ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Diacomit 100 mg Cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 100 mg de estiripentol.

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Tamanho 4, cápsula cor-de-rosa e branca, tem impresso "Diacomit 100 mg", comprimento de 14 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diacomit está indicado para utilização concomitante com clobazam e valproato como tratamento adjuvante de convulsões refratárias tónico-clónicas generalizadas, em doentes com epilepsia mioclónica grave da infância (síndrome de Dravet), cujas convulsões não são adequadamente controladas com clobazam e valproato.

4.2 Posologia e modo de administração

Diacomit deve ser administrado apenas sob a supervisão de um pediatra /neurologista pediátrico com experiência no diagnóstico e tratamento da epilepsia em lactentes e crianças.

<u>Posologia</u>

População pediátrica
A dose de estiripentol é calculada em mg/kg de peso corporal.

A dose diária pode ser administrada em 2 ou 3 doses divididas.

O início da terapia adjuvante com estiripentol deve ser realizado gradualmente utilizando um escalonamento ascendente da dose para alcançar a dose recomendada de 50 mg/kg/dia, administrado em combinação com clobazam e valproato.

O escalonamento de dosagem de estiripentol deve ser gradual, começando com 20 mg/kg/dia durante 1 semana, depois 30 mg/kg/dia durante mais 1 semana. O escalonamento adicional de dosagem está dependente da idade:
- crianças com menos de 6 anos devem receber uns 20 mg/kg/dia adicionais na terceira semana, alcançando assim a dose recomendada de 50 mg/kg/dia em três semanas;
- crianças de 6 a menos de 12 anos devem receber uns 10 mg/kg/dia adicionais a cada semana, alcançando assim a dose recomendada de 50 mg/kg/dia em quatro semanas;
- crianças e adolescentes com 12 anos e mais velhos, devem receber uns 5 mg/kg/dia adicionais a cada semana até que a dose ideal seja alcançada com base no parecer clínico.

A dose recomendada de 50 mg/kg/dia baseia-se nas conclusões do estudo clínico disponíveis e foi a única dose de Diacomit avaliada nos estudos piloto (ver secção 5.1).

O estiripentol tem que ser sempre tomado com alimentos visto que se degrada rapidamente num ambiente ácido (por exemplo, exposição ao ácido gástrico no estômago vazio).
O estiripentol não deve ser tomado com leite ou laticínios (iogurte, queijo creme, etc.), bebidas gaseificadas, sumo de frutas ou alimentos e bebidas que contenham cafeína ou teofilina.

Crianças com menos de 3 anos de idade
A avaliação clínica piloto do estiripentol foi feita em crianças com idade igual ou superior a 3 anos, com epilepsia mioclónica grave da infância. A decisão clínica quanto à utilização de estiripentol em crianças com epilepsia mioclónica grave da infância com menos de 3 anos de idade deve ser tomada em função de cada caso individual, tendo em consideração os potenciais riscos e benefícios clínicos. Neste grupo de doentes mais jovens, o tratamento adjuvante com estiripentol só deverá ser iniciado quando o diagnóstico de epilepsia mioclónica grave da infância se encontrar clinicamente confirmado (ver secção 5.1). Os dados quanto ao uso de estiripentol em crianças com menos de 12 meses são limitados. Nestas crianças, a utilização do estiripentol será levada a cabo sob supervisão direta do médico.

Doentes com ≥ 18 anos de idade
Não foram recolhidos dados a longo prazo num número suficiente de adultos que permita confirmar o efeito de manutenção nesta população. O tratamento deve ser continuado enquanto se observar eficácia.

Ajustes de dose de outros antiepiléticos usados em combinação com estiripentol
Apesar da ausência de dados farmacológicos abrangentes sobre potenciais interações medicamentosas, são fornecidas as seguintes advertências relativamente à modificação da dose e dos esquemas posológicos de outros medicamentos antiepiléticos administrados em simultâneo com estiripentol, com base na experiência clínica.

- Clobazam
Nos estudos piloto, ao iniciar-se o uso de estiripentol, a posologia diária de clobazam foi de 0,5 mg/kg/dia, normalmente administrada em doses divididas, duas vezes por dia. Na eventualidade de sinais clínicos de reações adversas ou sobredosagem de clobazam (tais como, sonolência, hipotonia e irritabilidade em crianças pequenas), esta dose diária foi reduzida em 25% por semana. Aumentos de aproximadamente duas a três vezes nos níveis plasmáticos de clobazam e cinco vezes nos de norclobazam foram descritos em caso de administração concomitante de estiripentol em crianças com síndrome de Dravet.

- Valproato
O potencial de interação metabólica entre estiripentol e valproato é considerado modesto e, como tal, não deveria ser necessária qualquer alteração da dose de valproato ao adicionar estiripentol, exceto por razões de segurança clínica. Nos estudos piloto, em caso de reações adversas a nível gastrintestinal, tais como perda de apetite ou perda de peso, a dose diária de valproato foi reduzida em cerca de 30%, por semana.

Resultados laboratoriais anómalos
Em caso de resultados anómalos nas análises de contagem de células sanguíneas ou à função hepática, a decisão clínica de continuar a usar ou ajustar a dose de estiripentol em conjunto com doses ajustadas de clobazam e valproato deverá ser tomada individualmente, em função de cada doente, tendo em consideração os potenciais riscos e benefícios clínicos (ver secção 4.4).

Efeito na formulação
A formulação em saqueta tem uma C_{max} ligeiramente mais alta do que as cápsulas e, como tal, as formulações não são bioequivalentes. No caso de ser necessário trocar as formulações, é aconselhável que tal seja levado a cabo sob supervisão clínica, no caso de problemas com a tolerabilidade (ver secção 5.2).

Compromisso renal ou hepático
Estiripentol não é recomendado para utilização em doentes com compromisso da função hepática e/ou renal (ver secção 4.4).

Modo de administração

Via Oral
A cápsula deve ser engolida inteira, com um copo de água.
Para garantir que quantidade de pó é tomada na sua totalidade pelo paciente, é preferível não abrir a cápsula. Para a interação de estiripentol com os alimentos, consulte a secção 4.5.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
História clínica de psicoses sob a forma de episódios de delírio.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Carbamazepina, fenitoína e fenobarbital

Estas substâncias não devem ser usadas em simultâneo com estiripentol, no tratamento da síndrome de Dravet. A dose diária de clobazam e/ou valproato deve ser reduzida, em função do aparecimento de efeitos secundários, durante o tratamento com estiripentol (ver secção 4.2).

Taxa de crescimento das crianças

Dada a frequência de reações adversas a nível gastrintestinal, ao tratamento com estiripentol e valproato (anorexia, perda de apetite, náuseas, vómitos), a taxa de crescimento de crianças sob tratamento com esta combinação medicamentosa deverá ser cuidadosamente monitorizada

Hemograma

Neutropenia pode estar associada à administração de estiripentol, clobazam e valproato. Deverão ser efetuadas análises ao sangue antes de iniciar o tratamento com estiripentol. Salvo indicação clínica em contrário, deverão ser efetuadas análises ao sangue a cada 6 meses.

Função hepática

Deve ser avaliada antes de iniciar o tratamento com estiripentol. Salvo indicação clínica em contrário, deverão ser efetuadas análises da função hepática a cada 6 meses.

Compromisso hepático e renal

Na ausência de dados clínicos específicos em doentes com compromisso da função hepática ou renal, estiripentol não é recomendado para utilização em doentes com compromisso da função hepática e/ou renal (ver secção 4.2).

Substâncias que interferem com as enzimas CYP

Estiripentol é um inibidor das enzimas CYP2C19, CYP3A4 e CYP2D6 e pode aumentar marcadamente as concentrações plasmáticas de substâncias metabolizadas por estas enzimas e aumenta o risco de reações adversas (ver secção 4.5.). Estudos *In vitro* sugeriram que o metabolismo de fase 1 do estiripentol é catalizado pela CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4 e possivelmente outras enzimas. É aconselhada precaução ao associar o estiripentol com outras substâncias que inibem ou induzem uma ou mais destas enzimas.

População pediátrica

Os estudos clínicos piloto não incluíram crianças com menos de 3 anos de idade. Consequentemente, recomenda-se uma supervisão cuidadosa das crianças entre os 6 meses e os 3 anos de idade, durante o tratamento com estiripentol.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Potenciais interações medicamentosas que afetam o estiripentol

Não se encontra devidamente esclarecida a influência de outros medicamentos antiepiléticos na farmacocinética do estiripentol.
Desconhece-se o impacto dos macrólidos e medicamentos antifúngicos azóis sobre o metabolismo do estiripentol, conhecidos como sendo inibidores de CYP3A4 e substratos da mesma enzima. O efeito de estiripentol no seu metabolismo é igualmente desconhecido.

Estudos *In vitro* sugeriram que o metabolismo de fase 1 do estiripentol é catalizado pela CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4 e possivelmente outras enzimas. É aconselhada precaução ao associar o estiripentol com outras substâncias que inibem ou induzem uma ou mais destas enzimas.

Efeito do estiripentol sobre as enzimas do citocromo P450

Muitas destas interações foram parcialmente confirmadas por estudos *in vitro* e ensaios clínicos. O aumento nos níveis de estado estacionário com a utilização combinada de estiripentol, valproato e clobazam é semelhante em adultos e em crianças, embora se observe uma marcada variabilidade inter-individual.

Em concentrações terapêuticas, o estiripentol inibe significativamente várias isoenzimas CYP450: por exemplo, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4. Como resultado, poderão ser esperadas interações farmacocinéticas de origem metabólica com outros medicamentos. Estas interações podem originar um aumento dos níveis sistémicos destas substâncias ativas, suscetível de conduzir a uma elevação dos efeitos farmacológicos e a um aumento das reações adversas.

É necessário atuar com cautela se as circunstâncias clínicas exigirem a combinação de estiripentol com substâncias metabolizadas por CYP2C19 (como citalopram, omeprazol) ou CYP3A4 (ex. (inibidores de protease HIV, anti-histamínicos tais como astemizol e clorofenamina, bloqueadores dos canais de cálcio, estatinas, contracetivos orais, codeína), devido ao maior risco de reações adversas (ver mais adiante quanto aos medicamentos antiepiléticos). Recomenda-se a monitorização das concentrações plasmáticas ou das reações adversas. Pode ser necessário um ajuste da dosagem.

A medicação concomitante com substratos de CYP3A4 de estreito índice terapêutico deverá ser evitada, devido ao risco grandemente aumentado de reações adversas graves.

Os dados sobre o potencial inibitório de CYP1A2 são limitados e, como tal, as interações com teofilina e cafeína não podem ser excluídas devido ao aumento dos níveis plasmáticos de teofilina e cafeína que pode ocorrer através da inibição do metabolismo hepático, o que pode conduzir a toxicidade. A utilização em combinação com estiripentol não é recomendada. Esta advertência não se restringe apenas a medicamentos, mas também a um número considerável de alimentos (por exemplo: cola, chocolate, café, chá, e bebidas energéticas) e produtos nutricionais destinados a crianças: O doente não deve beber refrigerantes à base de cola, que contêm quantidades significativas de cafeína, ou chocolate, que contém vestígios de teofilina (ver secção 4.2.).

Uma vez que o estiripentol inibiu o CYP2D6 *in vitro* em concentrações clinicamente atingidas no plasma, quaisquer substâncias que sejam metabolizadas por esta isoenzima, tais como: bloqueadores beta (propranolol, carvedilol, timolol), antidepressivos (fluoxetina, paroxetina, sertralina, imipramina,

clomipramina), antipsicóticos (haloperidol), analgésicos (codeína, dextrometorfano, tramadol) podem estar sujeitos a interações metabólicas com estiripentol. Um ajuste da dose poderá ser necessário para substâncias metabolizadas por CYP2D6 e para os quais é possível a titulação da dose individualmente.

Potencial de interação do estiripentol com outros medicamentos

Na ausência de dados clínicos disponíveis, recomenda-se cautela com as seguintes interações clinicamente relevantes com estiripentol:

Combinações indesejáveis (a evitar salvo se estritamente necessário)
- Alcaloides da cravagem de centeio (ergotamina, di-hidroergotamina)
Ergotismo com possibilidade de necrose das extremidades (inibição da eliminação hepática da cravagem de centeio).

- Cisaprida, halofantrina, pimozida, quinidina, bepridilo
Aumento do risco de arritmias cardíacas e em particular de "torsades de pointes".

- Imunosupressores (tacrolímus, ciclosporina, sirolímus)
Aumento dos níveis sanguíneos de imunosupressores (diminuição do metabolismo hepático).

- Estatinas (atorvastatina, sinvastatina, etc.)
Aumento do risco de reações indesejáveis dependentes da dose, tais como rabdomiólise (diminuição do metabolismo hepático do medicamento redutor do colesterol)

Combinações que requerem precauções

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*
O aumento dos níveis plasmáticos da benzodiazepina pode ocorrer, através de uma diminuição do metabolismo hepático, originando uma sedação excessiva.

- *Chlorpromazine*
Estiripentol aumenta o efeito depressivo central de cloropromazina.

- *Efeitos noutros medicamentos antiepiléticos*
A inibição de CYP450 isoenzima CYP2C19 e CYP3A4 pode provocar interações farmacocinéticas (inibição do seu metabolismo hepático) com fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, clobazam (ver secção 4.2), valproato (ver secção 4.2), diazepam (aumento do miorrelaxamento), etossuximida e tiagabina. As consequências são o aumento dos níveis plasmáticos destes anticonvulsivantes, com potencial risco de sobredosagem. Recomenda-se a monitorização clínica dos níveis plasmáticos de outros anticonvulsivantes, quando combinados com estiripentol, com possíveis ajustes posológicos.

- Topiramato
Num programa francês de uso compassivo de estiripentol, foi adicionado topiramato ao estiripentol, clobazam e valproato em 41% de 230 casos. Com base nas observações clínicas neste grupo de doentes, não se registam provas que sugiram a necessidade de uma alteração nas doses e esquemas posológicos do topiramato, em caso de administração concomitante com estiripentol.
No que se refere ao topiramato, considera-se que a potencial competição de inibição sob CYP2C19 não deverá ocorrer, pois esta requer provavelmente concentrações plasmáticas 5 a 15 vezes mais elevadas do que as concentrações plasmáticas obtidas com a dose e esquemas posológicos de topiramato habitualmente recomendados.

- Levetiracetam
Levetiracetam não sofre grande metabolismo hepático. Como resultado, não se prevê qualquer interação medicamentosa metabólica farmacocinética entre estiripentol e levetiracetam.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Risco relacionado com a epilepsia e medicamentos antiepiléticos em geral
Foi demonstrado que, nos filhos de mulheres com epilepsia, a prevalência de malformações é duas a três vezes maior do que a taxa de aproximadamente 3% na população em geral. Embora outros fatores, designadamente a epilepsia, possam contribuir, as evidências disponíveis sugerem que este aumento é, em grande medida, causado pelo tratamento. Na população tratada, observou-se um aumento nas malformações nos casos de politerapia.
No entanto, um tratamento antiepilético eficaz não deverá ser interrompido durante a gravidez, já que o agravamento da doença pode ser prejudicial tanto para a mãe como para o feto.

Risco relacionado com estiripentol l
Não se dispõe de quaisquer dados sobre gravidezes expostas. Os estudos realizados em animais não indicam quaisquer efeitos direta ou indiretamente nocivos com respeito à gravidez, desenvolvimento do feto, parto ou desenvolvimento pós-natal, a doses não maternotóxicas (ver secção 5.3). Tendo em conta as indicações, não se prevê a administração de estiripentol durante a gravidez e em mulheres em fase reprodutiva. A decisão clínica de usar estiripentol durante a gravidez terá de ser tomada em função de cada caso individualmente, tendo em consideração os potenciais riscos e benefícios. Recomenda-se precaução na prescrição a mulheres grávidas, sendo aconselhável o uso de métodos de contraceção eficazes.

Amamentação

Na ausência de estudos humanos sobre a excreção no leite materno, e uma vez que o estiripentol passa livremente do plasma para o leite no caso da cabra, não é recomendado o aleitamento durante o tratamento. Se o tratamento com estiripentol for mantido durante o aleitamento, o lactente deverá ser cuidadosamente observado para eventual deteção de potenciais efeitos indesejáveis.

Fertilidade

Não foi detetado qualquer impacto na fertilidade em estudos com animais (ver secção 5.3). Não existem dados clínicos disponíveis, desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O estiripentol tem uma grande influência sobre a capacidade de condução e de utilização de máquinas, uma vez que pode causar vertigens e ataxia. Os pacientes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas até terem adquirido experiência suficiente para avaliarem se isso terá um impacto negativo nas suas capacidades (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
Os efeitos secundários mais frequentes com estiripentol são anorexia, perda de peso, insónia, sonolência, ataxia, hipotonia e distonia.

Listagem das reações adversas

As reações adversas mais observadas são as seguintes: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100 a < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muito raros (< 1/10.000), desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe do sistema de órgãos (terminologia MedDRA)	**Muito frequentes**	**Frequentes**	**Pouco frequentes**	**Raros**
Doenças do sangue e do sistema linfático		Neutropenia		Trombocitopenia *
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia, perda de apetite, perda de peso			
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Agressividade, irritabilidade, distúrbios do comportamento, hostilidade, hiperexcitabilidade, perturbações do sono		
Doenças do sistema nervoso	Sonolência, ataxia, hipotonia, distonia	Hipercinesias		
Afeções oculares			Diplopia	
Doenças gastronitenstinais		Náuseas, vómitos		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Fotossensibilidade, erupções cutâneas, alergia cutânea, urticária	
Perturbações gerais e alterações no local de administração			Fadiga	
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da γ-GT		Anomalia das provas de função hepática

* Os dados relativos à trombocitopenia derivam de ensaios clínicos e da experiência pós-comercialização.

Descrição de reações adversas selecionadas

Muitas das reações adversas acima enumeradas são muitas vezes atribuíveis a um aumento nos níveis plasmáticos de outros anticonvulsivantes (ver secções 4.4 e 4.5) e podem regredir quando é reduzida a dose de tais medicamentos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, Uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não se dispõe de dados sobre a sobredosagem clínica O tratamento deve ser de suporte (medidas sintomáticas em unidades de cuidados intensivos).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiepiléticos, outros antiepiléticos, código ATC N03AX17

Mecanismo de ação

Em modelos animais, o estiripentol antagoniza as convulsões induzidas por choque elétrico, pentetrazol e bicuculina. Em modelos de roedores, o estiripentol parece aumentar os níveis cerebrais de ácido gama-aminobutírico (GABA) – principal neurotransmissor inibidor no cérebro dos mamíferos. Esta situação pode verificar-se por inibição da captação sinaptosómica de GABA e/ou inibição da GABA transaminase. O estiripentol revelou também aumentar a transmissão mediada por recetor GABAA no hipocampo de rato imaturo e aumentar a duração aberta média (mas não a frequência) dos canais de cloreto recetor de GABAA através de um mecanismo de tipo barbitúrico. O estiripentol potencia a eficácia de outros anticonvulsivantes, como carbamazepina, valproato de sódio, fenitoína, fenobarbital e muitas benzodiazepinas, como resultado das interações farmacocinéticas. O segundo efeito do estiripentol baseia-se essencialmente na inibição metabólica de diversas isoenzimas, em particular CYP450 3A4 e 2C19, envolvidos no metabolismo hepático de outros medicamentos antiepiléticos.

Eficácia e Segurança Clínicas

A avaliação clínica piloto do estiripentol foi feita em crianças com idade igual ou superior a 3 anos, com epilepsia mioclónica grave da infância.

Um programa francês de uso compassivo incluiu crianças a partir dos 6 meses de idade porque, em certos doentes com essa idade, é possível traçar o diagnóstico de síndrome de Dravet com confiança . A decisão clínica quanto à utilização de Diacomit em crianças com epilepsia mioclónica grave da infância com menos de 3 anos de idade deve ser tomada em função de cada caso individual, tendo em consideração os potenciais riscos e benefícios clínicos (ver secção 4.2).

41 crianças com epilepsia mioclónica grave da infância foram incluídas num estudo de inclusão randomizado, controlado por placebo. Após um período inicial de 1 mês, foi adicionado placebo (n=20) ou estiripentol (n=21) ao valproato e clobazam, durante um período de duplo anonimato de 2 meses. Os doentes receberam então estiripentol de forma aberta. Os que forneceram respostas foram definidos como tendo uma redução superior a 50% na frequência das convulsões clónicas (ou tónico-clónicas) durante o segundo mês do período de duplo anonimato, em comparação com os valores à partida. 15 (71%) doentes responderam ao estiripentol (incluindo nove sem convulsões clónicas ou tónico-clónicas), enquanto que se observou apenas um (5%) sob placebo (nenhum sem convulsões; estiripentol 95% CI 52.1-90.7 vs placebo 0-14.6). O CI 95% da diferença foi de 42.2 - 85.7. A percentagem de alteração em relação aos valores de partida foi mais elevada com estiripentol (-69%) do que com placebo (+7%), $p<0.0001$. 21 doentes sob estiripentol apresentaram efeitos secundários moderados (sonolência, perda de apetite), em comparação com oito sob placebo, mas tais efeitos secundários desapareceram com a redução da dose do medicamento concomitante, em 12 dos 21 casos (Chiron et al, Lancet, 2000).

Não existem dados de estudos clínicos que sustentem a segurança clínica de estiripentol administrado em doses diárias superiores a 50 mg/kg/dia. Não existem dados de estudos clínicos que suportem a utilização de estiripentol como monoterapia na síndrome de Dravet.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As seguintes propriedades farmacocinéticas do estiripentol foram reportadas a partir de estudos realizados em voluntários saudáveis adultos e doentes adultos

Absorção

O estiripentol é rapidamente absorvido, com um tempo até à concentração plasmática máxima de cerca de 1.5 horas. Desconhece-se a biodisponibilidade absoluta do estiripentol, já que não se dispõe de uma formulação intravenosa para testes. É bem absorvido por via oral, pois a maior parte de uma dose oral é excretada na urina.

