

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Diacomit 100 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur 100 mg stiripentola (*stiripentolum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. FARMACEITISKĀFORMĀ

Cietā kapsula

Rozā un balta 4. izmēra kapsula ar uzdruku “Diacomit 100 mg”, garums 14 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Diacomit indicētas lietošanai kopā ar klobazāmu un valproātu grūti ārstējamu ģeneralizētu tonisku–klonisku krampju lēkmju palīgterapijā pacientiem ar smagu mioklonisku epilepsiju agrā bērnībā (SMEAB (*SMEI*), *Dravet* sindroms), ja lēkmes nav iespējams adekvāti kontrolēt ar klobazāmu un valproātu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Diacomit drīkst ievadīt tikai pediatra / bērnu neirologa uzraudzībā, kam ir pieredze epilepsijas diagnostikā un ārstēšanā zīdaiņiem un bērniem.

Devas

Pediatriskā populācija

Stiripentola devu aprēķina, miligramos uz ķermeņa masas kilogramu.

Dienas devu var ievadīt 2 vai 3 dalītās devās.

Papildterapiju ar stiripentolu uzsāk pakāpeniski palielinot devu, līdz sasniegta ieteicamā deva 50 mg/kg/dienā, ko lieto kopā ar klobazāmu un valproātu.

Stiripentola devas palielināšanai jābūt pakāpeniskai, sākot ar 20 mg/kg dienā pirmajā nedēļā, pēc tam 30 mg/kg dienā otrajā nedēļā nedēļu. Turpmāka devas palielināšana ir atkarīga no vecuma:

- bērniem, kuri jaunāki par 6 gadiem, trešajā nedēļā papildus jāsaņem 20 mg/kg dienā, tādējādi trīs nedēļu laikā sasniedzot ieteicamo devu 50 mg/kg dienā;
- bērniem, kuri ir vecumā no 6 līdz 12 gadiem, katru nedēļu papildus jāsaņem 10 mg/kg dienā, tādējādi četrās nedēļās sasniedzot ieteicamo devu 50 mg/kg dienā;
- bērniem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma katru nedēļu jāsaņem papildus 5 mg/kg dienā, līdz tiek sasniegta optimālā deva, pamatojoties uz klīnisko vērtējumu.

Ieteicamā deva 50 mg/kg/dienā ir noteikta balstoties uz pieejamajiem klīnisko pētījumu rezultātiem, un tā bija vienīgā Diacomit deva, kas tika izvērtēta galvenajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Stiripentols vienmēr jālieto kopā ar ēdienu, jo skābā vidē (piemēram, kuņģa skābes iedarbībā tukšā dūšā) tas ātri sadalās.

Stiripentolu nedrīkst lietot kopā ar pienu vai piena produktiem (jogurtu, krēmsieru utt.), gāzētiem dzērieniem, augļu sulu vai kofeīnu un teofilīnu saturošiem ēdieniem un dzērieniem.

Par 3 gadiem jaunāki bērni

Stiripentola galvenais klīniskais izvērtējums tika veikts 3 gadus veciem un vecākiem bērniem ar smagu mioklonisku epilepsiju agrā bērnībā (SMEAB). Lēmums par stiripentola lietošanu tādiem bērniem ar SMEAB, kas jaunāki par 3 gadiem, jāpieņem, izvērtējot katra pacienta stāvokli un apsverot iespējamo klīnisko risku un ieguvumu. Šīs jaunākās vecuma grupas pacientiem stiripentola palīgterapija uzsākama tikai tad, kad SMEAB diagnoze ir klīniski apstiprināta (skatīt 5.1. apakšpunktu). Dati par stiripentola lietošanu bērniem, kas jaunāki par 12 mēnešiem, ir ierobežoti. Bērniem šajā vecuma grupā stiripentola lietošana notiek ar stingru ārsta uzraudzību.

Pacienti vecumā ≥ 18 gadiem

Nav apkopoti ilglaicīga lietošanas perioda dati pietiekamam pieaugušo skaitam, lai apstiprinātu iedarbības noturību šajā vecuma grupā. Ārstēšana jāturpina tik ilgi, līdz tiek novērota iedarbība.

Citu kopā ar stiripentolu lietojamo pretepilepsijas līdzekļu devu pielāgošana

Lai gan nav pieejami vispusīgi farmakoloģiski dati par zāļu iespējamo mijiedarbību, balstoties uz klīnisko pieredzi, sniegti sekojošie ieteikumi par citu kopā ar stiripentolu lietojamo pretepilepsijas zāļu devas un lietošanas shēmu pielāgošanu.

- Klobazāms

Uzsākot stiripentola lietošanu galveno pētījumu laikā, klobazāma dienas deva bija 0,5 mg/kg/dienā, kas parasti tika lietota dalītās devās divas reizes dienā. Ja parādījās klīniskas klobazāma blakusparādības vai pārdozēšanas pazīmes (t. i., miegainība, hipotonija un paaugstināta uzbudināmība maziem bērniem), šī dienas deva katru nedēļu tika samazināta par 25%. Ir ziņots par divkārtu līdz trīskārtu klobazāma un pieckārtu norklobazāma līmeņa paaugstināšanos plazmā, bērniem ar *Dravet* sindromu vienlaikus lietojot stiripentolu.

- Valproāts

Stiripentola un valproāta metaboliskās mijiedarbības potenciāls uzskatāms par mērenu, un tāpēc, papildinot terapiju ar stiripentolu, koriģēt valproāta devu nav nepieciešams, ja vien tam nav ar klīnisko drošumu saistītu indikāciju. Galveno pētījumu laikā, sastopoties ar tādām nevēlamām gastrointestinālām reakcijām kā apetītes un svara zudums, valproāta dienas deva katru nedēļu tika samazināta par aptuveni 30%.

Novirzes laboratoriskajā atradē

Konstatējot novirzes asinsainā vai aknu funkcionālajos testos, jāpieņem klīniskais lēmums par stiripentola lietošanas turpināšanu vai tā devas koriģēšanu, attiecīgi koriģējot arī klobazāma un valproāta devas un individuāli izvērtējot katra pacienta stāvokli, ņemot vērā iespējamo klīnisko risku un ieguvumus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāļu formas ietekme

Zāļu C_{max} pasciņās ir nedaudz augstāks kā kapsulās, tādējādi abas zāļu formas nav bioekvivalentas. Ja ir nepieciešams mainīt šo zāļu formas, to ir ieteicams darīt klīniskā uzraudzībā, lai novērstu ar nepanesamību saistītās problēmas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru un aknu darbības traucējumi

Stiripentolu nav ieteicams lietot pacientiem ar aknu un/vai nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Kapsula jānorij vesela, uzdzerot glāzi ūdens.

Lai nodrošinātu, ka pacients ieņem visu pulvera daudzumu, kapsulu nedrīkst atvērt..

Par stiripentola mijiedarbību ar pārtiku skatīt 4.5. apakšpunktā.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Psihozes, kas izpaužas kā delīrijas epizodes iepriekšējā anamnēzē.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Karbamazepīns, fenitoīns un fenobarbitāls

Dravet sindroma terapijā šīs vielas nedrīkst lietot kopā ar stiripentolu. Ja stiripentola terapijas laikā sāk parādīties blakusparādības, klobazāma un/vai valproāta dienas deva attiecīgi jāsamazina (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Augšanas ātrums bērniem

Ņemot vērā to, cik bieži stiripentola un valproāta terapiju pavada nevēlamas gastrointestinālas blakusparādības (anoreksija, apetītes zudums, slikta dūša, vemšana), bērniem, kuri saņem šādu kombinētu terapiju, ir rūpīgi jākontrolē augšanas ātrums.

Asins aina

Stiripentola, klobazāma un valproāta lietošana varētu būt saistīta ar neitropēnijas veidošanos. Pirms stiripentola terapijas uzsākšanas jāizvērtē pacienta asins aina. Ja nav citu klīnisko indikāciju, asins aina jāpārbauda reizi 6 mēnešos.

Aknu darbība

Pirms stiripentola terapijas uzsākšanas ir jānovērtē aknu darbība. Ja nav citu klīnisko indikāciju, aknu darbība jāpārbauda reizi 6 mēnešos.

Aknu vai nieru darbības traucējumi

Tā kā nav pieejami specifiski klīniski dati par pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem, stiripentolu nav ieteicams lietot pacientiem ar aknu un/vai nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vielas, kas mijiedarbojas ar CYP enzīmiem

Stiripentols ir enzīmu CYP2C19, CYP3A4 un CYP2D6 inhibitors un var ievērojami palielināt šo enzīmu metabolizēto vielu koncentrāciju plazmā un paaugstināt nevēlamu blakusparādību risku (skatīt 4.5. apakšpunktu). *In vitro* pētījumi parādīja, ka stiripentola 1. fāzes metabolismu katalizē CYP1A2, CYP2C19 un CYP3A4 un, iespējams, arī citi fermenti. Jāuzmanās, kombinējot stiripentolu ar tādām vielām, kuras inducē vai inhibē vienu vai vairākus no šiem fermentiem.

Pediatriskā populācija

Galvenajos klīniskajos pētījumos nebija iekļauti bērni, kas jaunāki par trīs gadiem. Tāpēc bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 3 gadiem stiripentola terapijas laikā ieteicams nodrošināt rūpīgu uzraudzību.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, -būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu mijiedarbība, kas varētu ietekmēt stiripentolu

Citu pretepilepsijas līdzekļu iedarbība uz stiripentola farmakokinētiku nav pietiekami izpētīta.

Nav zināms, kādā mērā stiripentola metabolismu ietekmē makrolīdi un azolu grupas pretsēnīšu zāles, kas pazīstamas kā CYP3A4 un šī enzīma substrātu inhibitori. Tāpat nav zināma stiripentola iedarbība uz to metabolismu.

In vitro pētījumi parādīja, ka stiripentola 1. fāzes metabolismu katalizē CYP1A2, CYP2C19 un CYP3A4 un, iespējams, arī citi fermenti. Jāuzmanās, kombinējot stiripentolu ar tādām vielām, kuras inducē vai inhibē vienu vai vairākus no šiem fermentiem.

Stiripentola ietekme uz citohroma P450 enzīmiem

Daudzas no šīm mijiedarbībām ir daļēji apstiprinātas *in vitro* un klīniskajos pētījumos. Kombinējot stiripentolu, valproātu un klobazāmu, līdzsvara stāvokļa koncentrācijas paaugstināšanās pieaugušajiem un bērniem notiek līdzīgi, taču var būt individuālas atšķirības.

Terapeitiskās koncentrācijās stiripentols izteikti inhibē vairākus CYP450 izoenzīmus, piemēram, CYP2C19, CYP2D6 un CYP3A4. Tāpēc jāpieņem, ka sagaidāma ar metabolismu saistīta farmakokinētiska mijiedarbība ar citām zālēm. Šāda mijiedarbība var paaugstināt šo aktīvo vielu sistēmiskās koncentrācijas, kas var izraisīt farmakoloģisku iedarbību paaugstināšanos un blakusparādību palielināšanos.

Ja klīniskā stāvokļa dēļ stiripentolu nepieciešams kombinēt ar vielām, ko metabolizē CYP2C19 (piem., citaloprams, omeprazols) vai CYP3A4 (piem., HIV proteāzes inhibitori, tādi antihistamīna preparāti kā astemizols un hlorfenīramīns, kalcija kanālu blokatori, statīni, iekšķīgi lietojami kontracepcijas līdzekļi, kodeīns), paaugstinātā blakusparādību riska dēļ jāievēro piesardzība (skatīt tālāk šajā apakšpunktā sniegto informāciju par pretepilepsijas zālēm). Ieteicams sekot koncentrācijai plazmā un tam, vai neparādās blakusparādības. Var būt nepieciešama devas pielāgošana.

Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas kopā ar CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu, jo šādā gadījumā ievērojami pieaug smagu blakusparādību risks.

Dati par spēju inhibēt CYP1A2 ir ierobežoti, tāpēc nevar izslēgt mijiedarbību ar teofilīnu un kofeīnu, jo paaugstināta teofilīna un kofeīna līmeņa plazmā iemesls var būt to vielmaiņas inhibīcija aknās, kas var izraisīt toksicitāti. To lietošana kopā ar stiripentolu nav ieteicama. Šis ierobežojums attiecas ne tikai uz zālēm, bet arī uz daudziem pārtikas produktiem (piemēram: kola, šokolāde, kafija, tēja un enerģijas dzērieni) un uzturvielām, kurus lieto bērni: pacients nedrīkst dzert kolas dzērienus, kas satur daudz kofeīna, un ēst šokolādi, kurā nelielā daudzumā atrodams teofilīns (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Tā kā stiripentols *in vitro* inhibē CYP2D6 tādās koncentrācijās, kas klīniski sasniedzamas plazmā, noteiktas šā izoenzīma metabolizētas vielas, piemēram, beta blokatori (propranolols, karvedilols, timolols), antidepresanti (fluoksetīns, paroksetīns, sertralīns, imipramīns, klomipramīns), neiroleptiskie līdzekļi (haloperidols), analgētiskie līdzekļi (kodeīns, dekstrometorfāns, tramadols) var būt pakļautas metaboliskai mijiedarbībai ar stiripentolu. CYP2D6 metabolizēto vielu devas var būt nepieciešams attiecīgi pielāgot, individuāli titrējot.

Stiripentola spēja mijiedarboties ar citiem ārstnieciskiem līdzekļiem

Tā kā nav pieejami atbilstoši klīniskie dati, nepieciešams ievērot piesardzību attiecībā uz tālāk uzskaitītajiem preparātiem, kuriem raksturīga klīniski nozīmīga mijiedarbība ar stiripentolu:

Nevēlamās kombinācijas, no kurām jāizvairās, ja vien nav absolūti nepieciešams

- Rudzu melno graudu alkaloīdi (ergotamīns, dihidroergotamīns)

Ergotisms ar ekstremitāšu nekrozes risku (tiek inhibēta rudzu melno graudu eliminācija aknās).

- Cisapīds, halofantrīns, pimoazīds, hinidīns, bepridils

Paaugstināts sirds aritmiju un jo sevišķi *torsade de pointes* tipa ventrikulāru tahikardiju risks.

- Imūnsupresanti (takrolīms, ciklosporīns, sirolīms)

Paaugstināts imūnsupresantu līmenis asinīs (samazināts aknu metabolisms).

- Statīni (atorvastatīns, simvastatīns, u.c.)

Paaugstināts nevēlamu no devas atkarīgu blakusparādību risks, piem., rabdomiolīze (samazināts holesterīna līmeni pazeminošu zāļu metabolisms aknās).

Piesardzīgi izmantojamas kombinācijas

- *Midazolāms, triazolāms, alprazolāms*

Sakarā ar samazinātu aknu metabolismu var pieaugt benzodiazepīnu līmenis plazmā, radot pārmērīgu sedatīvu efektu.

- *Hlorpromazīns*

Stiripentols pastiprina hlorpromazīna nomācošo iedarbību uz CNS.

- *Ietekme uz citām pretepilepsijas zālēm*

CYP450 izoenzīmu CYP2C19 un CYP3A4 inhibīcija var izraisīt farmakokinētisku mijiedarbību (nomākt to aknu metabolismu) ar fenobarbitālu, primidonu, fenitoīnu, karbamazepīnu, klobazāmu (skatīt 4.2. apakšpunktu), valproātu (skatīt 4.2. apakšpunktu), diazepāmu (pastiprināta miorelaksācija), etosuksimīdu un tiagabīnu. Līdz ar to pieaug šo antikonvulsantu līmenis plazmā un veidojas pārdozēšanas risks. Ir ieteicama šo antikonvulsantu līmeņu klīniska uzraudzība plazmā, kombinējot tos ar stiripentolu, un vajadzības gadījumā nepieciešama devas pielāgošana.

- *Topiramāts*

Francijā īstenotajā stiripentola lietošanas līdzjutības dēļ programmā 41% no 230 gadījumiem stiripentolam, klobazāmam un valproātam tika pievienots topiramāts. Ņemot vērā šīs pacientu grupas klīnisko novērojumu datus, nav pamata uzskatīt, ka būtu nepieciešams mainīt topiramāta devas un lietošanas shēmas, lietojot to kopā ar stiripentolu.

Attiecībā uz topiramātu tiek uzskatīts, ka nevarētu veidoties konkurējoša CYP2C19 inhibīcija, jo domājams, ka šādai konkurencei nepieciešamajam koncentrācijas līmenim plazmā vajadzētu būt 5 – 15 reizes augstākam par to, kāds novērots, izmantojot parastās ieteicamās topiramāta devas un lietošanas shēmas.

- *Levetiracetāms*

Levetiracetāms praktiski netiek pakļauts aknu metabolismam. Tāpēc nav sagaidāms, ka starp stiripentolu un levetiracetāmu varētu veidoties farmakokinētiska metaboliska zāļu mijiedarbība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Ar epilepsiju un pretepilepsijas zālēm saistītais risks

Noskaidrots, ka ar epilepsiju slimojošu sieviešu bērniem malformāciju izplatība ir divas līdz trīs reizes lielāka, nekā populācijā kopumā, kur šis rādītājs ir aptuveni 3%. Lai gan var būt vainojami arī citi faktori, piem., epilepsija, pieejamie dati liecina, ka šādu pieaugumu lielā mērā izraisa ārstēšana. Populācijā, kura saņem ārstēšanu, malformāciju risku palielina politerapija.

Tomēr, ja pretepilepsijas terapija ir efektīva, grūtniecības laikā to nedrīkst pārtraukt, jo slimības saasināšanās var būt kaitīga gan mātei, gan auglim.

Ar stiripentolu saistītais risks

Dati par stiripentola lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda, lietojot mātei netoksiskās devas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ņemot vērā stiripentola indikāciju raksturu, grūtniecēm un sievietēm reproduktīvā vecumā zāles nebūtu nozīmējamās.

Klīniskais lēmums par stiripentola lietošanu grūtniecēm jāpieņem, izvērtējot katras pacientes stāvokli un apsverot iespējamo klīnisko risku un ieguvumus. Piesardzība jāievēro, nozīmējot zāles grūtniecēm un ieteicams lietot efektīvus kontracepcijas līdzekļus.

Barošana ar krūti

Ņemot vērā, ka pētījumi ar cilvēkiem par zāļu nonākšanu pienā nav veikti, un ievērojot, ka stiripentols no plazmas viegli nonāk kazu pienā, terapijas laikā barošana ar krūti nav ieteicama. Ja barošanas ar krūti laikā tiek turpināta ārstēšana ar stiripentolu, zīdāinis rūpīgi jānovēro, lai pārliecinātos, ka terapijai nav nevēlamu blakusparādību.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem netika konstatēta ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav pieejami klīniskie dati, iespējamais risks cilvēkam nav zināms.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Stiripentols būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo tas var izraisīt reiboni un ataksiju. Pacienti jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, kamēr viņi nav ieguvuši pietiekamu pieredzi, lai noteiktu, vai tas negatīvi ietekmē viņu spējas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visizbiežākās blakusparādības, lietojot stiripentolu, ir anoreksija, svara zudums, bezmiegs, miegainība, ataksija, hipotonija un distonija.

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Biežāk konstatēto nevēlamo blakusparādību sastopamība ir klasificēta šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klase (MedDRA terminoloģija)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Neitropēnija		Trombocitopēnija*	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija, apetītes zudums, ķermeņa masas zudums				
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Agresivitāte, aizkaitināmība, uzvedības traucējumi, negatīvisms, pārmērīga uzbudināmība, miega traucējumi			

Nervu sistēmas traucējumi	Miegainība, ataksija, hipotonija, distonija	Hiperkinēzes			
Acu bojājumi			Diplopija		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Slikta dūša, vemšana			
Ādas un zemādas audu bojājumi			Fotosensitivitāte, izsitumi, alerģiskas ādas reakcijas, nātrene		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			Nogurums		
Izmeklējumi		Paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis		Patoloģisks aknu funkcijas tests	
Infekcijas un infestācijas					Pneimonija, aspirācijas pneimonija

*Trombocitopēnijas dati ir iegūti gan no klīniskajiem pētījumiem, gan no pēcreģistrācijas pieredzes.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Daudzas no minētajām blakusparādībām bieži vien novērojamas tāpēc, ka plazmā ir paaugstināts citu antikonvulsantu līmenis (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu), un var kļūt mazāk izteiktas, ja šo antikonvulsantu devas samazina.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Dati par klīnisku pārdozēšanu nav pieejami. Ja nepieciešams, jānozīmē balstterapija (simptomātiska ārstēšana intensīvās terapijas nodaļās).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, citi pretepilepsijas līdzekļi, ATĶ kods: N03AX17

Darbības mehānisms

Dzīvnieku modeļiem ievadīts stiripentols nomāc ar elektrošoku, pentetrazolu un bikukulīnu izraisītas krampju lēkmes. Grauzēju modeļiem ievadīts stiripentols acīmredzot paaugstina svarīga inhibējoša neiromediatora gamma-aminosviestskābes (GASS) līmeni zīdītāju smadzenēs. Tas varētu būt saistīts ar inhibētu GASS uzkrāšanos sinapsēs un/vai GASS transamināzes inhibīciju. Tāpat noskaidrots, ka stiripentols pastiprina GASS A receptoru nodrošināto pānesi nepieaugušu žurku hipokampā un palielina GASS A receptoru hlora kanālu vidējo atvēruma laiku (taču ne biežumu) līdzīgi, kā to spēj barbiturāti. Farmakokinētiskās mijiedarbības rezultātā, stiripentols pastiprina citu antikonvulsantu (piem., karbamazepīna, nātrija valproāta, fenitoīna, fenobarbitāla un daudzu benzodiazepīnu) efektivitāti. Šāda stiripentola iedarbība galvenokārt saistīta ar vairāku citu pretepilepsijas zāļu aknu metabolisma procesos iesaistītu izoenzīmu, jo sevišķi CYP450 3A4 un 2C19, metabolisma inhibīciju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Stiripentola galvenais klīniskais izvērtējums tika veikts 3 gadus veciem un vecākiem bērniem ar SMEAB.

Francijā īstenotās lietošanas līdzjūtības dēļ ietvaros tika iesaistīti arī bērni no 6 mēnešu vecuma, jo *Dravet* sindromu daļai pacientu droši diagnosticēt iespējams ļoti agri. Klīniskais lēmums par Diacomit lietošanu bērniem ar SMEAB, kas jaunāki par 3 gadiem, jāpieņem, izvērtējot katra pacienta stāvokli un apsverot iespējamo klīnisko risku un ieguvumus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Randomizētā, placebo kontrolētā papildus pētījumā tika iekļauts 41 bērns ar SMEAB. Vienu mēnesi ilgam sākotnējam periodam sekoja 2 mēnešus ilgs dubultakls periods, kura laikā līdztekus valproātam un klobazāmam pacienti saņēma placebo (n=20) vai stiripentolu (n=21). Stiripentolu pacienti saņēma atklātā veidā. Terapija tika uzskatīta par iedarbīgu, ja dubultaklā perioda otrajā mēnesī klonisku (vai tonisku–klonisku) krampju lēkmju biežums salīdzinājumā ar sākotnējo periodu samazinājās par vairāk nekā 50%. Vērtējot pēc šāda kritērija, terapija bija iedarbīga 15 (71%) pacientiem, kas saņēma stiripentolu (ieskaitot deviņus pacientus, kuriem klonisku vai tonisku-klonisku lēkmju nebija vispār), un tikai vienam (5%) pacientam, kas saņēma placebo (šajā grupā no lēkmēm neatbrīvojās neviens patients; stiripentola grupa – 95% TI 52,1 - 90,7 salīdzinot ar placebo grupu – 0 - 14,6). 95% starpības TI bija 42,2 - 85,7. Salīdzinot ar sākotnējo periodu, procentuālā izteiksmē izmaiņas bija lielākas stiripentola grupā (- 69%), nevis placebo grupā (+ 7%), $p < 0,0001$. 21 pacientam stiripentola grupā bija vērojamas mērenas blakusparādības (miegainība, apetītes zudums), turpretim placebo grupā tādas bija tikai astoņiem, taču, kad papildterapijas zāļu deva tika samazināta, 12 no 21 blakusparādības izzuda (*Chiron* un citi, *Lancet*, 2000).

Nav klīnisku pētījumu datu, kas apstiprinātu stiripentola klīnisko drošumu, lietojot to devās, kas pārsniedz 50 mg/kg/dienā.

Nav klīnisku pētījumu datu, kas apstiprinātu, ka stiripentols lietojams *Dravet* sindroma monoterapijai

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Tālāk sniegtā informācija par stiripentola farmakokinētiskajām īpašībām iegūta pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem un pieaugušiem pacientiem.

Uzsūkšanās

Stiripentols tiek ātri absorbēts, tā maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc apmēram 1,5 stundām. Stiripentola absolūtās bioloģiskās pieejamības dati nav zināmi, jo intravenozām injekcijām paredzēta zāļu forma testēšanai nav pieejama. Stiripentols tiek labi absorbēts, nozīmējot iekšķīgi, jo lielākā perorālās devas daļa izdalās urīnā.

Pētījums par relatīvo biopieejamību starp kapsulām un suspensijas pulveri pācīnās iekšķīgai lietošanai tika veikts ar veselīgiem brīvprātīgiem, pieaugušiem vīriešiem pēc 1 000 mg vienreizējas zāļu devas lietošanas iekšķīgi. Abas zāļu formas bija bioekvivalentas attiecībā uz AUC, taču ne uz C_{max} . Salīdzinot ar kapsulām, C_{max} bija nedaudz augstāks pācīnām (23%) un tādējādi neatbilda bioekvivalences kritērijiem. T_{max} abām zāļu formām bija vienāds. Pāreja no stiripentola kapsulās uz suspensijas pulveri pācīnās iekšķīgai lietošanai ir jāveic klīniskā uzraudzībā.

Izkliede

Stiripentols plaši saistās ar cirkulējošiem plazmas proteīniem (apmēram 99%).

