

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Diacomit 100 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 100 mg stiripentolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Ružová a biela kapsula veľkosti 4 s vyrazeným „Diacomit 100 mg“, dĺžka 14 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Diacomit je indikovaný spoločne s klobazámom a valproátom ako doplnková liečba refraktérnych, generalizovaných, tonicko–klonických záchvatov u pacientov s ťažkou myoklonickou epilepsiou dojčiat (severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI, Dravetovej syndróm), u ktorých záchvaty nie sú primerane kontrolované klobazámom a valproátom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Diacomit sa môže podávať len pod kontrolou pediatra alebo detského neurológa so skúsenosťami v diagnostike a liečbe epilepsie u dojčiat a detí.

Dávkovanie

Pediatrická populácia

Dávka stiripentolu sa vypočíta na základe mg/kg telesnej hmotnosti.

Denná dávka sa podáva v 2 alebo 3 rozdelených dávkach.

Začatie doplnkovej liečby stiripentolom má prebiehať postupne zvyšovaním dávok, až po dosiahnutie odporúčanej dávky 50 mg/kg/deň podávanej v kombinácii s klobazámom a valproátom.

Zvyšovanie dávky stiripentolu má byť postupné, pričom sa začína na 20 mg/kg/deň počas 1 týždňa, potom 30 mg/kg/deň počas 1 týždňa. Ďalšie zvyšovanie dávky závisí od veku:

- deťom mladším ako 6 rokov sa má podávať dodatočná dávka 20 mg/kg/deň v 3. týždni, čím sa za tri týždne dosiahne odporúčaná dávka 50 mg/kg/deň;
- deťom vo veku 6 až 12 rokov sa má každý týždeň podávať dodatočná dávka 10 mg/kg/deň, čím sa dosiahne odporúčaná dávka 50 mg/kg/deň za štyri týždne;
- deťom a dospievajúcim starším ako 12 rokov sa má každý týždeň podávať dodatočná dávka 5 mg/kg/deň, až po dosiahnutie optimálnej dávky na základe klinického posúdenia.

Odporúčaná dávka 50 mg/kg/deň je odvodená z výsledkov dostupných klinických štúdií, bola to jediná dávka Diacomitu hodnotená v pivotných štúdiách (pozri časť 5.1).

Stiripentol musí byť vždy podávaný s jedlom, pretože v kyslom prostredí je veľmi rýchlo odbúravany (napr. keď je vystavený žalúdočnej kyseline v prázdnom žalúdku).

Stiripentol sa nemá podávať súčasne s mliekom alebo mliečnymi výrobkami (jogurt, čerstvé syry, atď.), sýtenými nápojmi, ovocnými šťavami alebo s jedlom a nápojmi, ktoré obsahujú kofeín alebo teofylín.

Deti vo veku do 3 rokov

Pivotné klinické hodnotenie stiripentolu bolo vykonané u detí so SMEI vo veku 3 rokov a starších. Klinické rozhodnutie podávať stiripentol deťom so SMEI vo veku do 3 rokov sa musí vykonať na základe individuálneho posúdenia pacienta, pričom sa vezmú do úvahy potenciálne klinické prínosy a riziká. V tejto skupine detských pacientov raného veku sa má doplnková liečba stiripentolom začať len vtedy, ak sa klinicky potvrdí diagnóza SMEI. (Pozri časť 5.1). Množstvo údajov o použití stiripentolu u detí vo veku do 12 mesiacov je obmedzené. U týchto detí sa má stiripentol užívať pod prísny lekárskym dozorom.

Pacienti vo veku ≥ 18 rokov

Na potvrdenie účinnosti v kategórii dospelých jedincov nebolo zozbierané dostatočné množstvo dlhodobých údajov. Liečba má pokračovať tak dlho, kým je možné pozorovať účinnosť.

Úpravy dávok iných antiepileptík používaných v kombinácii so stiripentolom

Napriek chýbajúcim rozsiahlym farmakologickým údajom o možných liekových interakciách, sa nasledujúce odporúčanie týkajúce sa úpravy dávky a schém dávkovania iných antiepileptických liekov podávaných spoločne so stiripentolom zakladá na klinickej skúsenosti.

- Klobazam

V pivotných štúdiách bola po začatí liečby stiripentolom denná dávka klobazamu 0,5 mg/kg/deň, obvykle podávaná v rozdelených dávkach, dvakrát denne. V prípade klinických prejavov nežiaducich reakcií alebo predávkovania klobazámom (t.j. ospalivosti, hypotónie a podráždenosti u malých detí) bola denná dávka znížená každý týždeň o 25 %. U detí s Dravetovej syndrómom bolo pri podávaní spoločne so stiripentolom hlásené približne dvoj- až trojnásobné zvýšenie hladín klobazamu a päťnásobné zvýšenie hladín norklobazamu v plazme.

- Valproát

Potenciál pre metabolickú interakciu medzi stiripentolom a valproátom je považovaný za nízky, a preto by po pridaní stiripentolu nemala byť potrebná žiadna úprava dávky valproátu, okrem toho, ak je prijímané z dôvodov klinickej bezpečnosti. V pivotných štúdiách v prípade gastrointestinálnych nežiaducich reakcií, ako strata chuti do jedla, úbytok telesnej hmotnosti, bola denná dávka valproátu znížená každý týždeň asi o 30 %.

Abnormálne laboratórne nálezy

V prípade zistenia odchýlok v krvnom obraze alebo testoch funkcie pečene, klinické rozhodnutie, či sa bude pokračovať v liečbe, alebo sa upraví dávka stiripentolu spolu s úpravou dávok klobazamu a valproátu, sa musí vykonať na základe posúdenia individuálneho pacienta, pričom sa vezmú do úvahy potenciálne klinické prínosy a riziká (pozri časť 4.4).

Vplyv liekovej formy

Lieková forma vo vrecku má mierne vyššie hodnoty $C_{\max}$ ako kapsuly, a preto nie sú tieto liekové formy bioekvivalentné. Ak je potrebná zmena liekovej formy, v prípade problémov s toleranciou sa zmenu odporúča uskutočniť pod klinickým dohľadom (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene a obličiek

Stiripentol sa neodporúča užívať u pacientov s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Kapsula sa musí prehltnúť celá a zapiť pohárom vody.

Aby sa zabezpečilo, že pacient užije celé množstvo prášku, kapsula sa nesmie otvárať. Informácie o interakcii stiripentolu s jedlom nájdete v časti 4.5.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Anamnéza psychózy v podobe epizód delíria.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Karbamazepín, fenytín a fenobarbital

Tieto liečivá sa nemajú používať v kombinácii so stiripentolom pri liečbe Dravetovej syndrómu. Denná dávka klobazamu a/alebo valproátu sa počas liečby stiripentolom musí znížiť podľa nástupu nežiaducich účinkov (pozri časť 4.2).

Rýchlosť rastu detí

Vzhľadom na častosť gastrointestinálnych nežiaducich reakcií na liečbu stiripentolom a valproátom (anorexia, strata chuti do jedla, nauzea, vracanie), sa musí starostlivo sledovať rýchlosť rastu u detí liečených touto kombináciou.

Krvný obraz

S podávaním stiripentolu, klobazamu a valproátu môže byť spojená neutropénia. Pred začatím liečby stiripentolom je nutné vyhodnotiť krvný obraz. Ak nie je klinicky určené inak, krvný obraz sa má kontrolovať každých 6 mesiacov.

Funkcia pečene

Pred začatím liečby stiripentolom sa má vyhodnotiť funkcia pečene. Ak nie je klinicky určené inak, funkcia pečene sa má kontrolovať každých 6 mesiacov.

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Vzhľadom na nedostatok osobitných klinických údajov u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek, sa stiripentol neodporúča používať u pacientov s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek (pozri časť 4.2).

Látky interferujúce s enzýmami CYP

Stiripentol je inhibítorom enzýmov CYP2C19, CYP3A4 a CYP2D6 a môže výrazne zvyšovať plazmatické koncentrácie liečiv metabolizovaných týmito enzýmami a zvyšovať riziko nežiaducich reakcií. (Pozri časť 4.5). Štúdie *in vitro* ukazujú, že stiripentol vo fáze 1 metabolismu je katalyzovaný CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4 a pravdepodobne aj ďalšími enzýmami. Pri kombinácii stiripentolu s inými liečivami, ktoré môžu inhibovať alebo indukovať jeden alebo viacero týchto enzýmov, sa odporúča opatrnosť.

Pediatrická populácia

Pivotné klinické štúdie nezahŕňali deti vo veku do 3 rokov. Preto sa odporúča, aby deti vo veku 6 mesiacov až 3 rokov boli pri liečbe stiripentolom starostlivo sledované.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Potenciálne interakcie liekov ovplyvňujúcich stiripentol

Vplyv iných antiepileptických liekov na farmakokinetiku stiripentolu nie je úplne stanovený.

Vplyv makrolidov a azolových antimykotík, o ktorých sa vie, že sú inhibítormi CYP3A4 a substrátmi rovnakého enzýmu, na metabolizmus stiripentolu nie je známy. Podobne ani účinok stiripentolu na ich metabolizmus nie je známy.

Štúdie *in vitro* ukazujú, že stiripentol vo fáze 1 metabolizmu je katalyzovaný CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4 a pravdepodobne ďalšími enzýmami. Pri kombinácii stiripentolu s inými liečivami, ktoré môžu inhibovať alebo indukovať jeden alebo viacero týchto enzýmov, sa odporúča opatrnosť.

Účinok stiripentolu na enzýmy cytochrómu P450

Mnohé z týchto interakcií boli čiastočne potvrdené štúdiami *in vitro* a klinickými skúšaniami. Zvýšenie rovnovážnych koncentrácií pri kombinovanom použití stiripentolu, valproátu a klobazamu je u dospelých a u detí podobné, hoci medzi jednotlivcami existuje významná variabilita.

Stiripentol v terapeutických koncentráciách značne inhibuje niekoľko izoenzýmov CYP450: napríklad, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4. Ako dôsledok sa môžu očakávať farmakokinetické interakcie metabolického pôvodu s inými liečivami. Následkom týchto interakcií môžu dôjsť k zvýšeniu hladiny týchto liečiv, čo môže viesť k zvýšeným farmakologickým účinkom a k zosilneniu nežiaducich účinkov.

Opatrnosť je nevyhnutná, ak klinické okolnosti vyžadujú kombináciu stiripentolu s liečivami metabolizovanými CYP2C19 (napr. citalopram, omeprazol) alebo CYP3A4 (napr. inhibítory HIV proteázy, antihistaminiká, ako je astemizol a chlórfeniramín, blokátory vápnikového kanála, statíny, perorálna antikoncepcia, kodeín) kvôli zvýšenému riziku nežiaducich reakcií (pozri ďalej časť o antiepileptických liekoch). Odporúča sa sledovanie plazmatických koncentrácií alebo nežiaducich reakcií. Môže byť potrebné upravenie dávky.

Súbežnej liečbe so substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom sa treba vyhnúť, kvôli významne zvýšenému riziku vážnych nežiaducich reakcií.

Údaje o potenciálnej inhibícii CYP1A2 sú limitované, a preto sa interakcie s teofylínom a kofeínom nedajú vylúčiť z dôvodu zvýšených plazmatických koncentrácií teofylínu a kofeínu, ktoré sa môžu vyskytnúť prostredníctvom inhibície metabolizmu v pečeni a potenciálne môžu viesť k toxicite. Použitie v kombinácii so stiripentolom sa neodporúča. Toto upozornenie sa neobmedzuje len na lieky, ale aj na veľké množstvo jedál (napríklad: kola, čokoláda, káva, čaj a energetické nápoje) a nutričné produkty cielené na detskú populáciu: Pacient by nemal piť kolové nápoje, ktoré obsahujú veľké množstvá kofeínu alebo čokoládu, ktorá obsahuje stopové množstvá teofylínu (pozri časť 4.2).

Keďže stiripentol inhibuje CYP2D6 *in vitro* v koncentráciách, ktoré sú klinicky dosiahnuté v plazme, môžu do metabolických interakcií so stiripentolom vstupovať látky metabolizované týmto izoenzýmom, ku ktorým patrí: betablokátory (propanolol, karvedilol, timolol), antidepresíva (fluoxetín, paroxetín, sertralín, imipramín, klomipramín), antipsychotiká (haloperidol), analgetiká (kodeín, dextrometorfán, tramadol). U látok metabolizovaných CYP2D6 môže byť potrebná úprava dávky s individuálnou titráciou.

Potenciál interakcií stiripentolu s inými liekmi

Vzhľadom na nedostatok klinických údajov, opatrnosť je potrebná pri nasledujúcich klinicky významných interakciách so stiripentolom:

Nevhodné kombinácie (je potrebné sa im vyhnúť, ak nie sú nevyhnutne potrebné)

- Námeľové alkaloidy (ergotamín, dihydroergotamín)

Ergotizmus s možnou nekrózou končatín (inhibícia vylučovania námeľových alkaloidov pečeňou).

- Cisaprid, halofantrín, pimoqid, chinidín, bepridil

Zvýšené riziko srdcových arytmií a najmä typov torsades de pointes/wave burst.

- Imunosupresíva (takrolimus, cyklosporín, sirolimus)

Zvýšená koncentrácia imunosupresív v krvi (znížená úroveň metabolizmu v pečeni).

- Statíny (atorvastatín, simvastatín, atď.)

Zvýšené riziko nežiaducich reakcií závislých od dávky, ako je napr. rabdomyolýza (znížený hepatálny metabolizmus liečiv na znižovanie cholesterolu).

Kombinácie vyžadujúce opatrenia

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Zvýšené plazmatické koncentrácie benzodiazepínov sa môžu vyskytnúť kvôli zníženému metabolizmu v pečeni, čo vedie k nadmernej sedácii.

- *Chlórpromazín*

Stiripentol zvyšuje tlmiaci účinok chlórpromazínu na CNS.

- *Účinky na iné antiepileptické lieky (antiepileptic drugs, AED)*

Inhibícia CYP450, izoenzýmov CYP2C19 a CYP3A4 môže spôsobovať farmakokinetické interakcie (inhibícia ich metabolizmu v pečeni) s fenobarbitalom, primidonóm, fenytoínom, karbamazepínom, klobazámom (pozri časť 4.2), valproátom (pozri časť 4.2), diazepamom (zvýšená myorelaxácia), etosuximidom a tiagabínom. Dôsledkom sú zvýšené plazmatické koncentrácie týchto antikonvulzív s možným rizikom predávkovania. Pri kombinácii iných antikonvulzív so stiripentolom sa odporúča klinické sledovanie plazmatických koncentrácií iných antikonvulzív s možnými úpravami dávok.

- *Topiramát*

Vo francúzskom programe použitia stiripentolu v nevyhnutných prípadoch „compassionate use“, bol topiramát pridaný k stiripentolu, klobazamu a valproátu v 41 % z 230 prípadov. Na základe klinických pozorovaní tejto skupiny pacientov neexistuje dôvod, aby sa navrhla zmena dávky topiramátu a dávkovacích schém, ak sa súbežne podáva so stiripentolom.

U topiramátu sa súdi, že kompetitívna inhibícia CYP2C19 zrejme nenastáva, pretože pravdepodobne vyžaduje plazmatické koncentrácie 5-15x vyššie, než sú koncentrácie pri štandardne odporúčaných dávkach a dávkovacích schémach topiramátu.

- *Levetiracetam*

Levetiracetam sa iba v malej miere metabolizuje v pečeni. Ako dôsledok toho sa nepredpokladá žiadna farmakokinetická lieková interakcia medzi stiripentolom a levetiracetamom na úrovni metabolizmu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Všeobecné riziko spojené s epilepsiou a antiepileptickými liekmi

U potomkov žien s epilepsiou je známa dvakrát až trikrát vyššia prevalencia malformácií, ako sú približne 3 % v celkovej populácii. Napriek iným faktorom, napr. možným vplyvom epilepsie, dostupné dôkazy naznačujú, že toto zvýšenie je vo veľkej miere spôsobené liečbou. Zvýšenie malformácií v liečenej populácii bolo zistené v súvislosti s polyterapiou.

Účinná liečba epilepsie sa však nesmie počas gravidity prerušovať, keďže zhoršenie ochorenia môže byť škodlivé pre matku aj pre plod.

Riziko spojené so stiripentolom

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o expozícii počas tehotenstva. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky vo vzťahu k tehotenstvu, vývoji plodu, pôrodu alebo postnatálnemu vývoju pri dávkach netoxických pre matku (pozri časť 5.3). Vzhľadom na indikácie lieku sa podávanie stiripentolu počas tehotenstva a u žien vo fertilnom veku nepredpokladá. Klinické rozhodnutie použiť stiripentol počas tehotenstva sa musí vykonať na základe posúdenia individuálnej pacientky, pričom sa vezmú do úvahy potenciálne klinické prínosy a riziká. Pri predpisovaní lieku tehotným ženám je potrebná opatrnosť a odporúča sa používať účinné metódy antikoncepcie.

Dojčenie

Pri absencii humánných štúdií o vylučovaní do materského mlieka a vzhľadom na to, že stiripentol voľne prechádza z plazmy do mlieka u kôz, sa dojčenie počas liečby neodporúča. V prípade, že liečba stiripentolom pokračuje počas dojčenia, dojčené dieťa sa musí dôkladne sledovať pre potenciálne nežiaduce účinky.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách nebol zistený žiadny vplyv na plodnosť (pozri časť 5.3). Nie sú dostupné žiadne klinické údaje, nie je známe žiadne potenciálne riziko pre človeka.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Stiripentol má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože môže spôsobiť závraty a ataxiu. Pacienti musia byť upozornení, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, kým nezískajú dostatočné skúsenosti na posúdenie, či to nepriaznivo ovplyvňuje ich schopnosti (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi účinkami stiripentolu sú anorexia, úbytok hmotnosti, nespavosť, ospalosť, ataxia, hypotónia a dystónia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

K najčastejšie zaznamenaným nežiaducim reakciám patria tieto: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10,000$ až $< 1/1,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10,000$), neznáme (z dostupných údajov nie je možné určiť). V rámci každej skupiny frekvencie sa nežiaduce účinky uvádzajú v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánového systému (terminológia MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému		Neutropénia		Trombocytopénia *	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia, strata chuti do jedla, úbytok telesnej hmotnosti				

Psychické poruchy	Nespavosť	Agresivita, podráždenosť, poruchy správania, opozičné správanie, hyperexcitabilita, poruchy spánku			
Poruchy nervového systému	Ospanlivosť, ataxia, hypotónia, dystónia	Hyperkinéza			
Poruchy oka			Diplopia		
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Nauzea, vracanie			
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Fotosenzitivita, vyrážka, kožná alergia, žihľavka		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			Únava		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie γ -GT		Test funkcie pečene mimo normy	
Infekcie a nákazy					Pneumónia, aspiračná pneumónia

* Údaje o trombocytopénii vychádzajú z klinických skúšaní a skúsenosti po uvedení lieku na trh.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Mnohé z horeuvedených nežiaducich reakcií sú často spôsobené zvýšením plazmatických koncentrácií iných antikonvulzív (pozri časti 4.4 a 4.5) a môžu ustúpiť, ak sa zníži dávka týchto liekov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Údaje o klinickom predávkovaní nie sú k dispozícii. Liečba je podporná (symptomatické opatrenia na jednotkách intenzívnej starostlivosti).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX17

Mechanizmus účinku

Na zvieracích modeloch stiripentol pôsobí proti záchvatom vyvolaným elektrickým výbojom, pentetrazolom a bikukulínom. Na základe modelov na hlodavcoch sa predpokladá, že stiripentol zvyšuje koncentrácie kyseliny gama-aminomaslovej (GABA) – hlavného inhibičného neurotransmitera v mozgu cicavcov. Pravdepodobne k tomu dochádza pri inhibícii vychytávania GABA zo synaptických štrbín a/alebo inhibíciou GABA-transaminázy. Bolo tiež preukázané, že stiripentol zvyšuje prenos sprostredkovaný receptormi GABAA v hipokampe mladých potkanov a zvyšuje priemernú dĺžku otvorenia (ale nie frekvenciu otvárania) chloridových kanálov tvorených receptormi GABAA mechanizmom podobným pôsobeniu barbiturátov. Stiripentol potencuje účinnosť iných antikonvulzív, ako sú karbamazepín, valproan sodný, fenytoín, fenobarbital a mnohé benzodiazepíny, ako dôsledok farmakokinetických interakcií. Sekundárny účinok stiripentolu sa zakladá najmä na inhibícii metabolizmu prostredníctvom niektorých izoenzýmov, obzvlášť CYP450 3A4 a 2C19, zapojených do metabolizmu iných antiepileptických liekov v pečeni.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pivotné klinické hodnotenie stiripentolu bolo vykonané u detí so SMEI vo veku 3 rokov a starších.