A biodisponibilidade relativa entre as formulações em cápsulas e em pó para suspensão oral em saqueta foi estudada em voluntários saudáveis do sexo masculino após a administração de uma dose oral única de 1.000 mg. As duas formulações foram bioequivalentes em termos de AUC mas não em termos de C_{max}. O C_{max} da saqueta foi ligeiramente mais alta (23%) em comparação com a cápsula e não cumpriu os critérios de bioequivalência. O $T_{máx}$ foi semelhante em ambas as formulações. A supervisão clínica é recomendada no caso de comutação entre as formulações de estiripentol em cápsulas e em pó para suspensão oral em saqueta.

Distribuição

O estiripentol liga-se extensamente às proteínas plasmáticas circulantes (cerca de 99%).

Eliminação

A exposição sistémica ao estiripentol é nitidamente superior à da dose a nível proporcional. A eliminação ("clearance") plasmática reduz-se marcadamente em doses elevadas; desce de aproximadamente 40 l/kg/dia na dose de 600 mg/dia para cerca de 8 l/kg/dia na dose de 2.400 mg. A eliminação diminui após administração repetida de estiripentol, provavelmente devido à inibição das isoenzimas do citocromo P450 responsáveis pelo seu metabolismo. A semivida de eliminação situa-se entre 4,5 horas e 13 horas, aumentando com a dose.

Biotransformação

O estiripentol é extensamente metabolizado, tendo sido encontrados 13 metabolitos diferentes na urina. Os principais processos metabólicos são a desmetilação e a glucoronidação, embora não se tenha ainda conseguido uma identificação precisa das enzimas envolvidas.
Com base nos estudos *in vitro*, as principais isoenzimas hepáticas do citocromo P450 envolvidas no metabolismo de fase 1 são consideradas como correspondendo a CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4.

Excreção

A maior parte do estiripentol é excretado pelos rins.
Os metabolitos de estiripentol na urina representam coletivamente a maior parte (73%) de uma dose oral aguda, enquanto que mais 13-24% foram recuperados nas fezes sob a forma da substância inalterada.

Estudo farmacocinético da população pediátrica

Realizou-se um estudo farmacocinético populacional em 35 crianças com síndrome de Dravet tratadas com estiripentol e duas substâncias não conhecidas por afetarem a farmacocinética do estiripentol, o

valproato e o clobazam. A média de idades foi de 7,3 anos (intervalo: 1 a 17,6 anos) e a dose diária média do estiripentol foi de 45,4 mg/kg/dia (intervalo: 27,1 a 89,3 mg/kg/dia), recebida em duas ou três doses divididas.

O modelo que melhor se ajustou aos dados foi o modelo unicompartimental, com processos de absorção e eliminação de primeira ordem. A estimativa populacional para a constante da taxa de absorção Ka foi de 2,08 h^{-1} (desvio-padrão do efeito aleatório = 122%). A clearance e o volume de distribuição foram relacionados com o peso corporal por meio de um modelo alométrico com expoentes de 0,433 e 1, respetivamente: na medida em que o peso corporal aumentou de 10 para 60 kg, a clearance oral aparente sofreu um aumento de 2,60 para 5,65 l/h e o volume de distribuição aparente sofreu um aumento de 32,0 para 191,8 L. Em resultado disto, a semivida de eliminação passou de 8,5 h (para 10 kg) para 23,5 h (para 60 kg).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade realizados em animais (rato, macaco e ratinho) não revelaram qualquer padrão consistente de toxicidade, para além do aumento do fígado associado à hipertrofia hepatocelular, que ocorreu no seguimento da administração de doses elevadas de estiripentol tanto a roedores como a não-roedores. Este resultado é considerado como uma resposta adaptativa à elevada carga metabólica no fígado.
Estiripentol revelou ser não teratogénico quando testado no rato e no coelho; num estudo efetuado com ratinhos, mas não em vários outros estudos semelhantes, observou-se uma reduzida incidência de formação de fenda palatina, a uma dose maternotóxica (800 mg/kg/dia). Estes estudos em ratinhos e coelhos foram realizados antes da introdução das normas de Boas Práticas de Laboratório. Os estudos no rato sobre fertilidade e comportamento reprodutivo em geral e sobre o desenvolvimento pré e pós-natal não deram quaisquer resultados, à exceção de uma ligeira redução na sobrevivência das crias alimentadas pelas mães que exibiam respostas tóxicas ao estiripentol a uma dose de 800 mg/kg/dia (ver secção 4.6).
Os estudos de genotoxicidade não detetaram qualquer atividade mutagénica ou clastogénica.
Os estudos de carcinogenicidade deram resultados negativos no rato. No ratinho observou-se apenas um pequeno aumento na incidência de adenomas e carcinomas hepáticos em animais tratados com 200 ou 600 mg/kg/dia, durante 78 semanas, mas não nos que receberam 60 mg/kg/dia. Perante a ausência de genotoxicidade do estiripentol e da bem conhecida suscetibilidade especial do fígado do ratinho à formação de tumor na presença da indução de enzimas hepáticas, este resultado não é considerado como indicador de risco de oncogenicidade nos doentes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

<u>Núcleo capsular</u>

Povidona
Amido glicolato de sódio
Estearato de magnésio (E470b)

<u>Invólucro capsular</u>

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

<u>Tinta de impressão</u>

Shellac (E904)
Óxido de ferro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não exige condições de conservação especiais.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco opaco de polietileno fechado com tampa de rosca inviolável em polipropileno resistente à abertura por crianças.
Frasco de 100 cápsulas em caixa de cartão.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/367/013

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04 de janeiro de 2007
Data da última renovação: 20 de setembro de 2018

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

Estão disponíveis informações detalhadas sobre este medicamento no site da Agência Europeia do Medicamento http://www.ema.europa.eu

1. NOME DO MEDICAMENTO

Diacomit 250 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 250 mg de estiripentol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsulas
Cápsula cor rosa de tamanho 2, tendo impresso "Diacomit 250 mg".

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diacomit está indicado para utilização concomitante com clobazam e valproato como tratamento adjuvante de convulsões refratárias tónico-clónicas generalizadas, em doentes com epilepsia mioclónica grave da infância (síndrome de Dravet), cujas convulsões não são adequadamente controladas com clobazam e valproato.

4.2 Posologia e modo de administração

Diacomit deve ser administrado apenas sob a supervisão de um pediatra /neurologista pediátrico com experiência no diagnóstico e tratamento da epilepsia em lactentes e crianças.

<u>Posologia</u>

População pediátrica
A dose de estiripentol é calculada em mg/kg de peso corporal..

A dose diária pode ser administrada em 2 ou 3 doses divididas.

O início da terapia adjuvante com estiripentol deve ser realizado gradualmente para cima utilizando um escalonamento ascendente da dose para alcançar a dose recomendada de 50 mg/kg/dia, administrado em combinação com clobazam e valproato.

O escalonamento de dosagem de estiripentol deve ser gradual, começando com 20 mg/kg/dia durante 1 semana, depois 30 mg/kg/dia durante mais 1 semana. O escalonamento adicional de dosagem está dependente da idade:
- crianças com menos de 6 anos devem receber uns 20 mg/kg/dia adicionais na terceira semana, alcançando assim a dose recomendada de 50 mg/kg/dia em três semanas;
- crianças de 6 a menos de 12 anos devem receber uns 10 mg/kg/dia adicionais a cada semana, alcançando assim a dose recomendada de 50 mg/kg/dia em quatro semanas;
- crianças e adolescentes com 12 anos e mais velhos devem receber uns 5 mg/kg/dia adicionais a cada semana até que a dose ideal seja alcançada com base no parecer clínico.

A dose recomendada de 50 mg/kg/dia baseia-se nas conclusões do estudo clínico disponíveis e foi a única dose de Diacomit avaliada nos estudos piloto (ver secção 5.1).

O estiripentol tem que ser sempre tomado com alimentos visto que se degrada rapidamente num ambiente ácido (por exemplo, exposição ao ácido gástrico no estômago vazio).
O estiripentol não deve ser tomado com leite ou laticínios (iogurte, queijo creme, etc.), bebidas gaseificadas, sumo de frutas ou alimentos e bebidas que contenham cafeína ou teofilina.

Crianças com menos de 3 anos de idade
A avaliação clínica piloto do estiripentol foi feita em crianças com idade igual ou superior a 3 anos, com epilepsia mioclónica grave da infância. A decisão clínica quanto à utilização de estiripentol em crianças com epilepsia mioclónica grave da infância com menos de 3 anos de idade deve ser tomada em função de cada caso individual, tendo em consideração os potenciais riscos e benefícios clínicos. Neste grupo de doentes mais jovens, o tratamento adjuvante com estiripentol só deverá ser iniciado quando o diagnóstico de epilepsia mioclónica grave da infância se encontrar clinicamente confirmado (ver secção 5.1). Os dados quanto ao uso de estiripentol em crianças com menos de 12 meses são limitados. Nestas crianças, a utilização do estiripentol será levada a cabo sob supervisão direta do médico.

Doentes com ≥ 18 anos de idade
Não foram recolhidos dados a longo prazo num número suficiente de adultos que permita confirmar o efeito de manutenção nesta população. O tratamento deve ser continuado enquanto se observar eficácia.

Ajustes de dose de outros antiepiléticos usados em combinação com estiripentol
Apesar da ausência de dados farmacológicos abrangentes sobre potenciais interações medicamentosas, são fornecidas as seguintes advertências relativamente à modificação da dose e dos esquemas posológicos de outros medicamentos antiepiléticos administrados em simultâneo com estiripentol, com base na experiência clínica.

- Clobazam
Nos estudos piloto, ao iniciar-se o uso de estiripentol, a posologia diária de clobazam foi de 0,5 mg/kg/dia, normalmente administrada em doses divididas, duas vezes por dia. Na eventualidade de sinais clínicos de reações adversas ou sobredosagem de clobazam (tais como, sonolência, hipotonia e irritabilidade em crianças pequenas), esta dose diária foi reduzida em 25% por semana. Aumentos de aproximadamente duas a três vezes nos níveis plasmáticos de clobazam e cinco vezes nos de norclobazam foram descritos em caso de administração concomitante de estiripentol em crianças com síndrome de Dravet.

- Valproato
O potencial de interação metabólica entre estiripentol e valproato é considerado modesto e, como tal, não deveria ser necessária qualquer alteração da dose de valproato ao adicionar estiripentol, exceto por razões de segurança clínica. Nos estudos piloto, em caso de reações adversas a nível gastrintestinal, tais como perda de apetite ou perda de peso, a dose diária de valproato foi reduzida em cerca de 30%, por semana.

Resultados laboratoriais anómalos
Em caso de resultados anómalos nas análises de contagem de células sanguíneas ou à função hepática, a decisão clínica de continuar a usar ou ajustar a dose de estiripentol em conjunto com doses ajustadas de clobazam e valproato deverá ser tomada individualmente, em função de cada doente, tendo em consideração os potenciais riscos e benefícios clínicos (ver secção 4.4).

Efeito da formulação
A formulação em saqueta tem uma $C_{máx}$ ligeiramente mais alta do que as cápsulas e, como tal, as formulações não são bioequivalentes. No caso de ser necessário trocar as formulações, é aconselhável que tal seja levado a cabo sob supervisão clínica, no caso de problemas com a tolerabilidade (ver secção 5.2).

Compromisso renal ou hepático
Estiripentol não é recomendado para utilização em doentes com compromisso da função hepática e/ou renal (ver secção 4.4).

Modo de administração

Via oral

A cápsula deve ser engolida inteira, com um copo de água.
Para garantir que quantidade de pó é tomada na sua totalidade pelo paciente, é preferível não abrir a cápsula.
Para a interação de estiripentol com os alimentos, consulte a secção 4.5.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
História clínica de psicoses sob a forma de episódios de delírio.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Carbamazepina, fenitoína e fenobarbital

Estas substâncias não devem ser usadas em simultâneo com estiripentol, no tratamento da síndrome de Dravet. A dose diária de clobazam e/ou valproato deve ser reduzida, em função do aparecimento de efeitos secundários, durante o tratamento com estiripentol (ver secção 4.2).

Taxa de crescimento das crianças

Dada a frequência de reações adversas a nível gastrintestinal, ao tratamento com estiripentol e valproato (anorexia, perda de apetite, náuseas, vómitos), a taxa de crescimento de crianças sob tratamento com esta combinação medicamentosa deverá ser cuidadosamente monitorizada.

Hemograma

Neutropenia pode estar associada à administração de estiripentol, clobazam e valproato. Deverão ser efetuadas análises ao sangue antes de iniciar o tratamento com estiripentol. Salvo indicação clínica em contrário, deverão ser efetuadas análises ao sangue a cada 6 meses.

Função hepática

Deve ser avaliada antes de iniciar o tratamento com estiripentol. Salvo indicação clínica em contrário, deverão ser efetuadas análises da função hepática a cada 6 meses.

Compromisso hepático ou renal

Na ausência de dados clínicos específicos em doentes com compromisso da função hepática ou renal, estiripentol não é recomendado para utilização em doentes com compromisso da função hepática e/ou renal (ver secção 4.2).

Substâncias que interferem com as enzimas CYP

Estiripentol é um inibidor das enzimas CYP2C19, CYP3A4 e CYP2D6 e pode aumentar marcadamente as concentrações plasmáticas de substâncias metabolizadas por estas enzimas e aumenta o risco de reações adversas (ver secção 4.5.). Estudos *in vitro* sugeriram que o metabolismo de fase 1 do estiripentol é catalizado pela CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4 e possivelmente outras enzimas. É aconselhada precaução ao associar o estiripentol com outras substâncias que inibem ou induzem uma ou mais destas enzimas.

População pediátrica

Os estudos clínicos piloto não incluíram crianças com menos de 3 anos de idade. Consequentemente, recomenda-se uma supervisão cuidadosa das crianças entre os 6 meses e os 3 anos de idade, durante o tratamento com estiripentol.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Potenciais interações medicamentosas que afetam o estiripentol

Não se encontra devidamente esclarecida a influência de outros medicamentos antiepiléticos na farmacocinética do estiripentol.
Desconhece-se o impacto dos macrólidos e medicamentos antifúngicos azóis sobre o metabolismo do estiripentol, conhecidos como sendo inibidores de CYP3A4 e substratos da mesma enzima. O efeito de estiripentol no seu metabolismo é igualmente desconhecido.

Estudos *in vitro* sugeriram que o metabolismo de fase 1 do estiripentol é catalizado pela CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4 e possivelmente outras enzimas. É aconselhada precaução ao associar o estiripentol com outras substâncias que inibem ou induzem uma ou mais destas enzimas

Efeito do estiripentol sobre as enzimas do citocromo P450

Muitas destas interações foram parcialmente confirmadas por estudos *in vitro* e ensaios clínicos. O aumento nos níveis de estado estacionário com a utilização combinada de estiripentol, valproato e clobazam é semelhante em adultos e em crianças, embora se observe uma marcada variabilidade inter-individual.

Em concentrações terapêuticas, o estiripentol inibe significativamente várias isoenzimas CYP450: por exemplo, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4. Como resultado, poderão ser esperadas interações farmacocinéticas de origem metabólica com outros medicamentos. Estas interações podem originar aumento dos níveis sistémicos destas substâncias ativas, suscetível de conduzir a uma elevação dos efeitos farmacológicos e a um aumento das reações adversas.

É necessário atuar com cautela se as circunstâncias clínicas exigirem a combinação de estiripentol com substâncias metabolizadas por CYP2C19 (como citalopram, omeprazol) ou CYP3A4 (inibidores de protease HIV, anti-histamínicos tais como astemizol e clorofenamina, bloqueadores dos canais de cálcio, estatinas, contracetivos orais, codeína), devido ao maior risco de reações adversas (ver mais adiante quanto aos medicamentos antiepiléticos). Recomenda-se a monitorização das concentrações plasmáticas ou das reações adversas. Poderá ser necessário proceder a um ajuste posológico.

A medicação concomitante com substratos de CYP3A4 de estreito índice terapêutico deverá ser evitada, devido ao risco grandemente aumentado de reações adversas graves.

Os dados sobre o potencial inibitório de CYP1A2 são limitados e, como tal, as interações com teofilina e cafeína não podem ser excluídas devido ao aumento dos níveis plasmáticos de teofilina e cafeína que pode ocorrer através da inibição do metabolismo hepático, o que pode conduzir a toxicidade. A utilização em combinação com estiripentol não é recomendada. Esta advertência não se restringe apenas a medicamentos, mas também a um número considerável de alimentos (por exemplo: cola, chocolate, café, chá, e bebidas energéticas) e produtos nutricionais destinados a crianças. O doente não deve beber refrigerantes à base de cola, que contêm quantidades significativas de cafeína, ou chocolate, que contém vestígios de teofilina (ver secção 4.2.).

Uma vez que o estiripentol inibiu o CYP2D6 *in vitro* em concentrações clinicamente atingidas no plasma, quaisquer substâncias que sejam metabolizadas por esta isoenzima, tais como: bloqueadores beta (propranolol, carvedilol, timolol), antidepressivos (fluoxetina, paroxetina, sertralina, imipramina, clomipramina), antipsicóticos (haloperidol), analgésicos (codeína, dextrometorfano, tramadol) podem estar sujeitos a interações metabólicas com estiripentol. Um ajuste da dose poderá ser necessário para substâncias metabolizadas por CYP2D6 e para os quais é possível a titulação da dose individualmente.

Potencial de interação do estiripentol com outros medicamentos

Na ausência de dados clínicos disponíveis, recomenda-se cautela com as seguintes interações clinicamente relevantes com estiripentol:

Combinações indesejáveis (a evitar salvo se estritamente necessário)
- Alcaloides da cravagem de centeio (ergotamina, di-hidroergotamina)
Ergotismo com possibilidade de necrose das extremidades (inibição da eliminação hepática da cravagem de centeio).

- Cisaprida, halofantrina, pimozida, quinidina, bepridilo
Aumento do risco de arritmias cardíacas e em particular de "torsades de pointes".

Imunosupressores (tacrolímus, ciclosporina, sirolímus)
Aumento dos níveis sanguíneos de imunosupressores (diminuição do metabolismo hepático).

- Estatinas (atorvastatina, sinvastatina, etc)
Aumento do risco de reações indesejáveis dependentes da dose, tais como rabdomiólise (diminuição do metabolismo hepático do medicamento redutor do colesterol)

Combinações que requerem precauções

- Midazolam, triazolam, alprazolam
O aumento dos níveis plasmáticos da benzodiazepina pode ocorrer, através de uma diminuição do metabolismo hepático, originando uma sedação excessiva.

- Cloropromazina
Estiripentol aumenta o efeito depressivo central de cloropromazina.

- Efeitos noutros medicamentos antiepiléticos
A inibição de CYP450 isoenzima CYP2C19 e CYP3A4 pode provocar interações farmacocinéticas (inibição do seu metabolismo hepático) com fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, clobazam (ver secção 4.2), valproato (ver secção 4.2), diazepam (aumento do miorrelaxamento), etossuximida e tiagabina. As consequências são o aumento dos níveis plasmáticos destes anticonvulsivantes, com potencial risco de sobredosagem. Recomenda-se a monitorização clínica dos níveis plasmáticos de outros anticonvulsivantes, quando combinados com estiripentol, com possíveis ajustes posológicos.

- Topiramato
Num programa francês de uso compassivo de estiripentol, foi adicionado topiramato ao estiripentol, clobazam e valproato em 41% de 230 casos. Com base nas observações clínicas neste grupo de doentes, não se registam provas que sugiram a necessidade de uma alteração nas doses e esquemas posológicos do topiramato, em caso de administração concomitante com estiripentol.
No que se refere ao topiramato, considera-se que a potencial competição de inibição sob CYP2C19 não deverá ocorrer, pois esta requer provavelmente concentrações plasmáticas 5 a 15 vezes mais elevadas do que as concentrações plasmáticas obtidas com a dose e esquemas posológicos de topiramato habitualmente recomendados.

- Levetiracetam
Levetiracetam não sofre grande metabolismo hepático. Como resultado, não se prevê qualquer interação medicamentosa metabólica farmacocinética entre estiripentol e levetiracetam.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Risco relacionado com a epilepsia e medicamentos antiepiléticos em geral
Foi demonstrado que, nos filhos de mulheres com epilepsia, a prevalência de malformações é duas a três vezes maior do que a taxa de aproximadamente 3% na população em geral. Embora outros fatores, designadamente a epilepsia, possam contribuir, as evidências disponíveis sugerem que este aumento é, em grande medida, causado pelo tratamento. Na população tratada, observou-se um aumento nas malformações nos casos de politerapia.
No entanto, um tratamento antiepilético eficaz não deverá ser interrompido durante a gravidez, já que o agravamento da doença pode ser prejudicial tanto para a mãe como para o feto..
Risco relacionado com estiripentol
Não se dispõe de quaisquer dados sobre gravidezes expostas. Os estudos realizados em animais não indicam quaisquer efeitos direta ou indiretamente nocivos com respeito à gravidez, desenvolvimento do feto, parto ou desenvolvimento pós-natal, a doses não maternotóxicas (ver secção 5.3). Tendo em conta as indicações, não se prevê a administração de estiripentol durante a gravidez e em mulheres em fase reprodutiva. A decisão clínica de usar estiripentol durante a gravidez terá de ser tomada em função de cada caso individualmente, tendo em consideração os potenciais riscos e benefícios. Recomenda-se precaução na prescrição a mulheres grávidas, sendo aconselhável o uso de métodos de contraceção eficazes.

Amamentação

Na ausência de estudos humanos sobre a excreção no leite materno, e uma vez que o estiripentol passa livremente do plasma para o leite no caso da cabra, não é recomendado o aleitamento durante o tratamento. Se o tratamento com estiripentol for mantido durante o aleitamento, o lactente deverá ser cuidadosamente observado para eventual deteção de potenciais efeitos indesejáveis.

Fertilidade

Não foi detetado qualquer impacto na fertilidade em estudos com animais (ver secção 5.3). Não existem dados clínicos disponíveis, desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O estiripentol tem uma grande influência sobre a capacidade de condução e de utilização de máquinas, uma vez que pode causar vertigens e ataxia. Os pacientes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas até terem adquirido experiência suficiente para avaliarem se isso terá um impacto negativo nas suas capacidades (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os efeitos secundários mais frequentes com estiripentol são anorexia, perda de peso, insónia, sonolência, ataxia, hipotonia e distonia.