Eliminācija

Saņemot stiripentolu, sistēmiskā iedarbība ievērojami pieaug proporcionāli devas palielinājumam. Nozīmējot lielas devas, plazmas klīrenss ievērojami samazinās; ja dienas deva ir 600 mg, tas ir aptuveni 40 l/kg/dienā, savukārt, palielinot devu līdz 2400 mg tas samazinās līdz 8 l/kg/dienā. Klīrenss samazinās arī tad, ja stiripentolu nozīmē atkārtoti; iespējams, tas saistīts ar preparāta metabolizēšanai nepieciešamo citohroma P450 izoenzīmu inhibīciju. Eliminācijas pusperiods ir 4,5 stundas līdz 13 stundām un pagarinās, palielinot devu.

Biotransformācija

Stiripentols tiek plaši metabolizēts, urīnā ir konstatēti 13 dažādi tā metabolīti. Galvenie metabolizācijas procesi ir demetilēšanās un glikuronizācija, lai gan iesaistītos enzīmus precīzi noteikt vēl nav izdevies.

Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, par galvenajiem aknu citohroma P450 izoenzīmiem, kas iesaistīti 1. pakāpes metabolismā, tiek uzskatīti CYP1A2, CYP2C19 un CYP3A4.

Ekskrēcija

Lielākā daļa stiripentola tiek izvadīta caur nierēm.

Lielākā daļa (73%) stiripentola vienreizējas iekšķīgas devas veido metabolītus urīnā, vēl 13 līdz 24% saglabājas fecēs neizmainītā veidā.

Farmakokinētiskais pētījums pediatriiskā populācijā

Pacientu farmakokinētiskais pētījums tika veikts 35 bērniem ar *Dravet* sindromu, kuri ārstēti ar stiripentolu un vēl divām vielām, kurām nav konstatēta ietekme uz stiripentola farmakokinētiskajām īpašībām - valproātu un klobazāmu. Vidējais vecums bija 7,3 gadi (diapazonā: no 1 līdz 17,6 gadiem) un vidējā stiripentola dienas deva bija 45,4 mg/kg/dienā (diapazonā: no 27,1 līdz 89,3 mg/kg/dienā), ko lietoja divās vai trīs dalītās devās.

Datus vislabāk izdevās pielāgot viena nodalījuma modelim ar primāriem absorbcijas un eliminācijas procesiem. Absorbcijas līmeņa konstantes K_a novērošana pacientiem notika 2,08 st.⁻¹ (gadījuma lieluma standartnovirze - 122%). Pētījumā noskaidrots, ka klīrenss un izkļiedes tilpums ir atkarīgs no ķermeņa svara pēc alometriskā modeļa ar eksponentēm robežās no 0,433 līdz 1, attiecīgi: ķermeņa svaram palielinoties no 10 līdz 60 kg, šķietamais iekšķīgās lietošanas klīrenss pieauga no 2,60 līdz 5,65 l/st. un šķietamais izkļiedes tilpums palielinājās no 32,0 līdz 191,8 l. Tātad eliminācijas pusperiods palielinājās no 8,5 st. (ķermeņa svaram 10 kg) līdz 23,5 st. (ķermeņa svaram 60 kg).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksicitātes pētījumos dzīvniekiem (žurkām, pērtiķiem, pelēm) netika konstatēta praktiski nekāda toksicitātes izraisīta simptomātika, ja neskaita ar hepatocelulāru hipertrofiju saistītu aknu palielināšanos, kas pie lielām stiripentola devām bija vērojama gan grauzējiem, gan citiem dzīvniekiem. Minētā atrade būtu uzskatāma par adaptīvu atbildes reakciju uz lielo metabolisko slodzi aknām.

Pētījumos ar žurkām un trušiem stiripentola teratogēna iedarbība netika konstatēta; nozīmējot toksisku devu (800 mg/kg/dienā) dzīvnieku mātītēm vairākos analogiskos pētījumos, tikai vienā no tiem ne sevišķi daudzos gadījumos tika novērota aukslēju šķēlnes veidošanās pelēm. Šie pētījumi ar pelēm un trušiem tika veikti pirms labas laboratorijas prakses standarta ieviešanas. Fertilitātes, reproduktivitātes spējas un perinatālās un postnatālās attīstības pētījumos žurkām netika novēroti nekādi sarežģījumi, ja neskaita minimālu izdzīvojušo mazuļu skaita samazināšanos tām mātītēm, kurām bija toksiska reakcija uz stiripentolu, saņemot to devā, kas vienāda ar 800 mg/kg/dienā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Genotoksicitātes pētījumos netika konstatēta nekāda mutagēna vai klastogēna iedarbība. Kanceroģenēzes pētījumos žurkām tika iegūti negatīvi rezultāti. Pētījumos ar pelēm tikai nedaudz palielinājās aknu adenomu un karcinomu sastopamība tiem dzīvniekiem, kuru deva 78 nedēļas bija 200 vai 600 mg/kg/dienā; minētais efekts netika novērots pelēm, kas saņēma 60 mg/kg/dienā. Ņemot vērā, ka stiripentolam nepiemīt genotoksicitāte, un ievērojot vispārzināmo peļu aknām raksturīgo īpašo noslieci uz jaunveidojumiem situācijās, kad vērojama aknu enzīmu indukcija, šī atrade nebūtu uzskatāma par tādu, kas liecina par jaunveidojumu risku pacientiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Povidons
Nātrija cietes glikolāts
Magnija stearāts (E470b)

Kapsulas apvalks

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Eritrozīns (E127)
Indigotīns (E132)

Drukas tinte

Šellaks (E904)
Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Polietilēna pudele ar blīvējumu, kas kas pierāda iepakojuma neskartību, un bērniem neatveramu skrūvējamu polipropilēna vāciņu.
100 kapsulu pudele kartona kastītēs.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Visas neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

EU/1/06/367/013

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2007. gada 4. janvāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 20. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Diacomit 250 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur 250 mg stiripentola (*stiripentolum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula

Rozā 2. izmēra kapsula ar nospiedumu “Diacomit 250 mg”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Diacomit indicētas lietošanai kopā ar klobazāmu un valproātu grūti ārstējamu ģeneralizētu tonisku–klonisku krampju lēkmju palīgterapijā pacientiem ar smagu mioklonisku epilepsiju agrā bērnībā (SMEAB (*SMEI*), *Dravet* sindroms), ja lēkmes nav iespējams adekvāti kontrolēt ar klobazāmu un valproātu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Diacomit lietojamas tikai tāda pediatra vai bērnu neirologa uzraudzībā, kam ir pietiekami liela pieredze epilepsijas diagnosticēšanā un ārstēšanā zīdaiņiem un bērniem.

Devas

Pediatriskā populācija

Stiripentola devu aprēķina miligramos uz ķermeņa masas kilogramu.

Dienas devu var sadalīt 2 vai 3 daļās.

Stiripentola papildterapiju uzsāk, pakāpeniski palielinot devu, līdz sasniegta ieteicamā deva, kas ir 50 mg/kg/dienā un nozīmējama kopā ar klobazāmu un valproātu.

Stiripentola devas palielināšanai ir jābūt pakāpeniskai, sākot ar 20 mg/kg/dienā pirmajā nedēļā, un pēc tam pa 30 mg/kg/dienā otrajā nedēļā. Tālāka devas palielināšana ir atkarīga no vecuma:

- bērniem, kuri jaunāki par 6 gadiem, trešajā nedēļā ir jāsaņem papildu 20 mg/kg/dienā, tādējādi trīs nedēļās sasniedzot ieteicamo devu — 50 mg/kg/dienā;
- bērniem, kuri ir vecumā no 6 līdz 12 gadiem, katru nedēļu ir jāsaņem papildu 10 mg/kg/dienā, tādējādi četras nedēļās sasniedzot ieteicamo devu – 50 mg/kg/dienā;
- bērniem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma un vecākiem, katru nedēļu ir jāsaņem papildu 5 mg/kg/dienā, līdz ir sasniegta optimālā deva, vadoties pēc klīniskajiem pētījumiem.

Ieteicamā deva, 50 mg/kg/dienā, noteikta, balstoties uz pieejamajiem klīnisko pētījumu atrades datiem, un bija vienīgā Diacomit deva, kas izvērtēta galvenajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Stiripentols vienmēr jālieto kopā ar ēdienu, jo skābā vidē (piem., kuņģa skābes iedarbībā tukšā dūšā) tas strauji degradējas.

Stiripentolu nedrīkst lietot ar pienu un piena produktiem (jogurtu, sieru u. tml.), gāzētiem dzērieniem, augļu sulām, kofeīnu un teofilīnu saturošiem ēdieniem un dzērieniem.

Par 3 gadiem jaunāki bērni

Stiripentola galvenais klīniskais izvērtējums tika veikts 3 gadus veciem un vecākiem bērniem ar smagu mioklonisku epilepsiju agrā bērnībā (SMEAB). Lēmums par stiripentola lietošanu tādiem bērniem ar SMEAB, kas jaunāki par 3 gadiem, jāpieņem, izvērtējot katra pacienta stāvokli un apsverot iespējamo klīnisko risku un ieguvumu. Šīs jaunākās vecuma grupas pacientiem stiripentola palīgterapija uzsākama tikai tad, kad SMEAB diagnoze ir klīniski apstiprināta (skatīt 5.1. apakšpunktu). Dati par stiripentola lietošanu bērniem, kas jaunāki par 12 mēnešiem, ir ierobežoti. Bērniem šajā vecuma grupā stiripentola lietošana notiek ar stingru ārsta uzraudzību.

Pacienti vecumā ≥ 18 gadiem

Nav apkopoti ilglaicīga lietošanas perioda dati pietiekamam pieaugušo skaitam, lai apstiprinātu iedarbības noturību šajā vecuma grupā. Ārstēšana jāturpina tik ilgi, līdz tiek novērota iedarbība.

Citu kopā ar stiripentolu lietojamo pretepilepsijas līdzekļu devu pielāgošana

Lai gan nav pieejami vispusīgi farmakoloģiski dati par zāļu iespējamo mijiedarbību, balstoties uz klīnisko pieredzi, sniegti sekojošie ieteikumi par citu kopā ar stiripentolu lietojamo pretepilepsijas zāļu devas un lietošanas shēmu pielāgošanu.

- Klobazāms

Uzsākot stiripentola lietošanu galveno pētījumu laikā, klobazāma dienas deva bija 0,5 mg/kg/dienā, kas parasti tika lietota dalītās devās divas reizes dienā. Ja parādījās klīniskas klobazāma blakusparādības vai pārdozēšanas pazīmes (t. i., miegainība, hipotonija un paaugstināta uzbudināmība maziem bērniem), šī dienas deva katru nedēļu tika samazināta par 25%. Ir ziņots par divkārtu līdz trīskārtu klobazāma un pieckārtu norklobazāma līmeņa paaugstināšanos plazmā, bērniem ar *Dravet* sindromu vienlaikus lietojot stiripentolu.

- Valproāts

Stiripentola un valproāta metaboliskās mijiedarbības potenciāls uzskatāms par mērenu, un tāpēc, papildinot terapiju ar stiripentolu, koriģēt valproāta devu nav nepieciešams, ja vien tam nav ar klīnisko drošumu saistītu indikāciju. Galveno pētījumu laikā, sastopoties ar tādām nevēlamām gastrointestinālām reakcijām kā apetītes un svara zudums, valproāta dienas deva katru nedēļu tika samazināta par aptuveni 30%.

Novirzes laboratoriskajā atradē

Konstatējot novirzes asinsainā vai aknu funkcionālajos testos, jāpieņem klīniskais lēmums par stiripentola lietošanas turpināšanu vai tā devas koriģēšanu, attiecīgi koriģējot arī klobazāma un valproāta devas un individuāli izvērtējot katra pacienta stāvokli, ņemot vērā iespējamo klīnisko risku un ieguvumus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāļu formas ietekme

Zāļu C_{max} pasciņās ir nedaudz augstāks kā kapsulās, tādējādi abas zāļu formas nav bioekvivalentas. Ja ir nepieciešams mainīt šo zāļu formas, to ir ieteicams darīt klīniskā uzraudzībā, lai novērstu ar nepanesamību saistītās problēmas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru un aknu darbības traucējumi

Stiripentolu nav ieteicams lietot pacientiem ar aknu un/vai nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Kapsula jānorij vesela, uzdzerot glāzi ūdens.

Lai nodrošinātu, ka pacients ieņem visu pulvera daudzumu, kapsulu nedrīkst atvērt..

Par stiripentola mijiedarbību ar pārtiku skatīt 4.5. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Psihozes, kas izpaužas kā delīrijas epizodes iepriekšējā anamnēzē.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Karbamazepīns, fenitoīns un fenobarbitāls

Dravet sindroma terapijā šīs vielas nedrīkst lietot kopā ar stiripentolu. Ja stiripentola terapijas laikā sāk parādīties blakusparādības, klobazāma un/vai valproāta dienas deva attiecīgi jāsamazina (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Augšanas ātrums bērniem

Ņemot vērā to, cik bieži stiripentola un valproāta terapiju pavada nevēlamas gastrointestinālas blakusparādības (anoreksija, apetītes zudums, slikta dūša, vemšana), bērniem, kuri saņem šādu kombinētu terapiju, ir rūpīgi jākontrolē augšanas ātrums.

Asins aina

Stiripentola, klobazāma un valproāta lietošana varētu būt saistīta ar neitropēnijas veidošanos. Pirms stiripentola terapijas uzsākšanas jāizvērtē pacienta asins aina. Ja nav citu klīnisko indikāciju, asins aina jāpārbauda reizi 6 mēnešos.

Aknu darbība

Pirms stiripentola terapijas uzsākšanas ir jānovērtē aknu darbība. Ja nav citu klīnisko indikāciju, aknu darbība jāpārbauda reizi 6 mēnešos.

Aknu vai nieru darbības traucējumi

Tā kā nav pieejami specifiski klīniski dati par pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem, stiripentolu nav ieteicams lietot pacientiem ar aknu un/vai nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vielas, kas mijiedarbojas ar CYP enzīmiem

Stiripentols ir enzīmu CYP2C19, CYP3A4 un CYP2D6 inhibitors un var ievērojami palielināt šo enzīmu metabolizēto vielu koncentrāciju plazmā un paaugstināt nevēlamu blakusparādību risku (skatīt 4.5. apakšpunktu). *In vitro* pētījumi parādīja, ka stiripentola 1. fāzes metabolismu katalizē CYP1A2, CYP2C19 un CYP3A4 un, iespējams, arī citi fermenti. Jāuzmanās, kombinējot stiripentolu ar tādām vielām, kuras inducē vai inhibē vienu vai vairākus no šiem fermentiem.

Pediatriskā populācija

Galvenajos klīniskajos pētījumos nebija iekļauti bērni, kas jaunāki par trīs gadiem. Tāpēc bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 3 gadiem stiripentola terapijas laikā ieteicams nodrošināt rūpīgu uzraudzību.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, -būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu mijiedarbība, kas varētu ietekmēt stiripentolu

Citu pretepilepsijas līdzekļu iedarbība uz stiripentola farmakokinētiku nav pietiekami izpētīta.

Nav zināms, kādā mērā stiripentola metabolismu ietekmē makrolīdi un azolu grupas pretsēnīšu zāles, kas pazīstamas kā CYP3A4 un šī enzīma substrātu inhibitori. Tāpat nav zināma stiripentola iedarbība uz to metabolismu.

In vitro pētījumi parādīja, ka stiripentola 1. fāzes metabolismu katalizē CYP1A2, CYP2C19 un CYP3A4 un, iespējams, arī citi fermenti. Jāuzmanās, kombinējot stiripentolu ar tādām vielām, kuras inducē vai inhibē vienu vai vairākus no šiem fermentiem.

Stiripentola ietekme uz citohroma P450 enzīmiem

Daudzas no šīm mijiedarbībām ir daļēji apstiprinātas *in vitro* un klīniskajos pētījumos. Kombinējot stiripentolu, valproātu un klobazāmu, līdzsvara stāvokļa koncentrācijas paaugstināšanās pieaugušajiem un bērniem notiek līdzīgi, taču var būt individuālas atšķirības.

Terapeitiskās koncentrācijās stiripentols izteikti inhibē vairākus CYP450 izoenzīmus, piemēram, CYP2C19, CYP2D6 un CYP3A4. Tāpēc jāpieņem, ka sagaidāma ar metabolismu saistīta farmakokinētiska mijiedarbība ar citām zālēm. Šāda mijiedarbība var paaugstināt šo aktīvo vielu sistēmiskās koncentrācijas, kas var izraisīt farmakoloģisku iedarbību paaugstināšanos un blakusparādību palielināšanos.

Ja klīniskā stāvokļa dēļ stiripentolu nepieciešams kombinēt ar vielām, ko metabolizē CYP2C19 (piem., citaloprams, omeprazols) vai CYP3A4 (piem., HIV proteāzes inhibitori, tādi antihistamīna preparāti kā astemizols un hlorfenīramīns, kalcija kanālu blokatori, statīni, iekšķīgi lietojami kontracepcijas līdzekļi, kodeīns), paaugstinātā blakusparādību riska dēļ jāievēro piesardzība (skatīt tālāk šajā apakšpunktā sniegto informāciju par pretepilepsijas zālēm). Ieteicams sekot koncentrācijai plazmā un tam, vai neparādās blakusparādības. Var būt nepieciešama devas pielāgošana.

Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas kopā ar CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu, jo šādā gadījumā ievērojami pieaug smagu blakusparādību risks.

Dati par spēju inhibēt CYP1A2 ir ierobežoti, tāpēc nevar izslēgt mijiedarbību ar teofilīnu un kofeīnu, jo paaugstināta teofilīna un kofeīna līmeņa plazmā iemesls var būt to vielmaiņas inhibīcija aknās, kas var izraisīt toksicitāti. To lietošana kopā ar stiripentolu nav ieteicama. Šis ierobežojums attiecas ne tikai uz zālēm, bet arī uz daudziem pārtikas produktiem (piemēram: kola, šokolāde, kafija, tēja un enerģijas dzērieni) un uzturvielām, kurus lieto bērni: pacients nedrīkst dzert kolas dzērienus, kas satur daudz kofeīna, un ēst šokolādi, kurā nelielā daudzumā atrodams teofilīns (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Tā kā stiripentols *in vitro* inhibē CYP2D6 tādās koncentrācijās, kas klīniski sasniedzamas plazmā, noteiktas šā izoenzīma metabolizētas vielas, piemēram, beta blokatori (propranolols, karvedilols, timolols), antidepresanti (fluoksetīns, paroksetīns, sertralīns, imipramīns, klomipramīns), neiroleptiskie līdzekļi (haloperidols), analgētiskie līdzekļi (kodeīns, dekstrometorfāns, tramadols) var būt pakļautas metaboliskai mijiedarbībai ar stiripentolu. CYP2D6 metabolizēto vielu devas var būt nepieciešams attiecīgi pielāgot, individuāli titrējot.

Stiripentola spēja mijiedarboties ar citiem ārstnieciskiem līdzekļiem

Tā kā nav pieejami atbilstoši klīniskie dati, nepieciešams ievērot piesardzību attiecībā uz tālāk uzskaitītajiem preparātiem, kuriem raksturīga klīniski nozīmīga mijiedarbība ar stiripentolu:

Nevēlamās kombinācijas, no kurām jāizvairās, ja vien nav absolūti nepieciešams

- Rudzu melno graudu alkaloīdi (ergotamīns, dihidroergotamīns)

Ergotisms ar ekstremitāšu nekrozes risku (tiek inhibēta rudzu melno graudu eliminācija aknās).

- Cisapīds, halofantrīns, pimoazīds, hinidīns, bepridils

Paaugstināts sirds aritmiju un jo sevišķi *torsade de pointes* tipa ventrikulāru tahikardiju risks.

- Imūnsupresanti (takrolīms, ciklosporīns, sirolīms)

Paaugstināts imūnsupresantu līmenis asinīs (samazināts aknu metabolisms).

- Statīni (atorvastatīns, simvastatīns, u.c.)

Paaugstināts nevēlamu no devas atkarīgu blakusparādību risks, piem., rabdomiolīze (samazināts holesterīna līmeni pazeminošu zāļu metabolisms aknās).

Piesardzīgi izmantojamas kombinācijas

- *Midazolāms, triazolāms, alprazolāms*

Sakarā ar samazinātu aknu metabolismu var pieaugt benzodiazepīnu līmenis plazmā, radot pārmērīgu sedatīvu efektu.

- *Hlorpromazīns*

Stiripentols pastiprina hlorpromazīna nomācošo iedarbību uz CNS.

- *Ietekme uz citām pretepilepsijas zālēm*

CYP450 izoenzīmu CYP2C19 un CYP3A4 inhibīcija var izraisīt farmakokinētisku mijiedarbību (nomākt to aknu metabolismu) ar fenobarbitālu, primidonu, fenitoīnu, karbamazepīnu, klobazāmu (skatīt 4.2. apakšpunktu), valproātu (skatīt 4.2. apakšpunktu), diazepāmu (pastiprināta miorelaksācija), etosuksimīdu un tiagabīnu. Līdz ar to pieaug šo antikonvulsantu līmenis plazmā un veidojas pārdozēšanas risks. Ir ieteicama šo antikonvulsantu līmeņu klīniska uzraudzība plazmā, kombinējot tos ar stiripentolu, un vajadzības gadījumā nepieciešama devas pielāgošana.

- *Topiramāts*

Francijā īstenotajā stiripentola lietošanas līdzjutības dēļ programmā 41% no 230 gadījumiem stiripentolam, klobazāmam un valproātam tika pievienots topiramāts. Ņemot vērā šīs pacientu grupas klīnisko novērojumu datus, nav pamata uzskatīt, ka būtu nepieciešams mainīt topiramāta devas un lietošanas shēmas, lietojot to kopā ar stiripentolu.

Attiecībā uz topiramātu tiek uzskatīts, ka nevarētu veidoties konkurējoša CYP2C19 inhibīcija, jo domājams, ka šādai konkurencei nepieciešamajam koncentrācijas līmenim plazmā vajadzētu būt 5 – 15 reizes augstākam par to, kāds novērots, izmantojot parastās ieteicamās topiramāta devas un lietošanas shēmas.

- *Levetiracetāms*

Levetiracetāms praktiski netiek pakļauts aknu metabolismam. Tāpēc nav sagaidāms, ka starp stiripentolu un levetiracetāmu varētu veidoties farmakokinētiska metaboliska zāļu mijiedarbība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Ar epilepsiju un pretepilepsijas zālēm saistītais risks

Noskaidrots, ka ar epilepsiju slimojošu sieviešu bērniem malformāciju izplatība ir divas līdz trīs reizes lielāka, nekā populācijā kopumā, kur šis rādītājs ir aptuveni 3%. Lai gan var būt vainojami arī citi faktori, piem., epilepsija, pieejamie dati liecina, ka šādu pieaugumu lielā mērā izraisa ārstēšana. Populācijā, kura saņem ārstēšanu, malformāciju risku palielina politerapija.

Tomēr, ja pretepilepsijas terapija ir efektīva, grūtniecības laikā to nedrīkst pārtraukt, jo slimības saasināšanās var būt kaitīga gan mātei, gan auglim.

Ar stiripentolu saistītais risks

Dati par stiripentola lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda, lietojot mātei netoksiskās devas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ņemot vērā stiripentola indikāciju raksturu, grūtniecēm un sievietēm reproduktīvā vecumā zāles nebūtu nozīmējamās.

Klīniskais lēmums par stiripentola lietošanu grūtniecēm jāpieņem, izvērtējot katras pacientes stāvokli un apsverot iespējamo klīnisko risku un ieguvumus. Piesardzība jāievēro, nozīmējot zāles grūtniecēm un ieteicams lietot efektīvus kontracepcijas līdzekļus.

Barošana ar krūti

Ņemot vērā, ka pētījumi ar cilvēkiem par zāļu nonākšanu pienā nav veikti, un ievērojot, ka stiripentols no plazmas viegli nonāk kazu pienā, terapijas laikā barošana ar krūti nav ieteicama. Ja barošanas ar krūti laikā tiek turpināta ārstēšana ar stiripentolu, zīdāinis rūpīgi jānovēro, lai pārliecinātos, ka terapijai nav nevēlamu blakusparādību.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem netika konstatēta ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav pieejami klīniskie dati, iespējamais risks cilvēkam nav zināms.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Stiripentols būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo tas var izraisīt reiboni un ataksiju. Pacienti jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, kamēr viņi nav ieguvuši pietiekamu pieredzi, lai noteiktu, vai tas negatīvi ietekmē viņu spējas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visizbiežākās blakusparādības, lietojot stiripentolu, ir anoreksija, svara zudums, bezmiegs, miegainība, ataksija, hipotonija un distonija.