Francúzsky program použitia v nevyhnutných prípadoch „compassionate use“ zahŕňal deti od veku 6 mesiacov, pretože diagnóza Dravetovej syndrómu sa u niektorých pacientov dá potvrdiť až v tomto veku. Klinické rozhodnutie použiť Diacomit u detí so SMEI mladších ako 3 roky sa musí vykonať na základe posúdenia individuálneho pacienta, pričom sa majú vziať do úvahy potenciálne klinické prínosy a riziká. (Pozri časť 4.2).

41 detí so SMEI bolo zahrnutých do randomizovanej, placebom kontrolovanej *add on* štúdie. Po začiatkovej fáze trvajúcej 1 mesiac boli k valproátu a klobazamu pridané placebo (n=20) alebo stiripentol (n=21) počas dvojito zaslepenej fázy trvajúcej 2 mesiace. Pacienti potom dostávali stiripentol bez zaslepenia. Ako respondéri boli označení pacienti, ktorí mali počas druhého mesiaca dvojito zaslepenej fázy viac ako 50% zníženie frekvencie klonických (alebo tonicko-klonických) záchvatov v porovnaní so začiatkovou fázou skúšania. 15 (71%) pacienti boli respondéri (vrátane deviatich bez klonických alebo tonicko-klonických záchvatov), iba jeden z nich bol na placebe (5%) (nikto nebol bez záchvatov; 95 % CI (interval spoľahlivosti) 52,1-90,7 stiripentolu oproti placebo 0-14,6). 95 % CI rozdielu bol 42,2-85,7. Percentuálny podiel zmeny od začiatkovej fázy skúšania bol vyšší pre stiripentol (-69%) ako pre placebo (+7%), $p < 0,0001$. 21 pacientov, ktorí dostávali stiripentol, malo mierne nežiaduce účinky (ospalivosť, strata chuti do jedla) v porovnaní s ôsmimi, ktorí dostávali placebo, pričom nežiaduce účinky odznegli, ak sa dávka súbežne podávaného liečiva znížila v 12 z 21 prípadov (Chiron et al, Lancet, 2000).

Neexistujú žiadne údaje z klinických štúdií podporujúce klinickú bezpečnosť stiripentolu podávaného v denných dávkach vyšších ako 50 mg/kg/deň. Neexistujú žiadne údaje z klinických štúdií podporujúce použitie stiripentolu v monoterapii pri liečbe Dravetovej syndrómu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nasledujúce farmakokinetické vlastnosti stiripentolu boli získané zo štúdií u dospelých zdravých dobrovoľníkov a dospelých pacientov.

Absorpcia

Stiripentol sa rýchlo absorbuje, čas dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie je asi 1,5 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť stiripentolu nie je známa, keďže intravenózna lieková forma sa neskúšala. Liečivo sa dobre absorbuje po perorálnom podaní, keďže väčšina perorálnej dávky sa vylučuje močom.

Relatívna biologická dostupnosť medzi kapsulami a práškom na perorálnu suspenziu vo vrecku bola skúmaná u zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia po jednorazovej dávke 1 000 mg podanej perorálne. Obe liekové formy boli bioekvivalentné v rámci hodnôt AUC, ale nie C_{max} . C_{max} pre liekovú

formu vo vrecku bola mierne vyššia (23%) v porovnaní s kapsulami a nevyhovela kritériam pre stanovenie bioekvivalencie. Hodnota T_{max} bola podobná pre obe liekové formy. Pri prechode z kapsúl s obsahom stiripentolu na prášok na perorálnu suspenziu vo vrecku sa odporúča klinický dohľad.

Distribúcia

Stiripentol sa významne viaže na cirkulujúce plazmatické proteíny (asi 99 %).

Eliminácia

Systémová expozícia stiripentolu sa zvyšuje oveľa výraznejšie, ako je úmerné dávke. Plazmatický klírens sa významne znižuje pri vysokých dávkach; klesá asi od 40 l/kg/deň pri dávke 600 mg/deň na asi 8 l/kg/deň pri dávke 2 400 mg. Klírens klesá po opakovanom podaní stiripentolu, pravdepodobne kvôli inhibícii izoenzýmov cytochrómu P450 zodpovedných za jeho metabolizmus. Eliminačný polčas bol v rozsahu 4,5 hodiny až 13 hodín, zvyšuje sa s dávkou.

Biotransformácia

Stiripentol sa extenzívne metabolizuje, v moči bolo zistených 13 rôznych metabolitov. Hlavnými metabolickými procesmi sú demetylenácia a glukuronidácia, hoci zapojené enzýmy zatiaľ neboli presne identifikované.

Na základe štúdií *in vitro* sa za hlavné pečeňové izoenzýmy cytochrómu P450 zapojené do metabolizmu fázy I považujú CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4.

Exkrécia

Väčšina stiripentolu sa vylučuje obličkami.

Väčšina (73%) metabolitov stiripentolu po akútnom perorálnom podaní sa vylúčila močom, zvyšných 13-24 % sa vylúčilo stolicou ako nezmenené liečivo.

Pediatrická farmakokinetická štúdia

U 35 detí s Dravetovej syndrómom liečených stiripentolom a dvomi liečivami - valproátom a klobazámom, o ktorých nie je známe, že by ovplyvňovali farmakokinetiku stiripentolu, bola vykonaná populačná farmakokinetická štúdia. Priemerný vek bol 7,3 rokov (vekový rozsah: 1 až 17,6 rokov) a priemerná denná dávka stiripentolu bola 45,4 mg/kg/deň (rozsah: 27,1 až 89,3 mg/kg/deň) podávaná v dvoch alebo troch dávkach.

Údaje boli prenesené do jednodokompartimentového modelu s absorpciou prvého poriadku a eliminačnými procesmi. Populačný odhad absorpčnej rýchlosti - konštanty K_a bol $2,08 \text{ h}^{-1}$ (štandardná odchýlka od náhodného efektu = 122%). Klírens a distribučný objem súvisel s telesnou hmotnosťou podľa alometrického modelu s exponentmi 0,433 a 1 v uvedenom poradí: so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou od 10 do 60 kg sa zdanlivý perorálny klírens zvýšil od 2,60 do 5,65 l/h a zdanlivý distribučný objem od 32,0 do 191,8 l. Dôsledkom bolo predĺženie eliminačného polčasu z 8,5 h (pre 10 kg) na 23,5 h (pre 60 kg).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity na zvieratách (potkany, opice, myši) neodhalili žiadny konkrétny typ toxicity, okrem zväčšenia pečene spojeného s hepatocelulárnou hypertrofiou, ktoré sa vyskytovalo, ak sa hlodavcom aj nehlodavcom podávali vysoké dávky stiripentolu. Tento nález sa považuje za spôsob adaptácie na vysokú metabolickú záťaž pečene.

Stiripentol nebol v testoch na potkanoch a králikoch teratogénny; ale v jednej štúdii na myšiach, avšak nie v iných podobných štúdiách, bol pozorovaný nízky výskyt rázštepov podnebia pri dávke toxickej pre matku (800 mg/kg/deň). Tieto štúdie na myšiach a králikoch boli vykonané pred zavedením požiadaviek správnej laboratórnej praxe. Štúdie fertility a celkových reprodukčných vlastností a pred-

a postnatálneho vývinu na potkanoch boli bez výskytu nepriaznivých udalostí, s výnimkou mierneho zníženia prežívania mláďat živených matkami reagujúcich na toxické účinky stiripentolu v dávke 800 mg/kg/deň (pozri časť 4.6).

Štúdie genotoxicity nezistili žiaden mutagénny ani klastogénny účinok.

Štúdie karcinogenity boli u potkanov negatívne. U myší sa zistilo iba malé zvýšenie výskytu hepatálnych adenómov a karcinómov, a to u zvierat liečených 200 alebo 600 mg/kg/deň počas 78 týždňov, ale nie u tých, ktorým podávali dávku 60 mg/kg/deň. Z hľadiska nedostatku údajov o genotoxicite stiripentolu a dobre definovanej, osobitnej vnímavosti myšacej pečene na tvorbu nádorov kvôli indukcií hepatálnych enzýmov, tento nález nepredstavuje riziko tvorby nádorov u človeka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Povidón

Karboxymetylškrob, sodná soľ

Stearát horečnatý (E470b)

Obal kapsuly

Želatína

Oxid titaničitý (E 171)

Erytrozín (E127)

Idigotín (E132)

Tlačiarský atrament

Šelak (E904)

Čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Doba použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Polyetylénová fľaša s poistným utesnením a detským bezpečnostným polypropylénovým skrutkovacím viečkom.

Fľaša s obsahom 100 kapsúl v papierovej krabici.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

EU/1/06/367/013

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. januára 2007

Dátum predĺženia registrácie: 20. septembra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

odrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZOV LIEKU

Diacomit 250 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 250 mg stiripentolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Ružová kapsula veľkosti 2 s vyrazeným „Diacomit 250 mg“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Diacomit je indikovaný spoločne s klobazámom a valproátom ako doplnková liečba refraktérnych, generalizovaných, tonicko–klonických záchvatov u pacientov s ťažkou myoklonickou epilepsiou dojítiat (severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI, Dravetovej syndróm), ak záchvaty nie sú primerane kontrolované klobazámom a valproátom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Diacomit sa má podávať len pod kontrolou pediatra/pediatrického neurológa so skúsenosťami v diagnostike a liečbe epilepsie u dojítiat a detí.

Dávkovanie

Pediatrická populácia

Dávka stiripentolu sa vypočíta na základe mg/kg telesnej hmotnosti.

Denná dávka sa môže podávať v 2 alebo 3 rozdelených dávkach.

Začatie doplnkovej liečby stiripentolom by malo prebiehať postupne zvyšovaním dávok, až po dosiahnutie odporúčanej dávky 50 mg/kg/deň podávanej v kombinácii s klobazámom a valproátom.

Zvyšovanie dávky stiripentolu by malo byť postupné, pričom sa začína na 20 mg/kg/deň počas 1 týždňa, potom 30 mg/kg/deň počas 1 týždňa. Ďalšie zvyšovanie dávky závisí od veku:

- deťom mladším ako 6 rokov by sa mala podávať dodatočná dávka 20 mg/kg/deň v 3. týždni, čím sa za tri týždne dosiahne odporúčaná dávka 50 mg/kg/deň;
- deťom vo veku 6 až 12 rokov by sa mala každý týždeň podávať dodatočná dávka 10 mg/kg/deň, čím sa dosiahne odporúčaná dávka 50 mg/kg/deň za štyri týždne;
- deťom a dospelým starším ako 12 rokov by sa mala každý týždeň podávať dodatočná dávka 5 mg/kg/deň, až po dosiahnutie optimálnej dávky na základe klinického posúdenia.

Odporúčaná dávka 50 mg/kg/deň je odvodená z výsledkov dostupných klinických štúdií, bola to jediná dávka Diacomitu hodnotená v pivotných štúdiách (pozri časť 5.1).

Stiripentol musí byť vždy podávaný s jedlom, pretože v kyslom prostredí je veľmi rýchlo rozkladaný (napr. keď je vystavený žalúdočnej kyseline v prázdnom žalúdku).

Stiripentol sa nemá podávať súčasne s mliekom alebo mliečnymi výrobkami (jogurt, čerstvé syry, atď.), perlivými nápojmi, ovocnými šťavami alebo s jedlom a nápojmi, ktoré obsahujú kofeín alebo teofylín.

Deti vo veku do 3 rokov

Pivotné klinické hodnotenie stiripentolu bolo vykonané u detí so SMEI vo veku 3 rokov a starších. Klinické rozhodnutie použiť stiripentolu u detí so SMEI vo veku do 3 rokov sa musí vykonať na základe individuálneho posúdenia pacienta, pričom sa vezmú do úvahy potenciálne klinické prínosy a riziká. V tejto skupine mladších detí sa má doplnková liečba stiripentolom začať len vtedy, ak sa klinicky potvrdí diagnóza SMEI. (Pozri časť 5.1). Údaje o použití stiripentolu u detí vo veku do 12 mesiacov sú obmedzené. U týchto detí sa má stiripentol užívať pod prísny lekársky dozorom.

Pacienti vo veku ≥ 18 rokov

Na potvrdenie účinnosti v kategórii dospelých jedincov nebolo zozbierané dostatočné množstvo dlhodobých údajov. Liečba by mala pokračovať tak dlho, kým je možné pozorovať účinnosť.

Úpravy dávok iných antiepileptík používaných v kombinácii so stiripentolom

Napriek chýbajúcim rozsiahlym farmakologickým údajom o možných liekových interakciách, sa nasledujúce odporúčanie týkajúce sa úpravy dávky a schém dávkovania iných antiepileptických liekov podávaných spoločne so stiripentolom zakladá na klinickej skúsenosti.

- Klobazam

V pivotných štúdiách, keď sa začalo s použitím stiripentolu, denná dávka klobazamu bola 0,5 mg/kg/deň, obvykle podávaná v rozdelených dávkach, dvakrát denne. V prípade klinických prejavov nežiaducich reakcií alebo predávkovania klobazámom (t.j. ospalivosti, hypotónie a podráždenosti u malých detí) bola denná dávka znížená každý týždeň o 25%. Asi dvoj- až trojnásobné zvýšenie plazmatických koncentrácií klobazamu a päťnásobné zvýšenie pri norklobazame bolo hlásené pri súbežnom podávaní stiripentolu deťom s Dravetovej syndrómom.

- Valproát

Možnosť interakcie medzi stiripentolom a valproátom na úrovni metabolizmu sa považuje za zanedbateľnú, a preto po pridaní stiripentolu by nemala byť potrebná žiadna úprava dávky valproátu, okrem prípadov kvôli klinickej bezpečnosti. V pivotných štúdiách v prípade gastrointestinálnych nežiaducich reakcií, ako bola strata chuti do jedla, úbytok hmotnosti, bola denná dávka valproátu znížená každý týždeň asi o 30%.

Laboratórne nálezy mimo normy

V prípade zistenia odchýlok v krvnom obraze alebo testoch funkcie pečene, klinické rozhodnutie, či sa bude pokračovať v liečbe, alebo sa upraví dávka stiripentolu spolu s úpravou dávok klobazamu a valproátu, sa musí vykonať na základe posúdenia individuálneho pacienta, pričom sa vezmú do úvahy potenciálne klinické prínosy a riziká (pozri časť 4.4).

Vplyv liekovej formy

Lieková forma vo vrecku má mierne vyššie hodnoty C_{max} ako kapsuly, a preto nie sú tieto liekové formy bioekvivalentné. Ak je potrebná zmena liekovej formy, v prípade problémov s toleranciou sa zmenu odporúča uskutočniť pod klinickým dohľadom (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene a obličiek

Stiripentol sa neodporúča užívať u pacientov s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Kapsula sa musí prehltnúť celá a zapiť pohárom vody.

Aby sa zabezpečilo, že pacient užije celé množstvo prášku, kapsula sa nesmie otvárať. Informácie o interakcii stiripentolu s jedlom nájdete v časti 4.5.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Nedávny výskyt psychóz ako epizódy delíria.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Karbamazepín, fenytoín a fenobarbital

Tieto liečivá sa v liečbe Dravetovej syndrómu nesmú používať spoločne so stiripentolom. Denná dávka klobazamu a/alebo valproátu sa pri liečbe Diacomitom musí znížiť podľa nástupu nežiaducich účinkov počas liečby stiripentolom (pozri časť 4.2).

Rýchlosť rastu detí

Vzhľadom na častosť gastrointestinálnych nežiaducich reakcií na liečbu stiripentolom a valproátom (anorexia, strata chuti do jedla, nauzea, vracanie), sa musí starostlivo sledovať rýchlosť rastu u detí liečených touto kombináciou.

Krvný obraz

S podávaním stiripentolu, klobazamu a valproátu môže byť spojená neutropénia. Pred začatím liečby stiripentolom sa má vyhodnotiť krvný obraz. Ak nie je klinicky určené inak, krvný obraz sa má kontrolovať každých 6 mesiacov.

Funkcia pečene

Pred začatím liečby stiripentolom sa má vyhodnotiť funkcia pečene. Ak nie je klinicky určené inak, funkcia pečene sa má kontrolovať každých 6 mesiacov.

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Vzhľadom na nedostatok osobitných klinických údajov u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek, sa stiripentol neodporúča používať u pacientov s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek (pozri časť 4.2).

Liečivá ovplyvňujúce enzýmy CYP

Stiripentol je inhibítorom enzýmov CYP2C19, CYP3A4 a CYP2D6 a môže výrazne zvyšovať plazmatické koncentrácie liečiv metabolizovaných týmito enzýmami a zvyšovať riziko nežiaducich reakcií. (Pozri časť 4.5). Štúdie *in vitro* naznačili, že metabolizmus stiripentolu fázy 1 je katalyzovaný CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4 a pravdepodobne ďalšími enzýmami. Opatrnosť sa odporúča pri kombinácii stiripentolu s inými liečivami, ktoré môžu inhibovať alebo indukovať jeden alebo viacero týchto enzýmov.

Pediatrická populácia

Pivotné klinické štúdie nezahŕňali deti vo veku do 3 rokov. Preto sa odporúča, aby deti vo veku 6 mesiacov až 3 rokov boli pri liečbe stiripentolom starostlivo sledované.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Potenciálne interakcie liekov pôsobiacich na stiripentol

Vplyv iných antiepileptických liekov na farmakokinetiku stiripentolu nie je úplne stanovený. Vplyv makrolidov a azolových antimykotík (o ktorých sa vie, že sú inhibítormi CYP3A4 a substrátmi rovnakého enzýmu) na metabolizmus stiripentolu nie je známy. Podobne ani účinok stiripentolu na ich metabolizmus nie je známy.

Štúdie *in vitro* naznačili, že metabolizmus stiripentolu fázy 1 je katalyzovaný CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4 a možno ďalšími enzýmami. Opatrnosť sa odporúča pri kombinácii stiripentolu s inými liečivami, ktoré môžu inhibovať alebo indukovať jeden alebo viacero týchto enzýmov.

Účinok stiripentolu na enzýmy cytochrómu P450

Mnohé z týchto interakcií boli čiastočne potvrdené štúdiami *in vitro* a klinickými skúšaniami. Zvýšenie rovnovážnych koncentrácií pri kombinovanom použití stiripentolu, valproátu a klobazamu je u dospelých a u detí podobné, hoci medzi jednotlivcami existuje významná variabilita.

Stiripentol v terapeutických koncentráciách značne inhibuje niekoľko izoenzýmov CYP450: napr. CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4. Ako dôsledok sa môžu očakávať farmakokinetické interakcie s inými liečivami na úrovni metabolizmu. Tieto interakcie môžu spôsobovať zvýšené systémové koncentrácie týchto liečiv, ktoré môžu viesť k zvýšeným farmakologickým účinkom a ku zvýrazneniu nežiaducich reakcií.

Opatrnosť je nevyhnutná, ak klinické okolnosti vyžadujú kombináciu stiripentolu s liečivami metabolizovanými CYP2C19 (napr. citalopram, omeprazol) alebo CYP3A4 (napr. inhibítory HIV proteázy, antihistaminiká, ako je astemizol a chlórfeniramin, blokátory vápnikového kanála, statíny, perorálna antikoncepcia, kodeín) kvôli zvýšenému riziku nežiaducich reakcií (pozri ďalej časť o antiepileptických liekoch). Odporúča sa sledovanie plazmatických koncentrácií alebo nežiaducich reakcií. Môže byť potrebné zníženie dávky.

Súbežnej liečbe so substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom sa treba vyhnúť, kvôli významne zvýšenému riziku vážnych nežiaducich reakcií.

Údaje o potenciálnej inhibícii CYP1A2 sú limitované, a preto sa interakcie s teofylínom a kofeínom nedajú vylúčiť z dôvodu zvýšených plazmatických koncentrácií teofylínu a kofeínu, ktoré sa môžu vyskytnúť prostredníctvom inhibície metabolizmu v pečeni a potenciálne môžu viesť k toxicite. Použitie v kombinácii so stiripentolom sa neodporúča. Toto upozornenie sa neobmedzuje len na lieky, ale aj na veľké množstvo jedál (napríklad: kola, čokoláda, káva, čaj a energetické nápoje) a výživových doplnkov pre deti: Pacient by nemal piť kolové nápoje, ktoré obsahujú veľké množstvá kofeínu alebo čokoládu, ktorá obsahuje stopové množstvá teofylínu (pozri časť 4.2).

