Draveto sindromu), pasireiškiančia vaikams. Jūsų vaiko gydytojas paskyrė šiuos vaistus, norėdamas padėti gydyti Jūsų vaiko epilepsiją.

2. Kas žinotina prieš pradėdant vartoti Diacomit

Jūsų vaikui DRAUDŽIAMA vartoti Diacomit,

- jei vaikas alergiškas stiripentoliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jei Jūsų vaikas kada nors patyrė kliedesio priepuolius (psichinio sutrikimo, susijaudinimo, nerimo ir haliucinacijų būklė).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su vaiko gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Diacomit,

- jei Jūsų vaikui sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija.
- Jūsų vaiko kepenų funkcija turi būti patikrinta prieš pradėdant vartoti Diacomit ir turi būti tikrinama kas 6 mėn.
- Prieš pradėdant vartoti Diacomit ir kas šešis mėnesius reikia ištirti Jūsų vaiko kraują.
- Vartojant Diacomit, klobazamą ir valproatą virškinimo trakte dažnai pasireiškia pašalinis poveikis, toks kaip anoreksija, apetito praradimas, vėmimas, todėl reikia atidžiai tikrinti Jūsų vaiko augimo greitį.

Jeigu Jūsų vaiko dietoje yra ribojamas kai kurių Diacomit sudėtyje esančių medžiagų kiekis (pvz., natrio ar gliukozės). Tuo atveju prašome perskaityti toliau esantį skyrių „Diacomit sudėtyje yra aspartamo, gliukozės, sorbitolio ir natrio“.

Kiti vaistai ir Diacomit

Jei Jūsų vaikas vartoja, neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pasakykite gydytojui, jei Jūsų vaikas vartoja kuriuos nors iš toliau nurodytų vaistų:
vaistus, kuriuose yra:

- cisaprido (naudojamo naktinio gastrointestinalinio reflukso simptomams gydyti);
 - pimozido (naudojamo gydant Tourette sindromą, pasireiškiantį garsiniais tikais ir nekontroliuojamais, pasikartojančiais kūno judesiais);
 - ergotamino (naudojamo migrenai gydyti);
 - dihidroergotamino (naudojamo protinio pajėgumo atstatymui vyresniame amžiuje);
 - halofantrino (naudojamo maliarijos gydymui);
 - chinidino (naudojamo širdies ritmo sutrikimams gydyti);
 - bepridilio (naudojamo skausmui krūtinės plote gydyti);
 - ciklosporino, takrolimuzo, sirolimuzo (visi trys naudojami norint išvengti atmetimo reakcijų po kepenų, inkstų ar širdies transplantacijų);
 - statinų (simvastatino ir atorvastatino, abu naudojami cholesterolio kiekiui kraujyje sumažinti).
- Jei Jūsų vaikas vartoja vieną šių preparatų:
 - vaistus nuo epilepsijos, kurių sudėtyje yra:
fenobarbitalio, primidono, fenitoino, karbamazepino, diazepamo.
 - Vaistus, kurių sudėtyje yra:
midazolamo ar triazolamo (vaistai, vartojami nerimui ir nemigai sumažinti, vartojami kartu su Diacomit, gali sukelti labai didelį mieguistumą);
chlorpromazino (vartojamo sergant psichikos ligomis, pvz., psichoze).
 - Vaistus, kurių sudėtyje yra:
kofeino ar teofilino (šios medžiagos padeda atkurti protinį budrumą). Reikia vengti vartoti šias medžiagas kartu su Diacomit, nes tai gali padidinti vaistų koncentraciją kraujyje, sukelti virškinimo sutrikimų, padažninti širdies ritmą, sukelti nemigą.
- Jei Jūsų vaikas vartoja vaistus, kuriuos metabolizuoja kepenų fermentai:
 - citalopramą (naudojamą gydant depresinius epizodus);
 - omeprazolą (naudojamą skrandžio opai gydyti);
 - ŽIV proteazės inhibitorius (naudojamus gydant ŽIV);
 - astemizolį, chlorfeniraminą (antihistaminus);
 - kalcio kanalų blokatorius (naudojamus gydant anginą ar širdies ritmo sutrikimus);
 - geriamuosius kontraceptikus;
 - propranololį, karvedilolį, timololį (naudojamas esant dideliu kraujo spaudimui);
 - fluoksetiną, paroksetiną, sertraliną, imipraminą, klomipraminą (antidepresantus);
 - haloperidolį (antipsichotikus);
 - kodeiną, dekstrometorfaną, tramadolį (naudojamas skausmo mažinimui).