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Biežāk konstatēto nevēlamo blakusparādību sastopamība ir klasificēta šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klase (MedDRA terminoloģija)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Neitropēnija		Trombocitopēnija*	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija, apetītes zudums, ķermeņa masas zudums				
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Agresivitāte, aizkaitināmība, uzvedības traucējumi, negatīvisms, pārmērīga uzbudināmība, miega traucējumi			

Nervu sistēmas traucējumi	Miegainība, ataksija, hipotonija, distonija	Hiperkinēzes			
Acu bojājumi			Diplopija		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Slikta dūša, vemšana			
Ādas un zemādas audu bojājumi			Fotosensitivitāte, izsitumi, alerģiskas ādas reakcijas, nātrene		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			Nogurums		
Izmeklējumi		Paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis		Patoloģisks aknu funkcijas tests	
Infekcijas un infestācijas					Pneimonija, aspirācijas pneimonija

*Trombocitopēnijas dati ir iegūti gan no klīniskajiem pētījumiem, gan no pēcreģistrācijas pieredzes.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Daudzas no minētajām blakusparādībām bieži vien novērojamas tāpēc, ka plazmā ir paaugstināts citu antikonvulsantu līmenis (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu), un var kļūt mazāk izteiktas, ja šo antikonvulsantu devas samazina.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Dati par klīnisku pārdozēšanu nav pieejami. Ja nepieciešams, jānozīmē balstterapija (simptomātiska ārstēšana intensīvās terapijas nodaļās).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, citi pretepilepsijas līdzekļi, ATĶ kods: N03AX17

Darbības mehānisms

Dzīvnieku modeļiem ievadīts stiripentols nomāc ar elektrošoku, pentetrazolu un bikukulīnu izraisītas krampju lēkmes. Grauzēju modeļiem ievadīts stiripentols acīmredzot paaugstina svarīga inhibējoša neiromediatora gamma-aminosviestskābes (GASS) līmeni zīdītāju smadzenēs. Tas varētu būt saistīts ar inhibētu GASS uzkrāšanos sinapsēs un/vai GASS transamināzes inhibīciju. Tāpat noskaidrots, ka stiripentols pastiprina GASS A receptoru nodrošināto pānesi nepieaugušu žurku hipokampā un palielina GASS A receptoru hlora kanālu vidējo atvēruma laiku (taču ne biežumu) līdzīgi, kā to spēj barbiturāti. Farmakokinētiskās mijiedarbības rezultātā, stiripentols pastiprina citu antikonvulsantu (piem., karbamazepīna, nātrija valproāta, fenitoīna, fenobarbitāla un daudzu benzodiazepīnu) efektivitāti. Šāda stiripentola iedarbība galvenokārt saistīta ar vairāku citu pretepilepsijas zāļu aknu metabolisma procesos iesaistītu izoenzīmu, jo sevišķi CYP450 3A4 un 2C19, metabolisma inhibīciju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Stiripentola galvenais klīniskais izvērtējums tika veikts 3 gadus veciem un vecākiem bērniem ar SMEAB.

Francijā īstenotās lietošanas līdzjūtības dēļ ietvaros tika iesaistīti arī bērni no 6 mēnešu vecuma, jo *Dravet* sindromu daļai pacientu droši diagnosticēt iespējams ļoti agri. Klīniskais lēmums par Diacomit lietošanu bērniem ar SMEAB, kas jaunāki par 3 gadiem, jāpieņem, izvērtējot katra pacienta stāvokli un apsverot iespējamo klīnisko risku un ieguvumus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Randomizētā, placebo kontrolētā papildus pētījumā tika iekļauts 41 bērns ar SMEAB. Vienu mēnesi ilgam sākotnējam periodam sekoja 2 mēnešus ilgs dubultakls periods, kura laikā līdztekus valproātam un klobazāmam pacienti saņēma placebo (n=20) vai stiripentolu (n=21). Stiripentolu pacienti saņēma atklātā veidā. Terapija tika uzskatīta par iedarbīgu, ja dubultaklā perioda otrajā mēnesī klonisku (vai tonisku–klonisku) krampju lēkmju biežums salīdzinājumā ar sākotnējo periodu samazinājās par vairāk nekā 50%. Vērtējot pēc šāda kritērija, terapija bija iedarbīga 15 (71%) pacientiem, kas saņēma stiripentolu (ieskaitot deviņus pacientus, kuriem klonisku vai tonisku-klonisku lēkmju nebija vispār), un tikai vienam (5%) pacientam, kas saņēma placebo (šajā grupā no lēkmēm neatbrīvojās neviens patients; stiripentola grupa – 95% TI 52,1 - 90,7 salīdzinot ar placebo grupu – 0 - 14,6). 95% starpības TI bija 42,2 - 85,7. Salīdzinot ar sākotnējo periodu, procentuālā izteiksmē izmaiņas bija lielākas stiripentola grupā (- 69%), nevis placebo grupā (+ 7%), $p < 0,0001$. 21 pacientam stiripentola grupā bija vērojamas mērenas blakusparādības (miegainība, apetītes zudums), turpretim placebo grupā tādas bija tikai astoņiem, taču, kad papildterapijas zāļu deva tika samazināta, 12 no 21 blakusparādības izzuda (*Chiron* un citi, *Lancet*, 2000).

Nav klīnisku pētījumu datu, kas apstiprinātu stiripentola klīnisko drošumu, lietojot to devās, kas pārsniedz 50 mg/kg/dienā.

Nav klīnisku pētījumu datu, kas apstiprinātu, ka stiripentols lietojams *Dravet* sindroma monoterapijai.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Tālāk sniegtā informācija par stiripentola farmakokinētiskajām īpašībām iegūta pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem un pieaugušiem pacientiem.

Uzsūkšanās

Stiripentols tiek ātri absorbēts, tā maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc apmēram 1,5 stundām. Stiripentola absolūtās bioloģiskās pieejamības dati nav zināmi, jo intravenozām injekcijām paredzēta zāļu forma testēšanai nav pieejama. Stiripentols tiek labi absorbēts, nozīmējot iekšķīgi, jo lielākā perorālās devas daļa izdalās urīnā.

Pētījums par relatīvo biopieejamību starp kapsulām un suspensijas pulveri pაციņās iekšķīgai lietošanai tika veikts ar veselīgiem brīvprātīgiem, pieaugušiem vīriešiem pēc 1 000 mg vienreizējas zāļu devas lietošanas iekšķīgi. Abas zāļu formas bija bioekvivalentas attiecībā uz AUC, taču ne uz C_{max} . Salīdzinot ar kapsulām, C_{max} bija nedaudz augstāks paciņām (23%) un tādējādi neatbilda bioekvivalences kritērijiem. T_{max} abām zāļu formām bija vienāds. Pāreja no stiripentola kapsulās uz suspensijas pulveri paciņās iekšķīgai lietošanai ir jāveic klīniskā uzraudzībā.

Izkliede

Stiripentols plaši saistās ar cirkulējošiem plazmas proteīniem (apmēram 99%).

Eliminācija

Saņemot stiripentolu, sistēmiskā iedarbība ievērojami pieaug proporcionāli devas palielinājumam. Nozīmējot lielas devas, plazmas klīrenss ievērojami samazinās; ja dienas deva ir 600 mg, tas ir aptuveni 40 l/kg/dienā, savukārt, palielinot devu līdz 2400 mg tas samazinās līdz 8 l/kg/dienā. Klīrenss samazinās arī tad, ja stiripentolu nozīmē atkārtoti; iespējams, tas saistīts ar preparāta metabolizēšanai nepieciešamo citohroma P450 izoenzīmu inhibīciju. Eliminācijas pusperiods ir 4,5 stundas līdz 13 stundām un pagarinās, palielinot devu.

Biotransformācija

Stiripentols tiek plaši metabolizēts, urīnā ir konstatēti 13 dažādi tā metabolīti. Galvenie metabolizācijas procesi ir demetilēšanās un glikuronizācija, lai gan iesaistītos enzīmus precīzi noteikt vēl nav izdevies.

Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, par galvenajiem aknu citohroma P450 izoenzīmiem, kas iesaistīti 1. pakāpes metabolismā, tiek uzskatīti CYP1A2, CYP2C19 un CYP3A4.

Ekskrēcija

Lielākā daļa stiripentola tiek izvadīta caur nierēm.

Lielākā daļa (73%) stiripentola vienreizējas iekšķīgas devas veido metabolītus urīnā, vēl 13 līdz 24% saglabājas fecēs neizmainītā veidā.

Farmakokinētiskais pētījums pediatriiskā populācijā

Pacientu farmakokinētiskais pētījums tika veikts 35 bērniem ar *Dravet* sindromu, kuri ārstēti ar stiripentolu un vēl divām vielām, kurām nav konstatēta ietekme uz stiripentola farmakokinētiskajām īpašībām - valproātu un klobazāmu. Vidējais vecums bija 7,3 gadi (diapazonā: no 1 līdz 17,6 gadiem) un vidējā stiripentola dienas deva bija 45,4 mg/kg/dienā (diapazonā: no 27,1 līdz 89,3 mg/kg/dienā), ko lietoja divās vai trīs dalītās devās.

Datus vislabāk izdevās pielāgot viena nodalījuma modelim ar primāriem absorbcijas un eliminācijas procesiem. Absorbcijas līmeņa konstantes K_a novērošana pacientiem notika 2,08 st.⁻¹ (gadījuma lieluma standartnovirze - 122%). Pētījumā noskaidrots, ka klīrenss un izklijes tilpums ir atkarīgs no ķermeņa svara pēc alometriskā modeļa ar eksponentēm robežās no 0,433 līdz 1, attiecīgi: ķermeņa svaram palielinoties no 10 līdz 60 kg, šķietamais iekšķīgās lietošanas klīrenss pieauga no 2,60 līdz 5,65 l/st. un šķietamais izklijes tilpums palielinājās no 32,0 līdz 191,8 l. Tātad eliminācijas pusperiods palielinājās no 8,5 st. (ķermeņa svaram 10 kg) līdz 23,5 st. (ķermeņa svaram 60 kg).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksicitātes pētījumos dzīvniekiem (žurkām, pērtiķiem, pelēm) netika konstatēta praktiski nekāda toksicitātes izraisīta simptomātika, ja neskaita ar hepatocelulāru hipertrofiju saistītu aknu palielināšanos, kas pie lielām stiripentola devām bija vērojama gan grauzējiem, gan citiem dzīvniekiem. Minētā atrade būtu uzskatāma par adaptīvu atbildes reakciju uz lielo metabolisko slodzi aknām.

Pētījumos ar žurkām un trušiem stiripentola teratogēna iedarbība netika konstatēta; nozīmējot toksisku devu (800 mg/kg/dienā) dzīvnieku mātītēm vairākos analogiskos pētījumos, tikai vienā no tiem ne sevišķi daudzos gadījumos tika novērota aukslēju šķēlnes veidošanās pelēm. Šie pētījumi ar pelēm un trušiem tika veikti pirms labas laboratorijas prakses standarta ieviešanas. Fertilitātes, reproduktivitātes spējas un perinatālās un postnatālās attīstības pētījumos žurkām netika novēroti nekādi sarežģījumi, ja neskaita minimālu izdzīvojušo mazuļu skaita samazināšanos tām mātītēm, kurām bija toksiska reakcija uz stiripentolu, saņemot to devā, kas vienāda ar 800 mg/kg/dienā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Genotoksicitātes pētījumos netika konstatēta nekāda mutagēna vai klastogēna iedarbība. Kancerogēnēzes pētījumos žurkām tika iegūti negatīvi rezultāti. Pētījumos ar pelēm tikai nedaudz palielinājās aknu adenomu un karcinomu sastopamība tiem dzīvniekiem, kuru deva 78 nedēļas bija 200 vai 600 mg/kg/dienā; minētais efekts netika novērots pelēm, kas saņēma 60 mg/kg/dienā. Ņemot vērā, ka stiripentolam nepiemīt genotoksicitāte, un ievērojot vispārzināmo peļu aknām raksturīgo īpašo noslieci uz jaunveidojumiem situācijās, kad vērojama aknu enzīmu indukcija, šī atrade nebūtu uzskatāma par tādu, kas liecina par jaunveidojumu risku pacientiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Povidons
Nātrija cietes glikolāts
Magnija stearāts (E470b)

Kapsulas apvalks

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Eritrozīns (E127)
Indigotīns (E132)

Apdrukas tinte

Šellaka (E904)
Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Polipropilēna pudele ar drošības aizdari un polietilēna skrūvējamo vāciņu, kura satur 30 un 90 kapsulas.

Necaurspīdīga polietilēna pudele, kas noslēgta ar bērniem neatveramu, ar drošības aizdari polipropilēna skrūvējamo vāciņu, kura satur 60 kapsulas.

Pudeles atrodas kartona kastītēs.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Biocodex
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/06/367/001-3

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 4. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 20. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Diacomit 500 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur 500 mg stiripentola (*stiripentolum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula

Balta 0 izmēra kapsula ar nospiedumu “Diacomit 500 mg”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Diacomit indicētas lietošanai kopā ar klobazāmu un valproātu grūti ārstējamu ģeneralizētu tonisku–klonisku krampju lēkmju palīgterapijā pacientiem ar smagu mioklonisku epilepsiju agrā bērnībā (SMEAB (*SMEI*), *Dravet* sindroms), ja lēkmes nav iespējams adekvāti kontrolēt ar klobazāmu un valproātu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Diacomit lietojamas tikai tāda pediatra vai bērnu neirologa uzraudzībā, kam ir pietiekami liela pieredze epilepsijas diagnosticēšanā un ārstēšanā zīdaiņiem un bērniem.

Devas

Pediatriskā populācija

Stiripentola devu aprēķina miligramos uz ķermeņa masas kilogramu.

Dienas devu var sadalīt 2 vai 3 daļās.

Stiripentola papildterapiju uzsāk, pakāpeniski palielinot devu, līdz sasniegta ieteicamā deva, kas ir 50 mg/kg/dienā un nozīmējama kopā ar klobazāmu un valproātu.

Stiripentola devas palielināšanai ir jābūt pakāpeniskai, sākot ar 20 mg/kg/dienā pirmajā nedēļā, un pēc tam pa 30 mg/kg/dienā otrajā nedēļā. Tālāka devas palielināšana ir atkarīga no vecuma:

- bērniem, kuri jaunāki par 6 gadiem, trešajā nedēļā ir jāsaņem papildu 20 mg/kg/dienā, tādējādi trīs nedēļās sasniedzot ieteicamo devu — 50 mg/kg/dienā;
- bērniem, kuri ir vecumā no 6 līdz 12 gadiem, katru nedēļu ir jāsaņem papildu 10 mg/kg/dienā, tādējādi četras nedēļās sasniedzot ieteicamo devu – 50 mg/kg/dienā;
- bērniem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma un vecākiem, katru nedēļu ir jāsaņem papildu 5 mg/kg/dienā, līdz ir sasniegta optimālā deva, vadoties pēc klīniskajiem pētījumiem.

Ieteicamā deva, 50 mg/kg/dienā, noteikta, balstoties uz pieejamajiem klīnisko pētījumu atrades datiem, un bija vienīgā Diacomit deva, kas izvērtēta galvenajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Stiripentols vienmēr jālieto kopā ar ēdienu, jo skābā vidē (piem., kuņģa skābes iedarbībā tukšā dūšā) tas strauji degradējas.

Stiripentolu nedrīkst lietot ar pienu un piena produktiem (jogurtu, sieru u. tml.), gāzētiem dzērieniem, augļu sulām, kofeīnu un teofilīnu saturošiem ēdieniem un dzērieniem.

Par 3 gadiem jaunāki bērni

Stiripentola galvenais klīniskais izvērtējums tika veikts 3 gadus veciem un vecākiem bērniem ar smagu mioklonisku epilepsiju agrā bērnībā (SMEAB). Lēmums par stiripentola lietošanu tādiem bērniem ar SMEAB, kas jaunāki par 3 gadiem, jāpieņem, izvērtējot katra pacienta stāvokli un apsverot iespējamo klīnisko risku un ieguvumu. Šīs jaunākās vecuma grupas pacientiem stiripentola palīgterapija uzsākama tikai tad, kad SMEAB diagnoze ir klīniski apstiprināta (skatīt 5.1. apakšpunktu). Dati par stiripentola lietošanu bērniem, kas jaunāki par 12 mēnešiem, ir ierobežoti. Bērniem šajā vecuma grupā stiripentola lietošana notiek ar stingru ārsta uzraudzību.

Pacienti vecumā ≥ 18 gadiem

Nav apkopoti ilglaicīga lietošanas perioda dati pietiekamam pieaugušo skaitam, lai apstiprinātu iedarbības noturību šajā vecuma grupā. Ārstēšana jāturpina tik ilgi, līdz tiek novērota iedarbība.

Citu kopā ar stiripentolu lietojamo pretepilepsijas līdzekļu devu pielāgošana

Lai gan nav pieejami vispusīgi farmakoloģiski dati par zāļu iespējamo mijiedarbību, balstoties uz klīnisko pieredzi, sniegti sekojošie ieteikumi par citu kopā ar stiripentolu lietojamo pretepilepsijas zāļu devas un lietošanas shēmu pielāgošanu.

- Klobazāms

Uzsākot stiripentola lietošanu galveno pētījumu laikā, klobazāma dienas deva bija 0,5 mg/kg/dienā, kas parasti tika lietota dalītās devās divas reizes dienā. Ja parādījās klīniskas klobazāma blakusparādības vai pārdozēšanas pazīmes (t. i., miegainība, hipotonija un paaugstināta uzbudināmība maziem bērniem), šī dienas deva katru nedēļu tika samazināta par 25%. Ir ziņots par divkārtu līdz trīskārtu klobazāma un pieckārtu norklobazāma līmeņa paaugstināšanos plazmā, bērniem ar *Dravet* sindromu vienlaikus lietojot arī stiripentolu.

- Valproāts

Stiripentola un valproāta metaboliskās mijiedarbības potenciāls uzskatāms par mērenu, un tāpēc, papildinot terapiju ar stiripentolu, koriģēt valproāta devu nav nepieciešams, ja vien tam nav ar klīnisko drošumu saistītu indikāciju. Galveno pētījumu laikā, sastopoties ar tādām nevēlamām gastrointestinālām reakcijām kā apetītes un svara zudums, valproāta dienas deva katru nedēļu tika samazināta par aptuveni 30%.

Novirzes laboratoriskajā atradē

Konstatējot novirzes asinsainā vai aknu funkcionālajos testos, jāpieņem klīniskais lēmums par stiripentola lietošanas turpināšanu vai tā devas koriģēšanu, attiecīgi koriģējot arī klobazāma un valproāta devas un individuāli izvērtējot katra pacienta stāvokli, ņemot vērā iespējamo klīnisko risku un ieguvumus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāļu formas ietekme

Zāļu C_{max} pasciņās ir nedaudz augstāks kā kapsulās, tādējādi abas zāļu formas nav bioekvivalentas. Ja ir nepieciešams mainīt šo zāļu formas, to ir ieteicams darīt klīniskā uzraudzībā, lai novērstu ar nepanesamību saistītās problēmas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru un aknu darbības traucējumi

Stiripentolu nav ieteicams lietot pacientiem ar aknu un/vai nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Kapsula jānorij vesela, uzdzerot glāzi ūdens.

Lai nodrošinātu, ka pacients ieņem visu pulvera daudzumu, kapsulu nedrīkst atvērt. Par stiripentola mijiedarbību ar pārtiku skatīt 4.5. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Psihozes, kas izpaužas kā delīrijas epizodes iepriekšējā anamnēzē.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Karbamazepīns, fenitoīns un fenobarbitāls

Dravet sindroma terapijā šīs vielas nedrīkst lietot kopā ar stiripentolu. Ja stiripentola terapijas laikā sāk parādīties jebkādas blakusparādības, klobazāma un/vai valproāta dienas deva attiecīgi jāsamazina (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Augšanas ātrums bērniem

Ņemot vērā to, cik bieži stiripentola un valproāta terapiju pavada nevēlamas gastrointestinālas blakusparādības (anoreksija, apetītes zudums, slikta dūša, vemšana), bērniem, kuri saņem šādu kombinētu terapiju, ir rūpīgi jākontrolē augšanas ātrums.

Asins aina

Stiripentola, klobazāma un valproāta lietošana varētu būt saistīta ar neitropēnijas veidošanos. Pirms stiripentola terapijas uzsākšanas jāizvērtē pacienta asins aina. Ja nav citu klīnisko indikāciju, asins aina jāpārbauda reizi 6 mēnešos.

Aknu darbība

Pirms stiripentola terapijas uzsākšanas ir jānovērtē aknu darbība. Ja nav citu klīnisko indikāciju, aknu darbība jāpārbauda reizi 6 mēnešos.

Aknu vai nieru darbības traucējumi

Tā kā nav pieejami specifiski klīniski dati par pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem, stiripentolu nav ieteicams lietot pacientiem ar aknu un/vai nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vielas, kas mijiedarbojas ar CYP enzīmiem

Stiripentols ir enzīmu CYP2C19, CYP3A4 un CYP2D6 inhibitors un var ievērojami palielināt šo enzīmu metabolizēto vielu koncentrāciju plazmā un paaugstināt nevēlamu blakusparādību risku (skatīt 4.5. apakšpunktu). *In vitro* pētījumi parādīja, ka stiripentola 1. fāzes metabolismu katalizē CYP1A2, CYP2C19 un CYP3A4 un, iespējams, arī citi fermenti. Jāuzmanās, kombinējot stiripentolu ar tādām vielām, kuras inducē vai inhibē vienu vai vairākus no šiem fermentiem.

Pediatriskā populācija

Galvenajos klīniskajos pētījumos nebija iekļauti bērni, kas jaunāki par trīs gadiem. Tāpēc visiem bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 3 gadiem stiripentola terapijas laikā ieteicams nodrošināt rūpīgu uzraudzību.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā kapsulā, -būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu mijiedarbība, kas varētu ietekmēt stiripentolu

Citu pretepilepsijas līdzekļu iedarbība uz stiripentola farmakokinētiku nav pietiekami izpētīta.

Nav zināms, kādā mērā stiripentola metabolismu ietekmē makrolīdi un azolu grupas pretsēnīšu zāles, kas pazīstamas kā CYP3A4 un šī enzīma substrātu inhibitori. Tāpat nav zināma stiripentola iedarbība uz to metabolismu.

In vitro pētījumi parādīja, ka stiripentola 1. fāzes metabolismu katalizē CYP1A2, CYP2C19 un CYP3A4 un, iespējams, arī citi fermenti. Jāuzmanās, kombinējot stiripentolu ar tādām vielām, kuras inducē vai inhibē vienu vai vairākus no šiem fermentiem.

Stiripentola ietekme uz citohroma P450 enzīmiem

Daudzas no šīm mijiedarbībām ir daļēji apstiprinātas *in vitro* un klīniskajos pētījumos. Kombinējot stiripentolu, valproātu un klobazāmu, līdzsvara stāvokļa koncentrācijas paaugstināšanās pieaugušajiem un bērniem notiek līdzīgi, taču var būt individuālas atšķirības.

Terapeitiskās koncentrācijās stiripentols izteikti inhibē vairākus CYP450 izoenzīmus, piemēram, CYP2C19, CYP2D6 un CYP3A4. Tāpēc jāpieņem, ka sagaidāma ar metabolismu saistīta farmakokinētiska mijiedarbība ar citām zālēm. Šāda mijiedarbība var paaugstināt šo aktīvo vielu sistēmiskās koncentrācijas, kas var izraisīt farmakoloģisku iedarbību paaugstināšanos un blakusparādību palielināšanos.

Ja klīniskā stāvokļa dēļ stiripentolu nepieciešams kombinēt ar vielām, ko metabolizē CYP2C19 (piem., citaloprams, omeprazols) vai CYP3A4 (piem., HIV proteāzes inhibitori, tādi antihistamīna preparāti kā astemizols un hlorfenīramīns, kalcija kanālu blokatori, statīni, iekšķīgi lietojami kontracepcijas līdzekļi, kodeīns), paaugstinātā blakusparādību riska dēļ jāievēro piesardzība (skatīt tālāk šajā apakšpunktā sniegto informāciju par pretepilepsijas zālēm). Ieteicams sekot koncentrācijai plazmā un tam, vai neparādās blakusparādības. Var būt nepieciešama devas pielāgošana.

Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas kopā ar CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu, jo šādā gadījumā ievērojami pieaug smagu blakusparādību risks.

Dati par spēju inhibēt CYP1A2 ir ierobežoti, tāpēc nevar izslēgt mijiedarbību ar teofilīnu un kofeīnu, jo paaugstināta teofilīna un kofeīna līmeņa plazmā iemesls var būt to vielmaiņas inhibīcija aknās, kas var izraisīt toksicitāti. To lietošana kopā ar stiripentolu nav ieteicama. Šis ierobežojums attiecas ne tikai uz zālēm, bet arī uz daudziem pārtikas produktiem (piemēram: kola, šokolāde, kafija, tēja un enerģijas dzērieni) un uzturvielām, ko lieto bērni: pacients nedrīkst dzert kolas dzērienus, kas satur daudz kofeīna, un ēst šokolādi, kurā nelielā daudzumā atrodams teofilīns (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Tā kā stiripentols *in vitro* inhibē CYP2D6 tādās koncentrācijās, kas klīniski sasniedzamas plazmā, noteiktas šā izoenzīma metabolizētas vielas, piemēram, beta blokatori (propranolols, karvedilols, timolols), antidepresanti (fluoksetīns, paroksetīns, sertralīns, imipramīns, klomipramīns), neiroleptiskie līdzekļi (haloperidols), analgētiskie līdzekļi (kodeīns, dekstrometorfāns, tramadols), var būt pakļautas metaboliskai mijiedarbībai ar stiripentolu. CYP2D6 metabolizēto vielu devas var būt nepieciešams attiecīgi pielāgot, individuāli titrējot.

Stiripentola spēja mijiedarboties ar citiem ārstnieciskiem līdzekļiem

Tā kā nav pieejami atbilstoši klīniskie dati, nepieciešams ievērot piesardzību attiecībā uz tālāk uzskaitītajiem preparātiem, kuriem raksturīga klīniski nozīmīga mijiedarbība ar stiripentolu:

Nevēlamās kombinācijas, no kurām jāizvairās, ja vien nav absolūti nepieciešams

- Rudzu melno graudu alkaloīdi (ergotamīns, dihidroergotamīns)

Ergotisms ar ekstremitāšu nekrozes risku (tiek inhibēta rudzu melno graudu eliminācija aknās).

- Cisapīds, halofantrīns, pimoazīds, hinidīns, bepridils

Paaugstināts sirds aritmiju un jo sevišķi *torsade de pointes* tipa ventrikulāru tahikardiju risks.

- Imūnsupresanti (takrolīms, ciklosporīns, sirolīms)

Paaugstināts imūnsupresantu līmenis asinīs (samazināts aknu metabolisms).

- Statīni (atorvastatīns, simvastatīns, u.c.)

Paaugstināts nevēlamu no devas atkarīgu blakusparādību risks, piem., rabdomiolīze (samazināts holesterīna līmeni pazeminošu zāļu metabolisms aknās).