Keďže stiripentol inhiboval CYP 2D6 *in vitro* v plazmatických koncentráciách, ktoré sa dosahujú pri klinickom použití, liečivá, ktoré sú metabolizované týmto izoenzýmom ako napr.: betablokátory (propanolol, karvedilol, timolol), antidepresíva (fluoxetín, paroxetín, sertralín, imipramín, klomipramín), antipsychotiká (haloperidol), analgetiká (kodeín, dextrometorfán, tramadol) môžu na úrovni metabolizmu interagovať so stiripentolom. Úprava dávky môže byť potrebná pri liečivách metabolizovaných CYP2D6 a takých, ktorých dávka sa individuálne titruje.

Potenciál interakcií stiripentolu s inými liekmi

Vzhľadom na nedostatok klinických údajov, opatrnosť je potrebná pri nasledujúcich klinicky významných interakciách so stiripentolom:

Nevhodné kombinácie (je potrebné sa im vyhnúť, ak nie sú nevyhnutne potrebné)
- Námel'ové alkaloidy (ergotamín, dihydroergotamín)

Ergotizmus s možnou nekrózou končatín (inhibícia vylučovania námeľových alkaloidov pečeňou).

- Cisaprid, halofantrín, pimozid, chinidín, bepridil

Zvýšené riziko srdcových arytmií a najmä typov torsades de pointes/wave burst.

-Imunosupresíva (takrolimus, cyklosporín, sirolimus)

Zvýšená koncentrácia imunosupresív v krvi (znížená úroveň metabolizmu v pečeni).

- Statíny (atorvastatín, simvastatín, atď.)

Zvýšené riziko nežiaducich reakcií závislých od dávky, ako je napr. rabdomyolýza (znížený hepatálny metabolizmus liečiv na znižovanie cholesterolu).

Kombinácie vyžadujúce opatrenia

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Zvýšené plazmatické koncentrácie benzodiazepínov sa môžu vyskytnúť kvôli zníženému metabolizmu v pečeni, čo vedie k nadmernej sedácii.

- *Chlórpromazín*

Stiripentol zvyšuje tlmiaci účinok chlórpromazínu na CNS.

- *Účinky na iné antiepileptické lieky (AED)*

Inhibícia CYP450, izoenzýmov CYP2C19 a CYP 3A4, môže spôsobovať farmakokinetické interakcie (inhibícia ich metabolizmu v pečeni) s fenobarbitalom, primidonóm, fenytoínom, karbamazepínom, klobazámom (pozri časť 4.2), valproátom (pozri časť 4.2), diazepamom (zvýšená myorelaxácia), etosuximidom a tiagabínom. Dôsledkom sú zvýšené plazmatické koncentrácie týchto antikonvulzív s možným rizikom predávkovania. Pri kombinácii iných antikonvulzív so stiripentolom sa odporúča klinické sledovanie plazmatických koncentrácií iných antikonvulzív s možnými úpravami dávok.

- *Topiramát*

Vo francúzskom programe použitia stiripentolu v nevyhnutných prípadoch „compassionate use“, bol topiramát pridaný k stiripentolu, klobazamu a valproátu v 41% z 230 prípadov. Na základe klinických pozorovaní tejto skupiny pacientov neexistuje dôvod, aby sa navrhla zmena dávky topiramátu a dávkovacích schém, ak sa súbežne podáva so stiripentolom.

Predpokladá sa, že pri topiramáte by nemalo dôjsť ku kompetitívnej inhibícii CYP2C19, pretože to pravdepodobne vyžaduje plazmatické koncentrácie 5-15 – násobne vyššie, ako sú plazmatické koncentrácie dosiahnuté pri štandardne odporúčaných dávkach a dávkovacích schémach topiramátu.

- *Levetiracetam*

Levetiracetam sa iba v malej miere metabolizuje v pečeni. Ako dôsledok toho sa nepredpokladá žiadna farmakokinetická lieková interakcia medzi stiripentolom a levetiracetamom na úrovni metabolizmu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Všeobecné riziko spojené s epilepsiou a antiepileptickými liekmi

Bolo preukázané, že v potomstve žien s epilepsiou je prevalencia malformácií dva- až trikrát vyššia, ako je úroveň okolo 3% v celkovej populácii. Napriek iným faktorom, napr. možným vplyvom epilepsie, dostupné dôkazy naznačujú, že toto zvýšenie je vo veľkej miere spôsobené liečbou. Zvýšenie malformácií v liečenej populácii bolo zistené v súvislosti s polyterapiou.

Účinná liečba epilepsie sa však nesmie počas gravidity prerušovať, keďže zhoršenie ochorenia môže byť škodlivé pre matku aj pre plod.

Riziko spojené so stiripentolom

Nie sú dostupné žiadne údaje o tehotenstvách vystavených pôsobeniu liečivu. Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame ani nepriame škodlivé účinky na graviditu, vývin plodu, pôrod ani postnatálny vývin v dávkach, ktoré nie sú toxické pre matku (pozri časť 5.3). Vzhľadom na indikácie lieku sa podávanie stiripentolu počas tehotenstva a u žien vo fertilnom veku nepredpokladá. Klinické rozhodnutie použiť stiripentol počas gravidity sa musí vykonať na základe posúdenia individuálnej pacientky, pričom sa vezmú do úvahy potenciálne klinické prínosy a riziká. Pri predpisovaní lieku tehotným ženám je potrebná opatrnosť a odporúča sa používať účinné metódy antikoncepcie.

Dojčenie

Keďže neboli vykonané štúdie vylučovania liečiva do ľudského materského mlieka, a vzhľadom na to, že u kôz stiripentol voľne prechádza z plazmy do mlieka, dojčenie sa počas liečby neodporúča. V prípade, že liečba stiripentolom pokračuje počas dojčenia, dojčené dieťa sa musí dôkladne sledovať pre potenciálne nežiaduce účinky.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách nebol zistený žiadny vplyv na plodnosť (pozri časť 5.3). Nie sú dostupné žiadne klinické údaje, nie je známe žiadne potenciálne riziko pre ľudí.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Stiripentol má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože môže spôsobiť závraty a ataxiu. Pacienti musia byť upozornení, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, kým nezískajú dostatočné skúsenosti na posúdenie, či to nepriaznivo ovplyvňuje ich schopnosti (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi účinkami stiripentolu sú anorexia, úbytok hmotnosti, nespavosť, ospalosť, ataxia, hypotónia a dystónia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Na popísanie výskytu nežiaducich reakcií sa najčastejšie používajú nasledovné frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$, zahŕňajúce jednotlivé prípady), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sa nežiaduce účinky uvádzajú v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánového systému (podľa terminológie MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému		Neutropénia		Trombocytopénia*	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia, strata chuti do jedla, úbytok hmotnosti				
Psychické poruchy	Nespavosť	Agresivita, podráždenosť, poruchy správania, opozičné správanie, hyperexcitabilita, poruchy spánku			
Poruchy nervového systému	Ospanlivosť, ataxia, hypotónia, dystónia	Hyperkinéza			
Poruchy oka			Diplopia		
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Nauzea, vracanie			
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Fotosenzitivita, vyrážka, kožná alergia, žihľavka		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			Únava		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie γ GT (gamaglutamyltransferázy)		Test funkcie pečene mimo normy	
Infekcie a nákazy					Pneumónia, aspiračná pneumónia

*Údaje o trombocytopénii vychádzajú z klinických skúšaní a skúsenosti po uvedení lieku na trh.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Mnohé z horeuvedených nežiaducich reakcií sú často spôsobené zvýšením plazmatických koncentrácií iných antikonvulzív (pozri časti 4.4 a 4.5) a môžu ustúpiť, ak sa zníži dávka týchto liekov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Údaje o klinickom predávkovaní nie sú k dispozícii. Liečba je podporná (symptomatické opatrenia na jednotkách intenzívnej starostlivosti).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX17

Mechanizmus účinku

Na zvieracích modeloch stiripentol pôsobí proti záchvatom vyvolaným elektrickým výbojom, pentetrazolom a bikukulínom. Na základe modelov na hlodavcoch sa predpokladá, že stiripentol zvyšuje koncentrácie kyseliny gama-aminomaslovej (GABA) – hlavného inhibičného neurotransmitera v mozgu cicavcov. Pravdepodobne k tomu dochádza pri inhibícii vychytávania GABA zo synaptických štrbín a/alebo inhibíciou GABA-transaminázy. Bolo tiež preukázané, že stiripentol zvyšuje prenos sprostredkovaný receptormi GABA_A v hipokampe mladých potkanov a zvyšuje priemernú dĺžku otvorenia (ale nie frekvenciu otvárania) chloridových kanálov tvorených receptormi GABA_A mechanizmom podobným pôsobeniu barbiturátov. Stiripentol potencuje účinnosť iných antikonvulzív, ako sú karbamazepín, valproan sodný, fenytoín, fenobarbital a mnohé benzodiazepíny, ako dôsledok farmakokinetických interakcií. Sekundárny účinok stiripentolu sa zakladá najmä na inhibícii metabolizmu prostredníctvom niektorých izoenzýmov, obzvlášť CYP450 3A4 a 2C19, zapojených do metabolizmu iných antiepileptických liekov v pečeni.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pivotné klinické hodnotenie stiripentolu bolo vykonané u detí so SMEI vo veku 3 rokov a starších.

Francúzsky program použitia v nevyhnutných prípadoch „compassionate use“ zahŕňal deti od veku 6 mesiacov, pretože diagnóza Dravetovej syndrómu sa u niektorých pacientov dá potvrdiť až v tomto veku. Klinické rozhodnutie použiť Diacomit u detí so SMEI mladších ako 3 roky sa musí vykonať na základe posúdenia individuálneho pacienta, pričom sa majú vziať do úvahy potenciálne klinické prínosy a riziká. (Pozri časť 4.2).

41 detí so SMEI bolo zahrnutých do randomizovaného, placebom kontrolovaného „add on“ skúšania. Po začiatkovej fáze trvajúcej 1 mesiac boli k valproátu a klobazamu pridané placebo (n=20) alebo stiripentol (n=21) počas dvojito zaslepenej fázy trvajúcej 2 mesiace. Pacienti potom dostávali stiripentol bez zaslepenia. Ako respondéri boli označení pacienti, ktorí mali počas druhého mesiaca dvojito zaslepenej fázy viac ako 50%-né zníženie frekvencie klonických (alebo tonicko-klonických) záchvatov v porovnaní so začiatkovou fázou skúšania. 15 (71%) pacienti boli respondéri (vrátane deviatich bez klonických alebo tonicko-klonických záchvatov), iba jeden z nich bol na placebe (5%) (nikto nebol bez záchvatov; stiripentol 95% IS 52,1-90,7 oproti placebo 0-14,6). 95% IS rozdielu bol 42,2-85,7. Percentuálny podiel zmeny od začiatkovej fázy skúšania bol vyšší pre stiripentol (-69%) ako pre placebo (+7%), p<0,0001. 21 pacientov, ktorí dostávali stiripentol, malo mierne nežiaduce účinky (ospanlivosť, strata chuti do jedla) v porovnaní s ôsmimi, ktorí dostávali placebo, pričom nežiaduce účinky odznali, ak sa dávka súbežne podávaného liečiva znížila v 12 z 21 prípadov (Chiron et al, Lancet, 2000).

Neexistujú žiadne údaje z klinických štúdií podporujúce klinickú bezpečnosť stiripentolu podávaného v denných dávkach vyšších ako 50 mg/kg/deň. Neexistujú žiadne údaje z klinických štúdií podporujúce použitie stiripentolu v monoterapii pri liečbe Dravetovej syndrómu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nasledujúce farmakokinetické vlastnosti stiripentolu boli získané zo štúdií u dospelých zdravých dobrovoľníkov a dospelých pacientov.

Absorpcia

Stiripentol sa rýchlo absorbuje, čas dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie je asi 1,5 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť stiripentolu nie je známa, keďže intravenózna lieková forma sa neskúšala. Liečivo sa dobre absorbuje po perorálnom podaní, keďže väčšina perorálnej dávky sa vylučuje močom.

Relatívna biologická dostupnosť medzi kapsulami a práškom na perorálnu suspenziu vo vrecku bola skúmaná u zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia po jednorazovej dávke 1 000 mg podanej perorálne. Obe liekové formy boli bioekvivalentné v rámci hodnôt AUC, ale nie C_{max} . C_{max} pre liekovú formu vo vrecku bola mierne vyššia (23%) v porovnaní s kapsulami a tým sa nesplnili kritériá pre stanovenie bioekvivalencie. Hodnota T_{max} bola podobná pre obe liekové formy. Pri prechode z kapsúl s obsahom stiripentolu na prášok na perorálnu suspenziu vo vrecku sa odporúča klinický dohľad.

Distribúcia

Stiripentol sa významne viaže na cirkulujúce plazmatické proteíny (asi 99%).

Eliminácia

Systémová expozícia stiripentolu sa zvyšuje oveľa výraznejšie, ako je úmerné dávke. Plazmatický klírens sa významne znižuje pri vysokých dávkach; klesá asi od 40 l/kg/deň pri dávke 600 mg/deň na asi 8 l/kg/deň pri dávke 2 400 mg. Klírens klesá po opakovanom podaní stiripentolu, pravdepodobne kvôli inhibícii izoenzýmov cytochrómu P450 zodpovedných za jeho metabolizmus. Eliminačný polčas bol v rozsahu 4,5 hodiny až 13 hodín, zvyšuje sa s dávkou.

Biotransformácia

Stiripentol sa extenzívne metabolizuje, v moči bolo zistených 13 rôznych metabolitov. Hlavnými metabolickými procesmi sú demetylenácia a glukuronidácia, hoci zapojené enzýmy zatiaľ neboli presne identifikované..

Na základe štúdií *in vitro* sa za hlavné pečeňové izoenzýmy cytochrómu P450 zapojené do metabolizmu fázy I považujú CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4.

Eliminácia

Väčšina stiripentolu sa vylučuje obličkami.

Väčšina (73%) metabolitov stiripentolu po akútnom perorálnom podaní sa vylúčila močom, zvyšných 13-24% sa vylúčilo stolicou ako nezmenené liečivo.

Farmakokinetická štúdia u detí a dospievajúcich

U 35 detí s Dravetovej syndrómom liečených stiripentolom a dvomi liečivami - valproátom a klobazámom, o ktorých nie je známe, že by ovplyvňovali farmakokinetiku stiripentolu, bola vykonaná populačná farmakokinetická štúdia. Priemerný vek bol 7,3 rokov (rozsah: 1 až 17,6 rokov) a priemerná denná dávka stiripentolu bola 45,4 mg/kg/deň (rozsah: 27,1 až 89,3 mg/kg/deň) podávaná v dvoch alebo troch dávkach.

Údaje boli prenesené do jednodokompartimentového modelu s absorpciou prvého poriadku a eliminačnými procesmi. Populačný odhad absorpčnej rýchlosti - konštanty K_a bol $2,08 \text{ h}^{-1}$ (štandardná odchýlka od náhodného efektu = 122 %). Klírens a distribučný objem súvisel s telesnou

hmotnosťou podľa alometrického modelu s exponentmi 0,433 a 1 v uvedenom poradí: so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou od 10 do 60 kg sa zdanlivý perorálny klírens zvýšil od 2,60 do 5,65 l/h a zdanlivý distribučný objem od 32,0 do 191,8 l. Dôsledkom bolo predĺženie eliminačného polčasu z 8,5 h (pre 10 kg) na 23,5 h (pre 60 kg).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity na zvieratách (potkany, opice, myši) neodhalili žiadny konkrétny typ toxicity, okrem zväčšenia pečene spojeného s hepatocelulárnou hypertrofiou, ktoré sa vyskytovalo, ak sa hlodavcom aj nehlodavcom podávali vysoké dávky stiripentolu. Tento nález sa považuje za spôsob adaptácie na vysokú metabolickú záťaž pečene. Stiripentol nebol v testoch na potkanoch a králikoch teratogénny; ale v jednej štúdii na myšiach, avšak nie v iných podobných štúdiách, bol pozorovaný nízky výskyt rázštepov podnebia pri dávke toxickej pre matku (800 mg/kg/deň). Tieto štúdie na myšiach a králikoch boli vykonané pred zavedením požiadaviek správnej laboratórnej praxe. Štúdie fertility a celkových reprodukčných vlastností a pred- a postnatálneho vývinu na potkanoch boli bez výskytu nepriaznivých udalostí, s výnimkou mierneho zníženia prežívania mláďat živých matkami reagujúcich na toxické účinky stiripentolu v dávke 800 mg/kg/deň (pozri časť 4.6). Štúdie genotoxicity nezistili žiadne mutagénne ani klastogénne účinky.

Štúdie karcinogenity boli u potkanov negatívne. U myši sa zistilo iba malé zvýšenie výskytu hepatálnych adenómov a karcinómov, a to u zvierat liečených 200 alebo 600 mg/kg/deň počas 78 týždňov, ale nie u tých, ktorým podávali dávku 60 mg/kg/deň. Z hľadiska nedostatku údajov o genotoxicite stiripentolu a dobre definovanej, osobitnej vnímavosti myšacej pečene na tvorbu nádorov kvôli indukcii hepatálnych enzýmov, tento nález nepredstavuje riziko tvorby nádorov u človeka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Povidón
Karboxymetylškrob, sodná soľ
Stearát horečnatý (E470b)

Obal kapsuly

Želatína
Oxid titaničitý (E 171)
Erytrozín (E127)
Idigotín (E132)

Tlačiarenský atrament

Šelak (E904)
Čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Polypropylénová fľaška s poistným utesnením a polyetylénovým skrutkovacím viečkom obsahujúca 30 a 90 kapsúl.

Nepriehľadná polyetylénová fľaška uzavretá polypropylénovým detským bezpečnostným skrutkovacím viečkom obsahujúca 60 kapsúl.

Fľašky sú balené v kartónových škatuľkách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Biocodex, 22 rue des Aqueducs 94250 Gentilly, Francúzsko.

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

EU/1/06/367/001-3

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 04. január 2007

Dátum predĺženia registrácie: 20. septembra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

Diacomit 500 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 500 mg stiripentolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Biela kapsula veľkosti 0 s vyrazeným „Diacomit 500 mg“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Diacomit je indikovaný spoločne s klobazámom a valproátom ako doplnková liečba refraktérnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov u pacientov s ťažkou myoklonickou epilepsiou dojčiat (severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI, Dravetovej syndróm), ak záchvaty nie sú primerane kontrolované klobazámom a valproátom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Diacomit sa má podávať len pod kontrolou pediatra / pediatrického neurológa so skúsenosťami v diagnostike a liečbe epilepsie u dojčiat a detí.

Dávkovanie

Pediatrická populácia

Dávka stiripentolu sa počíta na základe mg/kg telesnej hmotnosti.

Denná dávka sa môže podávať v 2 alebo 3 rozdelených dávkach.

Začatie doplnkovej liečby stiripentolom by malo prebiehať postupne zvyšovaním dávok, až po dosiahnutie odporúčanej dávky 50 mg/kg/deň podávanej v kombinácii s klobazámom a valproátom.

Zvyšovanie dávky stiripentolu by malo byť postupné, pričom sa začína na 20 mg/kg/deň počas 1 týždňa, potom 30 mg/kg/deň počas 1 týždňa. Ďalšie zvyšovanie dávky závisí od veku:

- deťom mladším ako 6 rokov by sa mala podávať dodatočná dávka 20 mg/kg/deň v 3. týždni, čím sa za tri týždne dosiahne odporúčaná dávka 50 mg/kg/deň;
- deťom vo veku 6 až 12 rokov by sa mala každý týždeň podávať dodatočná dávka 10 mg/kg/deň, čím sa dosiahne odporúčaná dávka 50 mg/kg/deň za štyri týždne;
- deťom a dospelajúcim starším ako 12 rokov by sa mala každý týždeň podávať dodatočná dávka 5 mg/kg/deň, až po dosiahnutie optimálnej dávky na základe klinického posúdení.

Odporúčaná dávka 50 mg/kg/deň je odvodená z výsledkov dostupných klinických štúdií, bola to jediná dávka Diacomitu hodnotená v pivotných štúdiách (pozri časť 5.1).

Stiripentol musí byť vždy podávaný s jedlom, pretože v kyslom prostredí je veľmi rýchlo rozkladaný (napr. keď je vystavený žalúdočnej kyseline v prázdnom žalúdku).