Listagem das reações adversas

As reações adversas mais observadas são as seguintes: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100 a < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muito raros

(< 1/10.000), desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de Sistema de Órgãos (terminologia MedDRA)	**Muito frequentes**	**Frequentes**	**Pouco frequentes**	**Raros**
Doenças do sangue e do sistema linfático		Neutropenia		Trombocitopenia*
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia, perda de apetite, perda de peso			
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Agressividade, irritabilidade, distúrbios do comportamento, hostilidade, hiperexcitabilidade, perturbações do sono		
Doenças do sistema nervoso	Sonolência, ataxia, hipotonia, distonia	Hipercinesias		
Afeções oculares			Diplopia	
Doenças gastrintestinais		Náuseas, vómitos		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Fotossensibilidade, erupções cutâneas, alergia cutânea, urticária	
Perturbações gerais e alterações no local de administração			Fadiga	
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da γ-GT		anomalia das provas de função hepática

* Os dados relativos à trombocitopenia derivam de ensaios clínicos e da experiência pós-comercialização.

Descrição de reações adversas selecionadas

Muitas das reações adversas acima enumeradas são muitas vezes atribuíveis a um aumento nos níveis plasmáticos de outros anticonvulsivantes (ver secções 4.4 e 4.5) e podem regredir quando é reduzida a dose de tais medicamentos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não se dispõe de dados sobre a sobredosagem clínica. O tratamento deve ser de suporte (medidas sintomáticas em unidades de cuidados intensivos).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiepiléticos, outros antiepiléticos, código ATC: N03AX17

Mecanismo de ação

Em modelos animais, o estiripentol antagoniza as convulsões induzidas por choque elétrico, pentetrazol e bicuculina. Em modelos de roedores, o estiripentol parece aumentar os níveis cerebrais de ácido gama-aminobutírico (GABA) – principal neurotransmissor inibidor no cérebro dos mamíferos. Esta situação pode verificar-se por inibição da captação sinaptosómica de GABA e/ou inibição da GABA transaminase. O estiripentol revelou também aumentar a transmissão mediada por recetor GABAA no hipocampo de rato imaturo e aumentar a duração aberta média (mas não a frequência) dos canais de cloreto recetor de GABAA através de um mecanismo de tipo barbitúrico. O estiripentol potencia a eficácia de outros anticonvulsivantes, como carbamazepina, valproato de sódio, fenitoína, fenobarbital e muitas benzodiazepinas, como resultado das interações farmacocinéticas. O segundo efeito do estiripentol baseia-se essencialmente na inibição metabólica de diversas isoenzimas, em particular CYP450 3A4 e 2C19, envolvidos no metabolismo hepático de outros medicamentos antiepiléticos.

Eficácia e segurança clínicas

A avaliação clínica piloto do estiripentol foi feita em crianças com idade igual ou superior a 3 anos, com epilepsia mioclónica grave da infância.
Um programa francês de uso compassivo incluiu crianças a partir dos 6 meses de idade porque, em certos doentes com essa idade, é possível traçar o diagnóstico de síndrome de Dravet com confiança. A decisão clínica quanto à utilização de Diacomit em crianças com epilepsia mioclónica grave da infância com menos de 3 anos de idade deve ser tomada em função de cada caso individual, tendo em consideração os potenciais riscos e benefícios clínicos (ver secção 4.2).

41 crianças com epilepsia mioclónica grave da infância foram incluídas num estudo de inclusão randomizado, controlado por placebo. Após um período inicial de 1 mês, foi adicionado placebo (n=20) ou estiripentol (n=21) ao valproato e clobazam, durante um período de duplo anonimato de 2 meses. Os doentes receberam então estiripentol de forma aberta. Os que forneceram respostas foram definidos como tendo uma redução superior a 50% na frequência das convulsões clónicas (ou tónico-clónicas) durante o segundo mês do período de duplo anonimato, em comparação com os valores à partida. 15 (71%) doentes responderam ao estiripentol (incluindo nove sem convulsões clónicas ou tónico-clónicas), enquanto que se observou apenas um (5%) sob placebo (nenhum sem convulsões; estiripentol 95% CI 52.1-90.7 vs placebo 0-14.6). O CI 95% da diferença foi de 42.2 - 85.7. A percentagem de alteração em relação aos valores de partida foi mais elevada com estiripentol (-69%) do que com placebo (+7%), $p<0.0001$. 21 doentes sob estiripentol apresentaram efeitos secundários moderados (sonolência, perda de apetite), em comparação com oito sob placebo, mas tais efeitos secundários desapareceram com a redução da dose do medicamento concomitante, em 12 dos 21 casos (Chiron et al, Lancet, 2000).

Não existem dados de estudos clínicos que sustentem a segurança clínica de estiripentol administrado em doses diárias superiores a 50 mg/kg/dia.
Não existem dados de estudos clínicos que suportem a utilização de estiripentol como monoterapia na síndrome de Dravet.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As seguintes propriedades farmacocinéticas do estiripentol foram reportadas a partir de estudos realizados em voluntários saudáveis adultos e doentes adultos.

Absorção

O estiripentol é rapidamente absorvido, com um tempo até à concentração plasmática máxima de cerca de 1.5 horas. Desconhece-se a biodisponibilidade absoluta do estiripentol, já que não se dispõe de uma formulação intravenosa para testes. É bem absorvido por via oral, pois a maior parte de uma dose oral é excretada na urina.

A biodisponibilidade relativa entre as formulações em cápsulas e em pó para suspensão oral em saqueta foi estudada em voluntários saudáveis do sexo masculino após a administração de uma dose oral única de 1.000 mg. As duas formulações foram bioequivalentes em termos de AUC mas não em termos de $C_{máx}$. A $C_{máx}$ da saqueta foi ligeiramente mais alta (23%) em comparação com a cápsula e não cumpriu os critérios de bioequivalência. O $T_{máx}$ foi semelhante em ambas as formulações. A supervisão clínica é recomendada no caso de comutação entre as formulações de estiripentol em cápsulas e em pó para suspensão oral em saqueta.

Distribuição

O estiripentol liga-se extensamente às proteínas plasmáticas circulantes (cerca de 99%).

Eliminação

A exposição sistémica ao estiripentol é nitidamente superior à da dose a nível proporcional. A eliminação ("clearance") plasmática reduz-se marcadamente em doses elevadas; desce de aproximadamente 40 l/kg/dia na dose de 600 mg/dia para cerca de 8 l/kg/dia na dose de 2.400 mg. A eliminação diminui após administração repetida de estiripentol, provavelmente devido à inibição das isoenzimas do citocromo P450 responsáveis pelo seu metabolismo. A semivida de eliminação situa-se entre 4,5 horas e 13 horas, aumentando com a dose.

Biotransformação

O estiripentol é extensamente metabolizado, tendo sido encontrados 13 metabolitos diferentes na urina. Os principais processos metabólicos são a desmetilação e a glucoronidação, embora não se tenha ainda conseguido uma identificação precisa das enzimas envolvidas.
Com base nos estudos *in vitro*, as principais isoenzimas hepáticas do citocromo P450 envolvidas no metabolismo de fase 1 são consideradas como correspondendo a CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4.

Excreção

A maior parte do estiripentol é excretado pelos rins.
Os metabolitos de estiripentol na urina representam coletivamente a maior parte (73%) de uma dose oral aguda, enquanto que mais 13-24% foram recuperados nas fezes sob a forma da substância inalterada.

Estudo farmacocinético da população pediátrica

Realizou-se um estudo farmacocinético populacional em 35 crianças com síndrome de Dravet tratadas com estiripentol e duas substâncias não conhecidas por afetarem a farmacocinética do estiripentol, o

valproato e o clobazam. A média de idades foi de 7,3 anos (intervalo: 1 a 17,6 anos) e a dose diária média do estiripentol foi de 45,4 mg/kg/dia (intervalo: 27,1 a 89,3 mg/kg/dia), recebida em duas ou três doses divididas.

O modelo que melhor se ajustou aos dados foi o modelo unicompartimental, com processos de absorção e eliminação de primeira ordem. A estimativa populacional para a constante da taxa de absorção Ka foi de 2,08 h^{-1} (desvio-padrão do efeito aleatório = 122%). A *clearance* e o volume de distribuição foram relacionados com o peso corporal por meio de um modelo alométrico com expoentes de 0,433 e 1, respetivamente: na medida em que o peso corporal aumentou de 10 para 60 kg, a *clearance* oral aparente sofreu um aumento de 2,60 para 5,65 l/h e o volume de distribuição aparente sofreu um aumento de 32,0 para 191,8 L. Em resultado disto, a semivida de eliminação passou de 8,5 h (para 10 kg) para 23,5 h (para 60 kg).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade realizados em animais (rato, macaco e ratinho) não revelaram qualquer padrão consistente de toxicidade, para além do aumento do fígado associado à hipertrofia hepatocelular, que ocorreu no seguimento da administração de doses elevadas de estiripentol tanto a roedores como a não-roedores. Este resultado é considerado como uma resposta adaptativa à elevada carga metabólica no fígado.
Estiripentol revelou ser não teratogénico quando testado no rato e no coelho; num estudo efetuado com ratinhos, mas não em vários outros estudos semelhantes, observou-se uma reduzida incidência de formação de fenda palatina, a uma dose maternotóxica (800 mg/kg/dia). Estes estudos em ratinhos e coelhos foram realizados antes da introdução das normas de Boas Práticas de Laboratório. Os estudos no rato sobre fertilidade e comportamento reprodutivo em geral e sobre o desenvolvimento pré e pós-natal não deram quaisquer resultados, à exceção de uma ligeira redução na sobrevivência das crias alimentadas pelas mães que exibiam respostas tóxicas ao estiripentol a uma dose de 800 mg/kg/dia (ver secção 4.6).
Os estudos de genotoxicidade não detetaram qualquer atividade mutagénica ou clastogénica.
Os estudos de carcinogenicidade deram resultados negativos no rato. No ratinho observou-se apenas um pequeno aumento na incidência de adenomas e carcinomas hepáticos em animais tratados com 200 ou 600 mg/kg/dia, durante 78 semanas, mas não nos que receberam 60 mg/kg/dia. Perante a ausência de genotoxicidade do estiripentol e da bem conhecida suscetibilidade especial do fígado do ratinho à formação de tumor na presença da indução de enzimas hepáticas, este resultado não é considerado como indicador de risco de oncogenicidade nos doentes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

<u>Núcleo capsular</u>
Povidona
Carboximetilamido sódico
Estearato de magnésio (E470b)

<u>Invólucro capsular</u>
Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Eritrosina (E127)
Indigotina (E132)

<u>Tinta de impressão</u>
Shellac (E904)
Óxido de ferro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polipropileno com selo inviolável e tampa de rosca em polietileno, contendo 30 e 90 cápsulas.
Frasco opaco de polietileno fechado com tampa de rosca inviolável em polipropileno resistente à abertura por crianças, contendo 60 cápsulas.
Os frascos são acondicionados em embalagens exteriores de cartão.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/367/001-3

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04/01/2007
Data da renovação da autorização de introdução no mercado: 20/09/2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Diacomit 500 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 500 mg de estiripentol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsulas
Cápsula de cor branca tamanho 0, tendo impresso "Diacomit 500 mg".

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diacomit está indicado para utilização concomitante com clobazam e valproato como tratamento adjuvante de convulsões refratárias tónico-clónicas generalizadas, em doentes com epilepsia mioclónica grave da infância (Síndrome de Dravet), cujas convulsões não são adequadamente controladas com clobazam e valproato.

4.2 Posologia e modo de administração

Diacomit deve ser administrado apenas sob a supervisão de um pediatra /neurologista pediátrico com experiência no diagnóstico e tratamento da epilepsia em lactentes e crianças.

<u>Posologia</u>

População pediátrica
A dose de estiripentol é calculada em mg/kg de peso corporal..

A dose diária pode ser administrada em 2 ou 3 doses divididas.

O início da terapia adjuvante com estiripentol deve ser realizado gradualmente para cima utilizando um escalonamento ascendente da dose para alcançar a dose recomendada de 50 mg/kg/dia, administrado em combinação com clobazam e valproato.

O escalonamento de dosagem de estiripentol deve ser gradual, começando com 20 mg/kg/dia durante 1 semana, depois 30 mg/kg/dia durante mais 1 semana. O escalonamento adicional de dosagem está dependente da idade:
- crianças com menos de 6 anos devem receber uns 20 mg/kg/dia adicionais na terceira semana, alcançando assim a dose recomendada de 50 mg/kg/dia em três semanas;
- crianças de 6 a menos de 12 anos devem receber uns 10 mg/kg/dia adicionais a cada semana, alcançando assim a dose recomendada de 50 mg/kg/dia em quatro semanas;
- crianças e adolescentes com 12 anos e mais velhos devem receber uns 5 mg/kg/dia adicionais a cada semana até que a dose ideal seja alcançada com base no parecer clínico.

A dose recomendada de 50 mg/kg/dia baseia-se nas conclusões do estudo clínico disponíveis e foi a única dose de Diacomit avaliada nos estudos piloto (ver secção 5.1).

O estiripentol tem que ser sempre tomado com alimentos visto que se degrada rapidamente num ambiente ácido (por exemplo, exposição ao ácido gástrico no estômago vazio).
O estiripentol não deve ser tomado com leite ou laticínios (iogurte, queijo creme, etc.), bebidas gaseificadas, sumo de frutas ou alimentos e bebidas que contenham cafeína ou teofilina.

Crianças com menos de 3 anos de idade
A avaliação clínica piloto do estiripentol foi feita em crianças com idade igual ou superior a 3 anos, com epilepsia mioclónica grave da infância. A decisão clínica quanto à utilização de estiripentol em crianças com epilepsia mioclónica grave da infância com menos de 3 anos de idade deve ser tomada em função de cada caso individual, tendo em consideração os potenciais riscos e benefícios clínicos. Neste grupo de doentes mais jovens, o tratamento adjuvante com estiripentol só deverá ser iniciado quando o diagnóstico de epilepsia mioclónica grave da infância se encontrar clinicamente confirmado (ver secção 5.1). Os dados quanto ao uso de estiripentol em crianças com menos de 12 meses são limitados. Nestas crianças, a utilização do estiripentol será levada a cabo sob supervisão direta do médico.

Doentes com ≥ 18 anos de idade
Não foram recolhidos dados a longo prazo num número suficiente de adultos que permita confirmar o efeito de manutenção nesta população. O tratamento deve ser continuado enquanto se observar eficácia.

Ajustes de dose de outros antiepiléticos usados em combinação com estiripentol
Apesar da ausência de dados farmacológicos abrangentes sobre potenciais interações medicamentosas, são fornecidas as seguintes advertências relativamente à modificação da dose e dos esquemas posológicos de outros medicamentos antiepiléticos administrados em simultâneo com estiripentol, com base na experiência clínica.

- Clobazam
Nos estudos piloto, ao iniciar-se o uso de estiripentol, a posologia diária de clobazam foi de 0,5 mg/kg/dia, normalmente administrada em doses divididas, duas vezes por dia. Na eventualidade de sinais clínicos de reações adversas ou sobredosagem de clobazam (tais como, sonolência, hipotonia e irritabilidade em crianças pequenas), esta dose diária foi reduzida em 25% por semana. Aumentos de aproximadamente duas a três vezes nos níveis plasmáticos de clobazam e cinco vezes nos de norclobazam foram descritos em caso de administração concomitante de estiripentol em crianças com síndrome de Dravet.

- Valproato
O potencial de interação metabólica entre estiripentol e valproato é considerado modesto e, como tal, não deveria ser necessária qualquer alteração da dose de valproato ao adicionar estiripentol, exceto por razões de segurança clínica. Nos estudos piloto, em caso de reações adversas a nível gastrintestinal, tais como perda de apetite ou perda de peso, a dose diária de valproato foi reduzida em cerca de 30%, por semana.

Resultados laboratoriais anómalos
Em caso de resultados anómalos nas análises de contagem de células sanguíneas ou à função hepática, a decisão clínica de continuar a usar ou ajustar a dose de estiripentol em conjunto com doses ajustadas de clobazam e valproato deverá ser tomada individualmente, em função de cada doente, tendo em consideração os potenciais riscos e benefícios clínicos (ver secção 4.4).

Efeito da formulação
A formulação em saqueta tem uma $C_{máx}$ ligeiramente mais alta do que as cápsulas e, como tal, as formulações não são bioequivalentes. No caso de ser necessário trocar as formulações, é aconselhável que tal seja levado a cabo sob supervisão clínica, no caso de problemas com a tolerabilidade (ver secção 5.2).

Compromisso renal ou hepático
Estiripentol não é recomendado para utilização em doentes com compromisso da função hepática e/ou renal (ver secção 4.4).

Modo de administração

Via oral

A cápsula deve ser engolida inteira, com um copo de água.
Para garantir que quantidade de pó é tomada na sua totalidade e pelo paciente, é preferível não abrir a cápsula. Para a interação de estiripentol com os alimentos, consulte a secção 4.5.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
História clínica de psicoses sob a forma de episódios de delírio.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Carbamazepina, fenitoína e fenobarbital

Estas substâncias não devem ser usadas em simultâneo com estiripentol, no tratamento da síndrome de Dravet. A dose diária de clobazam e/ou valproato deve ser reduzida, em função do aparecimento de efeitos secundários, durante o tratamento com estiripentol (ver secção 4.2).

Taxa de crescimento das crianças

Dada a frequência de reações adversas a nível gastrintestinal, ao tratamento com estiripentol e valproato (anorexia, perda de apetite, náuseas, vómitos), a taxa de crescimento de crianças sob tratamento com esta combinação medicamentosa deverá ser cuidadosamente monitorizada.

Hemograma

Neutropenia pode estar associada à administração de estiripentol, clobazam e valproato. Deverão ser efetuadas análises ao sangue antes de iniciar o tratamento com estiripentol. Salvo indicação clínica em contrário, deverão ser efetuadas análises ao sangue a cada 6 meses.

Função hepática

Deve ser avaliada antes de iniciar o tratamento com estiripentol. Salvo indicação clínica em contrário, deverão ser efetuadas análises da função hepática a cada 6 meses.

Compromisso hepático ou renal

Na ausência de dados clínicos específicos em doentes com compromisso da função hepática ou renal, estiripentol não é recomendado para utilização em doentes com compromisso da função hepática e/ou renal (ver secção 4.2).

Substâncias que interferem com as enzimas CYP

Estiripentol é um inibidor das enzimas CYP2C19, CYP3A4 e CYP2D6 e pode aumentar marcadamente as concentrações plasmáticas de substâncias metabolizadas por estas enzimas e aumenta o risco de reações adversas (ver secção 4.5.). Estudos *in vitro* sugeriram que o metabolismo de fase 1 do estiripentol é catalizado pela CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4 e possivelmente outras enzimas. É aconselhada precaução ao associar o estiripentol com outras substâncias que inibem ou induzem uma ou mais destas enzimas.

População pediátrica

Os estudos clínicos piloto não incluíram crianças com menos de 3 anos de idade. Consequentemente, recomenda-se uma supervisão cuidadosa das crianças entre os 6 meses e os 3 anos de idade, durante o tratamento com estiripentol.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Potenciais interações medicamentosas que afetam o estiripentol

Não se encontra devidamente esclarecida a influência de outros medicamentos antiepiléticos na farmacocinética do estiripentol.
Desconhece-se o impacto dos macrólidos e medicamentos antifúngicos azóis sobre o metabolismo do estiripentol, conhecidos como sendo inibidores de CYP3A4 e substratos da mesma enzima. O efeito de estiripentol no seu metabolismo é igualmente desconhecido.

Estudos *in vitro* sugeriram que o metabolismo de fase 1 do estiripentol é catalizado pela CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4 e possivelmente outras enzimas. É aconselhada precaução ao associar o estiripentol com outras substâncias que inibem ou induzem uma ou mais destas enzimas

Efeito do estiripentol sobre as enzimas do citocromo P450

Muitas destas interações foram parcialmente confirmadas por estudos *in vitro* e ensaios clínicos. O aumento nos níveis de estado estacionário com a utilização combinada de estiripentol, valproato e clobazam é semelhante em adultos e em crianças, embora se observe uma marcada variabilidade inter-individual.

Em concentrações terapêuticas, o estiripentol inibe significativamente várias isoenzimas CYP450: por exemplo, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4. Como resultado, poderão ser esperadas interações farmacocinéticas de origem metabólica com outros medicamentos. Estas interações podem originar aumento dos níveis sistémicos destas substâncias ativas, suscetível de conduzir a uma elevação dos efeitos farmacológicos e a um aumento das reações adversas.

É necessário atuar com cautela se as circunstâncias clínicas exigirem a combinação de estiripentol com substâncias metabolizadas por CYP2C19 (como citalopram, omeprazol) ou CYP3A4 (inibidores de protease HIV, anti-histamínicos tais como astemizol e clorofenamina, bloqueadores dos canais de cálcio, estatinas, contracetivos orais, codeína), devido ao maior risco de reações adversas (ver mais adiante quanto aos medicamentos antiepiléticos). Recomenda-se a monitorização das concentrações plasmáticas ou das reações adversas. Poderá ser necessário proceder a um ajuste posológico.

A medicação concomitante com substratos de CYP3A4 de estreito índice terapêutico deverá ser evitada, devido ao risco grandemente aumentado de reações adversas graves.

Os dados sobre o potencial inibitório de CYP1A2 são limitados e, como tal, as interações com teofilina e cafeína não podem ser excluídas devido ao aumento dos níveis plasmáticos de teofilina e cafeína que pode ocorrer através da inibição do metabolismo hepático, o que pode conduzir a toxicidade. A utilização em combinação com estiripentol não é recomendada. Esta advertência não se restringe apenas a medicamentos, mas também a um número considerável de alimentos (por exemplo: cola, chocolate, café, chá, e bebidas energéticas) e produtos nutricionais destinados a crianças. O doente não deve beber refrigerantes à base de cola, que contêm quantidades significativas de cafeína ou chocolate que contém vestígios de teofilina (ver secção 4.2).

Uma vez que o estiripentol inibiu o CYP2D6 *in vitro* em concentrações clinicamente atingidas no plasma, quaisquer substâncias que sejam metabolizadas por esta isoenzima, tais como: bloqueadores

beta (propranolol, carvedilol, timolol), antidepressivos (fluoxetina, paroxetina, sertralina, imipramina, clomipramina), antipsicóticos (haloperidol), analgésicos (codeína, dextrometorfano, tramadol) podem estar sujeitos a interações metabólicas com estiripentol. Um ajuste da dose poderá ser necessário para substâncias metabolizadas por CYP2D6 e para os quais é possível a titulação da dose individualmente.