Piesardzīgi izmantojamas kombinācijas

- *Midazolāms, triazolāms, alprazolāms*

Sakarā ar samazinātu aknu metabolismu var pieaugt benzodiazepīnu līmenis plazmā, radot pārmērīgu sedatīvu efektu.

- *Hlorpromazīns*

Stiripentols pastiprina hlorpromazīna nomācošo iedarbību uz CNS.

- *Ietekme uz citām pretepilepsijas zālēm*

CYP450 izoenzīmu CYP2C19 un CYP3A4 inhibīcija var izraisīt farmakokinētisku mijiedarbību (nomākt to aknu metabolismu) ar fenobarbitālu, primidonu, fenitoīnu, karbamazepīnu, klobazāmu (skatīt 4.2. apakšpunktu), valproātu (skatīt 4.2. apakšpunktu), diazepāmu (pastiprināta miorelaksācija), etosuksimīdu un tiagabīnu. Līdz ar to pieaug šo antikonvulsantu līmenis plazmā un veidojas pārdozēšanas risks. Ir ieteicama šo antikonvulsantu līmeņu klīniskā uzraudzība plazmā, kombinējot tos ar stiripentolu, un vajadzības gadījumā nepieciešama devas pielāgošana.

- *Topiramāts*

Francijā īstenotajā stiripentola lietošanas līdzjutības dēļ programmā 41% no 230 gadījumiem stiripentolam, klobazāmam un valproātam tika pievienots topiramāts. Ņemot vērā šīs pacientu grupas klīnisko novērojumu datus, nav pamata uzskatīt, ka būtu nepieciešams mainīt topiramāta devas un lietošanas shēmas, lietojot to kopā ar stiripentolu.

Attiecībā uz topiramātu tiek uzskatīts, ka nevarētu veidoties konkurējoša CYP2C19 inhibīcija, jo domājams, ka šādai konkurencei nepieciešamajam koncentrācijas līmenim plazmā vajadzētu būt 5–15 reizes augstākam par to, kāds novērots, izmantojot parastās ieteicamās topiramāta devas un lietošanas shēmas.

- *Levetiracetāms*

Levetiracetāms praktiski netiek pakļauts aknu metabolismam. Tāpēc nav sagaidāms, ka starp stiripentolu un levetiracetāmu varētu veidoties farmakokinētiska metaboliska zāļu mijiedarbība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Ar epilepsiju un pretepilepsijas zālēm saistītais risks

Noskaidrots, ka ar epilepsiju slimojošu sieviešu bērniem malformāciju izplatība ir divas līdz trīs reizes lielāka, nekā populācijā kopumā, kur šis rādītājs ir aptuveni 3%. Lai gan var būt vainojami arī citi faktori, piem., epilepsija, pieejamie dati liecina, ka šādu pieaugumu lielā mērā izraisa ārstēšana. Populācijā, kura saņem ārstēšanu, malformāciju risku palielina politerapija.

Tomēr, ja pretepilepsijas terapija ir efektīva, grūtniecības laikā to nedrīkst pārtraukt, jo slimības saasināšanās var būt kaitīga gan mātei, gan auglim.

Ar stiripentolu saistītais risks

Dati par stiripentola lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda, lietojot mātei netoksiskās devas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ņemot vērā stiripentola indikāciju raksturu, grūtniecēm un sievietēm reproduktīvā vecumā zāles nebūtu nozīmējamās. Klīniskais lēmums par stiripentola lietošanu grūtniecēm jāpieņem, izvērtējot katras pacientes stāvokli un apsverot iespējamo klīnisko risku un ieguvumus. Piesardzība jāievēro, nozīmējot zāles grūtniecēm un ieteicams lietot efektīvus kontracepcijas līdzekļus.

Barošana ar krūti

Ņemot vērā, ka pētījumi ar cilvēkiem par zāļu nonākšanu pienā nav veikti, un ievērojot, ka stiripentols no plazmas viegli nonāk kazu pienā, terapijas laikā barošanas ar krūti nav ieteicama. Ja barošanas ar krūti laikā tiek turpināta ārstēšana ar stiripentolu, zīdāinis rūpīgi jānovēro, lai pārliecinātos, ka terapijai nav nevēlamu blakusparādību.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem netika konstatēta ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav pieejami klīniskie dati, iespējamais risks cilvēkam nav zināms.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Stiripentols būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo tas var izraisīt reiboni un ataksiju. Pacienti jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, kamēr viņi nav ieguvuši pietiekamu pieredzi, lai noteiktu, vai tas negatīvi ietekmē viņu spējas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās blakusparādības, lietojot stiripentolu, ir anoreksija, svara zudums, bezmiegs, miegainība, ataksija, hipotonija un distonija.

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Biežāk konstatēto nevēlamo blakusparādību sastopamība ir klasificēta šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klase (MedDRA terminoloģija)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Neitropēnija		Trombocitopēnija*	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija, apetītes zudums, ķermeņa masas zudums				
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Agresivitāte, aizkaitināmība, uzvedības traucējumi, negatīvisms, pārmērīga uzbudināmība, miega traucējumi			

Nervu sistēmas traucējumi	Miegainība, ataksija, hipotonija, distonija	Hiperkinēzes			
Acu bojājumi			Diplopija		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Slikta dūša, vemšana			
Ādas un zemādas audu bojājumi			Fotosensitivitāte, izsitumi, alerģiskas ādas reakcijas, nātrene		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			Nogurums		
Izmeklējumi		Paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis		Patoloģisks aknu funkcijas tests	
Infekcijas un infestācijas					Pneimonija, aspirācijas pneimonija

*Trombocitopēnijas dati ir iegūti gan no klīniskajiem pētījumiem, gan no pēcreģistrācijas pieredzes.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Daudzas no minētajām blakusparādībām bieži vien novērojamas tāpēc, ka plazmā ir paaugstināts citu antikonvulsantu līmenis (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu), un var kļūt mazāk izteiktas, ja šo antikonvulsantu devas samazina.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Dati par klīnisku pārdozēšanu nav pieejami. Ja nepieciešams, jānozīmē balstterapija (simptomātiska ārstēšana intensīvās terapijas nodaļās).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, citi pretepilepsijas līdzekļi, ATĶ kods: N03AX17

Darbības mehānisms

Dzīvnieku modeļiem ievadīts stiripentols nomāc ar elektrošoku, pentetrazolu un bikukulīnu izraisītas krampju lēkmes. Grauzēju modeļiem ievadīts stiripentols acīmredzot paaugstina svarīga inhibējoša neiromediatora gamma-aminosviestskābes (GASS) līmeni zīdītāju smadzenēs. Tas varētu būt saistīts ar inhibētu GASS uzkrāšanos sinapsēs un/vai GASS transamināzes inhibīciju. Tāpat noskaidrots, ka stiripentols pastiprina GASS A receptoru nodrošināto pānesi nepieaugušu žurku hipokampā un palielina GASS A receptoru hlora kanālu vidējo atvēruma laiku (taču ne biežumu) līdzīgi, kā to spēj barbiturāti. Farmakokinētiskās mijiedarbības rezultātā, stiripentols pastiprina citu antikonvulsantu (piem., karbamazepīna, nātrija valproāta, fenitoīna, fenobarbitāla un daudzu benzodiazepīnu) efektivitāti. Šāda stiripentola iedarbība galvenokārt saistīta ar vairāku citu pretepilepsijas zāļu aknu metabolisma procesos iesaistītu izoenzīmu, jo sevišķi CYP450 3A4 un 2C19, metabolisma inhibīciju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Stiripentola galvenais klīniskais izvērtējums tika veikts 3 gadus veciem un vecākiem bērniem ar SMEAB.

Francijā īstenotās lietošanas līdzjūtības dēļ ietvaros tika iesaistīti arī bērni no 6 mēnešu vecuma, jo *Dravet* sindromu daļai pacientu droši diagnosticēt iespējams ļoti agri. Klīniskais lēmums par Diacomit lietošanu bērniem ar SMEAB, kas jaunāki par 3 gadiem, jāpieņem, izvērtējot katra pacienta stāvokli un apsverot iespējamo klīnisko risku un ieguvumus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Randomizētā, placebo kontrolētā papildus pētījumā tika iekļauts 41 bērns ar SMEAB. Vienu mēnesi ilgam sākotnējam periodam sekoja 2 mēnešus ilgs dubultakls periods, kura laikā līdztekus valproātam un klobazāmam pacienti saņēma placebo (n=20) vai stiripentolu (n=21). Stiripentolu pacienti saņēma atklātā veidā. Terapija tika uzskatīta par iedarbīgu, ja dubultaklā perioda otrajā mēnesī klonisku (vai tonisku–klonisku) krampju lēkmju biežums salīdzinājumā ar sākotnējo periodu samazinājās par vairāk nekā 50%. Vērtējot pēc šāda kritērija, terapija bija iedarbīga 15 (71%) pacientiem, kas saņēma stiripentolu (ieskaitot deviņus pacientus, kuriem klonisku vai tonisku-klonisku lēkmju nebija vispār), un tikai vienam (5%) pacientam, kas saņēma placebo (šajā grupā no lēkmēm neatbrīvojās nevienš pacients; stiripentola grupa – 95% TI 52,1 - 90,7, salīdzinot ar placebo grupu – 0 - 14,6). 95% starpības TI bija 42,2 - 85,7. Salīdzinot ar sākotnējo periodu, procentuālā izteiksmē izmaiņas bija lielākas stiripentola grupā (-69%), nevis placebo grupā (+7%), $p < 0,0001$. 21 pacientam stiripentola grupā bija vērojamas mērenas blakusparādības (miegainība, apetītes zudums), turpretim placebo grupā tādas bija tikai astoņiem, taču, kad papildterapijas zāļu deva tika samazināta, 12 no 21 blakusparādības izzuda (*Chiron* un citi, *Lancet*, 2000).

Nav klīnisku pētījumu datu, kas apstiprinātu stiripentola klīnisko drošumu, lietojot to devās, kas pārsniedz 50 mg/kg/dienā.

Nav klīnisku pētījumu datu, kas apstiprinātu, ka stiripentols lietojams *Dravet* sindroma monoterapijai.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Tālāk sniegtā informācija par stiripentola farmakokinētiskajām īpašībām iegūta pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem un pieaugušiem pacientiem.

Uzsūkšanās

Stiripentols tiek ātri absorbēts, tā maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc apmēram 1,5 stundām. Stiripentola absolūtās bioloģiskās pieejamības dati nav zināmi, jo intravenozām injekcijām paredzēta zāļu forma testēšanai nav pieejama. Stiripentols tiek labi absorbēts, nozīmējot iekšķīgi, jo lielākā perorālās devas daļa izdalās urīnā.

Pētījums par relatīvo biopieejamību starp kapsulām un suspensijas pulveri pācīnās iekšķīgai lietošanai tika veikts ar veselīgiem brīvprātīgiem, pieaugušiem vīriešiem pēc 1 000 mg vienreizējas zāļu devas lietošanas iekšķīgi. Abas zāļu formas bija bioekvivalentas attiecībā uz AUC, taču ne uz C_{max} . Salīdzinot ar kapsulām, C_{max} bija nedaudz augstāks pācīnām (23%) un tādējādi neatbilda bioekvivalences kritērijiem. T_{max} abām zāļu formām bija vienāds. Pāreja no stiripentola kapsulās uz suspensijas pulveri pācīnās iekšķīgai lietošanai ir jāveic klīniskā uzraudzībā.

Izkliede

Stiripentols plaši saistās ar cirkulējošiem plazmas proteīniem (apmēram 99%).

Eliminācija

Saņemot stiripentolu, sistēmiskā iedarbība ievērojami pieaug proporcionāli devas palielinājumam. Nozīmējot lielas devas, plazmas klīrenss ievērojami samazinās; ja dienas deva ir 600 mg, tas ir aptuveni 40 l/kg/dienā, savukārt, palielinot devu līdz 2400 mg tas samazinās līdz 8 l/kg/dienā. Klīrenss samazinās arī tad, ja stiripentolu nozīmē atkārtoti; iespējams, tas saistīts ar preparāta metabolizēšanai nepieciešamo citohroma P450 izoenzīmu inhibīciju. Eliminācijas pusperiods ir 4,5 stundas līdz 13 stundām un pagarinās, palielinot devu.

Biotransformācija

Stiripentols tiek plaši metabolizēts, urīnā ir konstatēti 13 dažādi tā metabolīti. Galvenie metabolizācijas procesi ir demetilēšanās un glikuronizācija, lai gan iesaistītos enzīmus precīzi noteikt vēl nav izdevies.

Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, par galvenajiem aknu citohroma P450 izoenzīmiem, kas iesaistīti 1. pakāpes metabolismā, tiek uzskatīti CYP1A2, CYP2C19 un CYP3A4.

Ekskrēcija

Lielākā daļa stiripentola tiek izvadīta caur nierēm.

Lielākā daļa (73%) stiripentola vienreizējas iekšķīgas devas veido metabolītus urīnā, vēl 13 līdz 24% saglabājas fecēs neizmainītā veidā.

Farmakokinētiskais pētījums pediatriiskā populācijā

Pacientu farmakokinētiskais pētījums tika veikts 35 bērniem ar *Dravet* sindromu, kuri ārstēti ar stiripentolu un vēl divām vielām, kurām nav konstatēta ietekme uz stiripentola farmakokinētiskajām īpašībām - valproātu un klobazāmu. Vidējais vecums bija 7,3 gadi (diapazonā: no 1 līdz 17,6 gadiem) un vidējā stiripentola dienas deva bija 45,4 mg/kg/dienā (diapazonā: no 27,1 līdz 89,3 mg/kg/dienā), ko lietoja divās vai trīs dalītās devās.

Datus vislabāk izdevās pielāgot viena nodalījuma modelim ar primāriem absorbcijas un eliminācijas procesiem. Absorbcijas līmeņa konstantes K_a novērošana pacientiem notika 2,08 st.⁻¹ (gadījuma lieluma standartnovirze - 122%). Pētījumā noskaidrots, ka klīrenss un izkļiedes tilpums ir atkarīgs no ķermeņa svara pēc alometriskā modeļa ar eksponentēm robežās no 0,433 līdz 1, attiecīgi: ķermeņa svaram palielinoties no 10 līdz 60 kg, šķietamais iekšķīgās lietošanas klīrenss pieauga no 2,60 līdz 5,65 l/st. un šķietamais izkļiedes tilpums palielinājās no 32,0 līdz 191,8 l. Tātad eliminācijas pusperiods palielinājās no 8,5 st. (ķermeņa svaram 10 kg) līdz 23,5 st. (ķermeņa svaram 60 kg).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksicitātes pētījumos dzīvniekiem (žurkām, pērtiķiem, pelēm) netika konstatēta praktiski nekāda toksicitātes izraisīta simptomātika, ja neskaita ar hepatocelulāru hipertrofiju saistītu aknu palielināšanos, kas pie lielām stiripentola devām bija vērojama gan grauzējiem, gan citiem dzīvniekiem. Minētā atrade būtu uzskatāma par adaptīvu atbildes reakciju uz lielo metabolisko slodzi aknām.

Pētījumos ar žurkām un trušiem stiripentola teratogēna iedarbība netika konstatēta; nozīmējot toksisku devu (800 mg/kg/dienā) dzīvnieku mātītēm vairākos analogiskos pētījumos, tikai vienā no tiem ne sevišķi daudzos gadījumos tika novērota aukslēju šķeltnes veidošanās pelēm. Šie pētījumi ar pelēm un trušiem tika veikti pirms labas laboratorijas prakses standarta ieviešanas. Fertilitātes, reproduktivitātes spējas un perinatālās un postnatālās attīstības pētījumos žurkām netika novēroti nekādi sarežģījumi, ja neskaita minimālu izdzīvojušo mazuļu skaita samazināšanos tām mātītēm, kurām bija toksiska reakcija uz stiripentolu, saņemot to devā, kas vienāda ar 800 mg/kg/dienā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Genotoksicitātes pētījumos netika konstatēta nekāda mutagēna vai klastogēna iedarbība. Kancerogēnēzes pētījumos žurkām tika iegūti negatīvi rezultāti. Pētījumos ar pelēm tikai nedaudz palielinājās aknu adenomu un karcinomu sastopamība tiem dzīvniekiem, kuru deva 78 nedēļas bija 200 vai 600 mg/kg/dienā; minētais efekts netika novērots pelēm, kas saņēma 60 mg/kg/dienā. Ņemot vērā, ka stiripentolam nepiemīt genotoksicitāte, un ievērojot vispārzināmo pelu aknām raksturīgo īpašo noslieci uz jaunveidojumiem situācijās, kad vērojama aknu enzīmu indukcija, šī atrade nebūtu uzskatāma par tādu, kas liecina par jaunveidojumu risku pacientiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Povidons
Nātrija cietes glikolāts
Magnija stearāts (E470b)

Kapsulas apvalks

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)

Apdrukas tinte

Šellaka (E904)
Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Polipropilēna pudele ar drošības aizdari un polietilēna skrūvējamo vāciņu, kura satur 30 un 90 kapsulas.

Necaurspīdīga polietilēna pudele, kas noslēgta ar bērniem neatveramu, ar drošības aizdari polipropilēna skrūvējamo vāciņu, kura satur 60 kapsulas.

Pudeles atrodas kartona kastītēs.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Biocodex

22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/06/367/004-6

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 4. janvāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 20. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Diacomit 250 mg pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra paciņa satur 250 mg stiripentola (*stiripentolum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra paciņa satur 2,5 mg aspartāma, 500 mg glikozes šķīduma (izsmidzinot žāvēta) un 2,4 mg sorbīta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
Gaiši rozā kristālisks pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Diacomit indicētas lietošanai kopā ar klobazāmu un valproātu grūti ārstējamu ģeneralizētu tonisku–klonisku krampju lēkmju palīgterapijā pacientiem ar smagu mioklonisku epilepsiju agrā bērnībā (SMEAB (*SMEI*), *Dravet* sindroms), ja lēkmes nav iespējams adekvāti kontrolēt ar klobazāmu un valproātu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Diacomit lietojamas tikai tāda pediatra vai bērnu neirologa uzraudzībā, kam ir pietiekami liela pieredze epilepsijas diagnosticēšanā un ārstēšanā zīdaiņiem un bērniem.

Devas

Pediatriskā populācija

Stiripentola devu aprēķina miligramos uz ķermeņa masas kilogramu.

Dienas devu var sadalīt 2 vai 3 daļās.

Stiripentola papildterapiju uzsāk, pakāpeniski palielinot devu, līdz sasniegta ieteicamā deva, kas ir 50 mg/kg/dienā un nozīmējama kopā ar klobazāmu un valproātu.

Stiripentola devas palielināšanai ir jābūt pakāpeniskai, sākot ar 20 mg/kg/dienā pirmajā nedēļā, un pēc tam pa 30 mg/kg/dienā otrajā nedēļā. Tālāka devas palielināšana ir atkarīga no vecuma:

- bērniem, kuri jaunāki par 6 gadiem, trešajā nedēļā ir jāsaņem papildu 20 mg/kg/dienā, tādējādi trīs nedēļās sasniedzot ieteicamo devu — 50 mg/kg/dienā;
- bērniem, kuri ir vecumā no 6 līdz 12 gadiem, katru nedēļu ir jāsaņem papildu 10 mg/kg/dienā, tādējādi četras nedēļās sasniedzot ieteicamo devu – 50 mg/kg/dienā;
- bērniem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma un vecākiem katru nedēļu ir jāsaņem papildu 5 mg/kg/dienā, līdz ir sasniegta optimālā deva, vadoties pēc klīniskajiem pētījumiem.

Ieteicamā deva, 50 mg/kg/dienā, noteikta, balstoties uz pieejamajiem klīnisko pētījumu atrades datiem, un bija vienīgā Diacomit deva, kas izvērtēta galvenajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Stiripentols vienmēr jālieto kopā ar ēdienu, jo skābā vidē (piem., kuņģa skābes iedarbībā tukšā dūšā) tas strauji degradējas.

Stiripentolu nedrīkst lietot ar pienu un piena produktiem (jogurtu, sieru u. tml.), gāzētiem dzērieniem, augļu sulām, kofeīnu un teofilīnu saturošiem ēdieniem un dzērieniem.

Par 3 gadiem jaunāki bērni

Stiripentola galvenais klīniskais izvērtējums tika veikts 3 gadus veciem un vecākiem bērniem ar smagu mioklonisku epilepsiju agrā bērnībā (SMEAB). Lēmums par stiripentola lietošanu tādiem bērniem ar SMEAB, kas jaunāki par 3 gadiem, jāpieņem, izvērtējot katra pacienta stāvokli un apsverot iespējamo klīnisko risku un ieguvumu. Šīs jaunākās vecuma grupas pacientiem stiripentola palīgterapija uzsākama tikai tad, kad SMEAB diagnoze ir klīniski apstiprināta (skatīt 5.1. apakšpunktu). Dati par stiripentola lietošanu bērniem, kas jaunāki par 12 mēnešiem, ir ierobežoti. Bērniem šajā vecuma grupā stiripentola lietošana notiek ar stingru ārsta uzraudzību.

Pacienti vecumā ≥ 18 gadiem

Nav apkopoti ilglaicīga lietošanas perioda dati pietiekamam pieaugušo skaitam, lai apstiprinātu iedarbības noturību šajā vecuma grupā. Ārstēšana jāturpina tik ilgi, līdz tiek novērota iedarbība.

Citu kopā ar stiripentolu lietojamo pretepilepsijas līdzekļu devu pielāgošana

Lai gan nav pieejami vispusīgi farmakoloģiski dati par zāļu iespējamo mijiedarbību, balstoties uz klīnisko pieredzi, sniegti sekojošie ieteikumi par citu kopā ar stiripentolu lietojamo pretepilepsijas zāļu devas un lietošanas shēmu pielāgošanu.

- Klobazāms

Uzsākot stiripentola lietošanu galveno pētījumu laikā, klobazāma dienas deva bija 0,5 mg/kg/dienā, kas parasti tika lietota dalītās devās divas reizes dienā. Ja parādījās klīniskas klobazāma blakusparādības vai pārdozēšanas pazīmes (t. i., miegainība, hipotonija un paaugstināta uzbudināmība maziem bērniem), šī dienas deva katru nedēļu tika samazināta par 25%. Ir ziņots par divkārtu līdz trīskārtu klobazāma un pieckārtu norklobazāma līmeņa paaugstināšanos plazmā, bērniem ar *Dravet* sindromu vienlaikus lietojot stiripentolu.

- Valproāts

Stiripentola un valproāta metaboliskās mijiedarbības potenciāls uzskatāms par mērenu, un tāpēc, papildinot terapiju ar stiripentolu, koriģēt valproāta devu nav nepieciešams, ja vien tam nav ar klīnisko drošumu saistītu indikāciju. Galveno pētījumu laikā, sastopoties ar tādām nevēlamām gastrointestinālām reakcijām kā apetītes un svara zudums, valproāta dienas deva katru nedēļu tika samazināta par aptuveni 30%.

Novirzes laboratoriskajā atradē

Konstatējot novirzes asinsainā vai aknu funkcionālajos testos, jāpieņem klīniskais lēmums par stiripentola lietošanas turpināšanu vai tā devas koriģēšanu, attiecīgi koriģējot arī klobazāma un valproāta devas un individuāli izvērtējot katra pacienta stāvokli, ņemot vērā iespējamo klīnisko risku un ieguvumus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāļu formas ietekme

Zāļu C_{max} paciņās ir nedaudz augstāks kā kapsulās, tādējādi abas zāļu formas nav bioekvivalentas. Ja ir nepieciešams mainīt šo zāļu formaas, to ir ieteicams darīt klīniskā uzraudzībā, lai novērstu ar nepanesamību saistītās problēmas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru un aknu darbības traucējumi

Stiripentolu nav ieteicams lietot pacientiem ar aknu un/vai nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Pulveris jāsaļauc ar glāzi ūdens un jāizdzer uzreiz pēc samaisīšanas, ēdienreizes laikā.

Par stiripentola mijiedarbību ar pārtiku skatīt 4.5. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Psihozes, kas izpaužas kā delīrijas epizodes iepriekšējā anamnēzē.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Karbamazepīns, fenitoīns un fenobarbitāls

Dravet sindroma terapijā šīs vielas nedrīkst lietot kopā ar stiripentolu. Ja stiripentola terapijas laikā sāk parādīties blakusparādības, klobazāma un/vai valproāta dienas deva attiecīgi jāsamazina (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Augšanas ātrums bērniem

Nemot vērā to, cik bieži stiripentola un valproāta terapiju pavada nevēlamas gastrointestinālas blakusparādības (anoreksija, apetītes zudums, slikta dūša, vemšana), bērniem, kuri saņem šādu kombinētu terapiju, ir rūpīgi jākontrolē augšanas ātrums.

Asins aina

Stiripentola, klobazāma un valproāta lietošana varētu būt saistīta ar neitropēnijas veidošanos. Pirms stiripentola terapijas uzsākšanas jāizvērtē pacienta asins aina. Ja nav citu klīnisko indikāciju, asins aina jāpārbauda reizi 6 mēnešos.

Aknu darbība

Pirms stiripentola terapijas uzsākšanas ir jānovērtē aknu darbība. Ja nav citu klīnisko indikāciju, aknu darbība jāpārbauda reizi 6 mēnešos.

Aknu vai nieru darbības traucējumi

Tā kā nav pieejami specifiski klīniski dati par pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem, stiripentolu nav ieteicams lietot pacientiem ar aknu un/vai nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vielas, kas mijiedarbojas ar CYP enzīmiem

Stiripentols ir enzīmu CYP2C19, CYP3A4 un CYP2D6 inhibitors un var ievērojami palielināt šo enzīmu metabolizēto vielu koncentrāciju plazmā un paaugstināt nevēlamu blakusparādību risku (skatīt 4.5. apakšpunktu). *In vitro* pētījumi parādīja, ka stiripentola 1. fāzes metabolismu katalizē CYP1A2, CYP2C19 un CYP3A4 un, iespējams, arī citi fermenti. Jāuzmanās, kombinējot stiripentolu ar tādām vielām, kuras inducē vai inhibē vienu vai vairākus no šiem fermentiem.