Stiripentol sa nemá podávať súčasne s mliekom alebo mliečnymi výrobkami (jogurt, čerstvé syry, atď.), perlivými nápojmi, ovocnými šťavami alebo s jedlom a nápojmi, ktoré obsahujú kofeín alebo teofylín

Deti vo veku do 3 rokov

Pivotné klinické hodnotenie stiripentolu bolo vykonané u detí so SMEI vo veku 3 rokov a starších. Klinické rozhodnutie použiť stiripentolu u detí so SMEI vo veku do 3 rokov sa musí vykonať na základe individuálneho posúdenia báze pacienta, pričom sa vezmú do úvahy potenciálne klinické prínosy a riziká. V tejto skupine mladších detí sa má doplnková liečba stiripentolom začať len vtedy, ak sa klinicky potvrdí diagnóza SMEI. (Pozri časť 5.1). Údaje o použití stiripentolu u detí vo veku do 12 mesiacov sú obmedzené. U týchto detí sa má stiripentol užívať pod prísny lekársky dozor.

Pacienti vo veku ≥ 18 rokov

Na potvrdenie účinnosti v kategórii dospelých jedincov nebolo zozbierané dostatočné množstvo dlhodobých údajov. Liečba by mala pokračovať tak dlho, kým je možné pozorovať účinnosť.

Úpravy dávok iných antiepileptík používaných v kombinácii so stiripentolom

Napriek chýbajúcim rozsiahlym farmakologickým údajom o možných liekových interakciách, sa nasledujúce odporúčanie týkajúce sa úpravy dávky a schém dávkovania iných antiepileptických liekov podávaných spoločne so stiripentolom zakladá na klinickej skúsenosti.

- Klobazam

V pivotných štúdiách, keď sa začalo s použitím stiripentolu, denná dávka klobazamu bola 0,5 mg/kg/deň, obvykle podávaná v rozdelených dávkach, dvakrát denne. V prípade klinických prejavov nežiaducich reakcií alebo predávkovania klobazamu (t.j. ospalivosti, hypotónia podráždenosti u malých detí) bola denná dávka znížená každý týždeň o 25%. Asi dvoj- až troj-násobné zvýšenie plazmatických koncentrácií klobazamu a päť-násobné zvýšenie pri norklobazame bolo hlásené pri súbežnom podávaní stiripentolu deťom s Dravetovej syndrómom.

- Valproát

Možnosť interakcie medzi stiripentolom a valproátom na úrovni metabolizmu sa považuje za zanedbateľnú, a preto po pridaní stiripentolu by nemala byť potrebná žiadna úprava dávky valproátu, okrem prípadov kvôli klinickej bezpečnosti. V pivotných štúdiách v prípade gastrointestinálnych nežiaducich reakcií, ako bola strata chuti do jedla, úbytok hmotnosti, bola denná dávka valproátu znížená každý týždeň asi o 30%.

Laboratórne nálezy mimo normy

V prípade zistenia odchýlok v krvnom obraze alebo testoch funkcie pečene, klinické rozhodnutie, či sa bude pokračovať v liečbe, alebo sa upraví dávka stiripentolu spolu s úpravou dávok klobazamu a valproátu, sa musí vykonať na základe posúdenia individuálneho pacienta, pričom sa vezmú do úvahy potenciálne klinické prínosy a riziká (pozri časť 4.4).

Vplyv liekovej formy

Lieková forma vo vo vrecku má mierne vyššie hodnoty C_{max} ako kapsuly, a preto nie sú tieto liekové formy bioekvivalentné. Ak je potrebná zmena liekovej formy, v prípade problémov s toleranciou sa zmenu odporúča uskutočniť pod klinickým dohľadom (pozri časť 5.2).

Pacienti se poruchou funkce pečene a obličiek

Stiripentol sa neodporúča užívať u pacientov s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Perorálne podanie

Kapsula sa musí prehltnúť celá a zapíť pohárom vody.

Aby sa zabezpečilo, že pacient užije celé množstvo prášku, kapsula sa nesmie otvárať. Informácie o interakcii stiripentolu s jedlom nájdete v časti 4.5.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Nedávny výskyt psychóz ako epizódy delíria.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Karbamazepín, fenytoín a fenobarbital

Tieto liečivá sa v liečbe Dravetovej syndrómu nesmú používať spoločne so stiripentolom. Denná dávka klobazamu a/alebo valproátu sa pri liečbe Diacomitom musí znížiť podľa nástupu neželúcich účinkov (pozri časť 4.2).

Rýchlosť rastu detí

Vzhľadom na častosť gastrointestinálnych nežiaducich reakcií na liečbu stiripentolom a valproátom (anorexia, strata chuti do jedla, nauzea, vracanie), sa musí starostlivo sledovať rýchlosť rastu u detí liečených touto kombináciou.

Krvný obraz

S podávaním stiripentolu, klobazamu a valproátu môže byť spojená neutropénia. Pred začatím liečby stiripentolom sa má vyhodnotiť krvný obraz. Ak nie je klinicky určené inak, krvný obraz sa má kontrolovať každých 6 mesiacov.

Funkcia pečene

Pred začatím liečby stiripentolom sa má vyhodnotiť funkcia pečene. Ak nie je klinicky určené inak, funkcia pečene sa má kontrolovať každých 6 mesiacov.

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Vzhľadom na nedostatok osobitných klinických údajov u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek, sa stiripentol neodporúča používať u pacientov s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek (pozri časť 4.2).

Liečiv ovplyvňujúce enzýmy CYP

Stiripentol je inhibítorom enzýmov CYP2C19, CYP3A4 a CYP2D6 a môže výrazne zvyšovať plazmatické koncentrácie liečiv metabolizovaných týmito enzýmami a zvyšovať riziko nežiaducich reakcií. (Pozri časť 4.5). Štúdie *in vitro* naznačili, že metabolizmus stiripentolu fázy 1 je katalyzovaný CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4 a pravdepodobne ďalšími enzýmami. Opatrnosť sa odporúča pri kombinácii stiripentolu s inými liečivami, ktoré môžu inhibovať alebo indukovať jeden alebo viaceré týchto enzýmov.

Pediatrická populácia

Pivotalné klinické štúdie nezahŕňali deti vo veku do 3 rokov. Preto sa odporúča, aby deti vo veku 6 mesiacov až 3 rokov boli pri liečbe stiripentolom starostlivo sledované.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Potenciálne interakcie s liekov pôsobiacich na stiripentol

Vplyv iných antiepileptických liekov na farmakokinetiku stiripentolu nie je úplne stanovený. Vplyv makrolidov a azolových antimykotík (o ktorých sa vie, že sú inhibítormi CYP3A4 a substrátmi rovnakého enzýmu) na metabolizmus stiripentolu nie je známy. Podobne ani účinok stiripentolu na ich metabolizmus nie je známy.

Štúdie *in vitro* naznačili, že metabolizmus stiripentolu fázy 1 je katalyzovaný CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4 a možno ďalšími enzýmami. Opatrnosť sa odporúča pri kombinácii stiripentolu s inými liečivami, ktoré môžu inhibovať alebo indukovať jeden alebo viacero týchto enzýmov.

Účinok stiripentolu na enzýmy cytochrómu P450

Mnohé z týchto interakcií boli čiastočne potvrdené štúdiami *in vitro* a klinickými skúšaniami. Zvýšenie rovnovážnych koncentrácií pri kombinovanom použití stiripentolu, valproátu a klobazamu je u dospelých a u detí podobné, hoci medzi jednotlivcami existuje významná variabilita.

Stiripentol v terapeutických koncentráciách značne inhibuje niekoľko izoenzýmov CYP450: napr. CYP 2C19, CYP2D6 a CYP 3A4. Ako dôsledok sa môžu očakávať farmakokinetické interakcie s inými liečivami na úrovni metabolizmu. Tieto interakcie môžu spôsobovať zvýšené systémové koncentrácie týchto liečiv, ktoré môžu viesť k zvýšeným farmakologickým účinkom a ku zvýrazneniu a nežiaducich reakcií.

Opatrnosť je nevyhnutná, ak klinické okolnosti vyžadujú kombináciu stiripentolu s liečivami metabolizovanými CYP2C19 (napr. citalopram, omeprazol) alebo CYP3A4 (napr. inhibítory HIV proteázy, antihistaminiká, ako je astemizol a chlórfeniramin, blokátory vápnikového kanála, statíny, perorálna antikoncepcia, kodeín) kvôli zvýšenému riziku nežiaducich reakcií (pozri ďalej časť o antiepileptických liekoch). Odporúča sa sledovanie plazmatických koncentrácií alebo nežiaducich účinkov. Môže byť potrebné zníženie dávky.

Súbežnej liečbe so substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom sa treba vyhnúť, kvôli významne zvýšenému riziku vážnych nežiaducich účinkov.

Údaje o potenciálnej inhibícii CYP1A2 sú limitované, a preto sa interakcie s teofylínom a kofeínom nedajú vylúčiť z dôvodu zvýšených plazmatických koncentrácií teofylínu a kofeínu, ktoré sa môžu vyskytnúť prostredníctvom inhibície metabolizmu v pečeni a potenciálne môžu viesť k toxicite. Použitie v kombinácii so stiripentolom sa neodporúča. Toto upozornenie sa neobmedzuje len na lieky, ale aj na veľké množstvo jedál (napríklad: kola, čokoláda, káva, čaj a energetické nápoje) a výživových doplnkov pre deti: Pacient by nemal piť kolové nápoje, ktoré obsahujú veľké množstvá kofeínu alebo čokoládu, ktorá obsahuje stopové množstvá teofylínu (pozri časť 4.2).

Keďže stiripentol inhiboval CYP 2D6 *in vitro* v plazmatických koncentráciách, ktoré sa dosahujú pri klinickom použití, lieči, ktoré sú metabolizované týmto izoenzýmom ako napr.: betablokátory (propanolol, karvedilol, timolol), antidepresíva (fluoxetín, paroxetín, sertralín, imipramín, klomipramín), antipsychotiká (haloperidol), analgetiká (kodeín, dextrometorfán, tramadol) môžu na úrovni metabolizmu interagovať so stiripentolom. Úprava dávky môže byť potrebná pri liečivá metabolizovaných CYP2D6 a takých, ktorých dávka sa individuálne titruje.

Potenciál interakcií stiripentolu s inými liekmi

Vzhľadom na nedostatok klinických údajov, opatrnosť je potrebná pri nasledujúcich klinicky významných interakciách so stiripentolom:

Nevhodné kombinácie (je potrebné sa im vyhnúť, ak nie sú nevyhnutne potrebné)

- Námel'ové alkaloidy (ergotamín, dihydroergotamín)

Ergotizmus s možnou nekrózou končatín (inhibícia vylučovania ražného námeľových alkaloidov pečňou).

- Cisaprid, halofantrín, pimozid, chinidín, bepridil

Zvýšené riziko srdcových arytmií a najmä typov torsades de pointes/„wave burst“.

-Imunosupresíva (takrolimus, cyklosporín, sirolimus)

Zvýšená koncentrácia imunosupresív v krvi (znížená úroveň metabolismus v pečeni).

- Statíny (atorvastatín, simvastatín, atď.)

Zvýšené riziko nežiaducich reakcií závislých od dávky, ako je napr. rabdomyolýza (znížený hepatálny metabolismus liečiv na znižovanie cholesterolu).

Kombinácie vyžadujúce opatrenia

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Zvýšené plazmatické koncentrácie benzodiazepínov sa môžu vyskytnúť kvôli zníženému metabolizmu v pečeni, čo vedie k nadmernej sedácii.

- *Chlórpromazín*

Stiripentol zvyšuje tlmiaci účinok chlórpromazínu na CNS.

- *Účinky na iné antiepileptické lieky (AED)*

Inhibícia CYP450 izoenzýmu CYP2C19 a CYP 3A4 môže spôsobovať farmakokinetické interakcie (inhibícia ich metabolismu v pečeni) s fenobarbitalom, primidonóm, fenytoínom, karbamazepínom, klobazámom (pozri časť 4.2), valproátom (pozri časť 4.2), diazepamom (zvýšená myorelaxácia), etosuximidom a tiagabínom. Dôsledkom sú zvýšené plazmatické koncentrácie týchto antikonvulzív s možným rizikom predávkovania. Pri kombinácii iných antikonvulzív so stiripentolom sa odporúča klinické sledovanie plazmatických koncentrácií iných antikonvulzív s možnými úpravami dávok.

- *Topiramát*

Vo francúzskom programe použitia stiripentolu nevyhnutných „compassionate use“, bol topiramát pridaný k stiripentolu, klobazamu a valproátu v 41% z 230 prípadov. Na základe klinických pozorovaní tejto skupiny pacientov neexistuje dôvod, aby sa navrhla zmena dávky topiramátu a dávkovacích schém, ak sa súbežne podáva so stiripentolom.

Predpokladá sa, že pri topiramáte by nemalo dôjsť ku kompetitívnej inhibícii CYP2C19, pretože to pravdepodobne vyžaduje plazmatické koncentrácie 5-15 – násobne vyššie, ako sú plazmatické koncentrácie dosiahnuté pri štandardne odporúčaných dávkach a dávkovacích schémach topiramátu.

- *Levetiracetam*

Levetiracetam sa iba v malej miere metabolizuje v pečeni. Ako dôsledok toho sa nepredpokladá žiadna farmakokinetická lieková interakcia medzi stiripentolom a levetiracetamom na úrovni metabolismu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Všeobecné riziko spojené s epilepsiou a antiepileptickými liekmi

Bolo preukázané, že v potomstve žien s epilepsiou je prevalencia malformácií dva- až trikrát vyššia, ako je úroveň okolo 3% v celkovej populácii. Napriek iným faktorom, napr. možným vplyvom epilepsie, dostupné dôkazy naznačujú, že toto zvýšenie je vo veľkej miere spôsobené liečbou. Zvýšenie malformácií v liečenej populácii bolo zistené v súvislosti s polyterapiou.

Účinná liečba epilepsie sa však nesmie počas gravidity prerušovať, keďže zhoršenie ochorenia môže byť škodlivé pre matku aj pre plod.

Riziko spojené so stiripentolom

Nie sú dostupné žiadne údaje o tehotenstvách vystavených pôsobeniu liečivu. Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame ani nepriame škodlivé účinky na graviditu, vývin plodu, pôrod ani postnatálny vývin v dávkach, ktoré nie sú toxické pre matku (pozri časť 5.3). Vzhľadom na indikácie lieku sa podávanie stiripentolu počas tehotenstva a u žien vo fertilnom veku nepredpokladá. Klinické rozhodnutie použiť stiripentol počas gravidity sa musí vykonať na základe posúdenia individuálnej pacientky, pričom sa vezmú do úvahy potenciálne klinické prínosy a riziká. Pri predpisovaní lieku tehotným ženám je potrebná opatrnosť a odporúča sa používať účinné metódy antikoncepcie.

Dojčenie

Keďže neboli vykonané štúdie vylučovania liečiva do ľudského materského mlieka, a vzhľadom na to, že u kôz stiripentol voľne prechádza z plazmy do mlieka, dojčenie sa počas liečby neodporúča. V prípade, že liečba stiripentolom pokračuje počas dojčenia, dojčené dieťa sa musí dôkladne sledovať pre potenciálne nežiaduce účinky.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách nebol zistený žiadny vplyv na plodnosť (pozri časť 5.3). Nie sú dostupné žiadne klinické údaje, nie je známe žiadne potenciálne riziko pre ľudí.

4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Stiripentol má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože môže spôsobiť závraty a ataxiu. Pacienti musia byť upozornení, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, kým nezískajú dostatočné skúsenosti na posúdenie, či to nepriaznivo ovplyvňuje ich schopnosti (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi účinkami stiripentolu sú anorexia, úbytok hmotnosti, nespavosť, ospalosť, ataxia, hypotónia a dystónia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Na popísanie výskytu nežiaducich reakcií sa najčastejšie používajú nasledovné frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$, zahŕňajúce jednotlivé prípady), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sa nežiaduce účinky uvádzajú v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánové systému (podľa terminológie MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému		Neutropénia		Trombocytopénia*	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia, strata chuti do jedla, úbytok hmotnosti				
Psychické poruchy	Nespavosť	Agresivita, podráždenosť, poruchy správania, opozičné správanie, hyperexcitabilita, poruchy spánku			
Poruchy nervového systému	Ospanlivosť, ataxia, hypotónia, dystónia	Hyperkinézie			
Poruchy oka			Diplopia		
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Nauzea, vracanie			
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Fotosenzitivita, vyrážka, kožná alergia, žihľavka		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			Únava		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie γ GT (gammaglutamyltransferázy)		Test funkcie pečene mimo normy	
Infekcie a nákazy					Pneumónia, aspiračná pneumónia

*Údaje o trombocytopénii vychádzajú z klinických skúšaní a skúsenosti po uvedení lieku na trh.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Mnohé z horeuvedených nežiaducich reakcií sú často spôsobené zvýšením plazmatických koncentrácií iných antikonvulzív (pozri časti 4.4 a 4.5) a môžu ustúpiť, ak sa zníži dávka týchto liekov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Údaje o klinickom predávkovaní nie sú k dispozícii. Liečba je podporná (symptomatické opatrenia na jednotkách intenzívnej starostlivosti).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX17

Mechanizmus účinku

Na zvieracích modeloch stiripentol pôsobí proti záchvatom vyvolaným elektrickým výbojom, pentetrazolom a bikukulínom. Na základe modelov na hlodavcoch sa predpokladá, že stiripentol zvyšuje koncentrácie kyseliny gama-aminomaslovej (GABA) – hlavného inhibičného neurotransmitera v mozgu cicavcov. Pravdepodobne k tomu dochádza pri inhibícii vychytávania GABA zo synaptických štrbín a/alebo inhibíciou GABA-transaminázy. Bolo tiež preukázané, že stiripentol zvyšuje prenos sprostredkovaný receptormi GABA_A v hipokampe mladých potkanov a zvyšuje priemernú dĺžku otvorenia (ale nie frekvenciu otvárania) chloridových kanálov tvorených receptormi GABA_A mechanizmom podobným pôsobeniu barbiturátov. Stiripentol potencuje účinnosť iných antikonvulzív, ako sú karbamazepín, valproan sodný, fenytoín, fenobarbital a mnohé benzodiazepíny, ako dôsledok farmakokinetických interakcií. Sekundárny účinok stiripentolu sa zakladá najmä na inhibícii metabolizmu prostredníctvom niektorých izoenzýmov, obzvlášť CYP450 3A4 a 2C19, zapojených do metabolizmu iných antiepileptických liekov v pečeni.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pivotné klinické hodnotenie stiripentolu bolo vykonané u detí so SMEI vo veku 3 rokov a starších.

Francúzsky program použitia v nevyhnutných prípadoch „compassionate use“ zahŕňal deti od veku 6 mesiacov, pretože diagnóza Dravetovej syndrómu sa u niektorých pacientov dá potvrdiť až v tomto veku. Klinické rozhodnutie použiť Diacomit u detí so SMEI mladších ako 3 roky sa musí vykonať na základe posúdenia individuálneho pacienta, pričom sa majú vziať do úvahy potenciálne klinické prínosy a riziká. (Pozri časť 4.2).

41 detí so SMEI bolo zahrnutých do randomizovaného, placebom kontrolovaného „add on“ skúšania. Po začiatkovej fáze trvajúcej 1 mesiac boli k valproátu a klobazamu pridané placebo (n=20) alebo stiripentol (n=21) počas dvojito zaslepenej fázy trvajúcej 2 mesiace. Pacienti potom dostávali stiripentol bez zaslepenia. Ako respondéri boli označení pacienti, ktorí mali počas druhého mesiaca dvojito zaslepenej fázy viac ako 50%-né zníženie frekvencie klonických (alebo tonicko-klonických) záchvatov v porovnaní so začiatkovou fázou skúšania. 15 (71%) pacienti boli respondéri (vrátane deviatich bez klonických alebo tonicko-klonických záchvatov), iba jeden z nich bol na placebe (5%) (nikto nebol bez záchvatov; stiripentol 95% IS 52,1-90,7 oproti placebo 0-14,6). 95% IS rozdielu bol 42,2-85,7. Percentuálny podiel zmeny od začiatkovej fázy skúšania bol vyšší pre stiripentol (-69%) ako pre placebo (+7%), p<0,0001. 21 pacientov, ktorí dostávali stiripentol, malo mierne nežiaduce účinky (ospanlivosť, strata chuti do jedla) v porovnaní s ôsmimi, ktorí dostávali placebo, pričom nežiaduce účinky odznali, ak sa dávka súbežne podávaného liečiva znížila v 12 z 21 prípadov (Chiron et al, Lancet, 2000).

Neexistujú žiadne údaje z klinických štúdií podporujúce klinickú bezpečnosť stiripentolu podávaného v denných dávkach vyšších ako 50 mg/kg/deň. Neexistujú žiadne údaje z klinických štúdií podporujúce použitie stiripentolu v monoterapii pri liečbe Dravetovej syndrómu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nasledujúce farmakokinetické vlastnosti stiripentolu boli získané zo štúdií u dospelých zdravých dobrovoľníkov a dospelých pacientov.