Diacomit vartojimas su maistu ir gėrimais

NEVARTOKITE Diacomit su pienu ar pieno produktais (pvz., jogurtu, varškės sūreliu ir pan.), vaisių sultimis, gazuotais gėrimais ar maistu ir gėrimais, kurių sudėtyje yra kofeino ir teofilino (pvz., kola, šokoladas, kava, arbata ir energetiniai gėrimai).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jei Jūsų dukra yra nėščia, žindo kūdikį, mano, kad galbūt yra nėščia arba planuoja pastoti, tai prieš Jūsų dukrai vartojant šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Nėštumo metu efektyvus gydymas nuo epilepsijos NETURI būti nutrauktas.

Vartojant šį vaistą nerekomenduojama žindyti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas Jūsų vaikui gali sukelti mieguistumą.

Jei Jūsų vaikas jaučiasi mieguistas, jis negali naudotis jokiais pavojingais įrankiais, įrenginiais, važiuoti dviračiu ar vairuoti automobilį. Pasikonsultuokite su savo vaiko gydytoju.

Diacomit sudėtyje yra aspartamo, gliukozės, sorbitolio ir natrio

Kiekviename šio vaisto 250 mg paketėlyje yra 2,5 mg aspartamo ir kiekviename 500 mg paketėlyje yra 5 mg aspartamo. Aspartamas yra fenilalanino šaltinis. Jis gali būti kenksmingas sergantiesiems fenilketonurija, reta genetinė liga, kuria sergant fenilalaninas kaupiasi organizme, nes organizmas negali jo tinkamai pašalinti.

Kiekviename šio vaisto 250 mg paketėlyje yra 2,4 mg sorbitolio ir kiekviename 500 mg paketėlyje yra 4,8 mg.

Gliukozė gali būti kenksminga dantims.

Jeigu gydytojas yra sakęs, kad Jūs netoleruojate kokių nors angliavandenių, prieš vartodami šio vaisto pasakykite gydytojui.

Šio vaisto paketėlyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Diacomit

Jūsų vaikas šiuos miltelius turi vartoti tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozavimas

Dozę koreguoja gydytojas atsižvelgdamas į Jūsų vaiko amžių, kūno svorį ir būklę; paprastai skiriama po 50 mg/kg kūno svorio per parą dozę.

Kada vartoti Diacomit

Jūsų vaikas turi vartoti šį vaistą du ar tris kartus per parą reguliariais intervalais, pagal Jūsų vaiko gydytojo nurodymą. Pvz., per pusryčius, pietus, vakarienę, norint paskirstyti dienos dozę per visą parą.

Dozės koregavimas

Didinti dozę reikia palaipsniui kelias savaites, tuo pat metu mažinant kito (-ų) vaisto (-ų) nuo epilepsijos dozę (-es). Jūsų vaiko gydytojas nurodys Jums naują (-as) kito (-ų) vaisto (-ų) nuo epilepsijos dozę (-es).

Jei manote, kad šių vaistų poveikis per stiprus ar per silpnas, pasitarkite su savo vaiko gydytoju ar vaistininku. Gydytojas pakoreguos dozę, atsižvelgdamas į Jūsų vaiko sveikatos būklę.

Jei pastebite kokius nors pašalinius poveikius, pasitarkite su gydytoju, nes jis gali pakoreguoti šių ir kitų antiepileptinių vaistų dozę.