Pediatriskā populācija

Galvenajos klīniskajos pētījumos nebija iekļauti bērni, kas jaunāki par trīs gadiem. Tāpēc bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 3 gadiem stiripentola terapijas laikā ieteicams nodrošināt rūpīgu uzraudzību.

Stiripentola pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai satur aspartāmu, fenilalanīna avotu. Nav pieejami neklīniskie vai klīniskie dati, lai izvērtētu aspartāma lietošanu zīdaiņiem, kas jaunāki par 12 nedēļām. Līdz ar to pulveris var būt kaitīgs cilvēkiem, kuriem ir fenilketonūrija. Zāles nedrīkst lietot pacienti ar retu glikozes-galaktozes malabsorbciju, jo tas satur glikozi. Tā kā zālēm pievienotās

garšas piedevas satur nelielu daudzumu sorbitola, to nedrīkst lietot pacienti ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā paciņā, -būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu mijiedarbība, kas varētu ietekmēt stiripentolu

Citu pretepilepsijas līdzekļu iedarbība uz stiripentola farmakokinētiku nav pietiekami izpētīta. Nav zināms, kādā mērā stiripentola metabolismu ietekmē makrolīdi un azolu grupas pretsēnīšu zāles, kas pazīstamas kā CYP3A4 un šī enzīma substrātu inhibitori. Tāpat nav zināma stiripentola iedarbība uz to metabolismu.

In vitro pētījumi parādīja, ka stiripentola 1. fāzes metabolismu katalizē CYP1A2, CYP2C19 un CYP3A4 un, iespējams, arī citi fermenti. Jāuzmanās, kombinējot stiripentolu ar tādām vielām, kuras inducē vai inhibē vienu vai vairākus no šiem fermentiem.

Stiripentola ietekme uz citohroma P450 enzīmiem

Daudzas no šīm mijiedarbībām ir daļēji apstiprinātas *in vitro* un klīniskajos pētījumos. Kombinējot stiripentolu, valproātu un klobazāmu, līdzsvara stāvokļa koncentrācijas paaugstināšanās pieaugušajiem un bērniem notiek līdzīgi, taču var būt individuālas atšķirības.

Terapeitiskās koncentrācijās stiripentols izteikti inhibē vairākus CYP450 izoenzīmus, piemēram, CYP2C19, CYP2D6 un CYP3A4. Tāpēc jāpieņem, ka sagaidāma ar metabolismu saistīta farmakokinētiska mijiedarbība ar citām zālēm. Šāda mijiedarbība var paaugstināt šo aktīvo vielu sistēmiskās koncentrācijas, kas var izraisīt farmakoloģisku iedarbību paaugstināšanos un blakusparādību palielināšanos.

Ja klīniskā stāvokļa dēļ stiripentolu nepieciešams kombinēt ar vielām, ko metabolizē CYP2C19 (piem., citaloprams, omeprazols) vai CYP3A4 (piem., HIV proteāzes inhibitori, tādi antihistamīna preparāti kā astemizols un hlorfenīramīns, kalcija kanālu blokatori, statīni, iekšķīgi lietojami kontracepcijas līdzekļi, kodeīns), paaugstinātā blakusparādību riska dēļ jānovēro piesardzība (skatīt tālāk šajā apakšpunktā sniegto informāciju par pretepilepsijas zālēm). Ieteicams sekot koncentrācijai plazmā un tam, vai neparādās blakusparādības. Var būt nepieciešama devas pielāgošana.

Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas kopā ar CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu, jo šādā gadījumā ievērojami pieaug smagu blakusparādību risks.

Dati par spēju inhibēt CYP1A2 ir ierobežoti, tāpēc nevar izslēgt mijiedarbību ar teofilīnu un kofeīnu, jo paaugstināta teofilīna un kofeīna līmeņa plazmā iemesls var būt to vielmaiņas inhibīcija aknās, kas var izraisīt toksicitāti. To lietošana kopā ar stiripentolu nav ieteicama. Šis ierobežojums attiecas ne tikai uz zālēm, bet arī uz daudziem pārtikas produktiem (piemēram: kola, šokolāde, kafija, tēja un enerģijas dzērieni) un uzturvielām, ko lieto bērni: pacients nedrīkst dzert kolas dzērienus, kas satur daudz kofeīna, un ēst šokolādi, kurā nelielā daudzumā atrodams teofilīns (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Tā kā stiripentols *in vitro* inhibē CYP2D6 tādās koncentrācijās, kas klīniski sasniedzamas plazmā, noteiktas šā izoenzīma metabolizētas vielas, piemēram, beta blokatori (propranolols, karvedilols, timolols), antidepresanti (fluoksetīns, paroksetīns, sertralīns, imipramīns, klomipramīns), neiroleptiskie līdzekļi (haloperidols), analgētiskie līdzekļi (kodeīns, dekstrometorfāns, tramadols) var būt pakļautas metaboliskai mijiedarbībai ar stiripentolu. CYP2D6 metabolizēto vielu devas var būt nepieciešams attiecīgi pielāgot, individuāli titrējot.

Stiripentola spēja mijiedarboties ar citiem ārstnieciskiem līdzekļiem

Tā kā nav pieejami atbilstoši klīniskie dati, nepieciešams ievērot piesardzību attiecībā uz tālāk uzskaitītajiem preparātiem, kuriem raksturīga klīniski nozīmīga mijiedarbība ar stiripentolu:

Nevēlamās kombinācijas, no kurām jāizvairās, ja vien nav absolūti nepieciešams

- Rudzu melno graudu alkaloīdi (ergotamīns, dihidroergotamīns)

Ergotisms ar ekstremitāšu nekrozes risku (tiek inhibēta rudzu melno graudu eliminācija aknās).

- Cisapriāds, halofantrīns, pimoziāds, hinidīns, bepridils

Paaugstināts sirds aritmiju un jo sevišķi *torsade de pointes* tipa ventrikulāru tahikardiju risks.

- Imūnsupresanti (takrolīms, ciklosporīns, sirolīms)

Paaugstināts imūnsupresantu līmenis asinīs (samazināts aknu metabolisms).

- Statīni (atorvastatīns, simvastatīns, u.c.)

Paaugstināts nevēlamu no devas atkarīgu blakusparādību risks, piem., rabdomiolīze (samazināts holesterīna līmeni pazeminošu zāļu metabolisms aknās).

Piesardzīgi izmantojamas kombinācijas

- *Midazolāms, triazolāms, alprazolāms*

Sakarā ar samazinātu aknu metabolismu var pieaugt benzodiazepīnu līmenis plazmā, radot pārmērīgu sedatīvu efektu.

- *Hlorpromazīns*

Stiripentols pastiprina hlorpromazīna nomācošo iedarbību uz CNS.

- *Ietekme uz citām pretepilepsijas zālēm*

CYP450 izoenzīmu CYP2C19 un CYP3A4 inhibīcija var izraisīt farmakokinētisku mijiedarbību (nomākt to aknu metabolismu) ar fenobarbitālu, primidonu, fenitoīnu, karbamazepīnu, klobazāmu (skatīt 4.2. apakšpunktu), valproātu (skatīt 4.2. apakšpunktu), diazepāmu (pastiprināta miorelaksācija), etosuksimīdu un tiagabīnu. Līdz ar to pieaug šo antikonvulsantu līmenis plazmā un veidojas pārdozēšanas risks. Ir ieteicama šo antikonvulsantu līmeņu klīniska uzraudzība plazmā, kombinējot tos ar stiripentolu, un vajadzības gadījumā nepieciešama devas pielāgošana.

- *Topiramāts*

Francijā īstenotajā stiripentola lietošanas līdzjūtības dēļ programmā 41% no 230 gadījumiem stiripentolam, klobazāmam un valproātam tika pievienots topiramāts. Ņemot vērā šīs pacientu grupas klīnisko novērojumu datus, nav pamata uzskatīt, ka būtu nepieciešams mainīt topiramāta devas un lietošanas shēmas, lietojot to kopā ar stiripentolu.

Attiecībā uz topiramātu tiek uzskatīts, ka nevarētu veidoties konkurējoša CYP2C19 inhibīcija, jo domājams, ka šādi konkurencei nepieciešamajam koncentrācijas līmenim plazmā vajadzētu būt 5 – 15 reizes augstākam par to, kāds novērots, izmantojot parastās ieteicamās topiramāta devas un lietošanas shēmas.

- *Levetiracetāms*

Levetiracetāms praktiski netiek pakļauts aknu metabolismam. Tāpēc nav sagaidāms, ka starp stiripentolu un levetiracetāmu varētu veidoties farmakokinētiska metaboliska zāļu mijiedarbība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Ar epilepsiju un pretepilepsijas zālēm saistītais risks

Noskaidrots, ka ar epilepsiju slimojošu sieviešu bērniem malformāciju izplatība ir divas līdz trīs reizes lielāka, nekā populācijā kopumā, kur šis rādītājs ir aptuveni 3%. Lai gan var būt vainojami arī citi faktori, piem., epilepsija, pieejamie dati liecina, ka šādu pieaugumu lielā mērā izraisa ārstēšana. Populācijā, kura saņem ārstēšanu, malformāciju risku palielina politerapija.

Tomēr, ja pretepilepsijas terapija ir efektīva, grūtniecības laikā to nedrīkst pārtraukt, jo slimības saasināšanās var būt kaitīga gan mātei, gan auglim.

Ar stiripentolu saistītais risks

Dati par stiripentola lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda, lietojot mātei netoksiskās devas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ņemot vērā stiripentola indikāciju raksturu, grūtniecēm un sievietēm reproduktīvā vecumā zāles nebūtu nozīmējamās. Klīniskais lēmums par stiripentola lietošanu grūtniecēm jāpieņem, izvērtējot katras pacientes stāvokli un apsverot iespējamo klīnisko risku un ieguvumus. Piesardzība jāievēro, nozīmējot zāles grūtniecēm un ieteicams lietot efektīvus kontracepcijas līdzekļus.

Barošana ar krūti

Ņemot vērā, ka pētījumi ar cilvēkiem par zāļu nonākšanu pienā nav veikti, un ievērojot, ka stiripentols no plazmas viegli nonāk kazu pienā, terapijas laikā barošana ar krūti nav ieteicama. Ja barošana ar krūti laikā tiek turpināta ārstēšana ar stiripentolu, zīdāinis rūpīgi jānovēro, lai pārliecinātos, ka terapijai nav nevēlamu blakusparādību.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem netika konstatēta ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav pieejami klīniskie dati, iespējamais risks cilvēkam nav zināms.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Stiripentols būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo tas var izraisīt reiboni un ataksiju. Pacienti jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, kamēr viņi nav ieguvuši pietiekamu pieredzi, lai noteiktu, vai tas negatīvi ietekmē viņu spējas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās blakusparādības, lietojot stiripentolu, ir anoreksija, svara zudums, bezmiegs, miegainība, ataksija, hipotonija un distonija.

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Biežāk konstatēto nevēlamo blakusparādību sastopamība ir klasificēta šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klase (MedDRA terminoloģija)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Neitropēnija		Trombocitopēnija*	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija, apetītes zudums, ķermeņa masas zudums				

Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Agresivitāte, aizkaitināmība, uzvedības traucējumi, negatīvisms, pārmērīga uzbudināmība, miega traucējumi			
Nervu sistēmas traucējumi	Miegainība, ataksija, hipotonija, distonija	Hiperkinēzes			
Acu bojājumi			Diplopija		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Slikta dūša, vemšana			
Ādas un zemādas audu bojājumi			Fotosensitivitāte, izsitumi, alerģiskas ādas reakcijas, nātrene		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā			Nogurums		
Izmeklējumi		Paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis		Patoloģisks aknu funkcijas tests	
Infekcijas un infestācijas					Pneimonija, aspirācijas pneimonija

*Trombocitopēnijas dati ir iegūti gan no klīniskajiem pētījumiem, gan no pēcreģistrācijas pieredzes.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Daudzas no minētajām blakusparādībām bieži vien novērojamas tāpēc, ka plazmā ir paaugstināts citu antikonvulsantu līmenis (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu), un var kļūt mazāk izteiktas, ja šo antikonvulsantu devas samazina.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Dati par klīnisku pārdozēšanu nav pieejami. Ja nepieciešams, jānozīmē balstterapija (simptomātiska ārstēšana intensīvās terapijas nodaļās).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, citi pretepilepsijas līdzekļi, ATK kods: N03AX17

Darbības mehānisms

Dzīvnieku modeļiem ievadīts stiripentols nomāc ar elektrošoku, pentetrazolu un bikukulīnu izraisītas krampju lēkmes. Grauzēju modeļiem ievadīts stiripentols acīmredzot paaugstina svarīga inhibējoša neiromediatora gamma-aminosviestskābes (GASS) līmeni zīdītāju smadzenēs. Tas varētu būt saistīts ar inhibētu GASS uzkrāšanos sinapsēs un/vai GASS transamināzes inhibīciju. Tāpat noskaidrots, ka stiripentols pastiprina GASS A receptoru nodrošināto pānesi nepieaugušu žurku hipokampā un palielina GASS A receptoru hlora kanālu vidējo atvēruma laiku (taču ne biežumu) līdzīgi, kā to spēj barbiturāti. Farmakokinētiskās mijiedarbības rezultātā, stiripentols pastiprina citu antikonvulsantu (piem., karbamazepīna, nātrija valproāta, fenitoīna, fenobarbitāla un daudzu benzodiazepīnu) efektivitāti. Šāda stiripentola iedarbība galvenokārt saistīta ar vairāku citu pretepilepsijas zāļu aknu metabolisma procesos iesaistītu izoenzīmu, jo sevišķi CYP450 3A4 un 2C19, metabolisma inhibīciju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Stiripentola galvenais klīniskais izvērtējums tika veikts 3 gadus veciem un vecākiem bērniem ar SMEAB.

Francijā īstenotās lietošanas līdzjutības dēļ ietvaros tika iesaistīti arī bērni no 6 mēnešu vecuma, jo *Dravet* sindromu daļai pacientu droši diagnosticēt iespējams ļoti agri. Klīniskais lēmums par Diacomit lietošanu bērniem ar SMEAB, kas jaunāki par 3 gadiem, jāpieņem, izvērtējot katra pacienta stāvokli un apsverot iespējamo klīnisko risku un ieguvumus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Randomizētā, placebo kontrolētā papildus pētījumā tika iekļauts 41 bērns ar SMEAB. Vienu mēnesi ilgam sākotnējam periodam sekoja 2 mēnešus ilgs dubultakls periods, kura laikā līdztekus valproātam un klobazāmam pacienti saņēma placebo (n=20) vai stiripentolu (n=21). Stiripentolu pacienti saņēma atklātā veidā. Terapija tika uzskatīta par iedarbīgu, ja dubultaklā perioda otrajā mēnesī klonisku (vai tonisku-klonisku) krampju lēkmju biežums salīdzinājumā ar sākotnējo periodu samazinājās par vairāk nekā 50%. Vērtējot pēc šāda kritērija, terapija bija iedarbīga 15 (71%) pacientiem, kas saņēma stiripentolu (ieskaitot deviņus pacientus, kuriem klonisku vai tonisku-klonisku lēkmju nebija vispār), un tikai vienam (5%) pacientam, kas saņēma placebo (šajā grupā no lēkmēm neatbrīvojās neviens pacients; stiripentola grupa – 95% TI 52,1 - 90,7, salīdzinot ar placebo grupu – 0 - 14,6). 95% starpības TI bija 42,2 - 85,7. Salīdzinot ar sākotnējo periodu, procentuālā izteiksmē izmaiņas bija lielākas stiripentola grupā (-69%), nevis placebo grupā (+7%), $p < 0,0001$. 21 pacientam stiripentola grupā bija vērojamas mērenas blakusparādības (miegainība, apetītes zudums), turpretim placebo grupā tādas bija tikai astoņiem, taču, kad papildterapijas zāļu deva tika samazināta, 12 no 21 blakusparādības izzuda (*Chiron* un citi, *Lancet*, 2000).

Nav klīnisku pētījumu datu, kas apstiprinātu stiripentola klīnisko drošumu, lietojot to devās, kas pārsniedz 50 mg/kg/dienā.

Nav klīnisku pētījumu datu, kas apstiprinātu, ka stiripentols lietojams *Dravet* sindroma monoterapijai.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Tālāk sniegtā informācija par stiripentola farmakokinētiskajām īpašībām iegūta pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem un pieaugušiem pacientiem.

Uzsūkšanās

Stiripentols tiek ātri absorbēts, tā maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc apmēram 1,5 stundām. Stiripentola absolūtās bioloģiskās pieejamības dati nav zināmi, jo intravenozām injekcijām

paredzēta zāļu forma testēšanai nav pieejama. Stiripentols tiek labi absorbēts, nozīmējot iekšķīgi, jo lielākā perorālās devas daļa izdalās urīnā.

Pētījums par relatīvo biopieejamību starp kapsulām un suspensijas pulveri paciņās iekšķīgai lietošanai tika veikts ar veselīgiem brīvprātīgiem, pieaugušiem vīriešiem pēc 1 000 mg vienreizējas zāļu devas lietošanas iekšķīgi. Abas zāļu formas bija bioekvivalentas attiecībā uz AUC, taču ne uz C_{max} . Salīdzinot ar kapsulām, C_{max} bija nedaudz augstāks paciņām (23%) un tādējādi neatbilda bioekvivalences kritērijiem. T_{max} abām zāļu formām bija vienāds. Pāreja no stiripentola kapsulās uz suspensijas pulveri paciņās iekšķīgai lietošanai ir jāveic klīniskā uzraudzībā.

Izkliede

Stiripentols plaši saistās ar cirkulējošiem plazmas proteīniem (apmēram 99%).

Eliminācija

Saņemot stiripentolu, sistēmiskā iedarbība ievērojami pieaug proporcionāli devas palielinājumam. Nozīmējot lielas devas, plazmas klīrenss ievērojami samazinās; ja dienas deva ir 600 mg, tas ir aptuveni 40 l/kg/dienā, savukārt, palielinot devu līdz 2400 mg tas samazinās līdz 8 l/kg/dienā. Klīrenss samazinās arī tad, ja stiripentolu nozīmē atkārtoti; iespējams, tas saistīts ar preparāta metabolizēšanai nepieciešamo citohroma P450 izoenzīmu inhibīciju. Eliminācijas pusperiods ir 4,5 stundas līdz 13 stundām un pagarinās, palielinot devu.

Biotransformācija

Stiripentols tiek plaši metabolizēts, urīnā ir konstatēti 13 dažādi tā metabolīti. Galvenie metabolizācijas procesi ir demetilēšanās un glikuronizācija, lai gan iesaistītos enzīmus precīzi noteikt vēl nav izdevies.

Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, par galvenajiem aknu citohroma P450 izoenzīmiem, kas iesaistīti 1. pakāpes metabolismā, tiek uzskatīti CYP1A2, CYP2C19 un CYP3A4.

Ekskrēcija

Lielākā daļa stiripentola tiek izvadīta caur nierēm.

Lielākā daļa (73%) stiripentola vienreizējas iekšķīgas devas veido metabolītus urīnā, vēl 13 līdz 24% saglabājas fēcēs neizmainītā veidā.

Farmakokinētiskais pētījums pediatrikā populācijā

Pacientu farmakokinētiskais pētījums tika veikts 35 bērniem ar *Dravet* sindromu, kuri ārstēti ar stiripentolu un vēl divām vielām, kurām nav konstatēta ietekme uz stiripentola farmakokinētiskajām īpašībām - valproātu un klobazāmu. Vidējais vecums bija 7,3 gadi (diapazonā: no 1 līdz 17,6 gadiem) un vidējā stiripentola dienas deva bija 45,4 mg/kg/dienā (diapazonā: no 27,1 līdz 89,3 mg/kg/dienā), ko lietoja divās vai trīs dalītās devās.

Datus vislabāk izdevās pielāgot viena nodalījuma modelim ar primāriem absorbcijas un eliminācijas procesiem. Absorbcijas līmeņa konstantes K_a novērošana pacientiem notika 2,08 st.⁻¹ (gadījuma lieluma standartnovirze - 122%). Pētījumā noskaidrots, ka klīrenss un izklijes tilpums ir atkarīgs no ķermeņa svara pēc alometriskā modeļa ar eksponentēm robežās no 0,433 līdz 1, attiecīgi: ķermeņa svaram palielinoties no 10 līdz 60 kg, šķietamais iekšķīgās lietošanas klīrenss pieauga no 2,60 līdz 5,65 l/st. un šķietamais izklijes tilpums palielinājās no 32,0 līdz 191,8 l. Tātad eliminācijas pusperiods palielinājās no 8,5 st. (ķermeņa svaram 10 kg) līdz 23,5 st. (ķermeņa svaram 60 kg).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksicitātes pētījumos dzīvniekiem (žurkām, pērtiķiem, pelēm) netika konstatēta praktiski nekāda toksicitātes izraisīta simptomātika, ja neskaita ar hepatocelulāru hipertrofiju saistītu aknu palielināšanos, kas pie lielām stiripentola devām bija vērojama gan grauzējiem, gan citiem

dzīvniekiem. Minētā atrade būtu uzskatāma par adaptīvu atbildes reakciju uz lielo metabolisko slodzi aknām.

Pētījumos ar žurkām un trušiem stiripentola teratogēna iedarbība netika konstatēta; nozīmējot toksisku devu (800 mg/kg/dienā) dzīvnieku mātītēm vairākos analogiskos pētījumos, tikai vienā no tiem ne sevišķi daudzos gadījumos tika novērota aukslēju šķeltnes veidošanās pelēm. Šie pētījumi ar pelēm un trušiem tika veikti pirms labas laboratorijas prakses standarta ieviešanas. Fertilitātes, reproduktivitātes spējas un perinatālās un postnatālās attīstības pētījumos žurkām netika novēroti nekādi sarežģījumi, ja neskaita minimālu izdzīvojušo mazuļu skaita samazināšanos tām mātītēm, kurām bija toksiska reakcija uz stiripentolu, saņemot to devā, kas vienāda ar 800 mg/kg/dienā (skatīt 4.6. apakšpunktu 4.6).

Genotoksicitātes pētījumos netika konstatēta nekāda mutagēna vai klastogēna iedarbība.

Kancerogēnēzes pētījumos žurkām tika iegūti negatīvi rezultāti. Pētījumos ar pelēm tikai nedaudz palielinājās aknu adenomu un karcinomu sastopamība tiem dzīvniekiem, kuru deva 78 nedēļas bija 200 vai 600 mg/kg/dienā; minētais efekts netika novērots pelēm, kas saņēma 60 mg/kg/dienā. Ņemot vērā, ka stiripentolam nepiemīt genotoksicitāte, un ievērojot vispārzināmo peļu aknām raksturīgo īpašo noslieci uz jaunveidojumiem situācijās, kad vērojama aknu enzīmu indukcija, šī atrade nebūtu uzskatāma par tādu, kas liecina par jaunveidojumu risku pacientiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Povidons

Nātrija cietes glikolāts

Glikozes šķīdums, izsmidzinot žāvēts

Eritrozīns (E127)

Titāna dioksīds (E171)

Aspartāms (E951)

Tutti frutti aromatizētājs (satur sorbītu)

Karmeloze nātrija sāls

Hidroksietilceluloze

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Paciņas izgatavotas no kombinētas papīra-alumīnija-polietilēna plēves.

Kastītes ar 30, 60 un 90 paciņām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Biocodex
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Francija.

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/06/367/007-9

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 4. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 20. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Diacomit 500 mg pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra paciņa satur 500 mg stiripentola (*stiripentolum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra paciņa satur 5 mg aspartāma, 1 000 mg glikozes šķīduma (izsmidzinot žāvēta) un 4,8 mg sorbīta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
Gaiši rozā kristālisks pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Diacomit indicētas lietošanai kopā ar klobazāmu un valproātu grūti ārstējamu ģeneralizētu tonisku–klonisku krampju lēkmju palīgterapijā pacientiem ar smagu mioklonisku epilepsiju agrā bērnībā (SMEAB (*SMEI*), *Dravet* sindroms), ja lēkmes nav iespējams adekvāti kontrolēt ar klobazāmu un valproātu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Diacomit lietojamas tikai tāda pediatra vai bērnu neirologa uzraudzībā, kam ir pietiekami liela pieredze epilepsijas diagnosticēšanā un ārstēšanā zīdaiņiem un bērniem.

Devas

Pediatriskā populācija

Stiripentola devu aprēķina miligramos uz ķermeņa masas kilogramu.

Dienas devu var sadalīt 2 vai 3 daļās.

Stiripentola papildterapiju uzsāk, pakāpeniski palielinot devu, līdz sasniegta ieteicamā deva, kas ir 50 mg/kg/dienā un nozīmējama kopā ar klobazāmu un valproātu.

Stiripentola devas palielināšanai ir jābūt pakāpeniskai, sākot ar 20 mg/kg/dienā pirmajā nedēļā, un pēc tam pa 30 mg/kg/dienā otrajā nedēļā. Tālāka devas palielināšana ir atkarīga no vecuma:

- bērniem, kuri jaunāki par 6 gadiem, trešajā nedēļā ir jāsaņem papildu 20 mg/kg/dienā, tādējādi trīs nedēļās sasniedzot ieteicamo devu — 50 mg/kg/dienā;
- bērniem, kuri ir vecumā no 6 līdz 12 gadiem, katru nedēļu ir jāsaņem papildu 10 mg/kg/dienā, tādējādi četras nedēļās sasniedzot ieteicamo devu – 50 mg/kg/dienā;
- bērniem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma un vecākiem katru nedēļu ir jāsaņem papildu 5 mg/kg/dienā, līdz ir sasniegta optimālā deva, vadoties pēc klīniskajiem pētījumiem.