Potencial de interação do estiripentol com outros medicamentos

Na ausência de dados clínicos disponíveis, recomenda-se cautela com as seguintes interações clinicamente relevantes com estiripentol:

Combinações indesejáveis (a evitar salvo se estritamente necessário)

- Alcaloides da cravagem de centeio (ergotamina, dihidroergotamina)
Ergotismo com possibilidade de necrose das extremidades (inibição da eliminação hepática da cravagem de centeio).

- Cisaprida, halofantrina, pimozida, quinidina, bepridilo
Aumento do risco de arritmias cardíacas e em particular de "torsades de pointes".

Imunosupressores (tacrolimus, ciclosporina, sirolimus)
Aumento dos níveis sanguíneos de imunosupressores (diminuição do metabolismo hepático).

- Estatinas (atorvastatina, sinvastatina, etc)
Aumento do risco de reações indesejáveis dependentes da dose, tais como rabdomiólise (diminuição do metabolismo hepático do medicamento redutor do colesterol)

Combinações que requerem precauções

- Midazolam, triazolam, alprazolam
O aumento dos níveis plasmáticos da benzodiazepina pode ocorrer através de uma diminuição do metabolismo hepático originando uma sedação excessiva.

- Cloropromazina
Estiripentol aumenta o efeito depressivo central de cloropromazina.

- Efeitos noutros medicamentos antiepiléticos
A inibição de CYP450 isoenzima CYP2C19 e CYP3A4 pode provocar interações farmacocinéticas (inibição do seu metabolismo hepático) com fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, clobazam (ver secção 4.2), valproato (ver secção 4.2), diazepam (aumento do miorrelaxamento), etosuximida e tiagabina. As consequências são o aumento dos níveis plasmáticos destes anticonvulsivantes, com potencial risco de sobredosagem. Recomenda-se a monitorização clínica dos níveis plasmáticos de outros anticonvulsivantes, quando combinados com estiripentol, com possíveis ajustes posológicos.

- Topiramato
Num programa francês de uso compassivo de estiripentol, foi adicionado topiramato ao estiripentol, clobazam e valproato em 41% de 230 casos. Com base nas observações clínicas neste grupo de doentes, não se registam provas que sugiram a necessidade de uma alteração nas doses e esquemas posológicos de topiramato, em caso de administração concomitante com estiripentol.
No que se refere ao topiramato, considera-se que a potencial competição de inibição sob CYP-2C19 não deverá ocorrer, pois esta requer provavelmente concentrações plasmáticas 5 a 15 vezes mais elevadas do que as concentrações plasmáticas obtidas com a dose e esquemas posológicos de topiramato habitualmente recomendados.

- Levetiracetam
Levetiracetam não sofre grande metabolismo hepático. Como resultado, não se prevê qualquer interação medicamentosa metabólica farmacocinética entre estiripentol e levetiracetam.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Risco relacionado com a epilepsia e medicamentos antiepiléticos em geral
Foi demonstrado que, nos filhos de mulheres com epilepsia, a prevalência de malformações é duas a três vezes maior do que a taxa de aproximadamente 3% na população em geral. Embora outros fatores, designadamente a epilepsia, possam contribuir, as evidências disponíveis sugerem que este aumento é, em grande medida, causado pelo tratamento. Na população tratada, observou-se um aumento nas malformações nos casos de politerapia.
No entanto, um tratamento antiepilético eficaz não deverá ser interrompido durante a gravidez, já que o agravamento da doença pode ser prejudicial tanto para a mãe como para o feto..

Risco relacionado com estiripentol
Não se dispõe de quaisquer dados sobre gravidezes expostas. Os estudos realizados em animais não indicam quaisquer efeitos direta ou indiretamente nocivos com respeito à gravidez, desenvolvimento do feto, parto ou desenvolvimento pós-natal, a doses não maternotóxicas (ver secção 5.3). Tendo em conta as indicações, não se prevê a administração de estiripentol durante a gravidez e em mulheres em fase reprodutiva. A decisão clínica de usar estiripentol durante a gravidez terá de ser tomada em função de cada caso individualmente, tendo em consideração os potenciais riscos e benefícios. Recomenda-se precaução na prescrição a mulheres grávidas, sendo aconselhável o uso de métodos de contraceção eficazes.

Amamentação

Na ausência de estudos humanos sobre a excreção no leite materno, e uma vez que o estiripentol passa livremente do plasma para o leite no caso da cabra, não é recomendado o aleitamento durante o tratamento. Se o tratamento com estiripentol for mantido durante o aleitamento, o lactente deverá ser cuidadosamente observado para eventual deteção de potenciais efeitos indesejáveis.

Fertilidade

Não foi detetado qualquer impacto na fertilidade em estudos com animais (ver secção 5.3). Não existem dados clínicos disponíveis, desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O estiripentol tem uma grande influência sobre a capacidade de condução e de utilização de máquinas, uma vez que pode causar vertigens e ataxia. Os pacientes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas até terem adquirido experiência suficiente para avaliarem se isso terá um impacto negativo nas suas capacidades (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os efeitos secundários mais frequentes com estiripentol são anorexia, perda de peso, insónia, sonolência, ataxia, hipotonia e distonia.

Listagem das reações adversas

As reações adversas mais observadas são as seguintes: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muito raros (< 1/10.000), desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de Sistema de Órgãos (terminologia MedDRA)	**Muito frequentes**	**Frequentes**	**Pouco frequentes**	**Raros**
Doenças do sangue e do sistema linfático		Neutropenia		Trombocitopenia*
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia, perda de apetite, perda de peso			
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Agressividade, irritabilidade, distúrbios do comportamento, hostilidade, hiperexcitabilidade, perturbações do sono		
Doenças do sistema nervoso	Sonolência, ataxia, hipotonia, distonia	Hipercinesias		
Afeções oculares			Diplopia	
Doenças gastrintestinais		Náuseas, vómitos		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Fotossensibilidade, erupções cutâneas, alergia cutânea, urticária	
Perturbações gerais e alterações no local de administração			Fadiga	
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da γ-GT		anomalia das provas de função hepática

* Os dados relativos à trombocitopenia derivam de ensaios clínicos e da experiência pós-comercialização.

Descrição de reações adversas selecionadas

Muitas das reações adversas acima enumeradas são muitas vezes atribuíveis a um aumento nos níveis plasmáticos de outros anticonvulsivantes (ver secções 4.4 e 4.5) e podem regredir quando é reduzida a dose de tais medicamentos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não se dispõe de dados sobre a sobredosagem clínica. O tratamento deve ser de suporte (medidas sintomáticas em unidades de cuidados intensivos).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiepiléticos, outros antiepiléticos, código ATC: N03AX17

Mecanismo de ação

Em modelos animais, o estiripentol antagoniza as convulsões induzidas por choque eléctrico, pentetrazol e bicuculina. Em modelos de roedores, o estiripentol parece aumentar os níveis cerebrais de ácido gama-aminobutírico (GABA) – principal neurotransmissor inibidor no cérebro dos mamíferos. Esta situação pode verificar-se por inibição da captação sinaptosómica de GABA e/ou inibição da GABA transaminase. O estiripentol revelou também aumentar a transmissão mediada por recetor GABAA no hipocampo de rato imaturo e aumentar a duração aberta média (mas não a frequência) dos canais de cloreto recetor de GABAA através de um mecanismo de tipo barbitúrico. O estiripentol potencia a eficácia de outros anticonvulsivantes, como carbamazepina, valproato de sódio, fenitoína, fenobarbital e muitas benzodiazepinas, como resultado das interações farmacocinéticas. O segundo efeito do estiripentol baseia-se essencialmente na inibição metabólica de diversas isoenzimas, em particular CYP450 3A4 e 2C19, envolvidos no metabolismo hepático de outros medicamentos antiepiléticos.

Eficácia e segurança clínicas

A avaliação clínica piloto do estiripentol foi feita em crianças com idade igual ou superior a 3 anos, com epilepsia mioclónica grave da infância.

Um programa francês de uso compassivo incluiu crianças a partir dos 6 meses de idade porque, em certos doentes com essa idade, é possível traçar o diagnóstico de síndrome de Dravet com confiança. A decisão clínica quanto à utilização de Diacomit em crianças com epilepsia mioclónica grave da infância com menos de 3 anos de idade deve ser tomada em função de cada caso individual, tendo em consideração os potenciais riscos e benefícios clínicos (ver secção 4.2).

41 crianças com epilepsia mioclónica grave da infância foram incluídas num estudo de inclusão randomizado, controlado por placebo. Após um período inicial de 1 mês, foi adicionado placebo (n=20) ou estiripentol (n=21) ao valproato e clobazam, durante um período de duplo anonimato de 2 meses. Os doentes receberam então estiripentol de forma aberta. Os que forneceram respostas foram definidos como tendo uma redução superior a 50% na frequência das convulsões clónicas (ou tónico-clónicas) durante o segundo mês do período de duplo anonimato, em comparação com os valores à partida. 15 (71%) doentes responderam ao estiripentol (incluindo nove sem convulsões clónicas ou tónico-clónicas), enquanto que se observou apenas um (5%) sob placebo (nenhum sem convulsões; estiripentol 95% CI 52.1-90.7 vs placebo 0-14.6). O CI 95% da diferença foi de 42.2 - 85.7. A percentagem de alteração em relação aos valores de partida foi mais elevada com estiripentol (-69%) do que com placebo (+7%), $p<0.0001$. 21 doentes sob estiripentol apresentaram efeitos secundários moderados (sonolência, perda de apetite), em comparação com oito sob placebo, mas tais efeitos secundários desapareceram com a redução da dose do medicamento concomitante, em 12 dos 21 casos (Chiron et al, Lancet, 2000).

Não existem dados de estudos clínicos que sustentem a segurança clínica de estiripentol administrado em doses diárias superiores a 50 mg/kg/dia.

Não existem dados de estudos clínicos que suportem a utilização de estiripentol como monoterapia na síndrome de Dravet.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As seguintes propriedades farmacocinéticas do estiripentol foram reportadas a partir de estudos realizados em voluntários saudáveis adultos e doentes adultos.

Absorção

O estiripentol é rapidamente absorvido, com um tempo até à concentração plasmática máxima de cerca de 1.5 horas. Desconhece-se a biodisponibilidade absoluta do estiripentol, já que não se dispõe de uma formulação intravenosa para testes. É bem absorvido por via oral, pois a maior parte de uma dose oral é excretada na urina.

A biodisponibilidade relativa entre as formulações em cápsulas e em pó para suspensão oral em saqueta foi estudada em voluntários saudáveis do sexo masculino após a administração de uma dose oral única de 1.000 mg. As duas formulações foram bioequivalentes em termos de AUC mas não em termos de $C_{máx}$. A $C_{máx}$ da saqueta foi ligeiramente mais alta (23%) em comparação com a cápsula e não cumpriu os critérios de bioequivalência. O $T_{máx}$ foi semelhante em ambas as formulações. A supervisão clínica é recomendada no caso de comutação entre as formulações de estiripentol em cápsulas e em pó para suspensão oral em saqueta.

Distribuição

O estiripentol liga-se extensamente às proteínas plasmáticas circulantes (cerca de 99%).

Eliminação

A exposição sistémica ao estiripentol é nitidamente superior à da dose a nível proporcional. A eliminação ("clearance") plasmática reduz-se marcadamente em doses elevadas; desce de aproximadamente 40 l/kg/dia na dose de 600 mg/dia para cerca de 8 l/kg/dia na dose de 2.400 mg. A eliminação diminui após administração repetida de estiripentol, provavelmente devido à inibição das isoenzimas do citocromo P450 responsáveis pelo seu metabolismo. A semivida de eliminação situa-se entre 4,5 horas e 13 horas, aumentando com a dose.

Biotransformação

O estiripentol é extensamente metabolizado, tendo sido encontrados 13 metabolitos diferentes na urina. Os principais processos metabólicos são a desmetilação e a glucoronidação, embora não se tenha ainda conseguido uma identificação precisa das enzimas envolvidas.
Com base nos estudos *in vitro*, as principais isoenzimas hepáticas do citocromo P450 envolvidas no metabolismo de fase 1 são consideradas como correspondendo a CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4.

Excreção

A maior parte do estiripentol é excretado pelos rins.
Os metabolitos de estiripentol na urina representam coletivamente a maior parte (73%) de uma dose oral aguda, enquanto que mais 13-24% foram recuperados nas fezes sob a forma da substância inalterada.

Estudo farmacocinético da população pediátrica

Realizou-se um estudo farmacocinético populacional em 35 crianças com síndrome de Dravet tratadas com estiripentol e duas substâncias não conhecidas por afetarem a farmacocinética do estiripentol, o valproato e o clobazam. A média de idades foi de 7,3 anos (intervalo: 1 a 17,6 anos) e a dose diária

média do estiripentol foi de 45,4 mg/kg/dia (intervalo: 27,1 a 89,3 mg/kg/dia), recebida em duas ou três doses divididas.

O modelo que melhor se ajustou aos dados foi o modelo unicompartimental, com processos de absorção e eliminação de primeira ordem. A estimativa populacional para a constante da taxa de absorção Ka foi de 2,08 h^{-1} (desvio-padrão do efeito aleatório = 122%). A *clearance* e o volume de distribuição foram relacionados com o peso corporal por meio de um modelo alométrico com expoentes de 0,433 e 1, respetivamente: na medida em que o peso corporal aumentou de 10 para 60 kg, a *clearance* oral aparente sofreu um aumento de 2,60 para 5,65 l/h e o volume de distribuição aparente sofreu um aumento de 32,0 para 191,8 L. Em resultado disto, a semivida de eliminação passou de 8,5 h (para 10 kg) para 23,5 h (para 60 kg).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade realizados em animais (rato, macaco e ratinho) não revelaram qualquer padrão consistente de toxicidade, para além do aumento do fígado associado à hipertrofia hepatocelular, que ocorreu no seguimento da administração de doses elevadas de estiripentol tanto a roedores como a não roedores. Este resultado é considerado como uma resposta adaptativa à elevada carga metabólica no fígado.
Estiripentol revelou ser não teratogénico quando testado no rato e no coelho; num estudo efetuado com ratinhos, mas não em vários outros estudos semelhantes, observou-se uma reduzida incidência de formação de fenda palatina, a uma dose maternotóxica (800 mg/kg/dia). Estes estudos em ratinhos e coelhos foram realizados antes da introdução das normas de Boas Práticas de Laboratório. Os estudos no rato sobre fertilidade e comportamento reprodutivo em geral e sobre o desenvolvimento pré e pós-natal não deram quaisquer resultados, à exceção de uma ligeira redução na sobrevivência das crias alimentadas pelas mães que exibiam respostas tóxicas ao estiripentol a uma dose de 800 mg/kg/dia (ver secção 4.6).
Os estudos de genotoxicidade não detetaram qualquer atividade mutagénica ou clastogénica.
Os estudos de carcinogenicidade deram resultados negativos no rato. No ratinho observou-se apenas um pequeno aumento na incidência de adenomas e carcinomas hepáticos em animais tratados com 200 ou 600 mg/kg/dia, durante 78 semanas, mas não nos que receberam 60 mg/kg/dia. Perante a ausência de genotoxicidade do estiripentol e da bem conhecida suscetibilidade especial do fígado do ratinho à formação de tumor na presença da indução de enzimas hepáticas, este resultado não é considerado como indicador de risco de oncogenicidade nos doentes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

<u>Núcleo capsular</u>
Povidona
Carboximetilamido sódico
Estearato de magnésio (E470b)

<u>Invólucro capsular</u>
Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
eritrosina (E127)
indigotina (E132)

<u>Tinta de impressão</u>
Shellac (E904)
Óxido de ferro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polipropileno com selo inviolável e tampa de rosca em polietileno, contendo 30 e 90 cápsulas.
Frasco opaco de polietileno fechado com tampa de rosca inviolável em polipropileno resistente à abertura por crianças, contendo 60 cápsulas.
Os frascos são acondicionados em embalagens exteriores de cartão.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/367/004-6

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04/01/2007
Data da renovação da autorização de introdução no mercado: 20/09/2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Diacomit 250 mg pó para suspensão oral em saqueta.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada saqueta contém 250 mg de estiripentol.

Excipiente com efeito conhecido

Cada saqueta contém 2,5 mg de aspartamo, 500 mg de glucose líquida em spray, e 2,4 mg de sorbitol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para suspensão oral
Pó cristalino rosa pálido

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diacomit está indicado para utilização concomitante com clobazam e valproato como tratamento adjuvante de convulsões refratárias tónico-clónicas generalizadas, em doentes com epilepsia mioclónica grave da infância (Síndrome de Dravet), cujas convulsões não são adequadamente controladas com clobazam e valproato.

4.2 Posologia e modo de administração

Diacomit deve ser administrado apenas sob a supervisão de um pediatra /neurologista pediátrico com experiência no diagnóstico e tratamento da epilepsia em lactentes e crianças.

Posologia

População pediátrica
A dose de estiripentol é calculada em mg/kg de peso corporal..

A dose diária pode ser administrada em 2 ou 3 doses divididas.

O início da terapia adjuvante com estiripentol deve ser realizado gradualmente para cima utilizando um escalonamento ascendente da dose para alcançar a dose recomendada de 50 mg/kg/dia, administrado em combinação com clobazam e valproato.

O escalonamento de dosagem de estiripentol deve ser gradual, começando com 20 mg/kg/dia durante 1 semana, depois 30 mg/kg/dia durante mais 1 semana. O escalonamento adicional de dosagem está dependente da idade:
- crianças com menos de 6 anos devem receber uns 20 mg/kg/dia adicionais na terceira semana, alcançando assim a dose recomendada de 50 mg/kg/dia em três semanas;
- crianças de 6 a menos de 12 anos devem receber uns 10 mg/kg/dia adicionais a cada semana, alcançando assim a dose recomendada de 50 mg/kg/dia em quatro semanas;

- crianças e adolescentes com 12 anos e mais velhos devem receber uns 5 mg/kg/dia adicionais a cada semana até que a dose ideal seja alcançada com base no parecer clínico.

A dose recomendada de 50 mg/kg/dia baseia-se nas conclusões do estudo clínico disponíveis e foi a única dose de Diacomit avaliada nos estudos piloto (ver secção 5.1).

O estiripentol tem que ser sempre tomado com alimentos visto que se degrada rapidamente num ambiente ácido (por exemplo, exposição ao ácido gástrico no estômago vazio).
O estiripentol não deve ser tomado com leite ou laticínios (iogurte, queijo creme, etc.), bebidas gaseificadas, sumo de frutas ou alimentos e bebidas que contenham cafeína ou teofilina.

Crianças com menos de 3 anos de idade
A avaliação clínica piloto do estiripentol foi feita em crianças com idade igual ou superior a 3 anos, com epilepsia mioclónica grave da infância. A decisão clínica quanto à utilização de estiripentol em crianças com epilepsia mioclónica grave da infância com menos de 3 anos de idade deve ser tomada em função de cada caso individual, tendo em consideração os potenciais riscos e benefícios clínicos. Neste grupo de doentes mais jovens, o tratamento adjuvante com estiripentol só deverá ser iniciado quando o diagnóstico de epilepsia mioclónica grave da infância se encontrar clinicamente confirmado (ver secção 5.1). Os dados quanto ao uso de estiripentol em crianças com menos de 12 meses são limitados. Nestas crianças, a utilização do estiripentol será levada a cabo sob supervisão direta do médico.

Doentes com ≥ 18 anos de idade
Não foram recolhidos dados a longo prazo num número suficiente de adultos que permita confirmar o efeito de manutenção nesta população. O tratamento deve ser continuado enquanto se observar eficácia.

Ajustes de dose de outros antiepiléticos usados em combinação com estiripentol
Apesar da ausência de dados farmacológicos abrangentes sobre potenciais interações medicamentosas, são fornecidas as seguintes advertências relativamente à modificação da dose e dos esquemas posológicos de outros medicamentos antiepiléticos administrados em simultâneo com estiripentol, com base na experiência clínica.

- Clobazam
Nos estudos piloto, ao iniciar-se o uso de estiripentol, a posologia diária de clobazam foi de 0,5 mg/kg/dia, normalmente administrada em doses divididas, duas vezes por dia. Na eventualidade de sinais clínicos de reações adversas ou sobredosagem de clobazam (tais como, sonolência, hipotonia e irritabilidade em crianças pequenas), esta dose diária foi reduzida em 25% por semana. Aumentos de aproximadamente duas a três vezes nos níveis plasmáticos de clobazam e cinco vezes nos de norclobazam foram descritos em caso de administração concomitante de estiripentol em crianças com síndrome de Dravet.

- Valproato
O potencial de interação metabólica entre estiripentol e valproato é considerado modesto e, como tal, não deveria ser necessária qualquer alteração da dose de valproato ao adicionar estiripentol, exceto por razões de segurança clínica. Nos estudos piloto, em caso de reações adversas a nível gastrintestinal, tais como perda de apetite ou perda de peso, a dose diária de valproato foi reduzida em cerca de 30%, por semana.

Resultados laboratoriais anómalos
Em caso de resultados anómalos nas análises de contagem de células sanguíneas ou à função hepática, a decisão clínica de continuar a usar ou ajustar a dose de Diacomit em conjunto com doses ajustadas de clobazam e valproato deverá ser tomada individualmente, em função de cada doente, tendo em consideração os potenciais riscos e benefícios clínicos (ver secção 4.4).

Efeito da formulação
A formulação em saqueta tem uma $C_{máx}$ ligeiramente mais alta do que as cápsulas e, como tal, as formulações não são bioequivalentes. No caso de ser necessário trocar as formulações, é aconselhável que tal seja levado a cabo sob supervisão clínica, no caso de problemas com a tolerabilidade (ver secção 5.2).

Compromisso renal ou hepático
Estiripentol não é recomendado para utilização em doentes com compromisso da função hepática e/ou renal (ver secção 4.4).