Diacomit kapsulės ir milteliai geriamajai suspensijai ruošti šiek tiek skiriasi. Jei jūsų vaikui sunku po kapsulių pradėti vartoti miltelius, arba atvirkščiai, praneškite apie tai gydytojui. Jei po kapsulių Jūsų vaikas pradeda gerti miltelius, jį turi atidžiai prižiūrėti gydytojas.

Jei išgėręs vaistus Jūsų vaikas pradeda vemti per kelias pirmąsias minutes, jo organizmas nespėjo įsisavinti vaistų ir reikia gerti naują dozę.

Tačiau tuo atveju, jei jūsų vaikas vemia praėjus daugiau nei valandai po vaistų vartojimo, dozės pakartoti nereikia, nes stiripentolis greitai įsisavinamas.

Tokiu atveju manoma, kad didžiąją skirtos dozės dalį į virškinamąjį traktą patekusių vaistų organizmas įsisavino, ir nereikia gerti naujos dozės ar papildyti kitą dozę.

Kaip vartoti peroralinę Diacomit miltelių suspensiją

Miltelius reikia išmaišyti stiklinėje vandens ir tuoj pat išgerti valgio metu. Jūsų vaikas turi gerti Diacomit su maistu, šio vaisto NEGALIMA gerti tuščiu skrandžiu. Kokio maisto ir gėrimų reikia vengti, žr. anksčiau pateiktą skyrių „Diacomit vartojimas su maistu ir gėrimais“.

Jei jūsų vaikas suvartojo per didelę Diacomit dozę

Nedelsdami praneškite savo vaiko gydytojui, jei žinote ar manote, kad Jūsų vaikas suvartojo didesnę vaistų dozę, nei jam buvo skirta.

Pamiršus suvartoti Diacomit dozę

Labai svarbu, kad Jūsų vaikas vartotų šiuos vaistus reguliariai, kasdien tuo pačiu metu. Jeigu Jūsų vaikas pamiršo išgerti vaistų dozę, turi išgerti ją vos prisiminęs. Jei atėjo laikas gerti kitą dozę, nevartokite praleistos Diacomit dozės. Jūsų vaikas neturi gerti dvigubos vaistų dozės.

Nustojus vartoti Diacomit

Jūsų vaikas negali nutraukti šių vaistų vartojimo be gydytojo rekomendacijos. Staigus gydymo nutraukimas gali sukelti priepuolių protrūkį.

Jeigu kiltų kokių nors klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į savo vaiko gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Diacomit, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- apetito praradimas, svorio sumažėjimas (ypač kai kartu nuo epilepsijos vartojamas natrio valproatas);
- insomnija (nemiga), mieguistumas;
- ataksija (negalėjimas koordinuoti raumenų judesių), hipotonija (sumažėjusi raumenų jėga), distonija (nevalingi raumenų susitraukimai).

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- padidėjęs kepenų fermentų kiekis (ypač jei kartu skiriamas kuris nors šių vaistų nuo epilepsijos: karbamazepinas ar natrio valproatas);
- agresyvumas, nervingumas, priešiškumas, hiperjaudrumas (neįprasto susijaudinimo būklė);
- miego sutrikimai (nenormalus miegas);
- hiperkinezija (patologiškai dažni judesiai);
- pykinimas, vėmimas;
- leukocitų skaičiaus sumažėjimas kraujyje.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- dvejinimasis akyse, kai Diacomit vartojamas kartu su kitu vaistu nuo epilepsijos karbamazepinu;
- jautrumas šviesai;
- išbėrimai, alerginės odos reakcijos, dilgėlinė (odos paraudimas, patinimas ir niežulys);
- silpnumas (nuovargis).

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- trombocitų skaičiaus sumažėjimas kraujyje;
- pakitę kepenų funkcijos tyrimo rezultatai.