Ieteicamā deva, 50 mg/kg/dienā, noteikta, balstoties uz pieejamajiem klīnisko pētījumu atrades datiem, un bija vienīgā Diacomit deva, kas izvērtēta galvenajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Stiripentols vienmēr jālieto kopā ar ēdienu, jo skābā vidē (piem., kuņģa skābes iedarbība tukšā dūšā) tas strauji degradējas.

Stiripentolu nedrīkst lietot ar pienu un piena produktiem (jogurtu, sieru u. tml.), gāzētiem dzērieniem, augļu sulām, kofeīnu un teofilīnu saturošiem ēdieniem un dzērieniem.

Par 3 gadiem jaunāki bērni

Stiripentola galvenais klīniskais izvērtējums tika veikts 3 gadus veciem un vecākiem bērniem ar smagu mioklonisku epilepsiju agrā bērnībā (SMEAB). Lēmums par stiripentola lietošanu tādiem bērniem ar SMEAB, kas jaunāki par 3 gadiem, jāpieņem, izvērtējot katra pacienta stāvokli un apsverot iespējamo klīnisko risku un ieguvumu. Šīs jaunākās vecuma grupas pacientiem stiripentola palīgterapija uzsākama tikai tad, kad SMEAB diagnoze ir klīniski apstiprināta (skatīt 5.1. apakšpunktu). Dati par stiripentola lietošanu bērniem, kas jaunāki par 12 mēnešiem, ir ierobežoti. Bērniem šajā vecuma grupā stiripentola lietošana notiek ar stingru ārsta uzraudzību.

Pacienti vecumā ≥ 18 gadiem

Nav apkopoti ilglaicīga lietošanas perioda dati pietiekamam pieaugušo skaitam, lai apstiprinātu iedarbības noturību šajā vecuma grupā. Ārstēšana jāturpina tik ilgi, līdz tiek novērota iedarbība.

Citu kopā ar stiripentolu lietojamo pretepilepsijas līdzekļu devu pielāgošana

Lai gan nav pieejami vispusīgi farmakoloģiski dati par zāļu iespējamo mijiedarbību, balstoties uz klīnisko pieredzi, sniegti sekojošie ieteikumi par citu kopā ar stiripentolu lietojamo pretepilepsijas zāļu devas un lietošanas shēmu pielāgošanu.

- Klobazāms

Uzsākot stiripentola lietošanu galveno pētījumu laikā, klobazāma dienas deva bija 0,5 mg/kg/dienā, kas parasti tika lietota dalītās devās divas reizes dienā. Ja parādījās klīniskas klobazāma blakusparādības vai pārdozēšanas pazīmes (t. i., miegainība, hipotonija un paaugstināta uzbudināmība maziem bērniem), šī dienas deva katru nedēļu tika samazināta par 25%. Ir ziņots par divkārtu līdz trīskārtu klobazāma un pieckārtu norklobazāma līmeņa paaugstināšanos plazmā, bērniem ar *Dravet* sindromu vienlaikus lietojot arī stiripentolu.

- Valproāts

Stiripentola un valproāta metaboliskās mijiedarbības potenciāls uzskatāms par mērenu, un tāpēc, papildinot terapiju ar stiripentolu, koriģēt valproāta devu nav nepieciešams, ja vien tam nav ar klīnisko drošumu saistītu indikāciju. Galveno pētījumu laikā, sastopoties ar tādām nevēlamām gastrointestinālām reakcijām kā apetītes un svara zudums, valproāta dienas deva katru nedēļu tika samazināta par aptuveni 30%.

Novirzes laboratoriskajā atradē

Konstatējot novirzes asinsainā vai aknu funkcionālajos testos, jāpieņem klīniskais lēmums par stiripentola lietošanas turpināšanu vai tā devas koriģēšanu, attiecīgi koriģējot arī klobazāma un valproāta devas un individuāli izvērtējot katra pacienta stāvokli, ņemot vērā iespējamo klīnisko risku un ieguvumus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāļu formas ietekme

Zāļu C_{max} paciņās ir nedaudz augstāks kā kapsulās, tādējādi abas zāļu formas nav bioekvivalentas. Ja ir nepieciešams mainīt šo zāļu formas, to ir ieteicams darīt klīniskā uzraudzībā, lai novērstu ar nepanesamību saistītās problēmas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru un aknu darbības traucējumi

Stiripentolu nav ieteicams lietot pacientiem ar aknu un/vai nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Pulveris jā sajauc ar glāzi ūdens un jāizdzer uzreiz pēc samaisīšanas, ēdienreizes laikā.

Par stiripentola mijiedarbību ar pārtiku skatīt 4.5. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Psihozes, kas izpaužas kā delīrijas epizodes iepriekšējā anamnēzē.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Karbamazepīns, fenitoīns un fenobarbitāls

Dravet sindroma terapijā šīs vielas nedrīkst lietot kopā ar stiripentolu. Ja stiripentola terapijas laikā sāk parādīties blakusparādības, klobazāma un/vai valproāta dienas deva attiecīgi jāsamazina (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Augšanas ātrums bērniem

Ņemot vērā to, cik bieži stiripentola un valproāta terapiju pavada nevēlamas gastrointestinālas blakusparādības (anoreksija, apetītes zudums, slikta dūša, vemšana), bērniem, kuri saņem šādu kombinētu terapiju, ir rūpīgi jākontrolē augšanas ātrums.

Asins aina

Stiripentola, klobazāma un valproāta lietošana varētu būt saistīta ar neitropēnijas veidošanos. Pirms stiripentola terapijas uzsākšanas jāizvērtē pacienta asins aina. Ja nav citu klīnisko indikāciju, asins aina jāpārbauda reizi 6 mēnešos.

Aknu darbība

Pirms stiripentola terapijas uzsākšanas ir jānovērtē aknu darbība. Ja nav citu klīnisko indikāciju, aknu darbība jāpārbauda reizi 6 mēnešos.

Aknu vai nieru darbības traucējumi

Tā kā nav pieejami specifiski klīniski dati par pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem, stiripentolu nav ieteicams lietot pacientiem ar aknu un/vai nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vielas, kas mijiedarbojas ar CYP enzīmiem

Stiripentols ir enzīmu CYP2C19, CYP3A4 un CYP2D6 inhibitors un var ievērojami palielināt šo enzīmu metabolizēto vielu koncentrāciju plazmā un paaugstināt nevēlamu blakusparādību risku (skatīt 4.5. apakšpunktu). *In vitro* pētījumi parādīja, ka stiripentola 1. fāzes metabolismu katalizē CYP1A2, CYP2C19 un CYP3A4 un, iespējams, arī citi fermenti. Jāuzmanās, kombinējot stiripentolu ar tādām vielām, kuras inducē vai inhibē vienu vai vairākus no šiem fermentiem.

Pediatriskā populācija

Galvenajos klīniskajos pētījumos nebija iekļauti bērni, kas jaunāki par trīs gadiem. Tāpēc bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 3 gadiem stiripentola terapijas laikā ieteicams nodrošināt rūpīgu uzraudzību.

Diacomit pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai satur aspartāmu, fenilalanīna avotu. Nav pieejami neklīniskie vai klīniskie dati, lai izvērtētu aspartāma lietošanu zīdaiņiem, kas jaunāki par 12 nedēļām. Līdz ar to pulveris var būt kaitīgs cilvēkiem, kuriem ir fenilketonūrija. Zāles nedrīkst lietot pacienti ar retu glikozes-galaktozes malabsorbciju, jo tas satur glikozi. Tā kā zālēm pievienotās garšas piedevas satur nelielu daudzumu sorbitola, to nedrīkst lietot pacienti ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā paciņā, -būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu mijiedarbība, kas varētu ietekmēt stiripentolu

Citu pretepilepsijas līdzekļu iedarbība uz stiripentola farmakokinētiku nav pietiekami izpētīta. Nav zināms, kādā mērā stiripentola metabolismu ietekmē makrolīdi un azolu grupas pretsēnīšu zāles, kas pazīstamas kā CYP3A4 un šī enzīma substrātu inhibitori. Tāpat nav zināma stiripentola iedarbība uz to metabolismu.

In vitro pētījumi parādīja, ka stiripentola 1. fāzes metabolismu katalizē CYP1A2, CYP2C19 un CYP3A4 un, iespējams, arī citi fermenti. Jāuzmanās, kombinējot stiripentolu ar tādām vielām, kuras inducē vai inhibē vienu vai vairākus no šiem fermentiem.

Stiripentola ietekme uz citohroma P450 enzīmiem

Daudzas no šīm mijiedarbībām ir daļēji apstiprinātas *in vitro* un klīniskajos pētījumos. Kombinējot stiripentolu, valproātu un klobazāmu, līdzsvara stāvokļa koncentrācijas paaugstināšanās pieaugušajiem un bērniem notiek līdzīgi, taču var būt individuālas atšķirības.

Terapeitiskās koncentrācijās stiripentols izteikti inhibē vairākus CYP450 izoenzīmus, piemēram, CYP2C19, CYP2D6 un CYP3A4. Tāpēc jāpieņem, ka sagaidāma ar metabolismu saistīta farmakokinētiska mijiedarbība ar citām zālēm. Šāda mijiedarbība var paaugstināt šo aktīvo vielu sistēmiskās koncentrācijas, kas var izraisīt farmakoloģisku iedarbību paaugstināšanos un blakusparādību palielināšanos.

Ja klīniskā stāvokļa dēļ stiripentolu nepieciešams kombinēt ar vielām, ko metabolizē CYP2C19 (piem., citaloprams, omeprazols) vai CYP3A4 (piem., HIV proteāzes inhibitori, tādi antihistamīna preparāti kā astemizols un hlorfeniramīns, kalcija kanālu blokatori, statīni, iekšķīgi lietojami kontracepcijas līdzekļi, kodeīns), paaugstinātā blakusparādību riska dēļ jāievēro piesardzība (skatīt tālāk šajā apakšpunktā sniegto informāciju par pretepilepsijas zālēm). Ieteicams sekot koncentrācijai plazmā un tam, vai neparādās blakusparādības. Var būt nepieciešama devas pielāgošana.

Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas kopā ar CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu, jo šādā gadījumā ievērojami pieaug smagu blakusparādību risks.

Dati par spēju inhibēt CYP1A2 ir ierobežoti, tāpēc nevar izslēgt mijiedarbību ar teofilīnu un kofeīnu, jo paaugstināta teofilīna un kofeīna līmeņa plazmā iemesls var būt to vielmaiņas inhibīcija aknās, kas var izraisīt toksicitāti. To lietošana kopā ar stiripentolu nav ieteicama. Šis ierobežojums attiecas ne tikai uz zālēm, bet arī uz daudziem pārtikas produktiem (piemēram: kola, šokolāde, kafija, tēja un enerģijas dzērieni) un uzturvielām, ko lieto bērni: pacients nedrīkst dzert kolas dzērienus, kas satur daudz kofeīna, un ēst šokolādi, kurā nelielā daudzumā atrodams teofilīns (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Tā kā stiripentols *in vitro* inhibē CYP2D6 tādās koncentrācijās, kas klīniski sasniedzamas plazmā, noteiktas šā izoenzīma metabolizētas vielas, piemēram, beta blokatori (propranolols, karvedilols, timolols), antidepresanti (fluoksetīns, paroksetīns, sertralīns, imipramīns, klomipramīns), neiroleptiskie līdzekļi (haloperidols), analgētiskie līdzekļi (kodeīns, dekstrometorfāns, tramadols), var būt pakļautas metaboliskai mijiedarbībai ar stiripentolu. CYP2D6 metabolizēto vielu devas var būt nepieciešams attiecīgi pielāgot, individuāli titrējot.

Stiripentola spēja mijiedarboties ar citiem ārstnieciskiem līdzekļiem

Tā kā nav pieejami atbilstoši klīniskie dati, nepieciešams ievērot piesardzību attiecībā uz tālāk uzskaitītajiem preparātiem, kuriem raksturīga klīniski nozīmīga mijiedarbība ar stiripentolu:

Nevēlamās kombinācijas, no kurām jāizvairās, ja vien nav absolūti nepieciešams

- Rudzu melno graudu alkaloīdi (ergotamīns, dihidroergotamīns)

Ergotisms ar ekstremitāšu nekrozes risku (tiek inhibēta rudzu melno graudu eliminācija aknās).

- Cisaprids, halofantrīns, pimozīds, hinidīns, bepridils
Paaugstināts sirds aritmiju un jo sevišķi *torsade de pointes* tipa ventrikulāru tahikardiju risks.

- Imūnsupresanti (takrolims, ciklosporīns, sirolims)
Paaugstināts imūnsupresantu līmenis asinīs (samazināts aknu metabolisms).

- Statīni (atorvastatīns, simvastatīns, u.c.)
Paaugstināts nevēlamu no devas atkarīgu blakusparādību risks, piem., rabdomiolīze (samazināts holesterīna līmeni pazeminošu zāļu metabolisms aknās).

Piesardzīgi izmantojamas kombinācijas

- *Midazolāms, triazolāms, alprazolāms*
Sakarā ar samazinātu aknu metabolismu var pieaugt benzodiazepīnu līmenis plazmā, radot pārmērīgu sedatīvu efektu.

- *Hlorpromazīns*
Stiripentols pastiprina hlorpromazīna nomācošo iedarbību uz CNS.

- *Ietekme uz citām pretepilepsijas zālēm*
CYP450 izoenzīmu CYP2C19 un CYP3A4 inhibīcija var izraisīt farmakokinētisku mijiedarbību (nomākt to aknu metabolismu) ar fenobarbitālu, primidonu, fenitoīnu, karbamazepīnu, klobazāmu (skatīt 4.2. apakšpunktu), valproātu (skatīt 4.2. apakšpunktu), diazepāmu (pastiprināta miorelaksācija), etosuksimīdu un tiagabīnu. Līdz ar to pieaug šo antikonvulsantu līmenis plazmā un veidojas pārdozēšanas risks. Lietojot mātei netoksiskās devas plazmā, kombinējot tos ar stiripentolu, un vajadzības gadījumā nepieciešama devas pielāgošana.

- *Topiramāts*
Francijā īstenotajā stiripentola lietošanas līdzjutības dēļ programmā 41% no 230 gadījumiem stiripentolam, klobazāmam un valproātam tika pievienots topiramāts. Ņemot vērā šīs pacientu grupas klīnisko novērojumu datus, nav pamata uzskatīt, ka būtu nepieciešams mainīt topiramāta devas un lietošanas shēmas, lietojot to kopā ar stiripentolu.
Attiecībā uz topiramātu tiek uzskatīts, ka nevarētu veidoties konkurējoša CYP2C19 inhibīcija, jo domājams, ka šādi konkurencei nepieciešamajam koncentrācijas līmenim plazmā vajadzētu būt 5 – 15 reizes augstākam par to, kāds novērots, izmantojot parastās ieteicamās topiramāta devas un lietošanas shēmas.

- *Levetiracetāms*
Levetiracetāms praktiski netiek pakļauts aknu metabolismam. Tāpēc nav sagaidāms, ka starp stiripentolu un levetiracetāmu varētu veidoties farmakokinētiska metaboliska zāļu mijiedarbība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Ar epilepsiju un pretepilepsijas zālēm saistītais risks

Noskaidrots, ka ar epilepsiju slimojošu sieviešu bērniem malformāciju izplatība ir divas līdz trīs reizes lielāka, nekā populācijā kopumā, kur šis rādītājs ir aptuveni 3%. Lai gan var būt vainojami arī citi faktori, piem., epilepsija, pieejamie dati liecina, ka šādu pieaugumu lielā mērā izraisa ārstēšana. Populācijā, kurā saņem ārstēšanu, malformāciju risku palielina politerapija. Tomēr, ja pretepilepsijas terapija ir efektīva, grūtniecības laikā to nedrīkst pārtraukt, jo slimības saasināšanās var būt kaitīga gan mātei, gan auglim.

Ar stiripentolu saistītais risks

Dati par stiripentola lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embriionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda, lietojot mātei netoksiskās devas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ņemot vērā stiripentola

indikāciju raksturu, grūtniecēm un sievietēm reproduktīvā vecumā zāles nebūtu nozīmējamās. Klīniskais lēmums par stiripentola lietošanu grūtniecēm jāpieņem, izvērtējot katras pacientes stāvokli un apsverot iespējamo klīnisko risku un ieguvumus. Piesardzība jāievēro, nozīmējot zāles grūtniecēm un ieteicams lietot efektīvus kontracepcijas līdzekļus.

Barošana ar krūti

Ņemot vērā, ka pētījumi ar cilvēkiem par zāļu nonākšanu pienā nav veikti, un ievērojot, ka stiripentols no plazmas viegli nonāk kazu pienā, terapijas laikā barošanas ar krūti nav ieteicama. Ja barošanas ar krūti laikā tiek turpināta ārstēšana ar stiripentolu, zīdāinis rūpīgi jānovēro, lai pārliecinātos, ka terapijai nav nevēlamu blakusparādību.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem netika konstatēta ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav pieejami klīniskie dati, iespējamais risks cilvēkam nav zināms.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Stiripentols būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo tas var izraisīt reiboni un ataksiju. Pacienti jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, kamēr viņi nav ieguvuši pietiekamu pieredzi, lai noteiktu, vai tas negatīvi ietekmē viņu spējas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās blakusparādības, lietojot stiripentolu, ir anoreksija, svara zudums, bezmiegs, miegainība, ataksija, hipotonija un distonija.

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Biežāk konstatēto nevēlamo blakusparādību sastopamība ir klasificēta šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klase (MedDRA terminoloģija)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Neitropēnija		Trombocitopēnija*	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija, apetītes zudums, ķermeņa masas zudums				

Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Agresivitāte, aizkaitināmība, uzvedības traucējumi, negatīvisms, pārmērīga uzbudināmība, miega traucējumi			
Nervu sistēmas traucējumi	Miegainība, ataksija, hipotonija, distonija	Hiperkinēzes			
Acu bojājumi			Diplopija		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Slikta dūša, vemšana			
Ādas un zemādas audu bojājumi			Fotosensitivitāte, izsitumi, alerģiskas ādas reakcijas, nātrene		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā			Nogurums		
Izmeklējumi		Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis		Patoloģisks aknu funkcijas tests	
Infekcijas un infestācijas					Pneimonija, aspirācijas pneimonija

*Trombocitopēnijas dati ir iegūti gan no klīniskajiem pētījumiem, gan no pēcreģistrācijas pieredzes.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Daudzas no minētajām blakusparādībām bieži vien novērojamas tāpēc, ka plazmā ir paaugstināts citu antikonvulsantu līmenis (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu), un var kļūt mazāk izteiktas, ja šo antikonvulsantu devas samazina.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Dati par klīnisku pārdozēšanu nav pieejami. Ja nepieciešams, jānozīmē balstterapija (simptomātiska ārstēšana intensīvās terapijas nodaļās).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, citi pretepilepsijas līdzekļi, ATĶ kods: N03AX17

Darbības mehānisms

Dzīvnieku modeļiem ievadīts stiripentols nomāc ar elektrošoku, pentetrazolu un bikukulīnu izraisītas krampju lēkmes. Grauzēju modeļiem ievadīts stiripentols acīmredzot paaugstina svarīga inhibējoša neiromediatora gamma-aminosviestskābes (GASS) līmeni zīdītāju smadzenēs. Tas varētu būt saistīts ar inhibētu GASS uzkrāšanos sinapsēs un/vai GASS transamināzes inhibīciju. Tāpat noskaidrots, ka stiripentols pastiprina GASS A receptoru nodrošināto pānesi nepieaugušu žurku hipokampā un palielina GASS A receptoru hlora kanālu vidējo atvēruma laiku (taču ne biežumu) līdzīgi, kā to spēj barbiturāti. Farmakokinētiskās mijiedarbības rezultātā, stiripentols pastiprina citu antikonvulsantu (piem., karbamazepīna, nātrija valproāta, fenitoīna, fenobarbitāla un daudzu benzodiazepīnu) efektivitāti. Šāda stiripentola iedarbība galvenokārt saistīta ar vairāku citu pretepilepsijas zāļu aknu metabolisma procesos iesaistītu izoenzīmu, jo sevišķi CYP450 3A4 un 2C19, metabolisma inhibīciju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Stiripentola galvenais klīniskais izvērtējums tika veikts 3 gadus veciem un vecākiem bērniem ar SMEAB.

Francijā īstenotās lietošanas līdzjutības dēļ ietvaros tika iesaistīti arī bērni no 6 mēnešu vecuma, jo *Dravet* sindromu daļai pacientu droši diagnosticēt iespējams ļoti agri. Klīniskais lēmums par Diacomit lietošanu tādiem bērniem ar SMEAB, kas jaunāki par 3 gadiem, jāpieņem, izvērtējot katra pacienta stāvokli un apsverot iespējamo klīnisko risku un ieguvumus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Randomizētā, placebo kontrolētā papildus pētījumā tika iekļauts 41 bērns ar SMEAB. Vienu mēnesi ilgā sākotnējam periodam sekoja 2 mēnešus ilgs dubultakls periods, kura laikā līdztekus valproātam un klobazāmā pacientu saņēma placebo (n=20) vai stiripentolu (n=21). Stiripentolu pacienti saņēma atklātā veidā. Terapija tika uzskatīta par iedarbīgu, ja dubultaklā perioda otrajā mēnesī klonisku (vai tonisku–klonisku) krampju lēkmju biežums salīdzinājumā ar sākotnējo periodu samazinājās par vairāk nekā 50%. Vērtējot pēc šāda kritērija, terapija bija iedarbīga 15 (71%) pacientiem, kas saņēma stiripentolu (ieskaitot deviņus pacientus, kuriem klonisku vai tonisku–klonisku lēkmju nebija vispār), un tikai vienam (5%) pacientam, kas saņēma placebo (šajā grupā no lēkmēm neatbrīvojās neviens pacients; stiripentola grupa – 95% TI 52,1 - 90,7, salīdzinot ar placebo grupu – 0 - 14,6). 95% starpības TI bija 42,2 - 85,7. Salīdzinot ar sākotnējo periodu, procentuālā izteiksmē izmaiņas bija lielākas stiripentola grupā (-69%), nevis placebo grupā (+7%), $p < 0,0001$. 21 pacientam stiripentola grupā bija vērojamas mērenas blakusparādības (miegainība, apetītes zudums), turpretim placebo grupā tādas bija tikai astoņiem, taču, kad papildterapijas zāļu deva tika samazināta, 12 no 21 blakusparādības izzuda (*Chiron* un citi, *Lancet*, 2000).

Nav klīnisku pētījumu datu, kas apstiprinātu stiripentola klīnisko drošumu, lietojot to devās, kas pārsniedz 50 mg/kg/dienā.

Nav klīnisku pētījumu datu, kas apstiprinātu, ka stiripentols lietojams *Dravet* sindroma monoterapijai.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Tālāk sniegtā informācija par stiripentola farmakokinētiskajām īpašībām iegūta pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem un pieaugušiem pacientiem.

Uzsūkšanās

Stiripentols tiek ātri absorbēts, tā maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc apmēram 1,5 stundām. Stiripentola absolūtās bioloģiskās pieejamības dati nav zināmi, jo intravenozām injekcijām

paredzēta zāļu forma testēšanai nav pieejama. Stiripentols tiek labi absorbēts, nozīmējot iekšķīgi, jo lielākā perorālās devas daļa izdalās urīnā.

Pētījums par relatīvo biopieejamību starp kapsulām un suspensijas pulveri paciņās iekšķīgai lietošanai tika veikts ar veselīgiem brīvprātīgiem, pieaugušiem vīriešiem pēc 1 000 mg vienreizējas zāļu devas lietošanas iekšķīgi. Abas zāļu formas bija bioekvivalentas attiecībā uz AUC, taču ne uz C_{max} . Salīdzinot ar kapsulām, C_{max} bija nedaudz augstāks paciņām (23%) un tādējādi neatbilda bioekvivalences kritērijiem. T_{max} abām zāļu formām bija vienāds. Pāreja no stiripentola kapsulās uz suspensijas pulveri paciņās iekšķīgai lietošanai ir jāveic klīniskā uzraudzībā.

Izkliede

Stiripentols plaši saistās ar cirkulējošiem plazmas proteīniem (apmēram 99%).

Eliminācija

Saņemot stiripentolu, sistēmiskā iedarbība ievērojami pieaug proporcionāli devas palielinājumam. Nozīmējot lielas devas, plazmas klīrenss ievērojami samazinās; ja dienas deva ir 600 mg, tas ir aptuveni 40 l/kg/dienā, savukārt, palielinot devu līdz 2400 mg tas samazinās līdz 8 l/kg/dienā. Klīrenss samazinās arī tad, ja stiripentolu nozīmē atkārtoti; iespējams, tas saistīts ar preparāta metabolizēšanai nepieciešamo citohroma P450 izoenzīmu inhibīciju. Eliminācijas pusperiods ir 4,5 stundas līdz 13 stundām un pagarinās, palielinot devu.

Biotransformācija

Stiripentols tiek plaši metabolizēts, urīnā ir konstatēti 13 dažādi tā metabolīti. Galvenie metabolizācijas procesi ir demetilēšanās un glikuronizācija, lai gan iesaistītos enzīmus precīzi noteikt vēl nav izdevies.

Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, par galvenajiem aknu citohroma P450 izoenzīmiem, kas iesaistīti 1. pakāpes metabolismā, tiek uzskatīti CYP1A2, CYP2C19 un CYP3A4.

Ekskrēcija

Lielākā daļa stiripentola tiek izvadīta caur nierēm.

Lielākā daļa (73%) stiripentola vienreizējas iekšķīgas devas veido metabolītus urīnā, vēl 13 līdz 24% saglabājas fēcēs neizmainītā veidā.

Farmakokinētiskais pētījums pediatrikā populācijā

Pacientu farmakokinētiskais pētījums tika veikts 35 bērniem ar *Dravet* sindromu, kuri ārstēti ar stiripentolu un vēl divām vielām, kurām nav konstatēta ietekme uz stiripentola farmakokinētiskajām īpašībām - valproātu un klobazāmu. Vidējais vecums bija 7,3 gadi (diapazonā: no 1 līdz 17,6 gadiem) un vidējā stiripentola dienas deva bija 45,4 mg/kg/dienā (diapazonā: no 27,1 līdz 89,3 mg/kg/dienā), ko lietoja divās vai trīs dalītās devās.