Modo de administração

Via oral
O pó deve ser misturado num copo de água e tomado imediatamente após a mistura.
Para a interação de estiripentol com os alimentos, consulte a secção 4.5.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
História clínica de psicoses sob a forma de episódios de delírio.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Carbamazepina, fenitoína e fenobarbital

Estas substâncias não devem ser usadas em simultâneo com estiripentol, no tratamento da síndrome de Dravet. A dose diária de clobazam e/ou valproato deve ser reduzida, em função do aparecimento de efeitos secundários, durante o tratamento com estiripentol (ver secção 4.2).

Taxa de crescimento das crianças

Dada a frequência de reações adversas a nível gastrintestinal, ao tratamento com estiripentol e valproato (anorexia, perda de apetite, náuseas, vómitos), a taxa de crescimento de crianças sob tratamento com esta combinação medicamentosa deverá ser cuidadosamente monitorizada.

Hemograma

Neutropenia pode estar associada à administração de estiripentol, clobazam e valproato. Deverão ser efetuadas análises ao sangue antes de iniciar o tratamento com estiripentol. Salvo indicação clínica em contrário, deverão ser efetuadas análises ao sangue a cada 6 meses.

Função hepática

Deve ser avaliada antes de iniciar o tratamento com estiripentol. Salvo indicação clínica em contrário, deverão ser efetuadas análises da função hepática a cada 6 meses.

Compromisso hepático ou renal

Na ausência de dados clínicos específicos em doentes com compromisso da função hepática ou renal, estiripentol não é recomendado para utilização em doentes com compromisso da função hepática e/ou renal (ver secção 4.2).

Substâncias que interferem com as enzimas CYP

Estiripentol é um inibidor das enzimas CYP2C19, CYP3A4 e CYP2D6 e pode aumentar marcadamente as concentrações plasmáticas de substâncias metabolizadas por estas enzimas e aumenta o risco de reações adversas (ver secção 4.5.). Estudos *in vitro* sugeriram que o metabolismo

de fase 1 do estiripentol é catalizado pela CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4 e possivelmente outras enzimas. É aconselhada precaução ao associar o estiripentol com outras substâncias que inibem ou induzem uma ou mais destas enzimas.

População pediátrica

Os estudos clínicos piloto não incluíram crianças com menos de 3 anos de idade. Consequentemente, recomenda-se uma supervisão cuidadosa das crianças entre os 6 meses e os 3 anos de idade, durante o tratamento com estiripentol.

Estiripentol em pó para suspensão oral em saqueta contém aspartamo, uma fonte de fenilalanina. Não existem dados não-clínicos nem clínicos disponíveis para avaliar o uso de aspartamo em crianças com menos de 12 semanas de idade. Por esta razão, pode ser nocivo para pessoas com fenilcetonúria. Doentes com problemas raros de malabsorção a glucose-galactose não devem tomar este medicamento, já que a formulação contém glucose. Uma vez que o componente aromatizante contém uma pequena quantidade de sorbitol, os doentes com problemas hereditários de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por saqueta ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Potenciais interações medicamentosas que afetam o estiripentol

Não se encontra devidamente esclarecida a influência de outros medicamentos antiepiléticos na farmacocinética do estiripentol.
Desconhece-se o impacto dos macrólidos e medicamentos antifúngicos azóis sobre o metabolismo do estiripentol, conhecidos como sendo inibidores de CYP3A4 e substratos da mesma enzima. O efeito de estiripentol no seu metabolismo é igualmente desconhecido.

Estudos *in vitro* sugeriram que o metabolismo de fase 1 do estiripentol é catalizado pela CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4 e possivelmente outras enzimas. É aconselhada precaução ao associar o estiripentol com outras substâncias que inibem ou induzem uma ou mais destas enzimas.

Efeito do estiripentol sobre as enzimas do citocromo P450

Muitas destas interações foram parcialmente confirmadas por estudos *in vitro* e ensaios clínicos. O aumento nos níveis de estado estacionário com a utilização combinada de estiripentol, valproato e clobazam é semelhante em adultos e em crianças, embora se observe uma marcada variabilidade inter-individual.

Em concentrações terapêuticas, o estiripentol inibe significativamente várias isoenzimas CYP450: por exemplo, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4. Como resultado, poderão ser esperadas interações farmacocinéticas de origem metabólica com outros medicamentos. Estas interações podem originar aumento dos níveis sistémicos destas substâncias ativas, suscetível de conduzir a uma elevação dos efeitos farmacológicos e a um aumento das reações adversas.

É necessário atuar com cautela se as circunstâncias clínicas exigirem a combinação de estiripentol com substâncias metabolizadas por CYP2C19 (como citalopram, omeprazol) ou CYP3A4 (inibidores de protease HIV, anti-histamínicos tais como astemizol e clorofenamina, bloqueadores dos canais de cálcio, estatinas, contracetivos orais, codeína), devido ao maior risco de reações adversas (ver mais adiante quanto aos medicamentos antiepiléticos). Recomenda-se a monitorização das concentrações plasmáticas ou das reações adversas. Poderá ser necessário proceder a um ajuste posológico.

A administração concomitante com substratos de CYP3A4 de estreito índice terapêutico deverá ser evitada, devido ao risco grandemente aumentado de reações adversas graves.

Os dados sobre o potencial inibitório de CYP1A2 são limitados e, como tal, as interações com teofilina e cafeína não podem ser excluídas devido ao aumento dos níveis plasmáticos de teofilina e cafeína que pode ocorrer através da inibição do metabolismo hepático, o que pode conduzir a toxicidade. A utilização em combinação com estiripentol não é recomendada. Esta advertência não se restringe apenas a medicamentos, mas também a um número considerável de alimentos (por exemplo: cola, chocolate, café, chá, e bebidas energéticas) e produtos nutricionais destinados a crianças. O doente não deve beber refrigerantes à base de cola, os que contêm quantidades significativas de cafeína ou chocolate, que contém vestígios de teofilina (ver secção 4.2).

Uma vez que o estiripentol inibiu o CYP2D6 *in vitro* em concentrações clinicamente atingidas no plasma, quaisquer substâncias que sejam metabolizadas por esta isoenzima, tais como: bloqueadores beta (propranolol, carvedilol, timolol), antidepressivos (fluoxetina, paroxetina, sertralina, imipramina, clomipramina), antipsicóticos (haloperidol), analgésicos (codeína, dextrometorfano, tramadol) podem estar sujeitos a interações metabólicas com estiripentol. Um ajuste da dose poderá ser necessário para substâncias que sejam metabolizadas por CYP2D6 e para os quais é possível a titulação da dose individualmente.

Potencial de interação do estiripentol com outros medicamentos

Na ausência de dados clínicos disponíveis, recomenda-se cautela com as seguintes interações clinicamente relevantes com estiripentol:

Combinações indesejáveis (a evitar salvo se estritamente necessário)

- Alcaloides da cravagem de centeio (ergotamina, dihidroergotamina)
Ergotismo com possibilidade de necrose das extremidades (inibição da eliminação hepática da cravagem de centeio).

- Cisaprida, halofantrina, pimozida, quinidina, bepridilo
Aumento do risco de arritmias cardíacas e em particular "torsades de pointes".

Imunosupressores (tacrolimus, ciclosporina, sirolimus)
Aumento dos níveis sanguíneos de imunosupressores (diminuição do metabolismo hepático).

- Estatinas (atorvastatina, sinvastatina, etc)
Aumento do risco de reações indesejáveis dependentes da dose, tais como rabdomiólise (diminuição do metabolismo hepático do medicamento redutor do colesterol).

Combinações que requerem precauções

- Midazolam, triazolam, alprazolam
O aumento dos níveis plasmáticos da benzodiazepina pode ocorrer através de uma diminuição do metabolismo hepático, originando uma sedação excessiva.

- Cloropromazina
Estiripentol aumenta o efeito depressivo central de cloropromazina.

- Efeitos noutros medicamentos antiepiléticos
A inibição de CYP450 isoenzima CYP2C19 e CYP3A4 pode provocar interações farmacocinéticas (inibição do seu metabolismo hepático) com fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, clobazam (ver secção 4.2), valproato (ver secção 4.2), diazepam (aumento do miorrelaxamento), etosuximida e tiagabina. As consequências são o aumento dos níveis plasmáticos destes anticonvulsivantes, com potencial risco de sobredosagem. Recomenda-se a monitorização clínica dos níveis plasmáticos de outros anticonvulsivantes, quando combinados com estiripentol, com possíveis ajustes posológicos.

- Topiramato
Num programa francês de uso compassivo de estiripentol, foi adicionado topiramato ao estiripentol, clobazam e valproato em 41% de 230 casos. Com base nas observações clínicas neste grupo de doentes, não se registam provas que sugiram a necessidade de uma alteração nas doses e esquemas posológicos de topiramato, em caso de administração concomitante com estiripentol.
No que se refere ao topiramato, considera-se que a potencial competição de inibição sob CYP2C19 não deverá ocorrer, pois esta requer provavelmente concentrações plasmáticas 5 a 15 vezes mais elevadas do que as concentrações plasmáticas obtidas com a dose e esquemas posológicos de topiramato habitualmente recomendados.

- Levetiracetam
Levetiracetam não sofre grande metabolismo hepático. Como resultado, não se prevê qualquer interação medicamentosa metabólica farmacocinética entre estiripentol e levetiracetam.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Risco relacionado com a epilepsia e medicamentos antiepiléticos em geral
Foi demonstrado que, nos filhos de mulheres com epilepsia, a prevalência de malformações é duas a três vezes maior do que a taxa de aproximadamente 3% na população em geral. Embora outros fatores, designadamente a epilepsia, possam contribuir, as evidências disponíveis sugerem que este aumento é, em grande medida, causado pelo tratamento. Na população tratada, observou-se um aumento nas malformações nos casos de politerapia.
No entanto, um tratamento antiepilético eficaz não deverá ser interrompido durante a gravidez, já que o agravamento da doença pode ser prejudicial tanto para a mãe como para o feto..
Risco relacionado com estiripentol
Não se dispõe de quaisquer dados sobre gravidezes expostas. Os estudos realizados em animais não indicam quaisquer efeitos direta ou indiretamente nocivos com respeito à gravidez, desenvolvimento do feto, parto ou desenvolvimento pós-natal, a doses não maternotóxicas (ver secção 5.3). Tendo em conta as indicações, não se prevê a administração de estiripentol durante a gravidez e em mulheres em fase reprodutiva. A decisão clínica de usar estiripentol durante a gravidez terá de ser tomada em função de cada caso individualmente, tendo em consideração os potenciais riscos e benefícios. Recomenda-se precaução na prescrição a mulheres grávidas, sendo aconselhável o uso de métodos de contraceção eficazes.

Amamentação

Na ausência de estudos humanos sobre a excreção no leite materno, e uma vez que o estiripentol passa livremente do plasma para o leite no caso da cabra, não é recomendado o aleitamento durante o tratamento. Se o tratamento com estiripentol for mantido durante o aleitamento, o lactente deverá ser cuidadosamente observado para eventual deteção de potenciais efeitos indesejáveis.

Fertilidade

Não foi detetado qualquer impacto na fertilidade em estudos com animais (ver secção 5.3). Não existem dados clínicos disponíveis, desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O estiripentol tem uma grande influência sobre a capacidade de condução e de utilização de máquinas, uma vez que pode causar vertigens e ataxia. Os pacientes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas até terem adquirido experiência suficiente para avaliarem se isso terá um impacto negativo nas suas capacidades (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os efeitos secundários mais frequentes com estiripentol são anorexia, perda de peso, insónia, sonolência, ataxia, hipotonia e distonia.

Listagem das reações adversas

As reações adversas mais observadas são as seguintes: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muito raros (< 1/10.000), desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de Sistema de Órgãos (terminologia MedDRA)	**Muito frequentes**	**Frequentes**	**Pouco frequentes**	**Raros**
Doenças do sangue e do sistema linfático		Neutropenia		Trombocitopenia*
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia, perda de apetite, perda de peso			
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Agressividade, irritabilidade, distúrbios do comportamento, hostilidade, hiperexcitabilidade, perturbações do sono		
Doenças do sistema nervoso	Sonolência, ataxia, hipotonia, distonia	Hipercinesias		
Afeções oculares			Diplopia	
Doenças gastrintestinais		Náuseas, vómitos		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Fotossensibilidade, erupções cutâneas, alergia cutânea, urticária	
Perturbações gerais e alterações no local de administração			Fadiga	
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da γ-GT		anomalia das provas de função hepática

*Os dados relativos à trombocitopenia derivam de ensaios clínicos e da experiência pós-comercialização.

Descrição de reações adversas selecionadas

Muitas das reações adversas acima enumeradas são muitas vezes atribuíveis a um aumento nos níveis plasmáticos de outros anticonvulsivantes (ver secções 4.4 e 4.5) e podem regredir quando é reduzida a dose de tais medicamentos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não se dispõe de dados sobre a sobredosagem clínica. O tratamento deve ser de suporte (medidas sintomáticas em unidades de cuidados intensivos).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiepiléticos, outros antiepiléticos, código ATC: N03AX17

Mecanismo de ação

Em modelos animais, o estiripentol antagoniza as convulsões induzidas por choque elétrico, pentetrazol e bicuculina. Em modelos de roedores, o estiripentol parece aumentar os níveis cerebrais de ácido gama-aminobutírico (GABA) – principal neurotransmissor inibidor no cérebro dos mamíferos. Esta situação pode verificar-se por inibição da captação sinaptosómica de GABA e/ou inibição da GABA transaminase. O estiripentol revelou também aumentar a transmissão mediada por recetor GABAA no hipocampo de rato imaturo e aumentar a duração aberta média (mas não a frequência) dos canais de cloreto recetor de GABAA através de um mecanismo de tipo barbitúrico. O estiripentol potencia a eficácia de outros anticonvulsivantes, como carbamazepina, valproato de sódio, fenitoína, fenobarbital e muitas benzodiazepinas, como resultado das interações farmacocinéticas. O segundo efeito do estiripentol baseia-se essencialmente na inibição metabólica de diversas isoenzimas, em particular CYP450 3A4 e 2C19, envolvidos no metabolismo hepático de outros medicamentos antiepiléticos.

Eficácia e segurança clínicas

A avaliação clínica piloto do estiripentol foi feita em crianças com idade igual ou superior a 3 anos, com epilepsia mioclónica grave da infância.

Um programa francês de uso compassivo incluiu crianças a partir dos 6 meses de idade porque, em certos doentes com essa idade, é possível traçar o diagnóstico de síndrome de Dravet com confiança. A decisão clínica quanto à utilização de Diacomit em crianças com epilepsia mioclónica grave da infância com menos de 3 anos de idade deve ser tomada em função de cada caso individual, tendo em consideração os potenciais riscos e benefícios clínicos (ver secção 4.2).

41 crianças com epilepsia mioclónica grave da infância foram incluídas num estudo de inclusão randomizado, controlado por placebo. Após um período inicial de 1 mês, foi adicionado placebo (n=20) ou estiripentol (n=21) ao valproato e clobazam, durante um período de duplo anonimato de

2 meses. Os doentes receberam então estiripentol de forma aberta. Os que forneceram respostas foram definidos como tendo uma redução superior a 50% na frequência das convulsões clónicas (ou tónico-clónicas) durante o segundo mês do período de duplo anonimato, em comparação com os valores à partida. 15 (71%) doentes responderam ao estiripentol (incluindo nove sem convulsões clónicas ou tónico-clónicas), enquanto que se observou apenas um (5%) sob placebo (nenhum sem convulsões; estiripentol 95% CI 52.1-90.7 vs placebo 0-14.6). O CI 95% da diferença foi de 42.2 - 85.7. A percentagem de alteração em relação aos valores de partida foi mais elevada com estiripentol (-69%) do que com placebo (+7%), $p<0.0001$. 21 doentes sob estiripentol apresentaram efeitos secundários moderados (sonolência, perda de apetite), em comparação com oito sob placebo, mas tais efeitos secundários desapareceram com a redução da dose do medicamento concomitante, em 12 dos 21 casos (Chiron et al, Lancet, 2000).

Não existem dados de estudos clínicos que sustentem a segurança clínica de estiripentol administrado em doses diárias superiores a 50 mg/kg/dia.
Não existem dados de estudos clínicos que suportem a utilização de estiripentol como monoterapia na síndrome de Dravet.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As seguintes propriedades farmacocinéticas do estiripentol foram reportadas a partir de estudos realizados em voluntários saudáveis adultos e doentes adultos.

Absorção

O estiripentol é rapidamente absorvido, com um tempo até à concentração plasmática máxima de cerca de 1.5 horas. Desconhece-se a biodisponibilidade absoluta do estiripentol, já que não se dispõe de uma formulação intravenosa para testes. É bem absorvido por via oral, pois a maior parte de uma dose oral é excretada na urina.

A biodisponibilidade relativa entre as formulações em cápsulas e em pó para suspensão oral em saqueta foi estudada em voluntários saudáveis do sexo masculino após a administração de uma dose oral única de 1.000 mg. As duas formulações foram bioequivalentes em termos de AUC mas não em termos de $C_{máx}$. A $C_{máx}$ da saqueta foi ligeiramente mais alta (23%) em comparação com a cápsula e não cumpriu os critérios de bioequivalência. O $T_{máx}$ foi semelhante em ambas as formulações. A supervisão clínica é recomendada no caso de comutação entre as formulações de estiripentol em cápsulas e em pó para suspensão oral em saqueta.

Distribuição

O estiripentol liga-se extensamente às proteínas plasmáticas circulantes (cerca de 99%).

Eliminação

A exposição sistémica ao estiripentol é nitidamente superior à da dose a nível proporcional. A eliminação ("clearance") plasmática reduz-se marcadamente em doses elevadas; desce de aproximadamente 40 l/kg/dia na dose de 600 mg/dia para cerca de 8 l/kg/dia na dose de 2.400 mg. A eliminação diminui após administração repetida de estiripentol, provavelmente devido à inibição das isoenzimas do citocromo P450 responsáveis pelo seu metabolismo. A semivida de eliminação situa-se entre 4,5 horas e 13 horas, aumentando com a dose.

Biotransformação

O estiripentol é extensamente metabolizado, tendo sido encontrados 13 metabolitos diferentes na urina. Os principais processos metabólicos são a desmetilação e a glucoronidação, embora não se tenha ainda conseguido uma identificação precisa das enzimas envolvidas.
Com base nos estudos *in vitro*, as principais isoenzimas hepáticas do citocromo P450 envolvidas no metabolismo de fase 1 são consideradas como correspondendo a CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4.

Excreção

A maior parte do estiripentol é excretado pelos rins.
Os metabolitos de estiripentol na urina representam coletivamente a maior parte (73%) de uma dose oral aguda, enquanto que mais 13-24% foram recuperados nas fezes sob a forma da substância inalterada.

Estudo farmacocinético da população pediátrica

Realizou-se um estudo farmacocinético populacional em 35 crianças com síndrome de Dravet tratadas com estiripentol e duas substâncias não conhecidas por afetarem a farmacocinética do estiripentol, o valproato e o clobazam. A média de idades foi de 7,3 anos (intervalo: 1 a 17,6 anos) e a dose diária média do estiripentol foi de 45,4 mg/kg/dia (intervalo: 27,1 a 89,3 mg/kg/dia), recebida em duas ou três doses divididas.

O modelo que melhor se ajustou aos dados foi o modelo unicompartimental, com processos de absorção e eliminação de primeira ordem. A estimativa populacional para a constante da taxa de absorção Ka foi de 2,08 h^{-1} (desvio-padrão do efeito aleatório = 122%). A *clearance* e o volume de distribuição foram relacionados com o peso corporal por meio de um modelo alométrico com expoentes de 0,433 e 1, respetivamente: na medida em que o peso corporal aumentou de 10 para 60 kg, a *clearance* oral aparente sofreu um aumento de 2,60 para 5,65 l/h e o volume de distribuição aparente sofreu um aumento de 32,0 para 191,8 L. Em resultado disto, a semivida de eliminação passou de 8,5 h (para 10 kg) para 23,5 h (para 60 kg).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade realizados em animais (rato, macaco e ratinho) não revelaram qualquer padrão consistente de toxicidade, para além do aumento do fígado associado à hipertrofia hepatocelular, que ocorreu no seguimento da administração de doses elevadas de estiripentol tanto a roedores como a não roedores. Este resultado é considerado como uma resposta adaptativa à elevada carga metabólica no fígado.
Estiripentol revelou ser não teratogénico quando testado no rato e no coelho; num estudo efetuado com ratinhos, mas não em vários outros estudos semelhantes, observou-se uma reduzida incidência de formação de fenda palatina, a uma dose maternotóxica (800 mg/kg/dia). Estes estudos em ratinhos e coelhos foram realizados antes da introdução das normas de Boas Práticas de Laboratório. Os estudos no rato sobre fertilidade e comportamento reprodutivo em geral e sobre o desenvolvimento pré e pós-natal não deram quaisquer resultados, à exceção de uma ligeira redução na sobrevivência das crias alimentadas pelas mães que exibiam respostas tóxicas ao estiripentol a uma dose de 800 mg/kg/dia (ver secção 4.6).
Os estudos de genotoxicidade não detetaram qualquer atividade mutagénica ou clastogénica.
Os estudos de carcinogenicidade deram resultados negativos no rato. No ratinho observou-se apenas um pequeno aumento na incidência de adenomas e carcinomas hepáticos em animais tratados com 200 ou 600 mg/kg/dia, durante 78 semanas, mas não nos que receberam 60 mg/kg/dia. Perante a ausência de genotoxicidade do estiripentol e da bem conhecida suscetibilidade especial do fígado do ratinho à formação de tumor na presença da indução de enzimas hepáticas, este resultado não é considerado como indicador de risco de oncogenicidade nos doentes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Povidona
Carboximetilamido sódico
Glucose líquida (em spray seco)
Eritrosina (E127)

Dióxido de titânio (E171)
Aspartamo (E951)
Aroma tutti-frutti (contém sorbitol)
Carmelose sódica
Hidroxietilcelulose

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

As saquetas são feitas de uma película composta de papel/alumínio/polietileno.
Embalagens de 30, 60 e 90 saquetas.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/367/007-9

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04/01/2007
Data da renovação da autorização de introdução no mercado: 20/09/2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Diacomit 500 mg pó para suspensão oral em saqueta

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada saqueta contém 500 mg de estiripentol

Excipiente com efeito conhecido

Cada saqueta contém 5 mg de aspartamo, 1.000 mg de glucose líquida em spray, e 4,8 mg de sorbitol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para suspensão oral
Pó cristalino rosa pálido

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diacomit está indicado para utilização concomitante com clobazam e valproato como tratamento adjuvante de convulsões refratárias tónico-clónicas generalizadas, em doentes com epilepsia mioclónica grave da infância (síndrome de Dravet), cujas convulsões não são adequadamente controladas com clobazam e valproato.