Absorpcia

Stiripentol sa rýchlo absorbuje, čas dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie je asi 1,5 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť stiripentolu nie je známa, keďže intravenózna lieková forma sa neskúšala. Liečivo sa dobre absorbuje po perorálnom podaní, keďže väčšina perorálnej dávky sa vylučuje močom.

Relatívna biologická dostupnosť medzi kapsulami a práškom na perorálnu suspenziu vo vrecku bola skúmaná u zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia po jednorazovej dávke 1 000 mg podanej perorálne. Obe liekové formy boli bioekvivalentné v rámci hodnôt AUC, ale nie C_{max} . C_{max} pre liekovú formu vo vrecku bola mierne vyššia (23%) v porovnaní s kapsulami a tým sa nesplnili kritériá pre stanovenie bioekvivalencie. Hodnota T_{max} bola podobná pre obe liekové formy. Pri prechode z kapsúl s obsahom stiripentolu na prášok na perorálnu suspenziu vo vrecku sa odporúča klinický dohľad.

Distribúcia

Stiripentol sa významne viaže na cirkulujúce plazmatické proteíny (asi 99%).

Eliminácia

Systémová expozícia stiripentolu sa zvyšuje oveľa výraznejšie, ako je úmerné dávke. Plazmatický klírens sa významne znižuje pri vysokých dávkach; klesá asi od 40 l/kg/deň pri dávke 600 mg/deň na asi 8 l/kg/deň pri dávke 2 400 mg. Klírens klesá po opakovanom podaní stiripentolu, pravdepodobne kvôli inhibícii izoenzýmov cytochrómu P450 zodpovedných za jeho metabolizmus. Eliminačný polčas bol v rozsahu 4,5 hodiny až 13 hodín, zvyšuje sa s dávkou.

Biotransformácia

Stiripentol sa extenzívne metabolizuje, v moči bolo zistených 13 rôznych metabolitov. Hlavnými metabolickými procesmi sú demetylenácia a glukuronidácia, hoci zapojené enzýmy zatiaľ neboli presne identifikované..

Na základe štúdií *in vitro* sa za hlavné pečeňové izoenzýmy cytochrómu P450 zapojené do metabolizmu fázy I považujú CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4.

Eliminácia

Väčšina stiripentolu sa vylučuje obličkami.

Väčšina (73%) metabolitov stiripentolu po akútnom perorálnom podaní sa vylúčila močom, zvyšných 13-24% sa vylúčilo stolicou ako nezmenené liečivo.

Farmakokinetická štúdia u detí a dospievajúcich

U 35 detí s Dravetovej syndrómom liečených stiripentolom a dvomi liečivami - valproátom a klobazámom, o ktorých nie je známe, že by ovplyvňovali farmakokinetiku stiripentolu, bola vykonaná populačná farmakokinetická štúdia. Priemerný vek bol 7,3 rokov (rozsah: 1 až 17,6 rokov) a priemerná denná dávka stiripentolu bola 45,4 mg/kg/deň (rozsah: 27,1 až 89,3 mg/kg/deň) podávaná v dvoch alebo troch dávkach.

Údaje boli prenesené do jednodokompartimentového modelu s absorpciou prvého poriadku a eliminačnými procesmi. Populačný odhad absorpčnej rýchlosti - konštanty K_a bol $2,08 \text{ h}^{-1}$ (štandardná odchýlka od náhodného efektu = 122 %). Klírens a distribučný objem súvisel s telesnou

hmotnosťou podľa alometrického modelu s exponentmi 0,433 a 1 v uvedenom poradí: so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou od 10 do 60 kg sa zdanlivý perorálny klírens zvýšil od 2,60 do 5,65 l/h a zdanlivý distribučný objem od 32,0 do 191,8 l. Dôsledkom bolo predĺženie eliminačného polčasu z 8,5 h (pre 10 kg) na 23,5 h (pre 60 kg).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity na zvieratách (potkany, opice, myši) neodhalili žiadny konkrétny typ toxicity, okrem zväčšenia pečene spojeného s hepatocelulárnou hypertrofiou, ktoré sa vyskytovalo, ak sa hlodavcom aj nehlodavcom podávali vysoké dávky stiripentolu. Tento nález sa považuje za spôsob adaptácie na vysokú metabolickú záťaž pečene. Stiripentol nebol v testoch na potkanoch a králikoch teratogénny; ale v jednej štúdii na myšiach, avšak nie v iných podobných štúdiách, bol pozorovaný nízky výskyt rázštepov podnebia pri dávke toxickej pre matku (800 mg/kg/deň). Tieto štúdie na myšiach a králikoch boli vykonané pred zavedením požiadaviek správnej laboratórnej praxe. Štúdie fertility a celkových reprodukčných vlastností a pred- a postnatálneho vývinu na potkanoch boli bez výskytu nepriaznivých udalostí, s výnimkou mierneho zníženia prežívania mláďat živých matkami reagujúcich na toxické účinky stiripentolu v dávke 800 mg/kg/deň (pozri časť 4.6). Štúdie genotoxicity nezistili žiaden mutagénny ani klastogénny účinok.

Štúdie karcinogenity boli u potkanov negatívne. U myši sa zistilo iba malé zvýšenie výskytu hepatálnych adenómov a karcinómov, a to u zvierat liečených 200 alebo 600 mg/kg/deň počas 78 týždňov, ale nie u tých, ktorým podávali dávku 60 mg/kg/deň. Z hľadiska nedostatku údajov o genotoxicite stiripentolu a dobre definovanej, osobitnej vnímavosti myšacej pečene na tvorbu nádorov kvôli indukcii hepatálnych enzýmov, tento nález nepredstavuje riziko tvorby nádorov u človeka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Povidón (K29/32)
Karboxymetylškrob, sodná soľ
Stearát horečnatý (E470b)

Obal kapsuly

Želatína
Oxid titaničitý (E 171)

Tlačiarenský atrament

Šelak (E904)
Čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Polypropylénová fľaška s poistným utesnením a polyetylénovým skrutkovacím viečkom obsahujúca 30 a 90 kapsúl.

Nepriehľadná polyetylénová fľaška uzavretá polypropylénovým detským bezpečnostným skrutkovacím viečkom obsahujúca 60 kapsúl.

Fľašky sú balené v kartónových škatuľkách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Biocodex, 22 rue des Aqueducs 94250 Gentilly, Francúzsko.

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

EU/1/06/367/004-6

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 04. január 2007

Dátum predĺženia registrácie: 20. septembra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

Diacomit 250 mg prášok na perorálnu suspenziu vo vrecku

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé vrecko obsahuje 250 mg stiripentolu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každé vrecko obsahuje 2,5 mg aspartámu, 500 mg disperzne sušenej tekutej glukózy a 2,4 mg sorbitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálnu suspenziu
Svetloružový, kryštalický prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Diacomit je indikovaný spoločne s klobazámom a valproátom ako doplnková liečba refraktérnych, generalizovaných, tonicko–klonických záchvatov u pacientov s ťažkou myoklonickou epilepsiou dojítiat (severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI, Dravetovej syndróm), ak záchvaty nie sú primerane kontrolované klobazámom a valproátom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Diacomit sa má podávať len pod kontrolou pediatra/pediatrického neurológa so skúsenosťami v diagnostike a liečbe epilepsie u dojítiat a detí.

Dávkovanie

Pediatrická populácia

Dávka stiripentolu sa vypočíta na základe mg/kg telesnej hmotnosti.

Denná dávka sa môže podávať v 2 alebo 3 rozdelených dávkach.

Začatie doplnkovej liečby stiripentolom by malo prebiehať postupne zvyšovaním dávok, až po dosiahnutie odporúčanej dávky 50 mg/kg/deň podávanej v kombinácii s klobazámom a valproátom.

Zvyšovanie dávky stiripentolu by malo byť postupné, pričom sa začína s 20 mg/kg/deň počas 1 týždňa, potom 30 mg/kg/deň počas 1 týždňa. Ďalšie zvyšovanie dávky závisí od veku:

- deťom mladším ako 6 rokov by sa mala podávať dodatočná dávka 20 mg/kg/deň v 3. týždni, čím sa za tri týždne dosiahne odporúčaná dávka 50 mg/kg/deň;
- deťom vo veku 6 až 12 rokov by sa mala každý týždeň podávať dodatočná dávka 10 mg/kg/deň, čím sa dosiahne odporúčaná dávka 50 mg/kg/deň za štyri týždne;
- deťom a dospelým starším ako 12 rokov by sa mala každý týždeň podávať dodatočná dávka 5 mg/kg/deň, až po dosiahnutie optimálnej dávky na základe klinického posúdenia.

Odporúčaná dávka 50 mg/kg/deň je odvodená z výsledkov dostupných klinických štúdií, bola to jediná dávka Diacomitu hodnotená v pivotných štúdiách (pozri časť 5.1).

Stiripentol musí byť vždy podávaný s jedlom, pretože v kyslom prostredí je veľmi rýchlo rozkladaný (napr. ak je vystavený žalúdočnej kyseline v prázdnom žalúdku).

Stiripentol sa nemá podávať súčasne s mliekom alebo mliečnymi výrobkami (jogurt, čerstvé syry, atď.), perlivými nápojmi, ovocnými šťavami alebo s jedlom a nápojmi, ktoré obsahujú kofeín alebo teofylín.

Deti vo veku do 3 rokov

Pivotné klinické hodnotenie stiripentolu bolo vykonané u detí so SMEI vo veku 3 rokov a starších. Klinické rozhodnutie použiť stiripentol u detí so SMEI vo veku do 3 rokov sa musí vykonať na základe individuálneho posúdenia báze pacienta, pričom sa vezmú do úvahy potenciálne klinické prínosy a riziká. V tejto skupine mladších detí sa má doplnková liečba stiripentolom začať len vtedy, ak sa klinicky potvrdí diagnóza SMEI. (Pozri časť 5.1). Údaje o použití stiripentolu u detí vo veku do 12 mesiacov sú obmedzené. U týchto detí sa má stiripentol užívať pod prísny lekárskym dozorom.

Pacienti vo veku ≥ 18 rokov

Na potvrdenie účinnosti v kategórii dospelých jedincov nebolo zozbierané dostatočné množstvo dlhodobých údajov. Liečba by mala pokračovať tak dlho, kým je možné pozorovať účinnosť.

Úpravy dávok iných antiepileptík používaných v kombinácii so stiripentolom

Napriek chýbajúcim rozsiahlym farmakologickým údajom o možných liekových interakciách, sa nasledujúce odporúčanie týkajúce sa úpravy dávky a schém dávkovania iných antiepileptických liekov podávaných spoločne so stiripentolom zakladá na klinickej skúsenosti.

- Klobazam

V pivotných štúdiách, keď sa začalo s použitím stiripentolu, denná dávka klobazamu bola 0,5 mg/kg/deň, obvykle podávaná v rozdelených dávkach, dvakrát denne. V prípade klinických prejavov nežiaducich reakcií alebo predávkovania klobazamu (t.j. ospalivosti, hypotónia podráždenosti u malých detí) bola denná dávka znížená každý týždeň o 25%. Asi dvoj- až troj-násobné zvýšenie plazmatických koncentrácií klobazamu a päť-násobné zvýšenie pri norklobazame bolo hlásené pri súbežnom podávaní stiripentolu deťom s Dravetovej syndrómom.

- Valproát

Možnosť interakcie medzi stiripentolom a valproátom na úrovni metabolizmu sa považuje za zanedbateľnú, a preto po pridaní stiripentolu by nemala byť potrebná žiadna úprava dávky valproátu, okrem prípadov kvôli klinickej bezpečnosti. V pivotných štúdiách v prípade gastrointestinálnych nežiaducich reakcií, ako bola strata chuti do jedla, úbytok hmotnosti, bola denná dávka valproátu znížená každý týždeň asi o 30%.

Laboratórne nálezy mimo normy

V prípade zistenia odchýlok v krvnom obraze alebo testoch funkcie pečene, klinické rozhodnutie, či sa bude pokračovať v liečbe, alebo sa upraví dávka stiripentolu spolu s úpravou dávok klobazamu a valproátu, sa musí vykonať na základe posúdenia individuálneho pacienta, pričom sa vezmú do úvahy potenciálne klinické prínosy a riziká (pozri časť 4.4).

Vplyv liekovej formy

Lieková forma vo vo vrecku má mierne vyššie hodnoty C_{max} ako kapsuly, a preto nie sú tieto liekové formy bioekvivalentné. Ak je potrebná zmena liekovej formy, v prípade problémov s toleranciou sa zmenu odporúča uskutočniť pod klinickým dohľadom (pozri časť 5.2).

Pacienti se poruchou funkcie pečene a obličiek

Stiripentol sa neodporúča užívať u pacientov s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Prášok sa rozmieša v pohári vody a hneď po rozmiešaní sa vypije.
Informácie o interakcii stiripentolu s jedlom nájdete v časti 4.5.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Nedávny výskyt psychóz ako epizódy delíria.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Karbamazepín, fenytoín a fenobarbital

Tieto liečivá sa v liečbe Dravetovej syndrómu nesmú používať spoločne so stiripentolom. Denná dávka klobazamu a/alebo valproátu sa pri liečbe Diacomitom musí znížiť podľa nástupu nežiaducich účinkov (pozri časť 4.2).

Rýchlosť rastu detí

Vzhľadom na častosť gastrointestinálnych nežiaducich reakcií na liečbu stiripentolom a valproátom (anorexia, strata chuti do jedla, nauzea, vracanie), sa musí starostlivo sledovať rýchlosť rastu u detí liečených touto kombináciou.

Krvný obraz

S podávaním stiripentolu, klobazamu a valproátu môže byť spojená neutropénia. Pred začatím liečby stiripentolom sa má vyhodnotiť krvný obraz. Ak nie je klinicky určené inak, krvný obraz sa má kontrolovať každých 6 mesiacov.

Funkcia pečene

Pred začatím liečby stiripentolom sa má vyhodnotiť funkcia pečene. Ak nie je klinicky určené inak, funkcia pečene sa má kontrolovať každých 6 mesiacov.

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Vzhľadom na nedostatok osobitných klinických údajov u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek, sa stiripentol neodporúča používať u pacientov s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek (pozri časť 4.2).

Liečivá ovplyvňujúce enzýmy CYP

Stiripentol je inhibítorom enzýmov CYP2C19, CYP3A4 a CYP2D6 a môže výrazne zvyšovať plazmatické koncentrácie liečiv metabolizovaných týmito enzýmami a zvyšovať riziko nežiaducich reakcií. (Pozri časť 4.5). Štúdie *in vitro* naznačili, že metabolizmus stiripentolu fázy 1 je katalyzovaný CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4 a pravdepodobne ďalšími enzýmami. Opatrnosť sa odporúča pri kombinácii stiripentolu s inými liečivami, ktoré môžu inhibovať alebo indukovať jeden alebo viaceré týchto enzýmov.

Pediatrická populácia

Pivotalné klinické štúdie nezahŕňali deti vo veku do 3 rokov. Preto sa odporúča, aby deti vo veku 6 mesiacov až 3 rokov boli pri liečbe stiripentolom starostlivo sledované.

Stiripentol prášok na perorálnu suspenziu vo vrecku obsahuje aspartám, zdroj fenylalanínu. Predklinické ani klinické údaje o hodnotení použitia aspartámu u dojčiat mladších ako 12 týždňov nie sú k dispozícii. Preto môže byť škodlivý pre ľudí s fenylketonúriou. Pacienti so zriedkavou malabsorpciou glukózy a galaktózy by tento liek nemali užívať, pretože lieková forma obsahuje glukózu. Pretože aromatická zložka obsahuje malé množstvo sorbitolu, pacienti s dedičnými problémami intolerancie fruktózy by tento liek nemali užívať. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v vrecku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Potenciálne interakcie s liekov pôsobiacich na stiripentol

Vplyv iných antiepileptických liekov na farmakokinetiku stiripentolu nie je úplne stanovený. Vplyv makrolidov a azolových antimykotík (o ktorých sa vie, že sú inhibítormi CYP3A4 a substrátmi rovnakého enzýmu) na metabolizmus stiripentolu nie je známy. Podobne ani účinok stiripentolu na ich metabolizmus nie je známy.

Štúdie *in vitro* naznačili, že metabolizmus stiripentolu fázy 1 je katalyzovaný CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4 a možno ďalšími enzýmami. Opatrnosť sa odporúča pri kombinácii stiripentolu s inými liečivami, ktoré môžu inhibovať alebo indukovať jeden alebo viacero týchto enzýmov.

Účinok stiripentolu na enzýmy cytochrómu P450

Mnohé z týchto interakcií boli čiastočne potvrdené štúdiami *in vitro* a klinickými skúšaniami. Zvýšenie rovnovážnych koncentrácií pri kombinovanom použití stiripentolu, valproátu a klobazamu je u dospelých a u detí podobné, hoci medzi jednotlivcami existuje významná variabilita.

Stiripentol v terapeutických koncentráciách značne inhibuje niekoľko izoenzýmov CYP450: napr. CYP 2C19, CYP2D6 a CYP 3A4. Ako dôsledok sa môžu očakávať farmakokinetické interakcie s inými liečivami na úrovni metabolizmu. Tieto interakcie môžu spôsobovať zvýšené systémové koncentrácie týchto liečiv, ktoré môžu viesť k zvýšeným farmakologickým účinkom a ku zvýrazneniu a nežiaducich reakcií.

Opatrnosť je nevyhnutná, ak klinické okolnosti vyžadujú kombináciu stiripentolu s liečivami metabolizovanými CYP2C19 (napr. citalopram, omeprazol) alebo CYP3A4 (napr. inhibítory HIV proteázy, antihistaminiká, ako je astemizol a chlórfeniramín, blokátory vápnikového kanála, statíny, perorálna antikoncepcia, kodeín) kvôli zvýšenému riziku nežiaducich reakcií (pozri ďalej časť o antiepileptických liekoch). Odporúča sa sledovanie plazmatických koncentrácií alebo nežiaducich účinkov. Môže byť potrebné zníženie dávky.

Súbežnej liečbe so substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom sa treba vyhnúť, kvôli významne zvýšenému riziku vážnych nežiaducich účinkov.

Údaje o potenciálnej inhibícii CYP1A2 sú limitované, a preto sa interakcie s teofylínom a kofeínom nedajú vylúčiť z dôvodu zvýšených plazmatických koncentrácií teofylínu a kofeínu, ktoré sa môžu vyskytnúť prostredníctvom inhibície metabolizmu v pečeni a potenciálne môžu viesť k toxicite. Použitie v kombinácii so stiripentolom sa neodporúča. Toto upozornenie sa neobmedzuje len na lieky, ale aj na veľké množstvo jedál (napríklad: kola, čokoláda, káva, čaj a energetické nápoje) a výživových doplnkov pre deti: Pacient by nemal piť kolové nápoje, ktoré obsahujú veľké množstvo kofeínu alebo čokoládu, ktorá obsahuje stopové množstvo teofylínu (pozri časť 4.2).

Keďže stiripentol inhiboval CYP 2D6 *in vitro* v plazmatických koncentráciách, ktoré sa dosahujú pri klinickom použití, lieči, ktoré sú metabolizované týmto izoenzýmom ako napr.: betablokátory (propanolol, karvedilol, timolol), antidepresíva (fluoxetín, paroxetín, sertralín, imipramín, klomipramín), antipsychotiká (haloperidol), analgetiká (kodeín, dextrometorfán, tramadol) môžu na úrovni metabolizmu interagovať so stiripentolom. Úprava dávky môže byť potrebná pri liečivá metabolizovaných CYP2D6 a takých, ktorých dávka sa individuálne titruje.

Potenciál interakcií stiripentolu s inými liekmi

Vzhľadom na nedostatok klinických údajov, opatrnosť je potrebná pri nasledujúcich klinicky významných interakciách so stiripentolom:

Nevhodné kombinácie (je potrebné sa im vyhnúť, ak nie sú nevyhnutne potrebné)

- Námel'ové alkaloidy (ergotamín, dihydroergotamín)

Ergotizmus s možnou nekrózou končatín (inhibícia vylučovania ražného námel'ových alkaloidov pečňou).

- Cisaprid, halofantrín, pimoqid, chinidín, bepridil

Zvýšené riziko srdcových arytmií a najmä typov torsades de pointes/„wave burst“.

-Imunosupresíva (takrolimus, cyklosporín, sirolimus)

Zvýšená koncentrácia imunosupresív v krvi (znížená úroveň metabolismus v pečeni).