Datus vislabāk izdevās pielāgot viena nodalījuma modelim ar primāriem absorbcijas un eliminācijas procesiem. Absorbcijas līmeņa konstantes K_a novērošana pacientiem notika 2,08 st.⁻¹ (gadījuma lieluma standartnovirze - 122%). Pētījumā noskaidrots, ka klīrenss un izklijes tilpums ir atkarīgs no ķermeņa svara pēc alometriskā modeļa ar eksponentēm robežās no 0,433 līdz 1, attiecīgi: ķermeņa svaram palielinoties no 10 līdz 60 kg, šķietamais iekšķīgās lietošanas klīrenss pieauga no 2,60 līdz 5,65 l/st. un šķietamais izklijes tilpums palielinājās no 32,0 līdz 191,8 l. Tātad eliminācijas pusperiods palielinājās no 8,5 st. (ķermeņa svaram 10 kg) līdz 23,5 st. (ķermeņa svaram 60 kg).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksicitātes pētījumos dzīvniekiem (žurkām, pērtiķiem, pelēm) netika konstatēta praktiski nekāda toksicitātes izraisīta simptomātika, ja neskaita ar hepatocelulāru hipertrofiju saistītu aknu palielināšanos, kas pie lielām stiripentola devām bija vērojama gan grauzējiem, gan citiem

dzīvniekiem. Minētā atrade būtu uzskatāma par adaptīvu atbildes reakciju uz lielo metabolisko slodzi aknām.

Pētījumos ar žurkām un trušiem stiripentola teratogēna iedarbība netika konstatēta; nozīmējot toksisku devu (800 mg/kg/dienā) dzīvnieku mātītēm vairākos analogiskos pētījumos, tikai vienā no tiem ne sevišķi daudzos gadījumos tika novērota aukslēju šķeltnes veidošanās pelēm. Šie pētījumi ar pelēm un trušiem tika veikti pirms labas laboratorijas prakses standarta ieviešanas. Fertilitātes, reproduktivitātes spējas un perinatālās un postnatālās attīstības pētījumos žurkām netika novēroti nekādi sarežģījumi, ja neskaita minimālu izdzīvojušo mazuļu skaita samazināšanos tām mātītēm, kurām bija toksiska reakcija uz stiripentolu, saņemot to devā, kas vienāda ar 800 mg/kg/dienā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Genotoksicitātes pētījumos netika konstatēta nekāda mutagēna vai klastogēna iedarbība.

Kancerogēnēzes pētījumos žurkām tika iegūti negatīvi rezultāti. Pētījumos ar pelēm tikai nedaudz palielinājās aknu adenomu un karcinomu sastopamība tiem dzīvniekiem, kuru deva 78 nedēļas bija 200 vai 600 mg/kg/dienā; minētais efekts netika novērots pelēm, kas saņēma 60 mg/kg/dienā. Ņemot vērā, ka stiripentolam nepiemīt genotoksicitāte, un ievērojot vispārzināmo pelu aknām raksturīgo īpašo noslieci uz jaunveidojumiem situācijās, kad vērojama aknu enzīmu indukcija, šī atrade nebūtu uzskatāma par tādu, kas liecina par jaunveidojumu risku pacientiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Povidons

Nātrija cietes glikolāts

Glikozes šķīdums, izsmidzinot žāvēts

Eritrozīns (E127)

Titāna dioksīds (E171)

Aspartāms (E951)

Tutti frutti aromatizētājs (satur sorbītu)

Karmelozes nātrija sāls

Hidroksietilceluloze

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Paciņas izgatavotas no kombinētas papīra-alumīnija-polietilēna plēves.

Kastītes ar 30, 60 un 90 paciņām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Biocodex
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/06/367/010-12

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 4. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 20. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

BIOCODEX
1 avenue Blaise Pascal,
60000 Beauvais
FRANCIJA

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS KARTONS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Diacomit 100 mg cietās kapsulas
stiripentolum

2. AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) NOSAUKUMS)

1 kapsula satur 100 mg stiripentola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Papildinformāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

100 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS (I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Šīs kapsulas jānorij veselās ēdienreizes laikā, uzdzerot ūdeni. Kapsulas nedrīkst košļāt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI RĪCĪBAI AR NEIZLIETOTĀM ZĀLĒM VAI TO ATKRITUMIEM, KAS ATKARĪTI no šādiem medikamentiem, ja tas ir piemērots

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Francija
tālrs: + 33 1 41 24 30 00
e-pasts: medinfo@biocodex.com

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

EU / 1/06/367/013 100 cietās kapsulas

13. PARTIJAS NUMURS

Lot

14. VISPĀRĪGA PIEGĀDES KLASIFIKĀCIJA

15. LIETOŠANAS NORĀDĪJUMI

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Diacomit 100 mg cietās kapsulas

17. UNIKĀLAIS IDENTIFIKATORS - 2D BARCODE

2D svītrkods ar iekļauto unikālo identifikatoru.

18. UNIKĀLAIS IDENTIFIKATORS - CILVĒKU LASĀJAMIE DATI

PC: {numurs} [produkta kods]
SN: {numurs} [sērijas numurs]
NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]>

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES ETIĶETES TEKSTS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Diacomit 100 mg cietās kapsulas
stiripentolum

2. AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) NOSAUKUMS)

1 kapsula satur 100 mg stiripentola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Papildinformāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

100 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS (I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Šīs kapsulas jānorij veselas ēdienreizes laikā, uzdzerot ūdeni. Kapsulas nedrīkst košļāt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI RĪCĪBAI AR NEIZLIETOTĀM ZĀLĒM VAI TO ATKRITUMIEM, KAS ATKARĪTI no šādiem medikamentiem, ja tas ir piemērots**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Francija
tālr: + 33 1 41 24 30 00
e-pasts: medinfo@biocodex.com

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

EU / 1/06/367/013 100 cietās kapsulas

13. PARTIJAS NUMURS

Lot

14. VISPĀRĪGA PIEGĀDES KLASIFIKĀCIJA

15. LIETOŠANAS NORĀDĪJUMI

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Diacomit 250 mg cietās kapsulas
stiripentolum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena kapsula satur 250 mg stiripentola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 cietās kapsulas
60 cietās kapsulas
90 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Kapsulas jānorij veselas, uzdzerot ūdeni. Kapsulas nedrīkst sakošļāt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

EU/1/06/367/001 30 cietās kapsulas
EU/1/06/367/002 60 cietās kapsulas
EU/1/06/367/003 90 cietās kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Diacomit 250 mg cietās kapsulas

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs} [produkta kods]
SN: {numurs} [sērijas numurs]
NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETES TEKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Diacomit 250 mg cietās kapsulas
stiripentolum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena kapsula satur 250 mg stiripentola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 cietās kapsulas
60 cietās kapsulas
90 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Kapsulas jānorij veselas, uzdzerot ūdeni. Kapsulas nedrīkst sakošļāt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

EU/1/06/367/001 30 cietās kapsulas
EU/1/06/367/002 60 cietās kapsulas
EU/1/06/367/003 90 cietās kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Diacomit 500 mg cietās kapsulas
stiripentolum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena kapsula satur 500 mg stiripentola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 cietās kapsulas
60 cietās kapsulas
90 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Kapsulas jānorij veselas, uzdzerot ūdeni. Kapsulas nedrīkst sakošļāt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

EU/1/06/367/004 30 cietās kapsulas
EU/1/06/367/005 60 cietās kapsulas
EU/1/06/367/006 90 cietās kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Diacomit 500 mg cietās kapsulas

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs} [produkta kods]
SN: {numurs} [sērijas numurs]
NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETES TEKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Diacomit 500 mg cietās kapsulas
stiripentolum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena kapsula satur 500 mg stiripentola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 cietās kapsulas
60 cietās kapsulas
90 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Kapsulas jānorij veselas, uzdzerot ūdeni. Kapsulas nedrīkst sakošļāt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

EU/1/06/367/004 30 cietās kapsulas
EU/1/06/367/005 60 cietās kapsulas
EU/1/06/367/006 90 cietās kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Diacomit 250 mg pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
stiripentolum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena paciņa satur 250 mg stiripentola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Aspartāms (E951)
Sorbīts
Glikozes šķīdums, izsmidzinot žāvēts

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
30 paciņas
60 paciņas
90 paciņas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Pulveris jā sajauc ar glāzi ūdens un jāizdzer uzreiz pēc samaisīšanas, ēdienreizes laikā.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Diacomit 250 mg pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS –DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs} [produkta kods]
SN: {numurs} [sērijas numurs]
NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PACIŅAS ETIĶETES TEKSTS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Diacomit 250 mg pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
stiripentolum
Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

250 mg

6. CITA

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Diacomit 500 mg pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
stiripentolum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena paciņa satur 500 mg stiripentola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Aspartāms (E951)
Sorbīts
Glikozes šķīdums, izsmidzinot žāvēts

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
30 paciņas
60 paciņas
90 paciņas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Pulveris jā sajauc ar glāzi ūdens un jāizdzer uzreiz pēc samaisīšanas, ēdienreizes laikā.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Diacomit 500 mg pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs} [produkta kods]
SN: {numurs} [sērijas numurs]
NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PACIŅAS ETIĶETES TEKSTS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Diacomit 500 mg pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
stiripentolum
Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

500 mg

6. CITA

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Diacomit 100 mg cietās kapsulas *stiripentolum*

Pirms Jūsu bērns sāk lietot šīs zāles, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt. - Ja jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāji sava bērna ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu, pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes, kā Jūsu bērnam.
- Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Diacomit un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Jūsu bērns lieto Diacomit
3. Kā lietot Diacomit
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Diacomit
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Diacomit un kādam nolūkam to lieto

Diacomit aktīvā viela stiripentols ietilpst pretepilepsijas zāļu grupā.

To lieto kopā ar klobazāmu un valproātu (citām pretepilepsijas zālēm), lai ārstētu noteikta veida epilepsiju, ko sauc par smagu mioklonisku epilepsiju agrā bērnībā (*Dravet sindroms*), ar ko slimo bērni. Jūsu bērna ārsts ir parakstījis šīs zāles, lai būtu iespējams efektīvāk ārstēt epilepsiju Jūsu bērnam.

2. Kas Jums jāzina pirms Jūsu bērns lieto Diacomit

Jūsu bērns NEDRĪKST lietot Diacomit

- ja Jūsu bērnam ir alerģija pret stiripentolu vai kādu citu (6.punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jūsu bērnam kādreiz bijušas delīrija lēkmes (psiholoģisks stāvoklis ar apjukumu, uztraukumu, nemieru un halucinācijām).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Diacomit lietošanas konsultējieties ar sava bērna ārstējošo ārstu vai farmaceitu

- ja Jūsu bērnam ir nieru vai aknu problēmas.
- Jūsu bērnam pirms Diacomit terapijas sākšanas ir jāveic aknu darbības novērtējums un jāveic tā pārbaudes ik pēc 6 mēnešiem.
- Jūsu bērnam pirms Diacomit terapijas sākšanas ir jāveic asins ainas novērtējums un jāveic tā pārbaudes ik pēc 6 mēnešiem.
- Tā kā Diacomit, klobazāma un valproāta iedarbības rezultātā bieži novērojamas kuņģa un zarnu trakta blakusparādības, piemēram, anoreksija, apetītes zudums, vemšana, rūpīgi jāveic Jūsu bērna augšanas ātruma uzraudzība.

Citas zāles un Diacomit

Pastāstiet sava bērna ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūsu bērns lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot.

Informējiet ārstu, ja Jūsu bērns lieto kādus no šīm zālēm:

- zāles, kuru sastāvā ietilpst:

- cisaprīds (lieto nakts grēmu simptomu ārstēšanai);
- pimozīds (lieto *Tureta* sindroma simptomu ārstēšanai, piemēram, vokāli tiki un nekontrolējamas, atkārtotas ķermeņa kustības);
- ergotamīns (lieto migrēnas ārstēšanai);
- dihidroergotamīns (lieto, lai mazinātu novecošanas rezultātā izraisītu samazinātu garīgo spēju simptomus un pazīmes);
- halofantrīns (malārijas ārstēšanai);
- hinidīns (lieto aritmijas ārstēšanai);
- bepridils (lieto stenokardijas ārstēšanai);
- ciklosporīns, takrolīms, sirolīms (visus trīs lieto, lai novērstu aknu, nieru un sirds transplantātu atgrūšanu);
- statīni (simvastatīns un atorvastatīns; abus lieto, lai samazinātu holesterīna līmeni asinīs).
- pretepilepsijas zāles, kuru sastāvā ir:
fenobarbitāls, primidons, fenitoīns, karbamazepīns, diazepāms;
- zāles, kuru sastāvā ietilpst:
midazolāms vai triazolāms (zāles, ko lieto, lai samazinātu trauksmi un bezmiegu, lietojot kopā ar Diacomit, tās var padarīt bērnu ļoti miegainu);
hlorpromazīns (lieto dažādu garīgo traucējumu, piem., psihožu ārstēšanai).
- Ja Jūsu bērns lieto zāles, kuru sastāvā ir:
kofeīns (šī viela palīdz atjaunot garīgo modrību) vai teofilīns (šo vielu lieto astmas gadījumā). Ir jāizvairās no to lietošanas vienlaikus ar Diacomit, jo šī kombinācija var paaugstināt minēto vielu līmeni asinīs, izraisot gremošanas traucējumus, sirdsklauves un bezmiegu.
- Ja bērns lieto zāles, ko metabolizē noteikti aknu fermenti:
 - citaloprams (lieto depresijas epizožu ārstēšanai);
 - omeprazols (lieto kuņģa čūlas gadījumā);
 - HIV proteāzes inhibitori (lieto HIV infekcijas ārstēšanai);
 - astemizols, hlorfeniramīns (antihistamīna līdzekļi);
 - kalcija kanālu blokatori (lieto stenokardijas vai sirds ritma traucējumu ārstēšanai);
 - iekšķīgi lietojamie kontracepcijas līdzekļi;
 - propranolols, karvedilols, timolols (lieto augsta asinsspiediena ārstēšanā);
 - fluoksetīns, paroksetīns, sertralīns, imipramīns, klomipramīns (antidepresanti);
 - haloperidols (antipsihotiskais līdzeklis);
 - kodeīns, dekstrometorfāns, tramadols (lieto sāpju ārstēšanā).

Diacomit kopā ar uzturu un dzērienu

Diacomit NEDRĪKST lietot vienlaikus ar pienu un piena produktiem (jogurtu, sieru u.tml.), augļu sulām, gāzētiem dzērieniem vai kofeīnu un teofilīnu saturošiem produktiem un dzērieniem (piem., kolu, šokolādi, kafiju, tēju un enerģijas dzērieniem).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūsu bērns ir grūtniece vai baro bērnu ar krūti, vai ja domājat, ka viņa varētu būt stāvoklī, vai plāno grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ja pretepilepsijas zāles ir efektīvas, grūtniecības laikā to lietošanu pārtraukt NEDRĪKST.

Lietojot šīs zāles, barošana ar krūti nav ieteicama.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles Jūsu bērnu var padarīt miegainu.

Tādā stāvoklī Jūsu bērns nedrīkst lietot nekādas ierīces un mehānismus, vizināties un vadīt transportlīdzekļus. Konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu.

DIACOMIT satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Diacomit

Šīs kapsulas Jūsu bērnam vienmēr jālieto tieši tā, kā norādījis bērna ārsts. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt bērna ārstam vai farmaceitam.

Devas

Zāļu devu nosaka ārsts, ņemot vērā bērna vecumu, svaru un stāvokli, un parasta deva ir 50 mg uz vienu ķermeņa svara kilogramu dienā.

Kad lietot Diacomit?

Bērnā šīs zāles jālieto divas vai trīs reizes dienā ar vienādiem starplaikiem, kā to norādījis bērna ārstējošais ārsts, piemēram, no rīta, pusdienās, vakarā, lai tiktu vienmērīgi sadalīta deva diennakts periodā.

Devas pielāgošana

Devas palielināšana ir jāveic pakāpeniski vairāku nedēļu garumā, vienlaikus samazinot citu pretepilepsijas zāļu devas. Bērna ārsts Jums paskaidros, kādas ir jaunās citu pretepilepsijas zāļu devas.

Ja jums šķiet, ka šo zāļu iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu vai farmaceitu. Ārsts pielāgos devas, ņemot vērā Jūsu bērna stāvokli.

Lūdzu, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu, ja novērojat jebkādas blakusparādības, jo ārstam var būt nepieciešams pielāgot šo zāļu un citu pretepilepsijas zāļu devas.

Starp Diacomit kapsulām un pulveri iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai ir nelielas atšķirības. Ja Jūsu bērnam rodas kādas problēmas, pārejot no kapsulām uz pulveri iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai vai otrādi, lūdzu sazinieties ar Jūsu ārstu. Pāreja no kapsulām uz pulveri jāveic stingrā ārsta uzraudzībā.

Gadījumā, ja pēc zāļu lietošanas pirmajās minūtēs ir vemšana, uzskatāms, ka zāles nav uzsūkušās, un nepieciešams dot jaunu devu.

Tomēr situācija atšķiras, ja vemšana notiek vēlāk kā stundu pēc zāļu lietošanas, jo stiripentols ātri uzsūcas organismā.

Šādā gadījumā uzskatāms, ka lielākā daļa lietotās devas sistēmiski ir uzsūkusies organismā no gremošanas trakta. Līdz ar to nav nepieciešams lietot jaunu devu vai pielāgot nākamo devu.

Kā lietot Diacomit kapsulas

Lai nodrošinātu, ka pacients ieņem visu pulvera daudzumu, vēlams kapsulu neatvērt un norīt to kā vienu iekšķīgi lietojamās vienības formu. Bērnā Diacomit jālieto kopā ar ēdienu, to **NEDRĪKST** lietot tukšā dūšā. Par ēdieniem un dzērieniem, no kuriem jāizvairās, lasiet augstāk 2. punkta sadaļā „Diacomit kopā ar uzturu un dzērienu”.

Ja bērns lietojis Diacomit vairāk nekā noteikts

Ja esat pārliecināts vai ir aizdomas, ka bērns lietojis vairāk zāļu kā noteikts, sazinieties ar bērna ārstu.

Ja bērns ir aizmirsis lietot Diacomit

Svarīgi, lai bērns šīs zāles lietotu regulāri, katru dienu vienā un tajā pašā laikā. Ja Jūsu bērns aizmirsis lietot kārtējo devu, tā jāiedzer, tiklīdz par to atceraties, ja vien nav pienācis laiks nākamajai devai. Šādā gadījumā bērnam jāsaņem tikai nākamā deva. Bērns nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja bērns pārtrauc lietot Diacomit

Bērns nedrīkst pārtraukt šo zāļu lietošanu, ja vien to nav licis darīt ārsts. Piepeši pārtraucot lietot zāles, var sākties krampju lēkmes.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt bērna ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- Apetītes zudums, svara zudums (jo īpaši, kombinējot ar pretepilepsijas līdzekli nātrija valproātu);
- Bezmiegs, miegainība;
- Ataksija (nespēja koordinēt muskuļu darbību), hipotonija (pazemināts muskuļu spēks), distonija (patvaļīgas muskuļu kontrakcijas).

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- Paaugstināts aknu fermentu līmenis, jo īpaši tad, ja vienlaikus tiek lietotas pretepilepsijas zāles karbamazepīns vai nātrija valproāts;
- Agresivitāte, aizkaitināmība, trauksme, pārmērīga uzbudināmība (neraksturīga nervozitāte);
- Miega traucējumi (miega režīma novirzes);
- Hiperkinēzes (patvaļīgas, pārmērīgas kustības);
- Slikta dūša, vemšana;
- Noteikta tipa balto asins šūnu skaita samazināšanās.

Retāk sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- Redzes dubultošanās, lietojot kopā ar pretepilepsijas līdzekli karbamazepīnu;
- Paaugstināta jutība pret gaismu;
- Izsitumi, ādas alerģijas, nātrene (sārti, niezoši izsitumi uz ādas);
- Nogurums (nespēks).

Reti sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- Trombocītu daudzuma samazināšanās asinīs.
- Patoloģisks aknu darbības tests.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

- Pneimonija (plaušu infekcija)

Lai novērstu minētās blakusparādības, Jūsu bērna ārstam var būt nepieciešams mainīt Diacomit devu vai devas vienai no citām bērnam izrakstītajām zālēm.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Diacomit

- Uzglabājiet šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Jūsu bērns nedrīkst lietot Diacomit pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes pēc "Der. līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicācijiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Diacomit 100 mg satur

- Aktīvā viela ir stiripentols. Katra cietā kapsula satur 100 mg stiripentola.
- Citas kapsulas sastāvdaļas ir povidons, nātrija cietes glikolāts un magnija stearāts (E470).
- Kapsulas apvalks ir izgatavots no želatīna, titāna dioksīda (E171), eritrozīna (E127), indigoīna (E132).

Drukas tinte satur šellaku (E904), melno dzelzs oksīdu (E172).

Diacomit 100 mg ārējais izskats un iepakojums

Diacomit 100 mg cietā kapsula ir balta/rozā un ar uzdruku "Diacomit 100 mg".

Cietās kapsulas tiek piegādātas plastmasas pudelēs, kas satur 100 kapsulas kartona kastītēs.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

tālr: + 33 1 41 24 30 00 - e-pasts: medinfo@biocodex.com

Ražotājs

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

Lai iegūtu papildinformāciju par šīm zālēm, lūdzu, sazinieties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvi:

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

Francija / Γαλλία / Francija / Francia / Francija / Frakkland / Francija / Franza / Frankrijk / Francja / Frankrike

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

e-pasts: medinfo@biocodex.com

CZ

Desitin Pharma spol. s ro

Opletalova 25

11121 Prága 1

Čehija

tālr: 00420-2-222 45 375

e-pasts: desitin@desitin.cz

DE

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

D-22335 Hamburg

Vācija

tālr: +49 (0)40 59101 525

e-pasts: epi.info@desitin.de

EE

Biocodex OÜ

Väike-Paala 1

11415 Tallina

Igaunija

tālr: +372 605 6014

e-pasts: info@biocodex.ee

FI

Biocodex Oy
Metsänneidonkuja 4
02130 Espo
Somija
tālr: +358 9 329 59100
e-pasts: info@biocodex.fi

LT

Biocodex UAB
Savanorių av. 349
LT-51480 Kaunas
Lietuva
tālr: +370 37 408681
e-pasts: info@biocodex.lt

LV

Biocodex SIA
Kalniņi A, Mārupes nov.,
Mārupe, LV-2167
Latvija
tālr: +371 67 619365
e-pasts: info@biocodex.lv

RO

Desitin Pharma srl
Sevastopoles iela, Nr. 13-17
Diplomāta biznesa centrs, 102. birojs
1. sektors, 010991 Bukarestē
Rumānija
tālr: 004021-252-3481
e-pasts: office@desitin.ro

SK

Desitin Pharma sro.
Trojicné námestie 13
82106 Bratislava
Slovākija
tālr: 00421-2-5556 38 10
e-pasts: desitin@desitin.sk

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Medicīnas aģentūras vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>. Ir arī saites uz citām vietnēm par retām slimībām un ārstēšanu.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Diacomit 250 mg cietās kapsulas

Diacomit 500 mg cietās kapsulas

stiripentolum

Pirms Jūsu bērns sāk lietot šīs zāles uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet bērna ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes, kā Jūsu bērnam.
- Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Diacomit un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Jūsu bērns lieto Diacomit
3. Kā lietot Diacomit
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Diacomit
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Diacomit un kādam nolūkam tās lieto

Diacomit aktīvā viela stiripentols ietilpst pretepilepsijas zāļu grupā.

To lieto kopā ar klobazāmu un valproātu (citām pretepilepsijas zālēm), lai ārstētu noteikta veida epilepsiju, ko sauc par smagu mioklonisku epilepsiju agrā bērnībā (*Dravet* sindroms), ar ko slimo bērni. Jūsu bērna ārsts ir parakstījis šīs zāles, lai būtu iespējams efektīvāk ārstēt epilepsiju Jūsu bērnam.

2. Kas Jums jāzina pirms Jūsu bērns lieto Diacomit

Jūsu bērns NEDRĪKST lietot Diacomit

- ja Jūsu bērnam ir alerģija pret stiripentolu vai kādu citu (6.punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jūsu bērnam kādreiz bijušas delīrija lēkmes (psiholoģisks stāvoklis ar apjukumu, uztraukumu, nemieru un halucinācijām).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Diacomit lietošanas konsultējieties ar sava bērna ārstējošo ārstu vai farmaceitu

- ja Jūsu bērnam ir nieru vai aknu problēmas.
- Jūsu bērnam pirms Diacomit terapijas sākšanas ir jāveic aknu darbības novērtējums un jāveic tā pārbaudes ik pēc 6 mēnešiem.
- Jūsu bērnam pirms Diacomit terapijas sākšanas ir jāveic asins ainas novērtējums un jāveic tā pārbaudes ik pēc 6 mēnešiem.
- Tā kā Diacomit, klobazāma un valproāta iedarbības rezultātā bieži novērojamas kuņģa un zarnu trakta blakusparādības, piemēram, anoreksija, apetītes zudums, vemšana, rūpīgi jāveic Jūsu bērna augšanas ātruma uzraudzība.

Citas zāles un Diacomit

Pastāstiet sava bērna ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūsu bērns lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot.