4.2 Posologia e modo de administração

Diacomit deve ser administrado apenas sob a supervisão de um pediatra /neurologista pediátrico com experiência no diagnóstico e tratamento da epilepsia em lactentes e crianças.

Posologia

População pediátrica
A dose de estiripentol é calculada em mg/kg de peso corporal..

A dose diária pode ser administrada em 2 ou 3 doses divididas.

O início da terapia adjuvante com estiripentol deve ser realizado gradualmente para cima utilizando um escalonamento ascendente da dose para alcançar a dose recomendada de 50 mg/kg/dia, administrado em combinação com clobazam e valproato.

O escalonamento de dosagem de estiripentol deve ser gradual, começando com 20 mg/kg/dia durante 1 semana, depois 30 mg/kg/dia durante mais 1 semana. O escalonamento adicional de dosagem está dependente da idade:
- crianças com menos de 6 anos devem receber uns 20 mg/kg/dia adicionais na terceira semana, alcançando assim a dose recomendada de 50 mg/kg/dia em três semanas;
- crianças de 6 a menos de 12 anos devem receber uns 10 mg/kg/dia adicionais a cada semana, alcançando assim a dose recomendada de 50 mg/kg/dia em quatro semanas;
- crianças e adolescentes com 12 anos e mais velhos devem receber uns 5 mg/kg/dia adicionais a cada semana até que a dose ideal seja alcançada com base no parecer clínico.

A dose recomendada de 50 mg/kg/dia baseia-se nas conclusões do estudo clínico disponíveis e foi a única dose de Diacomit avaliada nos estudos piloto (ver secção 5.1).

O estiripentol tem que ser sempre tomado com alimentos visto que se degrada rapidamente num ambiente ácido (por exemplo, exposição ao ácido gástrico no estômago vazio).
O estiripentol não deve ser tomado com leite ou laticínios (iogurte, queijo creme, etc.), bebidas gaseificadas, sumo de frutas ou alimentos e bebidas que contenham cafeína ou teofilina.

Crianças com menos de 3 anos de idade
A avaliação clínica piloto do estiripentol foi feita em crianças com idade igual ou superior a 3 anos, com epilepsia mioclónica grave da infância. A decisão clínica quanto à utilização de estiripentol em crianças com epilepsia mioclónica grave da infância com menos de 3 anos de idade deve ser tomada em função de cada caso individual, tendo em consideração os potenciais riscos e benefícios clínicos. Neste grupo de doentes mais jovens, o tratamento adjuvante com estiripentol só deverá ser iniciado quando o diagnóstico de epilepsia mioclónica grave da infância se encontrar clinicamente confirmado (ver secção 5.1). Os dados quanto ao uso de estiripentol em crianças com menos de 12 meses são limitados. Nestas crianças, a utilização do estiripentol será levada a cabo sob supervisão direta do médico.

Doentes com ≥ 18 anos de idade
Não foram recolhidos dados a longo prazo num número suficiente de adultos que permita confirmar o efeito de manutenção nesta população. O tratamento deve ser continuado enquanto se observar eficácia.

Ajustes de dose de outros antiepiléticos usados em combinação com estiripentol
Apesar da ausência de dados farmacológicos abrangentes sobre potenciais interações medicamentosas, são fornecidas as seguintes advertências relativamente à modificação da dose e dos esquemas posológicos de outros medicamentos antiepiléticos administrados em simultâneo com estiripentol, com base na experiência clínica.

- Clobazam
Nos estudos piloto, ao iniciar-se o uso de estiripentol, a posologia diária de clobazam foi de 0,5 mg/kg/dia, normalmente administrada em doses divididas, duas vezes por dia. Na eventualidade de sinais clínicos de reações adversas ou sobredosagem de clobazam (tais como, sonolência, hipotonia e irritabilidade em crianças pequenas), esta dose diária foi reduzida em 25% por semana. Aumentos de aproximadamente duas a três vezes nos níveis plasmáticos de clobazam e cinco vezes nos de norclobazam foram descritos em caso de administração concomitante de estiripentol em crianças com síndrome de Dravet.

- Valproato
O potencial de interação metabólica entre estiripentol e valproato é considerado modesto e, como tal, não deveria ser necessária qualquer alteração da dose de valproato ao adicionar estiripentol, exceto por razões de segurança clínica. Nos estudos piloto, em caso de reações adversas a nível gastrintestinal, tais como perda de apetite ou perda de peso, a dose diária de valproato foi reduzida em cerca de 30%, por semana.

Resultados laboratoriais anómalos
Em caso de resultados anómalos nas análises de contagem de células sanguíneas ou à função hepática, a decisão clínica de continuar a usar ou ajustar a dose de estiripentol em conjunto com doses ajustadas de clobazam e valproato deverá ser tomada individualmente, em função de cada doente, tendo em consideração os potenciais riscos e benefícios clínicos (ver secção 4.4).

Efeito da formulação
A formulação em saqueta tem uma $C_{máx}$ ligeiramente mais alta do que as cápsulas e, como tal, as formulações não são bioequivalentes. No caso de ser necessário trocar as formulações, é aconselhável que tal seja levado a cabo sob supervisão clínica, no caso de problemas com a tolerabilidade (ver secção 5.2).

Compromisso renal ou hepático
Estiripentol não é recomendado para utilização em doentes com compromisso da função hepática e/ou renal (ver secção 4.4).

Modo de administração

Uso oral

O pó deve ser misturado num copo de água e tomado imediatamente após a mistura. Para a interação de estiripentol com os alimentos, consulte a secção 4.5.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
História clínica de psicoses sob a forma de episódios de delírio.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Carbamazepina, fenitoína e fenobarbital

Estas substâncias não devem ser usadas em simultâneo com estiripentol, no tratamento da síndrome de Dravet. A dose diária de clobazam e/ou valproato deve ser reduzida, em função do aparecimento de efeitos secundários, durante o tratamento com estiripentol (ver secção 4.2).

Taxa de crescimento das crianças

Dada a frequência de reações adversas a nível gastrintestinal, ao tratamento com estiripentol e valproato (anorexia, perda de apetite, náuseas, vómitos), a taxa de crescimento de crianças sob tratamento com esta combinação medicamentosa deverá ser cuidadosamente monitorizada.

Hemograma

Neutropenia pode estar associada à administração de estiripentol, clobazam e valproato. Deverão ser efetuadas análises ao sangue antes de iniciar o tratamento com estiripentol. Salvo indicação clínica em contrário, deverão ser efetuadas análises ao sangue a cada 6 meses.

Função hepática

Deve ser avaliada antes de iniciar o tratamento com estiripentol. Salvo indicação clínica em contrário, deverão ser efetuadas análises da função hepática a cada 6 meses.

Compromisso hepático ou renal

Na ausência de dados clínicos específicos em doentes com compromisso da função hepática ou renal, estiripentol não é recomendado para utilização em doentes com compromisso da função hepática e/ou renal (ver secção 4.2).

Substâncias que interferem com as enzimas CYP

Estiripentol é um inibidor das enzimas CYP2C19, CYP3A4 e CYP2D6 e pode aumentar marcadamente as concentrações plasmáticas de substâncias metabolizadas por estas enzimas e aumenta o risco de reações adversas (ver secção 4.5.). Estudos *in vitro* sugeriram que o metabolismo de fase 1 do estiripentol é catalizado pela CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4 e possivelmente outras enzimas. É aconselhada precaução ao associar o estiripentol com outras substâncias que inibem ou induzem uma ou mais destas enzimas.

População pediátrica

Os estudos clínicos piloto não incluíram crianças com menos de 3 anos de idade. Consequentemente, recomenda-se uma supervisão cuidadosa das crianças entre os 6 meses e os 3 anos de idade, durante o tratamento com Diacomit.

Diacomit em pó para suspensão oral em saqueta contém aspartamo, uma fonte de fenilalanina. Não existem dados não-clínicos nem clínicos disponíveis para avaliar o uso de aspartamo em crianças com menos de 12 semanas de idade Por esta razão, pode revelar-se nocivo para pessoas com fenilcetonúria. Doentes com problemas raros de malabsorção a glucose-galactose não devem tomar este medicamento, já que a formulação contém glucose. Uma vez que o componente aromatizante contém uma pequena quantidade de sorbitol, os doentes com problemas hereditários de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por saqueta ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Potenciais interações medicamentosas que afetam o estiripentol

Não se encontra devidamente esclarecida a influência de outros medicamentos antiepiléticos na farmacocinética do estiripentol.
Desconhece-se o impacto dos macrólidos e medicamentos antifúngicos azóis sobre o metabolismo do estiripentol, conhecidos como sendo inibidores de CYP3A4 e substratos da mesma enzima. O efeito de estiripentol no seu metabolismo é igualmente desconhecido.

Estudos *in vitro* sugeriram que o metabolismo de fase 1 do estiripentol é catalizado pela CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4 e possivelmente outras enzimas. É aconselhada precaução ao associar o estiripentol com outras substâncias que inibem ou induzem uma ou mais destas enzimas.

Efeito do estiripentol sobre as enzimas do citocromo P450

Muitas destas interações foram parcialmente confirmadas por estudos *in vitro* e ensaios clínicos. O aumento nos níveis de estado estacionário com a utilização combinada de estiripentol, valproato e clobazam é semelhante em adultos e em crianças, embora se observe uma marcada variabilidade inter-individual.

Em concentrações terapêuticas, o estiripentol inibe significativamente várias isoenzimas CYP450: por exemplo, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4. Como resultado, poderão ser esperadas interações farmacocinéticas de origem metabólica com outros medicamentos. Estas interações podem originar aumento dos níveis sistémicos destas substâncias ativas, suscetível de conduzir a uma elevação dos efeitos farmacológicos e a um aumento das reações adversas.

É necessário atuar com cautela se as circunstâncias clínicas exigirem a combinação de estiripentol com substâncias metabolizadas por CYP2C19 (como citalopram, omeprazol) ou CYP3A4 (inibidores de protease HIV, anti-histamínicos tais como astemizol e clorofenamina, bloqueadores dos canais de cálcio, estatinas, contracetivos orais, codeína), devido ao maior risco de reações adversas (ver mais adiante quanto aos medicamentos antiepiléticos). Recomenda-se a monitorização das concentrações plasmáticas ou das reações adversas. Poderá ser necessário proceder a um ajuste posológico.

A administração concomitante com substratos de CYP3A4 de estreito índice terapêutico deverá ser evitada, devido ao risco grandemente aumentado de reações adversas graves.

Os dados sobre o potencial inibitório de CYP1A2 são limitados e, como tal, as interações com teofilina e cafeína não podem ser excluídas devido ao aumento dos níveis plasmáticos de teofilina e cafeína que pode ocorrer através da inibição do metabolismo hepático, o que pode conduzir a toxicidade. A utilização em combinação com estiripentol não é recomendada. Esta advertência não se

restringe apenas a medicamentos, mas também a um número considerável de alimentos (por exemplo: cola, chocolate, café, chá, e bebidas energéticas) e produtos nutricionais destinados a crianças. O doente não deve beber refrigerantes à base de cola, os que contêm quantidades significativas de cafeína ou chocolate, que contêm vestígios de teofilina (ver secção 4.2).

Uma vez que o estiripentol inibiu o CYP2D6 *in vitro* em concentrações clinicamente atingidas no plasma, quaisquer substâncias que sejam metabolizadas por esta isoenzima, tais como: bloqueadores beta (propranolol, carvedilol, timolol), antidepressivos (fluoxetina, paroxetina, sertralina, imipramina, clomipramina), antipsicóticos (haloperidol), analgésicos (codeína, dextrometorfano, tramadol) podem estar sujeitos a interações metabólicas com estiripentol. Um ajuste da dose poderá ser necessário substâncias que sejam metabolizadas por CYP2D6 e para os quais é possível a titulação da dose individualmente.

Potencial de interação do estiripentol com outros medicamentos

Na ausência de dados clínicos disponíveis, recomenda-se cautela com as seguintes interações clinicamente relevantes com estiripentol:

Combinações indesejáveis (a evitar salvo se estritamente necessário)

- Alcaloides da cravagem de centeio (ergotamina, dihidroergotamina)
Ergotismo com possibilidade de necrose das extremidades (inibição da eliminação hepática da cravagem de centeio).

- Cisaprida, halofantrina, pimozida, quinidina, bepridilo
Aumento do risco de arritmias cardíacas e em particular de "torsades de pointes".

Imunosupressores (tacrolimus, ciclosporina, sirolimus)
Aumento dos níveis sanguíneos de imunosupressores (diminuição do metabolismo hepático).

- Estatinas (atorvastatina, sinvastatina, etc)
Aumento do risco de reações indesejáveis dependentes da dose, tais como rabdomiólise (diminuição do metabolismo hepático do medicamento redutor do colesterol)

Combinações que requerem precauções

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*
O aumento dos níveis plasmáticos da benzodiazepina pode ocorrer através de uma diminuição do metabolismo hepático, originando uma sedação excessiva.

- *Cloropromazina*
Estiripentol aumenta o efeito depressivo central de cloropromazina.

- *Efeitos noutros medicamentos antiepiléticos*
A inibição de CYP450 isoenzima CYP2C19 e CYP 3A4 pode provocar interações farmacocinéticas (inibição do seu metabolismo hepático) com fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, clobazam (ver secção 4.2), valproato (ver secção 4.2), diazepam (aumento do miorrelaxamento), etosuximida e tiagabina. As consequências são o aumento dos níveis plasmáticos destes anticonvulsivantes, com potencial risco de sobredosagem. Recomenda-se a monitorização clínica dos níveis plasmáticos de outros anticonvulsivantes, quando combinados com estiripentol, com possíveis ajustes posológicos.

- Topiramato
Num programa francês de uso compassivo de estiripentol, foi adicionado topiramato ao estiripentol, clobazam e valproato em 41% de 230 casos. Com base nas observações clínicas neste grupo de doentes, não se registam provas que sugiram a necessidade de uma alteração nas doses e esquemas posológicos do topiramato, em caso de administração concomitante com estiripentol.

No que se refere ao topiramato, considera-se que a potencial competição de inibição sob CYP2C19 não deverá ocorrer, pois esta requer provavelmente concentrações plasmáticas 5 a 15 vezes mais elevadas do que as concentrações plasmáticas obtidas com a dose e esquemas posológicos de topiramato habitualmente recomendados.

- Levetiracetam
Levetiracetam não sofre grande metabolismo hepático. Como resultado, não se prevê qualquer interação medicamentosa metabólica farmacocinética entre estiripentol e levetiracetam.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Risco relacionado com a epilepsia e medicamentos antiepiléticos em geral
Foi demonstrado que, nos filhos de mulheres com epilepsia, a prevalência de malformações é duas a três vezes maior do que a taxa de aproximadamente 3% na população em geral. Embora outros fatores, designadamente a epilepsia, possam contribuir, as evidências disponíveis sugerem que este aumento é, em grande medida, causado pelo tratamento. Na população tratada, observou-se um aumento nas malformações nos casos de politerapia.
No entanto, um tratamento antiepilético eficaz não deverá ser interrompido durante a gravidez, já que o agravamento da doença pode ser prejudicial tanto para a mãe como para o feto..
Risco relacionado com estiripentol
Não se dispõe de quaisquer dados sobre gravidezes expostas. Os estudos realizados em animais não indicam quaisquer efeitos direta ou indiretamente nocivos com respeito à gravidez, desenvolvimento do feto, parto ou desenvolvimento pós-natal, a doses não maternotóxicas (ver secção 5.3). Tendo em conta as indicações, não se prevê a administração de estiripentol durante a gravidez e em mulheres em fase reprodutiva. A decisão clínica de usar estiripentol durante a gravidez terá de ser tomada em função de cada caso individualmente, tendo em consideração os potenciais riscos e benefícios. Recomenda-se precaução na prescrição a mulheres grávidas, sendo aconselhável o uso de métodos de contraceção eficazes.

Amamentação

Na ausência de estudos humanos sobre a excreção no leite materno, e uma vez que o estiripentol passa livremente do plasma para o leite no caso da cabra, não é recomendado o aleitamento durante o tratamento. Se o tratamento com estiripentol for mantido durante o aleitamento, o lactente deverá ser cuidadosamente observado para eventual deteção de potenciais efeitos indesejáveis.

Fertilidade

Não foi detetado qualquer impacto na fertilidade em estudos com animais (ver secção 5.3). Não existem dados clínicos disponíveis, desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O estiripentol tem uma grande influência sobre a capacidade de condução e de utilização de máquinas, uma vez que pode causar vertigens e ataxia. Os pacientes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas até terem adquirido experiência suficiente para avaliarem se isso terá um impacto negativo nas suas capacidades (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os efeitos secundários mais frequentes com estiripentol são anorexia, perda de peso, insónia, sonolência, ataxia, hipotonia e distonia.

Listagem das reações adversas

As reações adversas mais observadas são as seguintes: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muito raros (< 1/10.000), desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de Sistema de Órgãos (terminologia MedDRA)	**Muito frequentes**	**Frequentes**	**Pouco frequentes**	**Raros**
Doenças do sangue e do sistema linfático		Neutropenia		Trombocitopenia*
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia, perda de apetite, perda de peso			
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Agressividade, irritabilidade, distúrbios do comportamento, hostilidade, hiperexcitabilidade, perturbações do sono		
Doenças do sistema nervoso	Sonolência, ataxia, hipotonia, distonia	Hipercinesias		
Afeções oculares			Diplopia	
Doenças gastrintestinais		Náuseas, vómitos		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Fotossensibilidade, erupções cutâneas, alergia cutânea, urticária	
Perturbações gerais e alterações no local de administração			Fadiga	
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da γ-GT		anomalia das provas de função hepática

*Os dados relativos à trombocitopenia derivam de ensaios clínicos e da experiência pós-comercialização.

Descrição de reações adversas selecionadas

Muitas das reações adversas acima enumeradas são muitas vezes atribuíveis a um aumento nos níveis plasmáticos de outros anticonvulsivantes (ver secções 4.4 e 4.5) e podem regredir quando é reduzida a dose de tais medicamentos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não se dispõe de dados sobre a sobredosagem clínica. O tratamento deve ser de suporte (medidas sintomáticas em unidades de cuidados intensivos).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiepiléticos, outros antiepiléticos, código ATC: N03AX17

Mecanismo de ação

Em modelos animais, o estiripentol antagoniza as convulsões induzidas por choque elétrico, pentetrazol e bicuculina. Em modelos de roedores, o estiripentol parece aumentar os níveis cerebrais de ácido gama-aminobutírico (GABA) – principal neurotransmissor inibidor no cérebro dos mamíferos. Esta situação pode verificar-se por inibição da captação sinaptosómica de GABA e/ou inibição da GABA transaminase. O estiripentol revelou também aumentar a transmissão mediada por recetor GABAA no hipocampo de rato imaturo e aumentar a duração aberta média (mas não a frequência) dos canais de cloreto recetor de GABAA através de um mecanismo de tipo barbitúrico. O estiripentol potencia a eficácia de outros anticonvulsivantes, como carbamazepina, valproato de sódio, fenitoína, fenobarbital e muitas benzodiazepinas, como resultado das interações farmacocinéticas. O segundo efeito do estiripentol baseia-se essencialmente na inibição metabólica de diversas isoenzimas, em particular CYP450 3A4 e 2C19, envolvidos no metabolismo hepático de outros medicamentos antiepiléticos.

Eficácia e segurança clínicas

A avaliação clínica piloto do estiripentol foi feita em crianças com idade igual ou superior a 3 anos, com epilepsia mioclónica grave da infância.

Um programa francês de uso compassivo incluiu crianças a partir dos 6 meses de idade porque, em certos doentes com essa idade, é possível traçar o diagnóstico de síndrome de Dravet com confiança. A decisão clínica quanto à utilização de Diacomit em crianças com epilepsia mioclónica grave da infância com menos de 3 anos de idade deve ser tomada em função de cada caso individual, tendo em consideração os potenciais riscos e benefícios clínicos (ver secção 4.2).

41 crianças com epilepsia mioclónica grave da infância foram incluídas num estudo de inclusão randomizado, controlado por placebo. Após um período inicial de 1 mês, foi adicionado placebo (n=20) ou estiripentol (n=21) ao valproato e clobazam, durante um período de duplo anonimato de 2 meses. Os doentes receberam então estiripentol de forma aberta. Os que forneceram respostas foram definidos como tendo uma redução superior a 50% na frequência das convulsões clónicas (ou tónico-clónicas) durante o segundo mês do período de duplo anonimato, em comparação com os valores à

partida. 15 (71%) doentes responderam ao estiripentol (incluindo nove sem convulsões clónicas ou tónico-clónicas), enquanto que se observou apenas um (5%) sob placebo (nenhum sem convulsões; estiripentol 95% CI 52.1-90.7 vs placebo 0-14.6). O CI 95% da diferença foi de 42.2 - 85.7. A percentagem de alteração em relação aos valores de partida foi mais elevada com estiripentol (-69%) do que com placebo (+7%), p<0.0001. 21 doentes sob estiripentol apresentaram efeitos secundários moderados (sonolência, perda de apetite), em comparação com oito sob placebo, mas tais efeitos secundários desapareceram com a redução da dose do medicamento concomitante, em 12 dos 21 casos (Chiron et al, Lancet, 2000).

Não existem dados de estudos clínicos que sustentem a segurança clínica de estiripentol administrado em doses diárias superiores a 50 mg/kg/dia.
Não existem dados de estudos clínicos que suportem a utilização de estiripentol como monoterapia na síndrome de Dravet.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As seguintes propriedades farmacocinéticas do estiripentol foram reportadas a partir de estudos realizados em voluntários saudáveis adultos e doentes adultos.