- Statíny (atorvastatín, simvastatín, atď.)

Zvýšené riziko nežiaducich reakcií závislých od dávky, ako je napr. rabdomyolýza (znížený hepatálny metabolismus liečiv na znižovanie cholesterolu).

Kombinácie vyžadujúce opatrenia

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Zvýšené plazmatické koncentrácie benzodiazepínov sa môžu vyskytnúť kvôli zníženému metabolizmu v pečeni, čo vedie k nadmernej sedácii.

- *Chlórpromazín*

Stiripentol zvyšuje tlmiaci účinok chlórpromazínu na CNS.

- *Účinky na iné antiepileptické lieky (AED)*

Inhibícia CYP450 izoenzýmu CYP2C19 a CYP 3A4 môže spôsobovať farmakokinetické interakcie (inhibícia ich metabolismu v pečeni) s fenobarbitalom, primidonóm, fenytoínom, karbamazepínom, klobazámom (pozri časť 4.2), valproátom (pozri časť 4.2), diazepamom (zvýšená myorelaxácia), etosuximidom a tiagabínom. Dôsledkom sú zvýšené plazmatické koncentrácie týchto antikonvulzív s možným rizikom predávkovania. Pri kombinácii iných antikonvulzív so stiripentolom sa odporúča klinické sledovanie plazmatických koncentrácií iných antikonvulzív s možnými úpravami dávok.

- *Topiramát*

Vo francúzskom programe použitia stiripentolu nevyhnutných „compassionate use“, bol topiramát pridaný k stiripentolu, klobazamu a valproátu v 41% z 230 prípadov. Na základe klinických pozorovaní tejto skupiny pacientov neexistuje dôvod, aby sa navrhla zmena dávky topiramátu a dávkovacích schém, ak sa súbežne podáva so stiripentolom.

Predpokladá sa, že pri topiramáte by nemalo dôjsť ku kompetitívnej inhibícii CYP2C19, pretože to pravdepodobne vyžaduje plazmatické koncentrácie 5-15 – násobne vyššie, ako sú plazmatické koncentrácie dosiahnuté pri štandardne odporúčaných dávkach a dávkovacích schémach topiramátu.

- *Levetiracetam*

Levetiracetam sa iba v malej miere metabolizuje v pečeni. Ako dôsledok toho sa nepredpokladá žiadna farmakokinetická lieková interakcia medzi stiripentolom a levetiracetamom na úrovni metabolismu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Všeobecné riziko spojené s epilepsiou a antiepileptickými liekmi

Bolo preukázané, že v potomstve žien s epilepsiou je prevalencia malformácií dva- až trikrát vyššia, ako je úroveň okolo 3% v celkovej populácii. Napriek iným faktorom, napr. možným vplyvom epilepsie, dostupné dôkazy naznačujú, že toto zvýšenie je vo veľkej miere spôsobené liečbou.

Zvýšenie malformácií v liečenej populácii bolo zistené v súvislosti s polyterapiou.

Účinná liečba epilepsie sa však nesmie počas gravidity prerušovať, keďže zhoršenie ochorenia môže byť škodlivé pre matku aj pre plod.

Riziko spojené so stiripentolom

Nie sú dostupné žiadne údaje o tehotenstvách vystavených pôsobeniu liečivu. Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame ani nepriame škodlivé účinky na graviditu, vývin plodu, pôrod ani postnatálny vývin v dávkach, ktoré nie sú toxické pre matku (pozri časť 5.3). Vzhľadom na indikácie lieku sa podávanie stiripentolu počas tehotenstva a u žien vo fertilnom veku nepredpokladá. Klinické rozhodnutie použiť stiripentol počas gravidity sa musí vykonať na základe posúdenia individuálnej pacientky, pričom sa vezmú do úvahy potenciálne klinické prínosy a riziká. Pri predpisovaní lieku tehotným ženám je potrebná opatrnosť a odporúča sa používať účinné metódy antikoncepcie.

Dojčenie

Keďže neboli vykonané štúdie vylučovania liečiva do ľudského materského mlieka, a vzhľadom na to, že u kôz stiripentol voľne prechádza z plazmy do mlieka, dojčenie sa počas liečby neodporúča. V prípade, že liečba stiripentolom pokračuje počas dojčenia, dojčené dieťa sa musí dôkladne sledovať pre potenciálne nežiaduce účinky.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách nebol zistený žiadny vplyv na plodnosť (pozri časť 5.3). Nie sú dostupné žiadne klinické údaje, nie je známe žiadne potenciálne riziko pre ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Stiripentol má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože môže spôsobiť závraty a ataxiu. Pacienti musia byť upozornení, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, kým nezískajú dostatočné skúsenosti na posúdenie, či to nepriaznivo ovplyvňuje ich schopnosti (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi účinkami stiripentolu sú anorexia, úbytok hmotnosti, nespavosť, ospalosť, ataxia, hypotónia a dystónia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Na popisanie výskytu nežiaducich reakcií sa najčastejšie používajú nasledovné frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$, zahŕňajúce jednotlivé prípady), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sa nežiaduce účinky uvádzajú v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánové systému (podľa terminológie MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému		Neutropénia		Trombocytopénia*	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia, strata chuti do jedla, úbytok hmotnosti				
Psychické poruchy	Nespavosť	Agresivita, podráždenosť, poruchy správania, opozičné správanie, hyperexcitabilita, poruchy spánku			
Poruchy nervového systému	Ospanlivosť, ataxia, hypotónia, dystónia	Hyperkinézie			
Poruchy oka			Diplopia		
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Nauzea, vracanie			
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Fotosenzitivita, vyrážka, kožná alergia, žihľavka		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			Únava		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie γ GT (gammaglutamyltransferázy)		Test funkcie pečene mimo normy	
Infekcie a nákazy					Pneumónia, aspiračná pneumónia

*Údaje o trombocytopénii vychádzajú z klinických skúšaní a skúsenosti po uvedení lieku na trh.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Mnohé z horeuvedených nežiaducich reakcií sú často spôsobené zvýšením plazmatických koncentrácií iných antikonvulzív (pozri časti 4.4 a 4.5) a môžu ustúpiť, ak sa zníži dávka týchto liekov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Údaje o klinickom predávkovaní nie sú k dispozícii. Liečba je podporná (symptomatické opatrenia na jednotkách intenzívnej starostlivosti).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX17

Mechanizmus účinku

Na zvieracích modeloch stiripentol pôsobí proti záchvatom vyvolaným elektrickým výbojom, pentetrazolom a bikukulínom. Na základe modelov na hlodavcoch sa predpokladá, že stiripentol zvyšuje koncentrácie kyseliny gama-aminomaslovej (GABA) – hlavného inhibičného neurotransmitera v mozgu cicavcov. Pravdepodobne k tomu dochádza pri inhibícii vychytávania GABA zo synaptických štrbín a/alebo inhibíciou GABA-transaminázy. Bolo tiež preukázané, že stiripentol zvyšuje prenos sprostredkovaný receptormi GABA_A v hipokampe mladých potkanov a zvyšuje priemernú dĺžku otvorenia (ale nie frekvenciu otvárania) chloridových kanálov tvorených receptormi GABA_A mechanizmom podobným pôsobeniu barbiturátov. Stiripentol potencuje účinnosť iných antikonvulzív, ako sú karbamazepín, valproan sodný, fenytoín, fenobarbital a mnohé benzodiazepíny, ako dôsledok farmakokinetických interakcií. Sekundárny účinok stiripentolu sa zakladá najmä na inhibícii metabolizmu prostredníctvom niektorých izoenzýmov, obzvlášť CYP450 3A4 a 2C19, zapojených do metabolizmu iných antiepileptických liekov v pečeni.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pivotné klinické hodnotenie stiripentolu bolo vykonané u detí so SMEI vo veku 3 rokov a starších.

Francúzsky program použitia v nevyhnutných prípadoch „compassionate use“ zahŕňal deti od veku 6 mesiacov, pretože diagnóza Dravetovej syndrómu sa u niektorých pacientov dá potvrdiť až v tomto veku. Klinické rozhodnutie použiť Diacomit u detí so SMEI mladších ako 3 roky sa musí vykonať na základe posúdenia individuálneho pacienta, pričom sa majú vziať do úvahy potenciálne klinické prínosy a riziká. (Pozri časť 4.2).

41 detí so SMEI bolo zahrnutých do randomizovaného, placebom kontrolovaného „add on“ skúšania. Po začiatkovej fáze trvajúcej 1 mesiac boli k valproátu a klobazamu pridané placebo (n=20) alebo stiripentol (n=21) počas dvojito zaslepenej fázy trvajúcej 2 mesiace. Pacienti potom dostávali stiripentol bez zaslepenia. Ako respondéri boli označení pacienti, ktorí mali počas druhého mesiaca dvojito zaslepenej fázy viac ako 50%-né zníženie frekvencie klonických (alebo tonicko-klonických) záchvatov v porovnaní so začiatkovou fázou skúšania. 15 (71%) pacienti boli respondéri (vrátane deviatich bez klonických alebo tonicko-klonických záchvatov), iba jeden z nich bol na placebe (5%) (nikto nebol bez záchvatov; stiripentol 95% IS 52,1-90,7 oproti placebo 0-14,6). 95% IS rozdielu bol 42,2-85,7. Percentuálny podiel zmeny od začiatkovej fázy skúšania bol vyšší pre stiripentol (-69%) ako pre placebo (+7%), p<0,0001. 21 pacientov, ktorí dostávali stiripentol, malo mierne nežiaduce účinky (ospanlivosť, strata chuti do jedla) v porovnaní s ôsmimi, ktorí dostávali placebo, pričom nežiaduce účinky odznali, ak sa dávka súbežne podávaného liečiva znížila v 12 z 21 prípadov (Chiron et al, Lancet, 2000).

Neexistujú žiadne údaje z klinických štúdií podporujúce klinickú bezpečnosť stiripentolu podávaného v denných dávkach vyšších ako 50 mg/kg/deň. Neexistujú žiadne údaje z klinických štúdií podporujúce použitie stiripentolu v monoterapii pri liečbe Dravetovej syndrómu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nasledujúce farmakokinetické vlastnosti stiripentolu boli získané zo štúdií u dospelých zdravých dobrovoľníkov a dospelých pacientov.

Absorpcia

Stiripentol sa rýchlo absorbuje, čas dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie je asi 1,5 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť stiripentolu nie je známa, keďže intravenózna lieková forma sa neskúšala. Liečivo sa dobre absorbuje po perorálnom podaní, keďže väčšina perorálnej dávky sa vylučuje močom.

Relatívna biologická dostupnosť medzi kapsulami a práškom na perorálnu suspenziu vo vrecku bola skúmaná u zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia po jednorazovej dávke 1 000 mg podanej perorálne. Obe liekové formy boli bioekvivalentné v rámci hodnôt AUC, ale nie C_{max} . C_{max} pre liekovú formu vo vrecku bola mierne vyššia (23%) v porovnaní s kapsulami a tým sa nesplnili kritériá pre stanovenie bioekvivalencie. Hodnota T_{max} bola podobná pre obe liekové formy. Pri prechode z kapsúl s obsahom stiripentolu na prášok na perorálnu suspenziu vo vrecku sa odporúča klinický dohľad.

Distribúcia

Stiripentol sa významne viaže na cirkulujúce plazmatické proteíny (asi 99%).

Eliminácia

Systémová expozícia stiripentolu sa zvyšuje oveľa výraznejšie, ako je úmerné dávke. Plazmatický klírens sa významne znižuje pri vysokých dávkach; klesá asi od 40 l/kg/deň pri dávke 600 mg/deň na asi 8 l/kg/deň pri dávke 2 400 mg. Klírens klesá po opakovanom podaní stiripentolu, pravdepodobne kvôli inhibícii izoenzýmov cytochrómu P450 zodpovedných za jeho metabolizmus. Eliminačný polčas bol v rozsahu 4,5 hodiny až 13 hodín, zvyšuje sa s dávkou.

Biotransformácia

Stiripentol sa extenzívne metabolizuje, v moči bolo zistených 13 rôznych metabolitov. Hlavnými metabolickými procesmi sú demetylenácia a glukuronidácia, hoci zapojené enzýmy zatiaľ neboli presne identifikované..

Na základe štúdií *in vitro* sa za hlavné pečeňové izoenzýmy cytochrómu P450 zapojené do metabolizmu fázy I považujú CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4.

Eliminácia

Väčšina stiripentolu sa vylučuje obličkami.

Väčšina (73%) metabolitov stiripentolu po akútnom perorálnom podaní sa vylúčila močom, zvyšných 13-24% sa vylúčilo stolicou ako nezmenené liečivo.

Farmakokinetická štúdia u detí a dospievajúcich

U 35 detí s Dravetovej syndrómom liečených stiripentolom a dvomi liečivami - valproátom a klobazámom, o ktorých nie je známe, že by ovplyvňovali farmakokinetiku stiripentolu, bola vykonaná populačná farmakokinetická štúdia. Priemerný vek bol 7,3 rokov (rozsah: 1 až 17,6 rokov) a priemerná denná dávka stiripentolu bola 45,4 mg/kg/deň (rozsah: 27,1 až 89,3 mg/kg/deň) podávaná v dvoch alebo troch dávkach.

Údaje boli prenesené do jednodokompartimentového modelu s absorpciou prvého poriadku a eliminačnými procesmi. Populačný odhad absorpčnej rýchlosti - konštanty K_a bol $2,08 \text{ h}^{-1}$ (štandardná odchýlka od náhodného efektu = 122 %). Klírens a distribučný objem súvisel s telesnou

hmotnosťou podľa alometrického modelu s exponentmi 0,433 a 1 v uvedenom poradí: so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou od 10 do 60 kg sa zdanlivý perorálny klírens zvýšil od 2,60 do 5,65 l/h a zdanlivý distribučný objem od 32,0 do 191,8 l. Dôsledkom bolo predĺženie eliminačného polčasu z 8,5 h (pre 10 kg) na 23,5 h (pre 60 kg).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity na zvieratách (potkany, opice, myši) neodhalili žiadny konkrétny typ toxicity, okrem zväčšenia pečene spojeného s hepatocelulárnou hypertrofiou, ktoré sa vyskytovalo, ak sa hlodavcom aj nehlodavcom podávali vysoké dávky stiripentolu. Tento nález sa považuje za spôsob adaptácie na vysokú metabolickú záťaž pečene. Stiripentol nebol v testoch na potkanoch a králikoch teratogénny; ale v jednej štúdii na myšiach, avšak nie v iných podobných štúdiách, bol pozorovaný nízky výskyt rázštepú podnebia pri dávke toxickej pre matku (800 mg/kg/deň). Tieto štúdie na myšiach a králikoch boli vykonané pred zavedením požiadaviek správnej laboratórnej praxe. Štúdie fertility a celkových reprodukčných vlastností a pred- a postnatálneho vývinu na potkanoch boli bez výskytu nepriaznivých udalostí, s výnimkou mierneho zníženia prežívania mláďat živých matkami reagujúcich na toxické účinky stiripentolu v dávke 800 mg/kg/deň (pozri časť 4.6). Štúdie genotoxicity nezistili žiadne mutagénne ani klastogénne účinky.

Štúdie karcinogenity boli u potkanov negatívne. U myši sa zistilo iba malé zvýšenie výskytu hepatálnych adenómov a karcinómov, a to u zvierat liečených 200 alebo 600 mg/kg/deň počas 78 týždňov, ale nie u tých, ktorým podávali dávku 60 mg/kg/deň. Z hľadiska nedostatku údajov o genotoxicite stiripentolu a dobre definovanej, osobitnej vnímavosti myšacej pečene na tvorbu nádorov kvôli indukcii hepatálnych enzýmov, tento nález nepredstavuje riziko tvorby nádorov u človeka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Povidón
Karboxymetylškrob, sodná soľ
Tekutá glukóza, disperzne sušená
Erytrozín (E127)
Oxid titaničitý (E 171)
Aspartám (E951)
Aróma tutti frutti (obsahuje sorbitol)
Karmelóza, sodná soľ
Hydroxyetylcelulóza

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vrecká sú zložené z filmu z papiera/hliníka/polyetylénu.
Škatule s 30, 60 a 90 vreckami.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Biocodex, 22 rue des Aqueducs 94250 Gentilly, Francúzsko.

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

EU/1/06/367/007-9

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 04. január 2007

Dátum predĺženia registrácie: 20. septembra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

Diacomit 500 mg prášok na perorálnu suspenziu vo vrecku

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé vrecúško obsahuje 500 mg stiripentolu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každé vrecko obsahuje 5 mg aspartámu, 1 000 mg disperzne sušenej tekutej glukózy a 4,8 mg sorbitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálnu suspenziu
Svetloružový, kryštalický prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Diacomit je indikovaný spoločne s klobazámom a valproátom ako doplnková liečba refraktérnych, generalizovaných, tonicko–klonických záchvatov u pacientov s ťažkou myoklonickou epilepsiou dojíati (severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI, Dravetovej syndróm), ak záchvaty nie sú primerane kontrolované klobazámom a valproátom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Diacomit sa má podávať len pod kontrolou pediatra / pediatrického neurológa so skúsenosťami v diagnostike a liečbe epilepsie u dojíati a detí.

Dávkovanie

Pediatrická populácia

Dávka stiripentolu sa vypočíta na základe mg/kg telesnej hmotnosti.

Denná dávka sa môže podávať v 2 alebo 3 rozdelených dávkach.

Začatie doplnkovej liečby stiripentolom by malo prebiehať postupne zvyšovaním dávok, až po dosiahnutie odporúčanej dávky 50 mg/kg/deň podávanej v kombinácii s klobazámom a valproátom.

Zvyšovanie dávky stiripentolu by malo byť postupné, pričom sa začína s 20 mg/kg/deň počas 1 týždňa, potom 30 mg/kg/deň počas 1 týždňa. Ďalšie zvyšovanie dávky závisí od veku:

- deťom mladším ako 6 rokov by sa mala podávať dodatočná dávka 20 mg/kg/deň v 3. týždni, čím sa za tri týždne dosiahne odporúčaná dávka 50 mg/kg/deň;
- deťom vo veku 6 až 12 rokov by sa mala každý týždeň podávať dodatočná dávka 10 mg/kg/deň, čím sa dosiahne odporúčaná dávka 50 mg/kg/deň za štyri týždne;
- deťom a dospelujúcim starším ako 12 rokov by sa mala každý týždeň podávať dodatočná dávka 5 mg/kg/deň, až po dosiahnutie optimálnej dávky na základe klinického posúdenia.

Odporúčaná dávka 50 mg/kg/deň je odvodená z výsledkov dostupných klinických štúdií, bola to jediná dávka Diacomitu hodnotená v pivotných štúdiách (pozri časť 5.1).

Stiripentol musí byť vždy podávaný s jedlom, pretože v kyslom prostredí je veľmi rýchlo rozkladaný (napr. ak je vystavený žalúdočnej kyseline v prázdnom žalúdku).

Stiripentol sa nemá podávať súčasne s mliekom alebo mliečnymi výrobkami (jogurt, čerstvé syry, atď.), perlivými nápojmi, ovocnými šťavami alebo s jedlom a nápojmi, ktoré obsahujú kofeín alebo teofylín.

Deti vo veku do 3 rokov

Pivotné klinické hodnotenie stiripentolu bolo vykonané u detí so SMEI vo veku 3 rokov a starších. Klinické rozhodnutie použiť stiripentol u detí so SMEI vo veku do 3 rokov sa musí vykonať na základe individuálneho posúdenia báze pacienta, pričom sa vezmú do úvahy potenciálne klinické prínosy a riziká. V tejto skupine mladších detí sa má doplnková liečba stiripentolom začať len vtedy, ak sa klinicky potvrdí diagnóza SMEI. (Pozri časť 5.1). Údaje o použití stiripentolu u detí vo veku do 12 mesiacov sú obmedzené. U týchto detí sa má stiripentol užívať pod prísny lekárskym dozorom.

Pacienti vo veku ≥ 18 rokov

Na potvrdenie účinnosti v kategórii dospelých jedincov nebolo zozbierané dostatočné množstvo dlhodobých údajov. Liečba by mala pokračovať tak dlho, kým je možné pozorovať účinnosť.

Úpravy dávok iných antiepileptík používaných v kombinácii so stiripentolom

Napriek chýbajúcim rozsiahlym farmakologickým údajom o možných liekových interakciách, sa nasledujúce odporúčanie týkajúce sa úpravy dávky a schém dávkovania iných antiepileptických liekov podávaných spoločne so stiripentolom zakladá na klinickej skúsenosti.