Informējiet ārstu, ja Jūsu bērns lieto kādus no šīm zālēm:

- zāles, kuru sastāvā ietilpst:
 - cisaprīds (lieto nakts grēmu simptomu ārstēšanai);
 - pimozīds (lieto *Tureta* sindroma simptomu ārstēšanai, piemēram, vokāli tiki un nekontrolējamas, atkārtotas ķermeņa kustības);
 - ergotamīns (lieto migrēnas ārstēšanai);
 - dihidroergotamīns (lieto, lai mazinātu novecošanas rezultātā izraisītu samazinātu garīgo spēju simptomus un pazīmes);
 - halofantrīns (malārijas ārstēšanai);
 - hinidīns (lieto aritmijas ārstēšanai);
 - bepridils (lieto stenokardijas ārstēšanai);
 - ciklosporīns, takrolīms, sirolīms (visus trīs lieto, lai novērstu aknu, nieru un sirds transplantātu atgrūšanu);
 - statīni (simvastatīns un atorvastatīns; abus lieto, lai samazinātu holesterīna līmeni asinīs).
 - pretepilepsijas zāles, kuru sastāvā ir:
fenobarbitāls, primidons, fenitoīns, karbamazepīns, diazepāms;
 - zāles, kuru sastāvā ietilpst:
midazolāms vai triazolāms (zāles, ko lieto, lai samazinātu trauksmi un bezmiegu, lietojot kopā ar Diacomit, tās var padarīt bērnu ļoti miegainu);
hlorpromazīns (lieto dažādu garīgo traucējumu, piem., psihožu ārstēšanai).
- Ja Jūsu bērns lieto zāles, kuru sastāvā ir:
kofeīns (ši viela palīdz atjaunot garīgo modrību) vai teofilīns (šo vielu lieto astmas gadījumā). Ir jāizvairās no to lietošanas vienlaikus ar Diacomit, jo šī kombinācija var paaugstināt minēto vielu līmeni asinīs, izraisot gremošanas traucējumus, sirdsklauves un bezmiegu.
- Ja bērns lieto zāles, ko metabolizē noteikti aknu fermenti:
 - citaloprams (lieto depresijas epizožu ārstēšanai);
 - omeprazols (lieto kuņģa čūlas gadījumā);
 - HIV proteāzes inhibitori (lieto HIV infekcijas ārstēšanai);
 - astemizols, hlorfeniramīns (antihistamīna līdzekļi);
 - kalcija kanālu blokatori (lieto stenokardijas vai sirds ritma traucējumu ārstēšanai);
 - iekšķīgi lietojamie kontracepcijas līdzekļi;
 - propranolols, karvedilols, timolols (lieto augsta asinsspiediena ārstēšanā);
 - fluoksetīns, paroksetīns, sertralīns, imipramīns, klomipramīns (antidepresanti);
 - haloperidols (antipsihotiskais līdzeklis);
 - kodeīns, dekstrometorfāns, tramadols (lieto sāpju ārstēšanā).

Diacomit kopā ar uzturu un dzērienu

Diacomit NEDRĪKST lietot vienlaikus ar pienu un piena produktiem (jogurtu, sieru u.tml.), augļu sulām, gāzētiem dzērieniem vai kofeīnu un teofilīnu saturošiem produktiem un dzērieniem (piem., kolu, šokolādi, kafiju, tēju un enerģijas dzērieniem).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūsu bērns ir grūtniece vai baro bērnu ar krūti, vai ja domājat, ka viņa varētu būt stāvoklī, vai plāno grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ja pretepilepsijas zāles ir efektīvas, grūtniecības laikā to lietošanu pārtraukt NEDRĪKST.

Lietojot šīs zāles, barošana ar krūti nav ieteicama.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles Jūsu bērnu var padarīt miegainu.

Tādā stāvoklī Jūsu bērns nedrīkst lietot nekādas ierīces un mehānismus, vizināties un vadīt transportlīdzekļus. Konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu.

DIACOMIT satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Diacomit

Šīs kapsulas Jūsu bērnam vienmēr jālieto tieši tā, kā norādījis bērna ārsts. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt bērna ārstam vai farmaceitam.

Devas

Zāļu devu nosaka ārsts, ņemot vērā bērna vecumu, svaru un stāvokli, un parasta deva ir 50 mg uz vienu ķermeņa svara kilogramu dienā.

Kad lietot Diacomit?

Bērnā šīs zāles jālieto divas vai trīs reizes dienā ar vienādiem starplaikiem, kā to norādījis bērna ārstējošais ārsts, piemēram, no rīta, pusdienās, vakarā, lai tiktu vienmērīgi sadalīta deva diennakts periodā.

Devas pielāgošana

Devas palielināšana ir jāveic pakāpeniski vairāku nedēļu garumā, vienlaikus samazinot citu pretepilepsijas zāļu devas. Bērna ārsts Jums paskaidros, kādas ir jaunās citu pretepilepsijas zāļu devas.

Ja jums šķiet, ka šo zāļu iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu vai farmaceitu. Ārsts pielāgos devas, ņemot vērā Jūsu bērna stāvokli.

Lūdzu, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu, ja novērojat jebkādas blakusparādības, jo ārstam var būt nepieciešams pielāgot šo zāļu un citu pretepilepsijas zāļu devas.

Starp Diacomit kapsulām un pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai ir nelielas atšķirības. Ja Jūsu bērnam rodas kādas problēmas, pārejot no kapsulām uz pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai vai otrādi, lūdzu sazinieties ar Jūsu ārstu. Pāreja no kapsulām uz pulveri jāveic stingrā ārsta uzraudzībā.

Gadījumā, ja pēc zāļu lietošanas pirmajās minūtēs ir vemšana, uzskatāms, ka zāles nav uzsūkušās, un nepieciešams dot jaunu devu.

Tomēr situācija atšķiras, ja vemšana notiek vēlāk kā stundu pēc zāļu lietošanas, jo stiripentols ātri uzsūcas organismā.

Šādā gadījumā uzskatāms, ka lielākā daļa lietotās devas sistēmiski ir uzsūkusies organismā no gremošanas trakta. Līdz ar to nav nepieciešams lietot jaunu devu vai pielāgot nākamā devu.

Kā lietot Diacomit kapsulas

Lai nodrošinātu, ka pacients ieņem visu pulvera daudzumu, vēlams kapsulu neatvērt un norīt to kā vienu iekšķīgi lietojamas vienības formu. Bērnā Diacomit jālieto kopā ar ēdienu, to **NEDRĪKST** lietot tukšā dūšā. Par ēdieniem un dzērieniem, no kuriem jāizvairās, lasiet augstāk 2. punkta sadaļā „Diacomit kopā ar uzturu un dzērienu”.

Ja bērns lietojis Diacomit vairāk nekā noteikts

Ja esat pārliecināts vai ir aizdomas, ka bērns lietojis vairāk zāļu kā noteikts, sazinieties ar bērna ārstu.

Ja bērns ir aizmirsis lietot Diacomit

Svarīgi, lai bērns šīs zāles lietotu regulāri, katru dienu vienā un tajā pašā laikā. Ja Jūsu bērns aizmirsis lietot kārtējo devu, tā jāiedzer, tiklīdz par to atceraties, ja vien nav pienācis laiks nākamajai devai. Šādā gadījumā bērnam jāsaņem tikai nākamā deva. Bērns nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja bērns pārtrauc lietot Diacomit

Bērns nedrīkst pārtraukt šo zāļu lietošanu, ja vien to nav licis darīt ārsts. Piepeši pārtraucot lietot zāles, var sākties krampju lēkmes.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiņiet bērna ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- Apetītes zudums, svara zudums (jo īpaši, kombinējot ar pretepilepsijas līdzekli nātrija valproātu);
- Bezmiegs, miegainība;
- Ataksija (nespēja koordinēt muskuļu darbību), hipotonija (pazemināts muskuļu spēks), distonija (patvaļīgas muskuļu kontrakcijas).

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- Paaugstināts aknu fermentu līmenis, jo īpaši tad, ja vienlaikus tiek lietotas pretepilepsijas zāles karbamazepīns vai nātrija valproāts;
- Agresivitāte, aizkaitināmība, trauksme, pārmērīga uzbudināmība (neraksturīga nervozitāte);
- Miega traucējumi (miega režīma novirzes);
- Hiperkinēzes (patvaļīgas, pārmērīgas kustības);
- Slikta dūša, vemšana;
- Noteikta tipa balto asins šūnu skaita samazināšanās.

Retāk sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- Redzes dubultošanās, lietojot kopā ar pretepilepsijas līdzekli karbamazepīnu;
- Paaugstināta jutība pret gaismu;
- Izsitumi, ādas alerģijas, nātrene (sārti, niezoši izsitumi uz ādas);
- Nogurums (nespēks).

Reti sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- Trombocītu daudzuma samazināšanās asinīs.
- Patoloģisks aknu darbības tests.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

- Pneimonija (plaušu infekcija)

Lai novērstu minētās blakusparādības, Jūsu bērna ārstam var būt nepieciešams mainīt Diacomit devu vai devas vienai no citām bērnam izrakstītajām zālēm.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Diacomit

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Jūsu bērns nedrīkst lietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Diacomit 250 mg satur

- Aktīvā viela ir stiripentols. Viena cietā kapsula satur 250 mg stiripentola.
- Citas kapsulas sastāvdaļas ir povidons, nātrija cietes glikolāts un magnija stearāts (E470b).
- Kapsulas apvalks satur želatīnu, titāna dioksīdu (E171), eritrozīnu (E127), indigotīnu (E132).
- Apdrukas tintes satur šellaku (E904), melno dzelzs oksīdu (E172).

Ko Diacomit 500 mg satur

- Aktīvā viela ir stiripentols. Viena cietā kapsula satur 500 mg stiripentola.
- Citas kapsulas sastāvdaļas ir povidons, nātrija cietes glikolāts un magnija stearāts (E470b).
- Kapsulas apvalks satur želatīnu un titāna dioksīdu (E171).
- Apdrukas tintes satur šellaku (E904), melno dzelzs oksīdu (E172).

Diacomit 250 mg ārējais izskats un iepakojums

Diacomit 250 mg cietā kapsula ir rozā krāsā ar nospiedumu “Diacomit 250 mg”. Cietās kapsulas ir iepakotas plastmasas pudelēs pa 30, 60 vai 90 kapsulām un kartona kastītēs. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Diacomit 500 mg ārējais izskats un iepakojums

Diacomit 500 mg cietās kapsulas ir baltā krāsā ar nospiedumu “Diacomit 500 mg”. Cietās kapsulas ir iepakotas plastmasas pudelēs pa 30, 60 vai 90 kapsulām un kartona kastītēs. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Ir pieejams arī Diacomit 250 mg un 500 mg pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai paciņās.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Biocodex
1 avenue Blaise Pascal
F-60000, Beauvais
Francija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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/Τήλ/Σίμι: + 33 (0)1 41 24 30 00
e-pasts: medinfo@biocodex.com

CZ

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

DE

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

EE

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

FI

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

LT

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

LV

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

RO

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

SK

Desitin Pharma s.r.o.

Trojicné námestie 13

82106 Bratislava

Slovákija

Tel.: 00421-2-5556 38 10

e-pasts: desitin@desitin.sk

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Diacomit 250 mg pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

Diacomit 500 mg pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
stiripentolum

Pirms Jūsu bērns sāk lietot šīs zāles uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet bērna ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes, kā Jūsu bērnam.
- Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Diacomit un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Jūsu bērns lieto Diacomit
3. Kā lietot Diacomit
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Diacomit
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Diacomit un kādam nolūkam tās lieto

Diacomit aktīvā viela stiripentols ietilpst pretepilepsijas zāļu grupā.

To lieto kopā ar klobazāmu un valproātu (citām pretepilepsijas zālēm), lai ārstētu noteikta veida epilepsiju, ko sauc par smagu mioklonisku epilepsiju agrā bērnībā (*Dravet sindroms*), ar ko slimo bērni. Jūsu bērna ārsts ir parakstījis šīs zāles, lai būtu iespējams efektīvāk ārstēt epilepsiju Jūsu bērnam.

2. Kas Jums jāzina pirms Jūsu bērns lieto Diacomit

Jūsu bērns NEDRĪKST lietot Diacomit

- ja Jūsu bērnam ir alerģija pret stiripentolu vai kādu citu (6.punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jūsu bērnam kādreiz bijušas delīrija lēkmes (psiholoģisks stāvoklis ar apjukumu, uztraukumu, nemieru un halucinācijām).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Diacomit lietošanas konsultējieties ar sava bērna ārstējošo ārstu vai farmaceitu

- ja Jūsu bērnam ir nieru vai aknu problēmas.
- Jūsu bērnam pirms Diacomit terapijas sākšanas ir jāveic aknu darbības novērtējums un jāveic tā pārbaudes ik pēc 6 mēnešiem.
- Jūsu bērnam pirms Diacomit terapijas sākšanas ir jāveic asins ainas novērtējums un jāveic tā pārbaudes ik pēc 6 mēnešiem.

Tā kā Diacomit, klobazāma un valproāta iedarbības rezultātā bieži novērojamas kuņģa un zarnu trakta blakusparādības, piemēram, anoreksija, apetītes zudums, vemšana, rūpīgi jāveic Jūsu bērna augšanas ātruma uzraudzība.

Ja bērnam ir problēmas ar noteiktām Diacomit sastāvdaļām (piem., ar aspartāmu, glikozi, sorbitolu). Šādā gadījumā, lūdz, sk. zemāk pieejamo sadaļu *Diacomit satur aspartāmu, glikozi, sorbitolu un nātriju*.

Citas zāles un Diacomit

Pastāstiet sava bērna ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūsu bērns lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot.

Informējiet ārstu, ja Jūsu bērns lieto kādus no šīm zālēm:

- zāles, kuru sastāvā ietilpst:
 - cisaprīds (lieto nakts grēmu simptomu ārstēšanai);
 - pimozīds (lieto *Tureta* sindroma simptomu ārstēšanai, piemēram, vokāli tiki un nekontrolējamas, atkārtotas ķermeņa kustības);
 - ergotamīns (lieto migrēnas ārstēšanai);
 - dihidroergotamīns (lieto, lai mazinātu novecošanas rezultātā izraisītu samazinātu garīgo spēju simptomus un pazīmes);
 - halofantrīns (malārijas ārstēšanai);
 - hinidīns (lieto aritmijas ārstēšanai);
 - bepridils (lieto stenokardijas ārstēšanai);
 - ciklosporīns, takrolīms, sirolīms (visus trīs lieto, lai novērstu aknu, nieru un sirds transplantātu atgrūšanu);
 - statīni (simvastatīns un atorvastatīns; abus lieto, lai samazinātu holesterīna līmeni asinīs).
 - pretepilepsijas zāles, kuru sastāvā ir:
 - fenobarbitāls, primidons, fenitoīns, karbamazepīns, diazepāms;
 - zāles, kuru sastāvā ietilpst:
 - midazolāms vai triazolāms (zāles, ko lieto, lai samazinātu trauksmi un bezmiegu, lietojot kopā ar Diacomit, tās var padarīt bērnu ļoti miegainu);
 - hlorpromazīns (lieto dažādu garīgo traucējumu, piem., psihožu ārstēšanai).
- Ja Jūsu bērns lieto zāles, kuru sastāvā ir:
 - kofeīns (ši viela palīdz atjaunot garīgo modrību) vai teofilīns (šo vielu lieto astmas gadījumā). Ir jāizvairās no to lietošanas vienlaikus ar Diacomit, jo šī kombinācija var paaugstināt minēto vielu līmeni asinīs, izraisot gremošanas traucējumus, sirdsklauves un bezmiegu.
- Ja bērns lieto zāles, ko metabolizē noteikti aknu fermenti:
 - citaloprams (lieto depresijas epizožu ārstēšanai);
 - omeprazols (lieto kuņģa čūlas gadījumā);
 - HIV proteāzes inhibitori (lieto HIV infekcijas ārstēšanai);
 - astemizols, hlorfeniramīns (antihistamīna līdzekļi);
 - kalcija kanālu blokatori (lieto stenokardijas vai sirds ritma traucējumu ārstēšanai);
 - iekšķīgi lietojamie kontracepcijas līdzekļi;
 - propranolols, karvedilols, timolols (lieto augsta asinsspiediena ārstēšanā);
 - fluoksetīns, paroksetīns, sertralīns, imipramīns, klomipramīns (antidepresanti);
 - haloperidols (antipsihotiskais līdzeklis);
 - kodeīns, dekstrometorfāns, tramadols (lieto sāpju ārstēšanā).

Diacomit kopā ar uzturu un dzērienu

Diacomit NEDRĪKST lietot vienlaikus ar pienu un piena produktiem (jogurtu, sieru u.tml.), augļu sulām, gāzētiem dzērieniem vai kofeīnu un teofilīnu saturošiem produktiem un dzērieniem (piem., kolu, šokolādi, kafiju, tēju un enerģijas dzērieniem).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūsu bērns ir grūtniece vai baro bērnu ar krūti, vai ja domājat, ka viņa varētu būt stāvoklī vai plāno grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ja pretepilepsijas zāles ir efektīvas, grūtniecības laikā to lietošanu pārtraukt NEDRĪKST.

Lietojot šīs zāles, barošana ar krūti nav ieteicama.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles Jūsu bērnu var padarīt miegainu.

Tādā stāvoklī Jūsu bērns nedrīkst lietot nekādas ierīces un mehānismus, vizināties un vadīt transportlīdzekļus. Konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu.

Diacomit satur aspartāmu, glikozi, sorbītu un nātriju

Šīs zāles satur 2,5 mg aspartāma katrā 250 mg paciņā un 5 mg katrā 500 mg paciņā. Aspartāms ir fenilalanīna avots. Tas var būt kaitīgs, ja Jums ir fenilketonūrija (FKŪ), kas ir reta ģenētiska slimība, kuras gadījumā fenilalanīns uzkrājas, jo organisms nevar to pareizi izvadīt.

Šīs zāles satur sorbītu: 2,4 mg katrā 250 mg paciņā un 4,8 mg katrā 500 mg paciņā.

Glikoze var kaitēt zobiem.

Ja ārsts ir teicis, ka Jūsu bērnam ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā paciņā, būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Diacomit

Jūsu bērnam vienmēr jālieto katras paciņas saturu tieši tā, kā Jums norādījis bērna ārsts. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt bērna ārstam vai farmaceitam.

Devas

Zāļu devu nosaka ārsts, ņemot vērā bērna vecumu, svaru un stāvokli, un parasta deva ir 50 mg uz vienu ķermeņa svara kilogramu dienā.

Kad lietot Diacomit?

Bērnam šīs zāles jālieto divas vai trīs reizes dienā ar vienādiem starplaikiem, kā to norādījis bērna ārstējošais ārsts, piemēram, no rīta, pusdienās, vakarā, lai tiktu vienmērīgi sadalīta deva diennakts periodā.

Devas pielāgošana

Devas palielināšana ir jāveic pakāpeniski vairāku nedēļu garumā, vienlaikus samazinot citu pretepilepsijas zāļu devas. Bērna ārsts Jums paskaidros, kādas ir jaunās citu pretepilepsijas zāļu devas.

Ja jums šķiet, ka šo zāļu iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu vai farmaceitu. Ārsts pielāgos devas, ņemot vērā Jūsu bērna stāvokli.

Lūdzu, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu, ja novērojat jebkādas blakusparādības, jo ārstam var būt nepieciešams pielāgot šo zāļu un citu pretepilepsijas zāļu devas.

Starp Diacomit kapsulām un pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai ir nelielas atšķirības. Ja Jūsu bērnam rodas kādas problēmas, pārejot no kapsulām uz pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai vai otrādi, lūdzu sazinieties ar Jūsu ārstu. Pāreja no kapsulām uz pulveri jāveic stingrā Jūsu bērna ārsta uzraudzībā.

Gadījumā, ja pēc zāļu lietošanas pirmajās minūtēs ir vemšana, uzskatāms, ka zāles nav uzsūkušās, un nepieciešams dot jaunu devu.

Tomēr situācija atšķiras, ja vemšana notiek vēlāk kā stundu pēc zāļu lietošanas, jo stiripentols ātri uzsūcas organismā.

Šādā gadījumā uzskatāms, ka lielākā daļa lietotās devas sistēmiski ir uzsūkusies organismā no gremošanas trakta. Līdz ar to nav nepieciešams lietot jaunu devu vai pielāgot nākamo devu.

Kā lietot Diacomit pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

Pulveris jā sajauc ar glāzi ūdens un jāizdzer uzreiz pēc samaisīšanas, ēdienreizes laikā.

Bērnam Diacomit jālieto kopā ar ēdienu, to **NEDRĪKST** lietot tukšā dūšā. Par ēdieniem un dzērieniem, no kuriem jāizvairās, lasiet augstāk 2. punkta sadaļā „*Diacomit kopā ar uzturu un dzērienu*”.

Ja bērns lietojis Diacomit vairāk nekā noteikts

Ja esat pārliecināts vai ir aizdomas, ka bērns lietojis vairāk zāļu kā noteikts, sazinieties ar bērna ārstu.

Ja bērns ir aizmirsis lietot Diacomit

Svarīgi, lai bērns šīs zāles lietotu regulāri, katru dienu vienā un tajā pašā laikā. Ja Jūsu bērns aizmirsis lietot kārtējo devu, tā jāiedzer, tiklīdz par to atceraties, ja vien nav pienācis laiks nākamajai devai. Šādā gadījumā bērnam jāsaņem tikai nākamā deva. Bērns nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja bērns pārtrauc lietot Diacomit

Bērns nedrīkst pārtraukt šo zāļu lietošanu, ja vien to nav licis darīt ārsts. Piepeši pārtraucot lietot zāles, var sākties krampju lēkmes.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiņiet bērna ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- Apetītes zudums, svara zudums (jo īpaši, kombinējot ar pretepilepsijas līdzekli nātrija valproātu);
- Bezmiegs, miegainība;
- Ataksija (nespēja koordinēt muskuļu darbību), hipotonija (pazemināts muskuļu spēks), distonija (patvaļīgas muskuļu kontrakcijas).

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- Paaugstināts aknu fermentu līmenis, jo īpaši tad, ja vienlaikus tiek lietotas pretepilepsijas zāles karbamazepīns vai nātrija valproāts;
- Agresivitāte, aizkaitināmība, trauksme, pārmērīga uzbudināmība (neraksturīga nervozitāte);
- Miega traucējumi (miega režīma novirzes);
- Hiperkinēzes (patvaļīgas, pārmērīgas kustības);
- Slikta dūša, vemšana;
- Noteikta tipa balto asins šūnu skaita samazināšanās.

Retāk sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- Redzes dubultošanās, lietojot kopā ar pretepilepsijas līdzekli karbamazepīnu;
- Paaugstināta jutība pret gaismu;
- Izsitumi, ādas alerģijas, nātrene (sārti, niezoši izsitumi uz ādas);
- Nogurums (nespēks).

Reti sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- Trombocītu daudzuma samazināšanās asinīs;
- Patoloģisks aknu darbības tests.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

- Pnevmonija (plaušu infekcija)

Lai novērstu minētās blakusparādības, Jūsu bērna ārstam var būt nepieciešams mainīt Diacomit devu vai devas vienām no citām bērnam izrakstītajām zālēm.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Diacomit

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Jūsu bērns nedrīkst lietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Diacomit 250 mg satur

- Aktīvā viela ir stiripentols. Viena paciņa satur 250 mg stiripentola.
- Citas paciņas sastāvdaļas ir povidons, nātrija cietes glikolāts, glikozes šķīdums (izsmidzinot žāvēts), eritrozīns (E127), titāna dioksīds (E171), aspartāms (E951), *tutti frutti* aromatizētājs (satur sorbītu), karmelozes nātrija sāls, hidroksietilceluloze.

Ko Diacomit 500 mg satur

- Aktīvā viela ir stiripentols. Viena paciņa satur 500 mg stiripentola.
- Citas paciņas sastāvdaļas ir povidons, nātrija cietes glikolāts, glikozes šķīdums (izsmidzinot žāvēts), eritrozīns (E127), titāna dioksīds (E171), aspartāms (E951), *tutti frutti* aromatizētājs (satur sorbītu), karmelozes nātrija sāls, hidroksietilceluloze.

Diacomit 250 mg ārējais izskats un iepakojums

Šīs zāles ir gaiši rozā pulveris, fasēts paciņās.

Kastītēs ir 30, 60 vai 90 paciņas. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Diacomit 500 mg ārējais izskats un iepakojums

Šīs zāles ir gaiši rozā pulveris, fasēts paciņās.

Kastītēs ir 30, 60 vai 90 paciņas. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Pieejamas arī Diacomit 250 mg un 500 mg kapsulas iekšķīgai lietošanai.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Biocodex

22 rue des Aqueducs

F-94250, Gentilly

Francija

Tel.: + 33 1 41 24 30 00

e-pasts: medinfo@biocodex.com

Ražotājs

Biocodex

1 avenue Blaise Pascal

F-60000, Beauvais

Francija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Biocodex

22 rue des Aqueducs - F-94250 Gentilly

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

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

e-pasts: medinfo@biocodex.com

CZ

Desitin Pharma spol. s r.o

Opletalova 25

11121 Prague 1

Čehijas Republika

Tel.: 00420-2-222 45 375

e-pasts: desitin@desitin.cz

DE

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

D-22335 Hamburg

Vācija

Tel.: +49 (0)40 59101 525

e-pasts: epi.info@desitin.de

EE

Biocodex OÜ

Väike-Paala 1

11415 Tallinn

Igaunija

Tel.: +372 605 6014

e-pasts: info@biocodex.ee

FI

Biocodex Oy

Metsänneidonkuja 4

02130 Espoo

Somija

Tel.: +358 9 329 59100

e-pasts: info@biocodex.fi

LT

Biocodex UAB

Savanorių av. 349

LT-51480 Kaunas

Lietuva

Tel.: +370 37 408681

e-pasts: info@biocodex.lt

LV

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

RO

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

SK

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par stiripentola periodiski atjaunojamo (-ajiem) drošuma ziņojumu(-iem) (PADZ), *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā pieejamos datus par risku no klīnisko pētījumu datiem un spontāniem ziņojumiem, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp stiripentolu un pneimoniju ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka stiripentolu saturošo zāļu informācija ir atbilstoši jāatjaunina.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par stiripentolu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kuras satur aktīvo vielu stiripentolu, ir nemainīga, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.