Absorção

O estiripentol é rapidamente absorvido, com um tempo até à concentração plasmática máxima de cerca de 1.5 horas. Desconhece-se a biodisponibilidade absoluta do estiripentol, já que não se dispõe de uma formulação intravenosa para testes. É bem absorvido por via oral, pois a maior parte de uma dose oral é excretada na urina.

A biodisponibilidade relativa entre as formulações em cápsulas e em pó para suspensão oral em saqueta foi estudada em voluntários saudáveis do sexo masculino após a administração de uma dose oral única de 1.000 mg. As duas formulações foram bioequivalentes em termos de AUC mas não em termos de $C_{máx}$. A $C_{máx}$ da saqueta foi ligeiramente mais alta (23%) em comparação com a cápsula e não cumpriu os critérios de bioequivalência. O $T_{máx}$ foi semelhante em ambas as formulações. A supervisão clínica é recomendada no caso de comutação entre as formulações de estiripentol em cápsulas e em pó para suspensão oral em saqueta.

Distribuição

O estiripentol liga-se extensamente às proteínas plasmáticas circulantes (cerca de 99%).

Eliminação

A exposição sistémica ao estiripentol é nitidamente superior à da dose a nível proporcional. A eliminação ("clearance") plasmática reduz-se marcadamente em doses elevadas; desce de aproximadamente 40 l/kg/dia na dose de 600 mg/dia para cerca de 8 l/kg/dia na dose de 2.400 mg. A eliminação diminui após administração repetida de estiripentol, provavelmente devido à inibição das isoenzimas do citocromo P450 responsáveis pelo seu metabolismo. A semivida de eliminação situa-se entre 4,5 horas e 13 horas, aumentando com a dose.

Biotransformação

O estiripentol é extensamente metabolizado, tendo sido encontrados 13 metabolitos diferentes na urina. Os principais processos metabólicos são a desmetilação e a glucoronidação, embora não se tenha ainda conseguido uma identificação precisa das enzimas envolvidas.
Com base nos estudos *in vitro*, as principais isoenzimas hepáticas do citocromo P450 envolvidas no metabolismo de fase 1 são consideradas como correspondendo a CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4.

Excreção

A maior parte do estiripentol é excretado pelos rins.
Os metabolitos de estiripentol na urina representam coletivamente a maior parte (73%) de uma dose oral aguda, enquanto que mais 13-24% foram recuperados nas fezes sob a forma da substância inalterada.

Estudo farmacocinético da população pediátrica

Realizou-se um estudo farmacocinético populacional em 35 crianças com síndrome de Dravet tratadas com estiripentol e duas substâncias não conhecidas por afetarem a farmacocinética do estiripentol, o valproato e o clobazam. A média de idades foi de 7,3 anos (intervalo: 1 a 17,6 anos) e a dose diária média do estiripentol foi de 45,4 mg/kg/dia (intervalo: 27,1 a 89,3 mg/kg/dia), recebida em duas ou três doses divididas.

O modelo que melhor se ajustou aos dados foi o modelo unicompartimental, com processos de absorção e eliminação de primeira ordem. A estimativa populacional para a constante da taxa de absorção Ka foi de 2,08 h^{-1} (desvio-padrão do efeito aleatório = 122%). A *clearance* e o volume de distribuição foram relacionados com o peso corporal por meio de um modelo alométrico com expoentes de 0,433 e 1, respetivamente: na medida em que o peso corporal aumentou de 10 para 60 kg, a *clearance* oral aparente sofreu um aumento de 2,60 para 5,65 l/h e o volume de distribuição aparente sofreu um aumento de 32,0 para 191,8 L. Em resultado disto, a semivida de eliminação passou de 8,5 h (para 10 kg) para 23,5 h (para 60 kg).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade realizados em animais (rato, macaco e ratinho) não revelaram qualquer padrão consistente de toxicidade, para além do aumento do fígado associado à hipertrofia hepatocelular, que ocorreu no seguimento da administração de doses elevadas de estiripentol tanto a roedores como a não roedores. Este resultado é considerado como uma resposta adaptativa à elevada carga metabólica no fígado.
Estiripentol revelou ser não teratogénico quando testado no rato e no coelho; num estudo efetuado com ratinhos, mas não em vários outros estudos semelhantes, observou-se uma reduzida incidência de formação de fenda palatina, a uma dose maternotóxica (800 mg/kg/dia). Estes estudos em ratinhos e coelhos foram realizados antes da introdução das normas de Boas Práticas de Laboratório. Os estudos no rato sobre fertilidade e comportamento reprodutivo em geral e sobre o desenvolvimento pré e pós-natal não deram quaisquer resultados, à exceção de uma ligeira redução na sobrevivência das crias alimentadas pelas mães que exibiam respostas tóxicas ao estiripentol a uma dose de 800 mg/kg/dia (ver secção 4.6).
Os estudos de genotoxicidade não detetaram qualquer atividade mutagénica ou clastogénica.
Os estudos de carcinogenicidade deram resultados negativos no rato. No ratinho observou-se apenas um pequeno aumento na incidência de adenomas e carcinomas hepáticos em animais tratados com 200 ou 600 mg/kg/dia, durante 78 semanas, mas não nos que receberam 60 mg/kg/dia. Perante a ausência de genotoxicidade do estiripentol e da bem conhecida suscetibilidade especial do fígado do ratinho à formação de tumor na presença da indução de enzimas hepáticas, este resultado não é considerado como indicador de risco de oncogenicidade nos doentes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Povidona
Carboximetilamido sódico
Glucose líquida (em spray seco)
Eritrosina (E127)
Dióxido de titânio (E171)
Aspartamo (E951)
Aroma tutti-frutti (contém sorbitol)

Carmelose sódica
Hidroxietilcelulose

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

As saquetas são feitas de uma película composta de papel/alumínio/polietileno.
Embalagens de 30, 60 e 90 saquetas.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/367/010-12

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04/01/2007
Data da renovação da autorização de introdução no mercado: 20/09/2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

BIOCODEX
1 avenue Blaise Pascal,
60000 Beauvais
FRANCE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Diacomit 100 mg cápsulas
estiripentol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

1 cápsula contém 100 mg de estiripentol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Para mais informações consulte o folheto.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

100 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para via oral.
Estas cápsulas devem ser engolidas inteiras, acompanhadas de água. As cápsulas não devem ser mastigadas.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/367/013 100 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Diacomit 100 mg cápsulas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

TEXTO DA EMBALAGEM DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Diacomit 100 mg cápsulas
estiripentol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

1 cápsula contém 100 mg de estiripentol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Para mais informações consulte o folheto.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

100 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para via oral.
Estas cápsulas devem ser engolidas inteiras, acompanhadas de água. As cápsulas não devem ser mastigadas.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/367/013 100 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Diacomit 250 mg cápsulas
estiripentol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

1 cápsula contém 250 mg de estiripentol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Para mais informações consulte o folheto.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 cápsulas
60 cápsulas
90 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para via oral.
Estas cápsulas devem ser engolidas inteiras, acompanhadas de água. As cápsulas não devem ser mastigadas.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Diacomit 250 mg cápsulas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número} [código do produto]
SN: {número} [número de série]
NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

TEXTO DA EMBALAGEM DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Diacomit 250 mg cápsulas
estiripentol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

1 cápsula contém 250 mg de estiripentol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Para mais informações consulte o folheto.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 cápsulas
60 cápsulas
90 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para via oral.
Estas cápsulas devem ser engolidas inteiras, acompanhadas de água. As cápsulas não devem ser mastigadas.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Diacomit 500 mg cápsulas
estiripentol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

1 cápsula contém 500 mg de estiripentol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Para mais informações consulte o folheto.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 cápsulas
60 cápsulas
90 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para via oral.
Estas cápsulas devem ser engolidas inteiras, acompanhadas de água. As cápsulas não devem ser mastigadas.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Diacomit 500 mg cápsulas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número} [código do produto]
SN: {número} [número de série]
NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

TEXTO DA EMBALAGEM DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Diacomit 500 mg cápsulas
estiripentol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

1 cápsula contém 500 mg de estiripentol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Para mais informações consulte o folheto.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 cápsulas
60 cápsulas
90 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para via oral.
Estas cápsulas devem ser engolidas inteiras, acompanhadas de água. As cápsulas não devem ser mastigadas.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Diacomit 250 mg pó para suspensão oral em saqueta
estiripentol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

1 saqueta contém 250 mg de estiripentol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Aspartamo (E951)
Sorbitol
Glucose líquida seca em spray

Para mais informações consulte o folheto.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para suspensão oral em saqueta
30 saquetas
60 saquetas
90 saquetas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para via oral.
O pó deve ser misturado num copo de água e tomado imediatamente após a mistura, durante a refeição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Diacomit 250 mg pó para suspensão oral

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número} [código do produto]
SN: {número} [número de série]
NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

TEXTO DA EMBALAGEM DA SAQUETA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Diacomit 250 mg pó para suspensão oral em saqueta
estiripentol
Via oral.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Leia o folheto informativo antes de usar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

250 mg

6. OUTROS

Manter na embalagem de origem para proteger da luz.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Diacomit 500 mg pó para suspensão oral em saqueta
estiripentol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

1 saqueta contém 500 mg de estiripentol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Aspartamo (E951)
Sorbitol
Glucose líquida seca em spray

Para mais informações consulte o folheto.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para suspensão oral em saqueta
30 saquetas
60 saquetas
90 saquetas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para via oral.
O pó deve ser misturado num copo de água e tomado imediatamente após a mistura, durante a refeição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Diacomit 500 mg pó para suspensão oral

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número} [código do produto]
SN: {número} [número de série]
NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

TEXTO DA EMBALAGEM DA SAQUETA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Diacomit 500 mg pó para suspensão oral em saqueta
estiripentol
Via oral.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Leia o folheto informativo antes de usar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

500 mg

6. OUTROS

Manter na embalagem de origem para proteger da luz.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Diacomit 100 mg Cápsulas
estiripentol

Leia com atenção todo este folheto antes de o seu filho começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico
- Este medicamento foi receitado apenas para o seu filho. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial, mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença que o seu filho.
- Se o seu filho tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o médico do seu filho ou o farmacêutico. Isto inclui todos os possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto. Ver secção 4

O que contém este folheto

1. O que é Diacomit e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de o seu filho tomar Diacomit
3. Como tomar Diacomit
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5 Como conservar Diacomit
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Diacomit e para que é utilizado

O estiripentol, a substância ativa do Diacomit, pertence a um grupo de medicamentos chamados antiepiléticos.

É usado em associação com clobazam e valproato (outros medicamentos antiepiléticos) para tratamento de uma determinada forma de epilepsia denominada epilepsia mioclónica grave na infância (síndrome de Dravet), que afeta as crianças. O médico do seu filho receitou este medicamento para ajudar a tratar-lhe a epilepsia.

2. O que precisa de saber antes de o seu filho tomar Diacomit

O seu filho NÃO deve tomar Diacomit
- se o seu filho tem alergia ao estiripentol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se o seu filho tiver sofrido ataques de delirium (um estado mental com confusão, excitação, agitação e alucinações).

Advertências e precauções
Fale com o médico ou farmacêutico do seu filho antes de tomar Diacomit
- se o seu filho tiver problemas de rins ou de fígado.
- A função hepática do seu filho deve ser avaliada antes do início da toma de Diacomit e verificada de 6 em 6 meses.
- O hemograma do seu filho deve ser avaliado antes do início da toma de Diacomit e de 6 em 6 meses.
- Devido à frequência de efeitos indesejáveis gastrointestinais com Diacomit, clobazam e valproato, tais como anorexia, perda de apetite, vómitos, a taxa de crescimento do seu filho deve ser cuidadosamente monitorizada.

Outros medicamentos e Diacomit

Informe o médico do seu filho ou o farmacêutico se o seu filho estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Informe o seu médico se o seu filho estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- medicamentos contendo:
- cisaprida (usado para tratamento de azia noturna);
- pimozida (usado para tratamento de sintomas da síndrome de Tourette, isto é, tiques vocais e movimentos repetidos e descontrolados do corpo);
- ergotamina (usado para tratar a enxaqueca);
- dihidroergotamina (usado para aliviar os sinais e sintomas de redução da capacidade mental devida ao processo de envelhecimento);
- halofantrina (um medicamento contra a malária);
- quinidina (usado para tratamento de anomalias do ritmo cardíaco);
- bepridilo (usado para controlar a dor torácica);
- ciclosporina, tacrolímus, sirolímus (os três usados para prevenir a rejeição em caso de transplantes de fígado, rim ou coração);
- estatinas (sinvastatina e atorvastatina, ambas usadas para reduzir a quantidade de colesterol no sangue).
- medidamentos antiepilépticos contendo:
  fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, diazepam.
- medicamentos contendo:
  midazolam ou triazolam (substâncias usadas para reduzir a ansiedade e a insónia – em combinação com Diacomit podem tornar o seu filho muito sonolento);
  cloropromazina (usado para distúrbios mentais tais como psicoses).

- Se o seu filho tomar medicamentos que contenham:
  cafeína (esta substância ajuda a restaurar o estado de alerta) ou teofilina (esta substância é utilizada no caso de asma). A combinação com Diacomit deve ser evitada pois pode aumentar os seus níveis no sangue, o que pode resultar em distúrbios digestivos, aceleração cardíaca e insónia.

- Se o seu filho tomar medicamentos metabolizados por determinadas enzimas:
- citalopram (utilizado no tratamento das crises depressivas);
- omeprazol (utilizado no caso de úlcera gástrica);
- inibidores da protease do VIH (utilizados no tratamento do VIH);
- astemizol, clorfeniramina (antihistamínicos);
- bloqueadores do canal do cálcio (utilizados no tratamento de angina de peito ou distúrbios do ritmo cardíaco);
- anticoncecionais orais;
- propranolol, carvedilol, timolol (utilizados no tratamento da hipertensão);
- fluoxetina, paroxetina, sertralina, imipramina, clomipramina (antidepressivos);
- haloperidol (antipsicóticos);
- codeína, dextrometorfano, tramadol (utilizados no tratamento da dor).

Diacomit com alimentos e bebidas
NÃO tome Diacomit com leite ou outros laticínios (iogurte, queijos cremosos, etc.), sumo de frutas, refrigerantes gaseificados ou alimentos e bebidas que contenham cafeína ou teofilina (tais como cola, chocolate, café, chá ou bebidas energéticas).

Gravidez e aleitamento
Se a sua filha está grávida ou a amamentar, se pensa que ela está grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.
Durante a gravidez, o tratamento antiepilético instituído NÃO deve ser interrompido.

Não é aconselhável o aleitamento durante o tratamento com este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Este medicamento pode causar sonolência no seu filho.
O seu filho não deve usar quaisquer ferramentas, máquinas ou conduzir qualquer veículo se estiver afetado por tal condição. Consulte o pediatra do seu filho.

Diacomit contém sódio
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como tomar Diacomit

O seu filho deve tomar sempre estas cápsulas exatamente como o pediatra lhe indicou. Se tiver dúvidas, consulte o pediatra do seu filho ou o farmacêutico.

Dose
A dose é ajustada pelo médico de acordo com a idade do seu filho, peso e condição, geralmente 50 mg por kg de peso corporal e por dia.

Quando tomar Diacomit
O seu filho deve tomar este medicamento duas a três vezes por dia, em intervalos regulares, segundo a indicação do pediatra, por exemplo manhã – hora de almoço – hora de deitar para cobrir o período da noite e do dia.

Ajuste da dose
Os aumentos de dose devem ser graduais, ocorrendo ao longo de algumas semanas, enquanto a(s) dose(s) dos outros medicamentos antiepiléticos é (são) reduzida(s) ao mesmo tempo. O médico do seu filho irá indicar-lhe a nova dose do(s) outro(s) medicamento(s) antiepilético(s).

Se sentir que o efeito deste medicamento é demasiado forte ou demasiado fraco, contacte o médico do seu filho ou o farmacêutico. A dose será ajustada pelo pediatra, em função da condição do seu filho.

Existem diferenças ligeiras entre as cápsulas Diacomit e o pó para suspensão oral Diacomit. Se o seu filho apresentar quaisquer problemas quando passar da toma de cápsulas para a toma do pó para suspensão oral, ou *vice versa*, informe por favor o seu médico. No caso de troca entre as formulações cápsula e pó, esta deve ser efetuada sob a supervisão direta do médico do seu filho.

No caso de vómitos nos primeiros minutos da ingestão, deve partir-se do princípio de que não foi absorvido qualquer medicamento e deve ser administrada uma nova dose.
Contudo, a situação é diferente se os vómitos ocorrerem mais de uma hora após a ingestão do medicamento porque o estiripentol é rapidamente absorvido.
Neste caso, deve pressupor-se que uma fração significativa da dose administrada foi absorvida sistemicamente no aparelho digestivo. Assim, não é necessária uma nova ingestão nem um ajuste da dose seguinte.

Como tomar as cápsulas Diacomit
Para garantir que quantidade de pó é tomada na sua totalidade pelo paciente, é preferível não abrir a cápsula e engoli-la como uma toma única de administração oral. O seu filho deve tomar Diacomit com alimentos, este medicamento NÃO deve ser tomado com o estômago vazio. Para informações sobre os alimentos e bebidas a evitar, consulte a secção anterior *"Diacomit com alimentos e bebidas"*

Se o seu filho tomar mais Diacomit do que deveria
Contacte o pediatra do seu filho se tiver conhecimento ou pensar que o seu filho tomou maior quantidade de medicamento do que deveria.

Caso o seu filho se tenha esquecido de tomar Diacomit
É importante que o seu filho tome este medicamento regularmente e à mesma hora em cada dia. Se o seu filho se esquecer de tomar uma dose, deverá tomá-la logo que se lembrar, a menos que já seja a hora de tomar a dose seguinte. Nesse caso, prosseguir com a próxima dose, de forma normal. O seu filho não deve tomar uma dose dupla para compensar qualquer dose individual que tenha esquecido.

Se o seu filho parar de tomar Diacomit
O seu filho não deve deixar de tomar este medicamento sem que o médico o tenha recomendado. A interrupção súbita do tratamento pode desencadear um acesso de convulsões.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o médico do seu filho ou o farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de uma em 10 pessoas):
- perda de apetite, perda de peso (especialmente quando combinado com o antiepilético valproato de sódio);
- insónia (dificuldade em dormir), sonolência;
- ataxia (incapacidade em coordenar os movimentos musculares), hipotonia (falta de força muscular), distonia (contração muscular involuntária).

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
- elevação dos níveis de enzimas do fígado, especialmente quando tomado em simultâneo com qualquer dos antiepiléticos, carbamazepina e valproato sódico;
- agressividade, irritabilidade, agitação, hiperexcitabilidade (estado de excitação invulgar);
- perturbações do sono (sono anormal);
- hipercinesia (movimentos exagerados);
- náuseas, vómitos;
- número reduzido de um tipo de glóbulos brancos.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
- visão dupla quando usado em combinação com o antiepilético carbamazepina;
- sensibilidade à luz;
- erupções cutâneas, alergia cutânea, urticária (elevações de cor rosada, com comichão, na pele);
- fadiga (cansaço).

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoa)
- diminuição do nível de plaquetas no sangue;
- teste de função hepática anormal.

Para eliminar estes efeitos indesejáveis, o pediatra do seu filho poderá ter de alterar a dose de Diacomit ou de um dos outros medicamentos prescritos ao seu filho.

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se o seu filho tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o médico do seu filho ou o farmacêutico. Isto inclui todos os possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no

Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Diacomit

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- O seu filho não deve tomar Diacomit após o prazo de validade impresso no rótulo após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

O que contém Diacomit 100 mg

- A substância ativa é estiripentol. Cada cápsula contém 100 mg de estiripentol.
- Os outros componentes da cápsula são povidona, amido glicolato de sódio e estearato de magnésio (E572).
- O invólucro capsular é feito de gelatina, dióxido de titânio (E171), eritrosina (E127), indigotina (E132).

A tinta de impressão contém shellac (E904), óxido de ferro negro (E172).

Qual o aspeto de Diacomit 100 mg combinada e conteúdo da embalagem

Diacomit 100 mg Cápsula é branco/cor-de-rosa e tem impresso "Diacomit 100 mg".
As cápsulas são fornecidas em frascos de plástico contendo 100 cápsulas cada, em caixas de papelão.

Titular da autorização de introdução no mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

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

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

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

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

RO
Desitin Pharma s.r.l
Sevastopol street, no 13-17
Diplomat Business Centre, office 102
Sector 1, 010991 Bucareste
Roménia
Tel.: 004021-252-3481

e-mail: office@desitin.ro

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

Este folheto foi revisto pela última vez a

Outras fontes da informação

Estão disponíveis informações detalhadas sobre este medicamento no site da Agência Europeia do Medicamento: http://www.ema.europa.eu. Existem outros links para outros sites sobre doenças raras e respetivos tratamentos.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Diacomit 250 mg Cápsulas
Diacomit 500 mg Cápsulas
estiripentol

Leia com atenção todo este folheto antes de o seu filho começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para o seu filho. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial, mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença que o seu filho.
- Se o seu filho tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico do seu filho ou o farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Diacomit e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de o seu filho tomar Diacomit
3. Como tomar Diacomit
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5 Como conservar Diacomit
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Diacomit e para que é utilizado

O estiripentol, a substância ativa do Diacomit, pertence a um grupo de medicamentos chamados antiepiléticos.

É usado em associação com clobazam e valproato (outros medicamentos antiepiléticos) para tratamento de uma determinada forma de epilepsia denominada epilepsia mioclónica grave na infância (síndrome de Dravet), que afeta as crianças. O médico do seu filho receitou este medicamento para ajudar a tratar-lhe a epilepsia.

2. O que precisa de saber antes de o seu filho tomar Diacomit

O seu filho NÃO deve tomar Diacomit
- se o seu filho tem alergia ao estiripentol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se o seu filho tiver sofrido ataques de delirium (um estado mental com confusão, excitação, agitação e alucinações).

Advertências e precauções
Fale com o médico ou farmacêutico do seu filho antes de tomar Diacomit
- se o seu filho tiver problemas de rins ou de fígado.
- A função hepática do seu filho deve ser avaliada antes do início da toma de Diacomit e verificada de 6 em 6 meses.
- O hemograma do seu filho deve ser avaliado antes do início da toma de Diacomit e de 6 em 6 meses.
- Devido à frequência de efeitos indesejáveis gastrointestinais com Diacomit, clobazam e valproato, tais como anorexia, perda de apetite, vómitos, a taxa de crescimento do seu filho deve ser cuidadosamente monitorizada.