- Klobazam

V pivotných štúdiách, keď sa začalo s použitím stiripentolu, denná dávka klobazamu bola 0,5 mg/kg/deň, obvykle podávaná v rozdelených dávkach, dvakrát denne. V prípade klinických prejavov nežiaducich reakcií alebo predávkovania klobazamu (t.j. ospalivosti, hypotónia podráždenosti u malých detí) bola denná dávka znížená každý týždeň o 25%. Asi dvoj- až troj-násobné zvýšenie plazmatických koncentrácií klobazamu a päť-násobné zvýšenie pri norklobazame bolo hlásené pri súbežnom podávaní stiripentolu deťom s Dravetovej syndrómom.

- Valproát

Možnosť interakcie medzi stiripentolom a valproátom na úrovni metabolizmu sa považuje za zanedbateľnú, a preto po pridaní stiripentolu by nemala byť potrebná žiadna úprava dávky valproátu, okrem prípadov kvôli klinickej bezpečnosti. V pivotných štúdiách v prípade gastrointestinálnych nežiaducich reakcií, ako bola strata chuti do jedla, úbytok hmotnosti, bola denná dávka valproátu znížená každý týždeň asi o 30%.

Laboratórne nálezy mimo normy

V prípade zistenia odchýlok v krvnom obraze alebo testoch funkcie pečene, klinické rozhodnutie, či sa bude pokračovať v liečbe, alebo sa upraví dávka stiripentolu spolu s úpravou dávok klobazamu a valproátu, sa musí vykonať na základe posúdenia individuálneho pacienta, pričom sa vezmú do úvahy potenciálne klinické prínosy a riziká (pozri časť 4.4).

Vplyv liekovej formy

Lieková forma vo vo vrecku má mierne vyššie hodnoty C_{max} ako kapsuly, a preto nie sú tieto liekové formy bioekvivalentné. Ak je potrebná zmena liekovej formy, v prípade problémov s toleranciou sa zmenu odporúča uskutočniť pod klinickým dohľadom (pozri časť 5.2).

Pacienti se poruchou funkcie pečene a obličiek

Stiripentol sa neodporúča užívať u pacientov s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Perorálne podanie

Prášok sa rozmieša v pohári vody a hneď po rozmiešaní sa použije. Informácie o interakcii stiripentolu s jedlom nájdete v časti 4.5.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Nedávny výskyt psychóz ako epizódy delíria.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Karbamazepín, fenytoín a fenobarbital

Tieto liečivá sa v liečbe Dravetovej syndrómu nesmú používať spoločne so stiripentolom. Denná dávka klobazamu a/alebo valproátu sa pri liečbe Diacomitom musí znížiť podľa nástupu nežiaducich účinkov (pozri časť 4.2).

Rýchlosť rastu detí

Vzhľadom na častosť gastrointestinálnych nežiaducich reakcií na liečbu stiripentolom a valproátom (anorexia, strata chuti do jedla, nauzea, vracanie), sa musí starostlivo sledovať rýchlosť rastu u detí liečených touto kombináciou.

Krvný obraz

S podávaním stiripentolu, klobazamu a valproátu môže byť spojená neutropénia. Pred začatím liečby stiripentolom sa má vyhodnotiť krvný obraz. Ak nie je klinicky určené inak, krvný obraz sa má kontrolovať každých 6 mesiacov.

Funkcia pečene

Pred začatím liečby stiripentolom sa má vyhodnotiť funkcia pečene. Ak nie je klinicky určené inak, funkcia pečene sa má kontrolovať každých 6 mesiacov.

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Vzhľadom nadostatok osobitných klinických údajov u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek, sa stiripentol neodporúča používať u pacientov s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek (pozri časť 4.2).

Liečivá ovplyvňujúce enzýmy CYP

Stiripentol je inhibítorom enzýmov CYP2C19, CYP3A4 a CYP2D6 a môže výrazne zvyšovať plazmatické koncentrácie liečiv metabolizovaných týmito enzýmami a zvyšovať riziko nežiaducich reakcií. (Pozri časť 4.5). Štúdie *in vitro* naznačili, že metabolizmus stiripentolu fázy 1 je katalyzovaný CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4 a pravdepodobne ďalšími enzýmami. Opatrnosť sa odporúča pri kombinácii stiripentolu s inými liečivami, ktoré môžu inhibovať alebo indukovať jeden alebo viaceré týchto enzýmov.

Pediatrická populácia

Pivotalné klinické štúdie nezahŕňali deti vo veku do 3 rokov. Preto sa odporúča, aby deti vo veku 6 mesiacov až 3 rokov boli pri liečbe stiripentolom starostlivo sledované.

Stiripentol prášok na perorálnu suspenziu vo vrecku obsahuje aspartám, zdroj fenylalanínu. Predklinické ani klinické údaje o hodnotení použitia aspartámu u dojčiat mladších ako 12 týždňov nie sú k dispozícii. Preto môže byť škodlivý pre ľudí s fenylketonúriou. Pacienti so zriedkavou malabsorpciou glukózy a galaktózy by tento liek nemali užívať, pretože lieková forma obsahuje glukózu. Pretože aromatická zložka obsahuje malé množstvo sorbitolu, pacienti s dedičnými problémami intolerancie fruktózy by tento liek nemali užívať. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v vrecku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Potenciálne interakcie s liekov pôsobiacich na stiripentol

Vplyv iných antiepileptických liekov na farmakokinetiku stiripentolu nie je úplne stanovený. Vplyv makrolidov a azolových antimykotík (o ktorých sa vie, že sú inhibítormi CYP3A4 a substrátmi rovnakého enzýmu) na metabolizmus stiripentolu nie je známy. Podobne ani účinok stiripentolu na ich metabolizmus nie je známy.

Štúdie *in vitro* naznačili, že metabolizmus stiripentolu fázy 1 je katalyzovaný CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4 a možno ďalšími enzýmami. Opatrnosť sa odporúča pri kombinácii stiripentolu s inými liečivami, ktoré môžu inhibovať alebo indukovať jeden alebo viacero týchto enzýmov.

Účinok stiripentolu na enzýmy cytochrómu P450

Mnohé z týchto interakcií boli čiastočne potvrdené štúdiami *in vitro* a klinickými skúšaniami. Zvýšenie rovnovážnych koncentrácií pri kombinovanom použití stiripentolu, valproátu a klobazamu je u dospelých a u detí podobné, hoci medzi jednotlivcami existuje významná variabilita.

Stiripentol v terapeutických koncentráciách značne inhibuje niekoľko izoenzýmov CYP450: napr. CYP 2C19, CYP2D6 a CYP 3A4. Ako dôsledok sa môžu očakávať farmakokinetické interakcie s inými liečivami na úrovni metabolizmu. Tieto interakcie môžu spôsobovať zvýšené systémové koncentrácie týchto liečiv, ktoré môžu viesť k zvýšeným farmakologickým účinkom a ku zvýrazneniu a nežiaducich reakcií.

Opatrnosť je nevyhnutná, ak klinické okolnosti vyžadujú kombináciu stiripentolu s liečivami metabolizovanými CYP2C19 (napr. citalopram, omeprazol) alebo CYP3A4 (napr. inhibítory HIV proteázy, antihistaminiká, ako je astemizol a chlórfeniramin, blokátory vápnikového kanála, statíny, perorálna antikoncepcia, kodeín) kvôli zvýšenému riziku nežiaducich reakcií (pozri ďalej časť o antiepileptických liekoch). Odporúča sa sledovanie plazmatických koncentrácií alebo nežiaducich účinkov. Môže byť potrebné zníženie dávky.

Súbežnej liečbe so substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom sa treba vyhnúť, kvôli významne zvýšenému riziku vážnych nežiaducich účinkov.

Údaje o potenciálnej inhibícii CYP1A2 sú limitované, a preto sa interakcie s teofylínom a kofeínom nedajú vylúčiť z dôvodu zvýšených plazmatických koncentrácií teofylínu a kofeínu, ktoré sa môžu vyskytnúť prostredníctvom inhibíciemetabolizmu v pečeni a potenciálne môžu viesť k toxicite. Použitie v kombinácii so stiripentolom sa neodporúča. Toto upozornenie sa neobmedzuje len na lieky, ale aj na veľké množstvo jedál (napríklad: kola, čokoláda, káva, čaj a energetické nápoje) a výživových doplnkov pre deti: Pacient by nemal piť kolové nápoje, ktoré obsahujú veľké množstvá kofeínu alebo čokoládu, ktorá obsahuje stopové množstvá teofylínu (pozri časť 4.2).

Keďže stiripentol inhiboval CYP 2D6 *in vitro* v plazmatických koncentráciách, ktoré sa dosahujú pri klinickom použití, lieči, ktoré sú metabolizované týmto izoenzýmom ako napr.: betablokátory (propanolol, karvedilol, timolol), antidepresíva (fluoxetín, paroxetín, sertralín, imipramín, klomipramín), antipsychotiká (haloperidol), analgetiká (kodeín, dextrometorfán, tramadol) môžu na

úrovni metabolizmu interagovať so stiripentolom. Úprava dávky môže byť potrebná pri liečivá metabolizovaných CYP2D6 a takých, ktorých dávka sa individuálne titruje.

Potenciál interakcií stiripentolu s inými liekmi

Vzhľadom na nedostatok klinických údajov, optarnst' je potrebná pri nasledujúcich klinicky významných interakciách so stiripentolom:

Nevhodné kombinácie (je protrebné sa im vyhnúť, ak nie sú nevyhnutne potrebné)

- Námel'ové alkaloidy (ergotamín, dihydroergotamín)

Ergotizmus s možnou nekrózou končatín (inhibícia vylučovania ražného námel'ových alkaloidov pečňou).

- Cisaprid, halofantrín, pimozid, chinidín, bepridil

Zvýšené riziko srdcových arytmií a najmä typovtorsades de pointes/„wave burst“.

-Imunosupresíva (takrolimus, cyklosporín, sirolimus)

Zvýšená koncentrácia imunosupresív v krvi (znížená úroveň metabolizmu v pečeni).

- Statíny (atorvastatín, simvastatín, atď.)

Zvýšené riziko nežiaducich reakcií závislých od dávky, ako je napr. rabdomyolýza (znížený hepatálny metabolizmus liečiv na znižovanie cholesterolu).

Kombinácie vyžadujúce opatrenia

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Zvýšené plazmatické koncentrácie benzodiazepínov sa môžu vyskytnúť kvôli zníženému metabolizmu v pečeni, čo vedie k nadmernej sedácii.

- *Chlórpromazín*

Stiripentol zvyšuje tlmiaci účinok chlórpromazínu na CNS.

- *Účinky na iné antiepileptické lieky (AED)*

Inhibícia CYP450 izoenzýmo CYP2C19 a CYP 3A4 môže spôsobovať farmakokinetické interakcie (inhibícia ich metabolizmu v pečeni) s fenobarbitalom, primidonóm, fenytoínom, karbamazepínom, klobazámom (pozri časť 4.2), valproátom (pozri časť 4.2), diazepamom (zvýšená myorelaxácia), etosuximidom a tiagabínom. Dôsledkom sú zvýšené plazmatické koncentrácie týchto antikonvulzív s možným rizikom predávkovania. Pri kombinácii iných antikonvulzív so stiripentolom sa odporúča klinické sledovanie plazmatických koncentrácií iných antikonvulzív s možnými úpravami dávok.

- *Topiramát*

Vo francúzskom programe použitia stiripentolu nevyhnutných „compassionate use“, bol topiramát pridatý k stiripentolu, klobazamu a valproátu v 41% z 230 prípadov. Na základe klinických pozorovaní tejto skupiny pacientov neexistuje dôvod, aby sa navrhla zmena dávky topiramátu a dávkovacích schém, ak sa súbežne podáva so stiripentolom.

Predpokladá sa, že pri topiramáte by nemalo dôjsť ku kompetitívnej inhibícii CYP2C19, pretože to pravdepodobne vyžaduje plazmatické koncentrácie 5-15 – násobne vyššie, ako sú plazmatické koncentrácie dosiahnuté pri štandardne odporúčaných dávkach a dávkovacích schémach topiramátu.

- *Levetiracetam*

Levetiracetam sa iba v malej miere metablizuje v pečeni. Ako dôsledok toho sa nepredpokladá žiadna farmakokinetická lieková interakcia medzi stiripentolom a levetiracetamom na úrovni metabolizmu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Všeobecné riziko spojené s epilepsiou a antiepileptickými liekmi

Bolo preukázané, že v potomstve žien s epilepsiou je prevalencia malformácií dva- až trikrát vyššia, ako je úroveň okolo 3% v celkovej populácii. Napriek iným faktorom, napr. možným vplyvom epilepsie, dostupné dôkazy naznačujú, že toto zvýšenie je vo veľkej miere spôsobené liečbou.

Zvýšenie malformácií v liečenej populácii bolo zistené v súvislosti s polyterapiou.

Účinná liečba epilepsie sa však nesmie počas gravidity prerušovať, keďže zhoršenie ochorenia môže byť škodlivé pre matku aj pre plod.

Riziko spojené so stiripentolom

Nie sú dostupné žiadne údaje o tehotenstvách vystavených pôsobeniu liečivu. Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame ani nepriame škodlivé účinky na graviditu, vývin plodu, pôrod ani postnatálny vývin v dávkach, ktoré nie sú toxické pre matku (pozri časť 5.3). Vzhľadom na indikácie lieku sa podávanie stiripentolu počas tehotenstva a u žien vo fertilnom veku nepredpokladá. Klinické rozhodnutie použiť stiripentol počas gravidity sa musí vykonať na základe posúdenia individuálnej pacientky, pričom sa vezmú do úvahy potenciálne klinické prínosy a riziká. Pri predpisovaní lieku tehotným ženám je potrebná opatrnosť a odporúča sa používať účinné metódy antikoncepcie.

Dojčenie

Keďže neboli vykonané štúdie vylučovania liečiva do ľudského materského mlieka, a vzhľadom na to, že u kôz stiripentol voľne prechádza z plazmy do mlieka, dojčenie sa počas liečby neodporúča. V prípade, že liečba stiripentolom pokračuje počas dojčenia, dojčené dieťa sa musí dôkladne sledovať pre potenciálne nežiaduce účinky.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách nebol zistený žiadny vplyv na plodnosť (pozri časť 5.3). Nie sú dostupné žiadne klinické údaje, nie je známe žiadne potenciálne riziko pre ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Stiripentol má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože môže spôsobiť závraty a ataxiu. Pacienti musia byť upozornení, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, kým nezískajú dostatočné skúsenosti na posúdenie, či to nepriaznivo ovplyvňuje ich schopnosti (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi účinkami stiripentolu sú anorexia, úbytok hmotnosti, nespavosť, ospalosť, ataxia, hypotónia a dystónia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Na popisanie výskytu nežiaducich reakcií sa najčastejšie používajú nasledovné frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$, zahŕňajúce jednotlivé prípady), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sa nežiaduce účinky uvádzajú v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánové systému (podľa terminológie MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému		Neutropénia		Trombocytopénia*	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia, strata chuti do jedla, úbytok hmotnosti				
Psychické poruchy	Nespavosť	Agresivita, podráždenosť, poruchy správania, opozičné správanie, hyperexcitabilita, poruchy spánku			
Poruchy nervového systému	Ospanlivosť, ataxia, hypotónia, dystónia	Hyperkinézie			
Poruchy oka			Diplopia		
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Nauzea, vracanie			
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Fotosenzitivita, vyrážka, kožná alergia, žihľavka		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			Únava		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie γ GT (gammaglutamyltransferázy)		Test funkcie pečene mimo normy	
Infekcie a nákazy					Pneumónia, aspiračná pneumónia

*Údaje o trombocytopénii vychádzajú z klinických skúšaní a skúsenosti po uvedení lieku na trh.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Mnohé z horeuvedených nežiaducich reakcií sú často spôsobené zvýšením plazmatických koncentrácií iných antikonvulzív (pozri časti 4.4 a 4.5) a môžu ustúpiť, ak sa zníži dávka týchto liekov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Údaje o klinickom predávkovaní nie sú k dispozícii. Liečba je podporná (symptomatické opatrenia na jednotkách intenzívnej starostlivosti).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX17

Mechanizmus účinku

Na zvieracích modeloch stiripentol pôsobí proti záchvatom vyvolaným elektrickým výbojom, pentetrazolom a bikukulínom. Na základe modelov na hlodavcoch sa predpokladá, že stiripentol zvyšuje koncentrácie kyseliny gama-aminomaslovej (GABA) – hlavného inhibičného neurotransmitera v mozgu cicavcov. Pravdepodobne k tomu dochádza pri inhibícii vychytávania GABA zo synaptických štrbín a/alebo inhibíciou GABA-transaminázy. Bolo tiež preukázané, že stiripentol zvyšuje prenos sprostredkovaný receptormi GABA_A v hipokampe mladých potkanov a zvyšuje priemernú dĺžku otvorenia (ale nie frekvenciu otvárania) chloridových kanálov tvorených receptormi GABA_A mechanizmom podobným pôsobeniu barbiturátov. Stiripentol potencuje účinnosť iných antikonvulzív, ako sú karbamazepín, valproan sodný, fenytoín, fenobarbital a mnohé benzodiazepíny, ako dôsledok farmakokinetických interakcií. Sekundárny účinok stiripentolu sa zakladá najmä na inhibícii metabolizmu prostredníctvom niektorých izoenzýmov, obzvlášť CYP450 3A4 a 2C19, zapojených do metabolizmu iných antiepileptických liekov v pečeni.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pivotné klinické hodnotenie stiripentolu bolo vykonané u detí so SMEI vo veku 3 rokov a starších.

Francúzsky program použitia v nevyhnutných prípadoch „compassionate use“ zahŕňal deti od veku 6 mesiacov, pretože diagnóza Dravetovej syndrómu sa u niektorých pacientov dá potvrdiť až v tomto veku. Klinické rozhodnutie použiť Diacomit u detí so SMEI mladších ako 3 roky sa musí vykonať na základe posúdenia individuálneho pacienta, pričom sa majú vziať do úvahy potenciálne klinické prínosy a riziká. (Pozri časť 4.2).

41 detí so SMEI bolo zahrnutých do randomizovaného, placebom kontrolovaného „add on“ skúšania. Po začiatkovej fáze trvajúcej 1 mesiac boli k valproátu a klobazamu pridané placebo (n=20) alebo stiripentol (n=21) počas dvojito zaslepenej fázy trvajúcej 2 mesiace. Pacienti potom dostávali stiripentol bez zaslepenia. Ako respondéri boli označení pacienti, ktorí mali počas druhého mesiaca dvojito zaslepenej fázy viac ako 50%-né zníženie frekvencie klonických (alebo tonicko-klonických) záchvatov v porovnaní so začiatkovou fázou skúšania. 15 (71%) pacienti boli respondéri (vrátane deviatich bez klonických alebo tonicko-klonických záchvatov), iba jeden z nich bol na placebe (5%) (nikto nebol bez záchvatov; stiripentol 95% IS 52,1-90,7 oproti placebo 0-14,6). 95% IS rozdielu bol 42,2-85,7. Percentuálny podiel zmeny od začiatkovej fázy skúšania bol vyšší pre stiripentol (-69%) ako pre placebo (+7%), p<0,0001. 21 pacientov, ktorí dostávali stiripentol, malo mierne nežiaduce účinky (ospanlivosť, strata chuti do jedla) v porovnaní s ôsmimi, ktorí dostávali placebo, pričom nežiaduce účinky odznali, ak sa dávka súbežne podávaného liečiva znížila v 12 z 21 prípadov (Chiron et al, Lancet, 2000).

Neexistujú žiadne údaje z klinických štúdií podporujúce klinickú bezpečnosť stiripentolu podávaného v denných dávkach vyšších ako 50 mg/kg/deň. Neexistujú žiadne údaje z klinických štúdií podporujúce použitie stiripentolu v monoterapii pri liečbe Dravetovej syndrómu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nasledujúce farmakokinetické vlastnosti stiripentolu boli získané zo štúdií u dospelých zdravých dobrovoľníkov a dospelých pacientov.

Absorpcia

Stiripentol sa rýchlo absorbuje, čas dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie je asi 1,5 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť stiripentolu nie je známa, keďže intravenózna lieková forma sa neskúšala. Liečivo sa dobre absorbuje po perorálnom podaní, keďže väčšina perorálnej dávky sa vylučuje močom.