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- Plaučių uždegimas (plaučių infekcinė liga)

Siekdamas pašalinti šį nepageidaujamą poveikį, Jūsų vaiko gydytojas gali pakeisti Diacomit ar vieno kitų Jūsų vaikui skirtų vaistų dozę.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite savo vaiko gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Diacomit

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant pakuotės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikykite gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Diacomit 250 mg sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra stiripentolis. Kiekviename paketėlyje yra 250 mg stiripentolio.
- Pagalbinės medžiagos paketėlyje yra povidonas, karboksimetilkrakmolo natrio druska, skystoji gliukozė (džiovinta išpurškiant), eritrozinas (E127), titano dioksidas (E171), aspartamas (E951), „tutti frutti“ aromatinė medžiaga (sudėtyje yra sorbitolio), karmeliozės natrio druska ir hidroksietilceliuliozė.

Diacomit 500 mg sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra stiripentolis. Kiekviename paketėlyje yra 500 mg stiripentolio.
- Pagalbinės medžiagos paketėlyje yra povidonas, karboksimetilkrakmolo natrio druska, skystoji gliukozė (džiovinta išpurškiant), eritrozinas (E127), titano dioksidas (E171), aspartamas (E951), „tutti frutti“ aromatinė medžiaga (sudėtyje yra sorbitolio), karmeliozės natrio druska ir hidroksietilceliuliozė.

Diacomit 250 mg išvaizda ir kiekis pakuotėje

Paketėlyje yra rausvos spalvos milteliai.

Pakuotėje yra 30, 60 ar 90 paketėlių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Diacomit 500 mg išvaizda ir kiekis pakuotėje

Paketėlyje yra rausvos spalvos milteliai.

Pakuotėje yra 30, 60 ar 90 paketėlių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Diacomit taip pat tiekiamas 250 mg ir 500 mg kapsulėmis vartojimui per burną.

Registruotojas

Biocodex, 22 rue des Aqueducs - 94250 Gentilly - Prancūzija

Tel: + 33 1 41 24 30 00 - el. paštas: medinfo@biocodex.com

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Biocodex

22 rue des Aqueducs - F-94250 Gentilly

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

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

el. paštas: medinfo@biocodex.com

CZ

Desitin Pharma spol. s r.o

Opletalova 25

11121 Prague 1

Čekijos Respublika

Tel. 00420 2 222 45 375

el. Paštas: desitin@desitin.cz

DE

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

D-22335 Hamburgas

Vokietija

Tel. +49 (0)40 59101 525

el. Paštas: epi.info@desitin.de

EE

Biocodex OÜ

Väike-Paala 1

11415 Tallinn

Estija

Tel. +372 605 6014

el. Paštas: info@biocodex.ee

FI

Biocodex Oy

Metsänneidonkuja 4

02130 Espoo

Suomija

Tel. +358 9 329 59100

el. Paštas: info@biocodex.fi

LT

Biocodex UAB
Savanorių av. 349
LT-51480 Kaunas
Lietuva
Tel. +370 37 408681
el. Paštas: info@biocodex.lt

LV

Biocodex SIA
Kalniņi A, Mārupes nov.,
Mārupe, LV-2167
Latvijoje
Tel. +371 67 619365
el. Paštas: info@biocodex.lv

RO

Desitin Pharma s.r.l
Sevastopol street, no 13-17
Diplomat Business Centre, office 102
Sector 1, 010991 Bukareštas
Rumunija
Tel. 004021 252 3481
el. Paštas: office@desitin.ro

SK

Desitin Pharma s.r.o.
Trojicné námestie 13
82106 Bratislava
Slovakija
Tel. 00421 2 5556 38 10
el. Paštas: desitin@desitin.sk

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu>. Internete rasite daugiau informacijos apie retas ligas ir jų gydymą.

IV PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*), atsižvelgdamas į *PRAC* parengtą stiripentolio periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgdamas į turimus iš klinikinių tyrimų ir spontaninių pranešimų gautus duomenis, *PRAC* mano, kad tarp stiripentolio ir pneumonijos yra bent jau pagrįstai galimas priežastinis ryšys. *PRAC* padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra stiripentolio, informaciniai dokumentai turi būti atitinkamai iš dalies pakeisti.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl stiripentolio, *CHMP* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra stiripentolio, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai. *CHMP* rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.