Outros medicamentos e Diacomit
Informe o médico do seu filho ou o farmacêutico se o seu filho estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Informe o seu médico se o seu filho estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- medicamentos que contenham:
- cisaprida (usado para tratamento de azia noturna);
- pimozida (usado para tratamento de sintomas da síndrome de Tourette, isto é, tiques vocais e movimentos repetidos e descontrolados do corpo);
- ergotamina (usado para tratar a enxaqueca);
- di-hidroergotamina (usado para aliviar os sinais e sintomas de redução da capacidade mental devida ao processo de envelhecimento);
- halofantrina (um medicamento contra a malária);
- quinidina (usado para tratamento de anomalias do ritmo cardíaco);
- bepridilo (usado para controlar a dor torácica);
- ciclosporina, tacrolímus, sirolímus (os três usados para prevenir a rejeição em caso de transplantes de fígado, rim ou coração);
- estatinas (sinvastatina e atorvastatina, ambas usadas para reduzir a quantidade de colesterol no sangue).
- medicamentos antiepiléticos contendo:
  fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, diazepam.
- medicamentos contendo:
  midazolam ou triazolam (substâncias usadas para reduzir a ansiedade e a insónia – em combinação com Diacomit podem tornar o seu filho muito sonolento);
  cloropromazina (usado para distúrbios mentais tais como psicoses).

- Se o seu filho tomar medicamentos contendo:
  cafeína (esta substância ajuda a restaurar o estado de alerta) ou teofilina (esta substância é utilizada no caso de asma). A combinação com Diacomit deve ser evitada pois pode aumentar os seus níveis no sangue, o que pode resultar em distúrbios digestivos, aceleração cardíaca e insónia.

- Se o seu filho tomar medicamentos metabolizados por determinadas enzimas:
- citalopram (utilizado no tratamento das crises depressivas);
- omeprazol (utilizado no caso de úlcera gástrica);
- inibidores da protease do VIH (utilizados no tratamento do VIH);
- astemizol, clorfeniramina (antihistamínicos);
- bloqueadores do canal do cálcio (utilizados no tratamento de angina de peito ou distúrbios do ritmo cardíaco);
- anticoncecionais orais;
- propranolol, carvedilol, timolol (utilizados no tratamento da hipertensão);
- fluoxetina, paroxetina, sertralina, imipramina, clomipramina (antidepressivos) ;
- haloperidol (antipsicóticos);
- codeína, dextrometorfano, tramadol (utilizados no tratamento da dor).

Diacomit com alimentos e bebidas
NÃO tome Diacomit com leite ou outros laticínios (iogurte, queijos cremosos, etc.), sumo de frutas, refrigerantes gaseificados ou alimentos e bebidas que contenham cafeína ou teofilina (tais como cola, chocolate, café, chá ou bebidas energéticas).

Gravidez e aleitamento
Se a sua filha está grávida ou a amamentar, se pensa que ela está grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.
Durante a gravidez, o tratamento antiepilético instituído NÃO deve ser interrompido.

Não é aconselhável o aleitamento durante o tratamento com este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Este medicamento pode causar sonolência no seu filho.
O seu filho não deve usar quaisquer ferramentas, máquinas ou conduzir qualquer veículo se estiver afetado por tal condição. Consulte o pediatra do seu filho.

Diacomit contém sódio
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como tomar Diacomit

O seu filho deve tomar sempre estas cápsulas exatamente como o pediatra lhe indicou. Se tiver dúvidas, consulte o pediatra do seu filho ou o farmacêutico.

Dose
A dose é ajustada pelo médico de acordo com a idade do seu filho, peso e condição, geralmente 50 mg por kg de peso corporal e por dia.

Quando tomar Diacomit
O seu filho deve tomar este medicamento duas a três vezes por dia, a intervalos regulares, segundo a indicação do pediatra, por exemplo manhã – hora de almoço – hora de deitar para cobrir o período da noite e do dia.

Ajuste da dose
Os aumentos de dose devem ser graduais, ocorrendo ao longo de algumas semanas, enquanto a(s) dose(s) dos outros medicamentos antiepiléticos é (são) reduzida(s) ao mesmo tempo. O médico do seu filho irá indicar-lhe a nova dose do(s) outro(s) medicamento(s) antiepilético(s).

Se sentir que o efeito deste medicamento é demasiado forte ou demasiado fraco, contacte o médico do seu filho ou o farmacêutico. A dose será ajustada pelo pediatra, em função da condição do seu filho.

É favor consultar o pediatra do seu filho caso observe quaisquer efeitos secundários, pois o médico poderá ter necessidade de ajustar a dose deste medicamento, bem como de outro ou outros antiepiléticos.

Existem diferenças ligeiras entre as cápsulas Diacomit e o pó para suspensão oral Diacomit. Se o seu filho apresentar quaisquer problemas quando passar da toma de cápsulas para a toma do pó para suspensão oral, ou vice-versa, informe por favor o seu médico. No caso de troca entre as formulações cápsula e pó, esta deve ser efetuada sob a supervisão direta do médico do seu filho.

No caso de vómitos nos primeiros minutos da ingestão, deve partir-se do princípio de que não foi absorvido qualquer medicamento e deve ser administrada uma nova dose.
Contudo, a situação é diferente se os vómitos ocorrerem mais de uma hora após a ingestão do medicamento porque o estiripentol é rapidamente absorvido.
Neste caso, deve pressupor-se que uma fração significativa da dose administrada foi absorvida sistemicamente no aparelho digestivo. Assim, não é necessária uma nova ingestão nem um ajuste da dose seguinte.

Como tomar as cápsulas de Diacomit
Estas cápsulas devem ser engolidas inteiras, com água. As cápsulas não devem ser mastigadas. O seu filho deve tomar Diacomit com alimentos, este medicamento NÃO deve ser tomado com o estômago vazio. Quanto a alimentos e bebidas a evitar, ver a secção anterior *"Diacomit com alimentos e bebidas"*.

Se o seu filho tomar mais Diacomit do que deveria
Contacte o pediatra do seu filho se tiver conhecimento ou pensar que o seu filho tomou maior quantidade de medicamento do que deveria.

Caso o seu filho se tenha esquecido de tomar Diacomit
É importante que o seu filho tome este medicamento regularmente e à mesma hora em cada dia. Se o seu filho se esquecer de tomar uma dose, deverá tomá-la logo que se lembrar, a menos que já seja a hora de tomar a dose seguinte. Nesse caso, prosseguir com a próxima dose, de forma normal. O seu filho não deve tomar uma dose dupla para compensar qualquer dose individual que tenha esquecido.

Se o seu filho parar de tomar Diacomit
O seu filho não deve deixar de tomar este medicamento sem que o médico o tenha recomendado. A interrupção súbita do tratamento pode desencadear um acesso de convulsões.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o médico do seu filho ou o farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de uma em 10 pessoas):
- perda de apetite, perda de peso (especialmente quando combinado com o antiepilético valproato de sódio);
- insónia (dificuldade em dormir), sonolência;
- ataxia (incapacidade em coordenar os movimentos musculares), hipotonia (falta de força muscular), distonia (contração muscular involuntária).

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
- elevação dos níveis de enzimas do fígado, especialmente quando tomado em simultâneo com qualquer dos antiepiléticos, carbamazepina e valproato sódico;
- agressividade, irritabilidade, agitação, hiperexcitabilidade (estado de excitação invulgar);
- perturbações do sono (sono anormal);
- hipercinesia (movimentos exagerados);
- náuseas, vómitos;
- número reduzido de um tipo de glóbulos brancos.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
- visão dupla quando usado em combinação com o antiepilético carbamazepina;
- sensibilidade à luz;
- erupções cutâneas, alergia cutânea, urticária (elevações de cor rosada, com comichão, na pele);
- fadiga (cansaço).

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):
- diminuição do nível de plaquetas no sangue;
- teste de função hepática anormal.

Para eliminar estes efeitos indesejáveis, o pediatra do seu filho poderá ter de alterar a dose de Diacomit ou de um dos outros medicamentos prescritos ao seu filho.

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis

diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Diacomit

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- O seu filho não deve tomar Diacomit após o prazo de validade impresso no rótulo após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Manter na embalagem de origem para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Diacomit 250 mg
- A substância ativa é estiripentol. Cada cápsula contém 250 mg de estiripentol.
- Os outros componentes da cápsula são povidona, carboximetilamido sódico e estearato de magnésio (E470b).
- O invólucro capsular é feito de gelatina, dióxido de titânio (E171), eritrosina (E127), indigotina (E132).
- A tinta de impressão contém shellac (E904), óxido de ferro negro (E172).

Qual a composição de Diacomit 500 mg
- A substância ativa é estiripentol. Cada cápsula contém 500 mg de estiripentol.
- Os outros componentes da cápsula são povidona, carboximetilamido sódico e estearato de magnésio (E470b).
- O invólucro capsular é feito de gelatina, dióxido de titânio (E171).
- A tinta de impressão contém shellac (E904), óxido de ferro negro (E172).

Qual o aspeto de Diacomit 250 mg e conteúdo da embalagem
As cápsulas de Diacomit 250 mg são cor de rosa e têm impresso "Diacomit 250 mg".
As cápsulas são fornecidas dentro de frascos de plástico contendo 30, 60 ou 90 cápsulas, em embalagem de cartão. Podem não ser comercializados todos os tamanhos de embalagem.

Qual o aspecto de Diacomit 500 mg e conteúdo da embalagem
As cápsulas de Diacomit 500 mg são de cor branca e têm impresso "Diacomit 500 mg".
As cápsulas são fornecidas dentro de frascos de plástico contendo 30, 60 ou 90 cápsulas, em embalagem de cartão. Podem não ser comercializados todos os tamanhos de embalagem.

Diacomit está igualmente disponível sob a forma de 250 mg e 500 mg de pó para suspensão oral em saqueta.

Titular da autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante
Biocodex,
1 avenue Blaise Pascal - F-60000 Beauvais - France

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/.
Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Diacomit 250 mg Pó para Suspensão Oral em Saquetas
Diacomit 500 mg Pó para Suspensão Oral em Saquetas
estiripentol

Leia com atenção todo este folheto antes de o seu filho começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para o seu filho. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial, mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença que o seu filho.
- Se o seu filho tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto , fale com o médico do seu filho ou o farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Diacomit e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de o seu filho tomar Diacomit
3. Como tomar Diacomit
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5 Como conservar Diacomit
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Diacomit e para que é utilizado

O estiripentol, a substância ativa do Diacomit, pertence a um grupo de medicamentos chamados antiepiléticos.

É usado em associação com clobazam e valproato (outros medicamentos antiepiléticos) para tratamento de uma determinada forma de epilepsia denominada epilepsia mioclónica grave na infância (síndrome de Dravet), que afeta as crianças. O médico do seu filho receitou este medicamento para ajudar a tratar-lhe a epilepsia.

2. O que precisa de saber antes de o seu filho tomar Diacomit

O seu filho NÃO deve tomar Diacomit
- se o seu filho tem alergia ao estiripentol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se o seu filho tiver sofrido ataques de delirium (um estado mental com confusão, excitação, agitação e alucinações).

Advertências e precauções
Fale com o médico ou farmacêutico do seu filho antes de tomar Diacomit
- se o seu filho tiver problemas de rins ou de fígado.
- A função hepática do seu filho deve ser avaliada antes do início da toma de Diacomit e verificada de 6 em 6 meses.
- O hemograma do seu filho deve ser avaliado antes do início da toma de Diacomit e de 6 em 6 meses.
- Devido à frequência de efeitos indesejáveis gastrointestinais com Diacomit, clobazam e valproato, tais como anorexia, perda de apetite, vómitos, a taxa de crescimento do seu filho deve ser cuidadosamente monitorizada.

Se o seu filho tem problemas com determinados componentes de Diacomit (tais como aspartamo, glucose, sorbitol). Neste caso, ver adiante: *"Diacomit contém aspartamo, glucose, sorbitol e sódio"*.

Outros medicamentos e Diacomit
Informe o médico do seu filho ou o farmacêutico se o seu filho estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Informe o seu médico se o seu filho estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- medicamentos que contenham:
- cisaprida (usado para tratamento de azia nocturna);
- pimozida (usado para tratamento de sintomas da síndrome de Tourette, isto é, tiques vocais e movimentos repetidos e descontrolados do corpo);
- ergotamina (usado para tratar a enxaqueca);
- di-hidroergotamina (usado para aliviar os sinais e sintomas de redução da capacidade mental devida ao processo de envelhecimento);
- halofantrina (um medicamento contra a malária);
- quinidina (usado para tratamento de anomalias do ritmo cardíaco);
- bepridilo (usado para controlar a dor torácica);
- ciclosporina, tacrolímus, sirolímus (os três usados para prevenir a rejeição em caso de transplantes de fígado, rim ou coração);
- estatinas (sinvastatina e atorvastatina, ambas usadas para reduzir a quantidade de colesterol no sangue).
- medicamentos antiepiléticos contendo:
  fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, diazepam.
- medicamentos contendo:
  midazolam ou triazolam (substâncias usadas para reduzir a ansiedade e a insónia – em combinação com Diacomit podem tornar o seu filho muito sonolento);
  cloropromazina (usado para distúrbios mentais tais como psicoses).

- Se o seu filho tomar medicamentos contendo:
  cafeína (esta substância ajuda a restaurar o estado de alerta) ou teofilina (esta substância é utilizada no caso de asma). A combinação com Diacomit deve ser evitada pois pode aumentar os seus níveis no sangue, o que pode resultar em distúrbios digestivos, aceleração cardíaca e insónia.

- Se o seu filho tomar medicamentos metabolizados por determinadas enzimas:
- citalopram (utilizado no tratamento das crises depressivas);
- omeprazol (utilizado no caso de úlcera gástrica);
- inibidores da protease do VIH (utilizados no tratamento do VIH);
- astemizol, clorfeniramina (antihistamínicos);
- bloqueadores do canal do cálcio (utilizados no tratamento de angina de peito ou distúrbios do ritmo cardíaco);
- anticoncepcionais orais;
- propranolol, carvedilol, timolol (utilizados no tratamento da hipertensão);
- fluoxetina, paroxetina, sertralina, imipramina, clomipramina (antidepressivos);
- haloperidol (antipsicóticos);
- codeína, dextrometorfano, tramadol (utilizados no tratamento da dor).

Diacomit com alimentos e bebidas
NÃO tome Diacomit com leite ou outros laticínios (iogurte, queijos cremosos, etc.), sumo de frutas, refrigerantes gaseificados ou alimentos e bebidas que contenham cafeína ou teofilina (tais como cola, chocolate, café, chá ou bebidas energéticas).

Gravidez e aleitamento
Se a sua filha está grávida ou a amamentar, se pensa que ela está grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.
Durante a gravidez, o tratamento antiepilético instituído NÃO deve ser interrompido.

Não é aconselhável o aleitamento durante o tratamento com este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Este medicamento pode causar sonolência no seu filho.
O seu filho não deve usar quaisquer ferramentas, máquinas ou conduzir qualquer veículo se estiver afetado por tal condição. Consulte o pediatra do seu filho.

Diacomit contém aspartamo, glucose, sorbitol e sódio
Este medicamento contém 2,5 mg de aspartamo em cada saqueta de 250 mg e 5 mg em cada saqueta de 500 mg. O aspartamo é uma fonte de fenilalanina. Pode ser prejudicial desse tiver fenilcetonúria (PKU), uma doença genética rara em que a fenilalanina se acumula porque o seu organismo não a consegue remover corretamente.
Este medicamento contém sorbitol: 2,4 mg em cada saqueta de 250 mg e 4,8 mg em cada saqueta de 500 mg.
A glucose pode ser prejudicial para os dentes.
Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por saqueta ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como tomar Diacomit

O seu filho deve tomar sempre o conteúdo de cada saqueta exatamente como o pediatra lhe indicou. Se tiver dúvidas, consulte o pediatra do seu filho ou o farmacêutico.

Dose
A dose é ajustada pelo médico de acordo com a idade do seu filho, peso e condição, geralmente 50 mg por kg de peso corporal e por dia.

Quando tomar Diacomit
O seu filho deve tomar este medicamento duas a três vezes por dia, a intervalos regulares, segundo a indicação do pediatra, por exemplo manhã – hora de almoço – hora de deitar para cobrir o período da noite e do dia.

Ajuste da dose
Os aumentos de dose devem ser graduais, ocorrendo ao longo de algumas semanas, enquanto a(s) dose(s) dos outros medicamentos antiepiléticos é (são) reduzida(s) ao mesmo tempo. O médico do seu filho irá indicar-lhe a nova dose do(s) outro(s) medicamento(s) antiepilético(s).

Se sentir que o efeito deste medicamento é demasiado forte ou demasiado fraco, contacte o médico do seu filho ou o farmacêutico. A dose será ajustada pelo pediatra, em função da condição do seu filho.

É favor consultar o pediatra do seu filho caso observe quaisquer efeitos indesejáveis, pois o médico poderá ter necessidade de ajustar a dose deste medicamento, bem como de outro ou outros antiepiléticos.

Existem diferenças ligeiras entre as cápsulas Diacomit e o pó para suspensão oral Diacomit. Se o seu filho apresentar quaisquer problemas quando passar da toma de cápsulas para a toma do pó para suspensão oral, ou vice-versa, informe por favor o seu médico. No caso de troca entre as formulações cápsula e pó, esta deve ser efetuada sob a supervisão direta do médico do seu filho.

No caso de vómitos nos primeiros minutos da ingestão, deve partir-se do princípio de que não foi absorvido qualquer medicamento e deve ser administrada uma nova dose.
Contudo, a situação é diferente se os vómitos ocorrerem mais de uma hora após a ingestão do medicamento porque o estiripentol é rapidamente absorvido.
Neste caso, deve pressupor-se que uma fração significativa da dose administrada foi absorvida sistemicamente no aparelho digestivo. Assim, não é necessária uma nova ingestão nem um ajuste da dose seguinte.

Como tomar Diacomit pó para suspensão oral
O pó deve ser misturado num copo de água e tomado imediatamente após a mistura, durante uma refeição. O seu filho deve tomar Diacomit com alimentos, este medicamento NÃO deve ser tomado com o estômago vazio. Para informações sobre os alimentos e bebidas a evitar, consulte a secção anterior "*Diacomit com alimentos e bebidas*".

Se o seu filho tomar mais Diacomit do que deveria
Contacte o pediatra do seu filho se tiver conhecimento ou pensar que o seu filho tomou maior quantidade de medicamento do que deveria.

Caso o seu filho se tenha esquecido de tomar Diacomit
É importante que o seu filho tome este medicamento regularmente e à mesma hora em cada dia. Se o seu filho se esquecer de tomar uma dose, deverá tomá-lo logo que se lembrar, a menos que já seja a hora de tomar a dose seguinte. Nesse caso, prosseguir com a próxima dose, de forma normal. O seu filho não deve tomar uma dose dupla para compensar qualquer dose individual que tenha esquecido.

Se o seu filho parar de tomar Diacomit
O seu filho não deve deixar de tomar este medicamento sem que o médico o tenha recomendado. A interrupção súbita do tratamento pode desencadear um acesso de convulsões.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o médico do seu filho ou o farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, no embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de uma em 10 pessoas):
- perda de apetite, perda de peso (especialmente quando combinado com o antiepiléptico valproato de sódio);
- insónia (dificuldade em dormir), sonolência;
- ataxia (incapacidade em coordenar os movimentos musculares), hipotonia (falta de força muscular), distonia (contração muscular involuntária).

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
- elevação dos níveis de enzimas do fígado, especialmente quando tomado em simultâneo com qualquer dos antiepiléticos, carbamazepina e valproato de sódio;
- agressividade, irritabilidade, agitação, hiperexcitabilidade (estado de excitação invulgar);
- perturbações do sono (sono anormal);
- hipercinesia (movimentos exagerados);
- náuseas, vómitos;
- Número reduzido de um tipo de glóbulos brancos.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
- visão dupla quando usado em combinação com o antiepilético carbamazepina;
- sensibilidade à luz;

- erupções cutâneas, alergia cutânea, urticária (elevações de cor rosada, com comichão, na pele);
- fadiga (cansaço).

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):
- diminuição do nível de plaquetas no sangue
- teste de função hepática anormal

Para eliminar estes efeitos indesejáveis, o médico do seu filho poderá ter de alterar a dose de Diacomit ou de um dos outros medicamentos prescritos ao seu filho.

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Diacomit

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- O seu filho não deve tomar Diacomit após o prazo de validade impresso no rótulo após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Manter na embalagem de origem para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Diacomit 250 mg
- A substância ativa é estiripentol. Cada saqueta contém 250 mg de estiripentol.
- Os outros componentes da saqueta são povidona, carboximetilamido sódico glucose líquida (em spray seco), eritrosina (E127), dióxido de titânio (E171), aspartamo (E951) aroma tutti-frutti (contém sorbitol) carmelose sódica e hidroxietilcelulose

Qual a composição de Diacomit 500 mg
- A substância ativa é estiripentol. Cada saqueta contém 500 mg de estiripentol.
- Os outros componentes da saqueta são povidona, carboximetilamido sódico glucose líquida (em spray seco), eritrosina (E127), dióxido de titânio (E171), aspartamo (E951) aroma tutti-frutti (contém sorbitol) carmelose sódica e hidroxietilcelulose

Qual o aspeto de Diacomit 250 mg e conteúdo da embalagem
Este medicamento apresenta-se sob a forma de um pó de cor rosa pálida, fornecido em saquetas.
As embalagens de cartão contêm 30, 60 ou 90 saquetas. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações

Qual o aspeto de Diacomit 500 mg e conteúdo da embalagem
Este medicamento apresenta-se sob a forma de um pó de cor rosa pálida, fornecido em saquetas.
As embalagens de cartão contêm 30, 60 ou 90 saquetas. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações
Diacomit está igualmente disponível sob a forma de cápsulas de 250 mg e 500 mg para utilização oral.

Titular da autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante:
Biocodex, 1 avenue Blaise Pascal - F-60000 Beauvais - France

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/.
Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.