Relatívna biologická dostupnosť medzi kapsulami a práškom na perorálnu suspenziu vo vrecku bola skúmaná u zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia po jednorazovej dávke 1 000 mg podanej perorálne. Obe liekové formy boli bioekvivalentné v rámci hodnôt AUC, ale nie C_{max} . C_{max} pre liekovú formu vo vrecku bola mierne vyššia (23%) v porovnaní s kapsulami a tým sa nesplnili kritériá pre stanovenie bioekvivalencie. Hodnota T_{max} bola podobná pre obe liekové formy. Pri prechode z kapsúl s obsahom stiripentolu na prášok na perorálnu suspenziu vo vrecku sa odporúča klinický dohľad.

Distribúcia

Stiripentol sa významne viaže na cirkulujúce plazmatické proteíny (asi 99%).

Eliminácia

Systémová expozícia stiripentolu sa zvyšuje oveľa výraznejšie, ako je úmerné dávke. Plazmatický klírens sa významne znižuje pri vysokých dávkach; klesá asi od 40 l/kg/deň pri dávke 600 mg/deň na asi 8 l/kg/deň pri dávke 2 400 mg. Klírens klesá po opakovanom podaní stiripentolu, pravdepodobne kvôli inhibícii izoenzýmov cytochrómu P450 zodpovedných za jeho metabolizmus. Eliminačný polčas bol v rozsahu 4,5 hodiny až 13 hodín, zvyšuje sa s dávkou.

Biotransformácia

Stiripentol sa extenzívne metabolizuje, v moči bolo zistených 13 rôznych metabolitov. Hlavnými metabolickými procesmi sú demetylenácia a glukuronidácia, hoci zapojené enzýmy zatiaľ neboli presne identifikované..

Na základe štúdií *in vitro* sa za hlavné pečeňové izoenzýmy cytochrómu P450 zapojené do metabolizmu fázy I považujú CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4.

Eliminácia

Väčšina stiripentolu sa vylučuje obličkami.

Väčšina (73%) metabolitov stiripentolu po akútnom perorálnom podaní sa vylúčila močom, zvyšných 13-24% sa vylúčilo stolicou ako nezmenené liečivo.

Farmakokinetická štúdia u detí a dospievajúcich

U 35 detí s Dravetovej syndrómom liečených stiripentolom a dvomi liečivami - valproátom a klobazámom, o ktorých nie je známe, že by ovplyvňovali farmakokinetiku stiripentolu, bola vykonaná populačná farmakokinetická štúdia. Priemerný vek bol 7,3 rokov (rozsah: 1 až 17,6 rokov) a priemerná denná dávka stiripentolu bola 45,4 mg/kg/deň (rozsah: 27,1 až 89,3 mg/kg/deň) podávaná v dvoch alebo troch dávkach.

Údaje boli prenesené do jednodokompartimentového modelu s absorpciou prvého poriadku a eliminačnými procesmi. Populačný odhad absorpčnej rýchlosti - konštanty K_a bol $2,08 \text{ h}^{-1}$ (štandardná odchýlka od náhodného efektu = 122 %). Klírens a distribučný objem súvisel s telesnou

hmotnosťou podľa alometrického modelu s exponentmi 0,433 a 1 v uvedenom poradí: so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou od 10 do 60 kg sa zdanlivý perorálny klírens zvýšil od 2,60 do 5,65 l/h a zdanlivý distribučný objem od 32,0 do 191,8 l. Dôsledkom bolo predĺženie eliminačného polčasu z 8,5 h (pre 10 kg) na 23,5 h (pre 60 kg).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity na zvieratách (potkany, opice, myši) neodhalili žiadny konkrétny typ toxicity, okrem zväčšenia pečene spojeného s hepatocelulárnou hypertrofiou, ktoré sa vyskytovalo, ak sa hlodavcom aj nehlodavcom podávali vysoké dávky stiripentolu. Tento nález sa považuje za spôsob adaptácie na vysokú metabolickú záťaž pečene. Stiripentol nebol v testoch na potkanoch a králikoch teratogénny; ale v jednej štúdii na myšiach, avšak nie v iných podobných štúdiách, bol pozorovaný nízky výskyt rázštepov podnebia pri dávke toxickej pre matku (800 mg/kg/deň). Tieto štúdie na myšiach a králikoch boli vykonané pred zavedením požiadaviek správnej laboratórnej praxe. Štúdie fertility a celkových reprodukčných vlastností a pred- a postnatálneho vývinu na potkanoch boli bez výskytu nepriaznivých udalostí, s výnimkou mierneho zníženia prežívania mláďat živých matkami reagujúcich na toxické účinky stiripentolu v dávke 800 mg/kg/deň (pozri časť 4.6). Štúdie genotoxicity nezistili žiadne mutagénne ani klastogénne účinky.

Štúdie karcinogenity boli u potkanov negatívne. U myši sa zistilo iba malé zvýšenie výskytu hepatálnych adenómov a karcinómov, a to u zvierat liečených 200 alebo 600 mg/kg/deň počas 78 týždňov, ale nie u tých, ktorým podávali dávku 60 mg/kg/deň. Z hľadiska nedostatku údajov o genotoxicite stiripentolu a dobre definovanej, osobitnej vnímavosti myšacej pečene na tvorbu nádorov kvôli indukcii hepatálnych enzýmov, tento nález nepredstavuje riziko tvorby nádorov u človeka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

Povidón

Karboxymetylškrob, sodná soľ

Tekutá glukóza, disperzne sušená

Erytrozín (E127)

Oxid titaničitý (E 171)

Aspartám (E951)

Aróma tutti frutti (obsahuje sorbitol)

Karmelóza, sodná soľ

Hydroxyetylcelulóza

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vrecká sú zložené z filmu z papiera/hliníka/polyetylénu.

Škatule s 30, 60 a 90 vreckami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Biocodex, 22 rue des Aqueducs 94250 Gentilly, Francúzsko.

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

EU/1/06/367/010-12

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 04. január 2007

Dátum predĺženia registrácie: 20. septembra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

BIOCODEX
1 avenue Blaise Pascal
60000 Beauvais
FRANCÚZSKO

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSURs)**

Požiadavky na predloženie PSURs tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

Plán riadenia rizík (Risk Management Plan, RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Diacomit 100 mg tvrdé kapsuly
stiripentol

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 kapsula obsahuje 100 mg stiripentolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

100 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.
Kapsuly sa majú prehltnúť vcelku počas jedla a zapiť vodou. Kapsuly sa nemajú žuvať.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/367/013 100 tvrdých kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Diacomit 100 mg tvrdé kapsuly

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**TEXT NA ŠTÍTKU FEAŠE****1. NÁZOV LIEKU**

Diacomit 100 mg tvrdé kapsuly
stiripentol

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 kapsula obsahuje 100 mg stiripentolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

100 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

Kapsuly sa majú prehltnúť vcelku počas jedla a zapiť vodou. Kapsuly sa nemajú žuvať.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIKE SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICCH ZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/367/013 100 tvrdých kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Diacomit 250 mg tvrdé kapsuly
stiripentol

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 kapsula obsahuje 250 mg stiripentolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tvrdých kapsúl
60 tvrdých kapsúl
90 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.
Kapsuly sa majú prehltnúť vcelku s vodou. Kapsuly sa nemajú žuvať.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/367/001 30 tvrdých kapsúl
EU/1/06/367/002 60 tvrdých kapsúl
EU/1/06/367/003 90 tvrdých kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Diacomit 250 mg tvrdé kapsuly

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**TEXT NA ŠTÍTKU FEAŠE****1. NÁZOV LIEKU**

Diacomit 250 mg tvrdé kapsuly
stiripentol

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 kapsula obsahuje 250 mg stiripentolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tvrdých kapsúl

60 tvrdých kapsúl

90 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

Kapsuly sa majú prehltnúť vcelku s vodou. Kapsuly sa nemajú žuvať.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

EU/1/06/367/001 30 tvrdých kapsúl
EU/1/06/367/002 60 tvrdých kapsúl
EU/1/06/367/003 90 tvrdých kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Diacomit 500 mg tvrdé kapsuly
stiripentol

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 kapsula obsahuje 500 mg stiripentolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tvrdých kapsúl
60 tvrdých kapsúl
90 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.
Kapsuly sa majú prehĺtnuť vcelku s vodou. Kapsuly sa nemajú žuvať.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

EU/1/06/367/004 30 tvrdých kapsúl
EU/1/06/367/005 60 tvrdých kapsúl
EU/1/06/367/006 90 tvrdých kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Diacomit 500 mg tvrdé kapsuly

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

TEXT NA ŠTÍTKU FEAŠKY

1. NÁZOV LIEKU

Diacomit 500 mg tvrdé kapsuly
stiripentol

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 kapsula obsahuje 500 mg stiripentolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tvrdých kapsúl

60 tvrdých kapsúl

90 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

Kapsuly sa majú prehltnúť vcelku s vodou. Kapsuly sa nemajú žuvať.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/367/004 30 tvrdých kapsúl
EU/1/06/367/005 60 tvrdých kapsúl
EU/1/06/367/006 90 tvrdých kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Diacomit 250 mg prášok na perorálnu suspenziu vo vrecku
stiripentol

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 vrecko obsahuje 250 mg stiripentolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Aspartám (E951)
Sorbitol
Tekutá glukóza, disperzne sušená

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na perorálnu suspenziu vo vrecku
30 vreciek
60 vreciek
90 vreciek

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.
Prášok sa má rozmiešať v pohári vody a užiť ihneď po zmiešaní počas jedla.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLOA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Diacomit 250 mg prášok na perorálnu suspenziu

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ EUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA
MALOM VNÚTORNOM OBALE**

TEXT NA OZNAČENÍ VRECKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Diacomit 250 mg prášok na perorálnu suspenziu vo vrecku
stiripentol
Perorálne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

250 mg

6. INÉ

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Diacomit 500 mg prášok na perorálnu suspenziu vo vrecku
stiripentol

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 vrecko obsahuje 500 mg stiripentolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Aspartám (E951)
Sorbitol
Tekutá glukóza, disperzne sušená

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na perorálnu suspenziu vo vrecku
30 vreciek
60 vreciek
90 vreciek

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.
Prášok sa má rozmiešať v pohári vody a užiť ihneď po zmiešaní počas jedla.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Diacomit 500 mg prášok na perorálnu suspenziu

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA
MALOM VNÚTORNOM OBALE**

TEXT NA OZNAČENÍ VRECKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Diacomit 500 mg prášok na perorálnu suspenziu vo vrecku
stiripentol
Perorálne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

500 mg

6. INÉ

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Diacomit 100 mg tvrdé kapsuly stiripentol

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vaše dieťa začne užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na lekára svojho dieťaťa alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vaše dieťa
- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára svojho dieťaťa alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Diacomit a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako vaše dieťa užije Diacomit
3. Ako užívať Diacomit
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Diacomit
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Diacomit a na čo sa používa

Stiripentol, liečivo v Diacomite, patrí do skupiny liečiv nazývaných antiepileptiká.

Používa sa spoločne s klobazámom a valproátom (iné antiepileptické liečivá) na liečbu určitej formy epilepsie nazwanej ťažká myoklonická epilepsia u dojčiat (Dravetovej syndróm), ktorá postihuje deti. Lekár vášho dieťaťa predpísal tento liek, aby pomohol liečiť epilepsiu u vášho dieťaťa.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako vaše dieťa užije Diacomit

Vaše dieťa NESMIE užívať Diacomit

- ak je vaše dieťa alergické na stiripentol alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak sa u vášho dieťaťa vyskytli záchvaty delíria (mentálny stav zmätenosti, podráždenie, nepokoj a halucinácie).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vaše dieťa začne užívať Diacomit, obráťte sa na jeho lekára alebo lekárnika

- ak má vaše dieťa problémy s obličkami alebo pečeňou.
- Pred užívaním Diacomitu sa má vyšetriť činnosť pečene vášho dieťaťa, a potom sa má kontrolovať každých 6 mesiacov.
- Pred užívaním Diacomitu sa má vyšetriť krvný obraz vášho dieťaťa, potom sa má kontrolovať každých 6 mesiacov.
- Z dôvodu častých vedľajších účinkov Diacomitu, klobazamu a valproátu na tráviaci trakt, ako sú anorexia, strata chuti do jedla, vracanie, sa má sledovať rýchlosť rastu vášho dieťaťa.

Iné lieky a Diacomit

Ak vaše dieťa teraz užíva, ak v poslednom čase užívalo či práve bude užívať ďalšie lieky, povedzte to lekárovi vášho dieťaťa alebo lekárnikovi

Ak vaše dieťa užíva niektoré z nižšie uvedených liekov, informujte o tom lekára:

- lieky obsahujúce:
 - cisaprid (používaný na liečbu príznakov pálenia záhy počas noci);
 - pimozide (používaný na liečbu príznakov Tourettovho syndrómu, napr. hlasové tiky a nekontrolované, opakované pohyby tela);
 - ergotamín (používaný na liečbu migrény);
 - dihydroergotamín (používaný na úľavu od prejavov a príznakov znížených rozumových schopností spôsobených procesom starnutia);
 - halofantrín (liek proti malárii);
 - chinidín (používaný na liečbu nezvyčajného srdcového rytmu);
 - bepridil (používaný na liečbu bolesti na hrudníku);
 - cyclosporín, takrolimus, sirolimus (všetky tri používané na prevenciu rejekcií (odmietnutia implantátu) pri transplantácii pečene, obličky a srdca);
 - statíny (simvastatín a atorvastatín, oba používané na zníženie množstva cholesterolu v krvi).
- antiepileptické lieky obsahujúce:
 - fenobarbital, primidón, fenytoín, karbamazepín, diazepam.
- lieky obsahujúce:
 - midazolam alebo triazolam (lieky používané na znižovanie úzkosti a nespavosti – v kombinácii s Diacomitom spôsobia, že vaše dieťa je veľmi ospalé);
 - clórpromazín (používaný na duševné ochorenia, ako je psychóza).
- Ak vaše dieťa užíva lieky obsahujúce:
 - kofeín (táto látka pomáha obnovovať schopnosť rýchlo reagovať) alebo teofylín (táto látka sa používa pri astme). Ich kombinácii s Diacomitom sa treba vyhnúť, keďže môže zvyšovať ich hladiny v krvi, ktoré vedú k poruchám trávenia, zvýšenému tepu a nespavosti.
- Ak vaše dieťa užíva lieky metabolizované pečeňovými enzýmami:
 - citalopram (používaný na liečbu depresie);
 - omeprazol (používaný v prípade žalúdočných vredov);
 - inhibitory HIV proteázy (používané pri liečbe infekcie HIV);
 - astemizol, chlórpheniramin (antihistaminiká proti alergii);
 - blokátory kalciových kanálov (na liečbu srdcových chorôb alebo srdcových arytmií);
 - perorálna antikoncepcia;
 - propranolol, karvedilol, timolol (používané pri liečbe vysokého krvného tlaku);
 - fluoxetine, paroxetín, sertralín, imipramín, klomipramín (na liečbu depresie);
 - haloperidol (na liečbu duševných ochorení);
 - kodeín, dextrometorfán, tramadol (používané pri liečbe bolesti).

Diacomit a jedlo a nápoje

Diacomit sa NESMIE užívať s mliekom alebo mliečnymi výrobkami (jogurt, mäkké smotanové syry, atď.), ovocným džúsom, sytenými nápojmi alebo jedlom a nápojmi, ktoré obsahujú kofeín alebo teofylín (napr. kola, čokoláda, káva, čaj a energetické nápoje).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak je vaše dieťa tehotné alebo dojčí, ak si myslíte, že by mohlo byť tehotné alebo ak plánuje otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začne užívať tento liek. Počas tehotenstva sa účinná antiepileptická liečba NESMIE prerušiť.

Počas liečby týmto liekom sa neodporúča dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek môže spôsobovať, že sa vaše dieťa bude cítiť ospalivé.

Vaše dieťa nesmie používať žiadne nástroje, obsluhovať stroje, jazdiť ani viesť motorové vozidlo, ak naňho takto liek pôsobí. Poradte sa s lekárom svojho dieťaťa.

Diacomit obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Diacomit

Vaše dieťa musí vždy tieto kapsuly užívať vždy presne tak, ako vám povedal jeho lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u lekára svojho dieťaťa alebo lekárnika.

Dávkovanie

Dávku upravuje lekár podľa veku vášho dieťaťa, jeho hmotnosti a celkového stavu, zvyčajne 50 mg na kg telesnej hmotnosti denne.

Kedy užívať Diacomit

Vaše dieťa musí tento liek užívať dva alebo tri razy denne v pravidelných intervaloch tak, ako vám povedal lekár vášho dieťaťa, napríklad ráno – na obed – pred spaním, čím sa pokryje celková denná dávka.

Úprava dávky

Zvyšovanie dávky má byť postupné, v priebehu niekoľkých týždňov, zatiaľ čo dávka (dávky) ostatných antiepileptických liekov sa súčasne znižuje (znižujú). Lekár vášho dieťaťa vám povie, aké budú nové dávky ostatných antiepileptických liekov.

Ak máte pocit, že účinok tohto lieku je príliš silný alebo príliš slabý, povedzte to lekárovi svojho dieťaťa alebo lekárnikovi. Dávka bude upravená lekárom podľa stavu vášho dieťaťa.

Medzi kapsulami Diacomitu a práškom na perorálnu suspenziu je malý rozdiel. Ak pri prechode z kapsúl s obsahom stiripentolu na prášok na perorálnu suspenziu alebo *naopak* má vaše dieťa nejaké problémy, informujte lekára. Zámena medzi kapsulami a práškovou liekovou formou sa musí vykonať pod dohľadom lekára vášho dieťaťa.

V prípade vracania v priebehu niekoľkých minút po užití sa predpokladá, že liek nebol ešte vstrebáný a musí sa užiť ďalšia dávka.

Toto neplatí, ak k vracaniu dôjde po viac ako hodine po užití lieku, pretože stiripentol sa rýchlo vstrebáva.

V takých prípadoch sa predpokladá, že väčšina predpísanej dávky sa vstrebala z tráviaceho traktu. Preto nie je potrebné užiť ďalšiu dávku lieku alebo dávku doplniť.

Ako užívať Diacomit kapsuly

Aby sa zabezpečilo, že pacient užije celé množstvo prášku, kapsula sa nesmie otvárať a musí sa prehltnúť ako jediné perorálne podanie. Dieťa musí užiť Diacomit s jedlom, NESMIE sa brať nalačno. Nevhodné jedlo a nápoje, pozri vyššie v časti „*Diacomit a jedlo a nápoje*“.

Ak vaše dieťa užije viac Diacomitu, ako má

Ak viete, alebo si myslíte, že vaše dieťa užilo viac lieku ako by malo, obráťte sa na jeho lekára.

Ak vaše dieťa zabudne užiť Diacomit

Je dôležité, aby vaše dieťa užívalo tento liek pravidelne každý deň v tom istom čase. Ak vaše dieťa zabudne užiť dávku, musí ju užiť čím skôr, ako si spomeniete, ak už nie je čas na ďalšiu dávku. V takom prípade pokračujte s ďalšou dávkou ako normálne. Vaše dieťa nesmie užiť dvojnásobnú dávku, aby nahradilo vynechanú dávku.

Ak vaše dieťa prestane užívať Diacomit

Vaše dieťa nesmie prestať užívať tento liek, iba ak by vám to povedal lekár. Náhle ukončenie liečby môže viesť k vzniku záchvatov.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, obráťte sa na lekára svojho dieťaťa alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako jednu z 10 osôb):

- srata chuti do jedla, úbytok hmotnosti (najmä pri kombinácii s antiepileptickým liekom valproanom sodným);
- insomnie (nespavosť), ospalosť;
- ataxia (neschopnosť zosúladiť pohyby svalov), hypotónia (nízke svalové napätie), dystónia (samovoľné sťahy svalov).

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, najmä ak sa podáva s jedným z antiepileptických liekov karbamazepínom a valproanom sodným;
- agresivita podráždenosť, agitácia (nepokoj), hyperexcitabilita (zvýšená dráždivosť; stav, keď je pacient neobvykle podráždený);
- poruchy spánku (nezvyčajný spánok);
- hyperkinéza (zvýšená pohyblivosť);
- nevoľnosť, vracanie;
- nízky počet istého typu bielych krviniek.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- dvojité videnie, ak sa používa v kombinácii s antiepileptickým liekom karbamazepínom;
- citlivosť na svetlo;
- vyrážka, kožná alergia, žihľavka (ružovkasté svrbivé vyrážky na koži);
- únava (vyčerpanosť).

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- zníženie hladiny krvných doštičiek v krvi
- výsledky pečeňových testov mimo normy.

Neznáme (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- pneumónia (infekcia pľúc).

Na odstránenie týchto vedľajších účinkov lekár vášho dieťaťa možno bude musieť zmeniť dávku Diacomitu alebo dávku jedného zo súbežne užívaných liekov predpísaných vášmu dieťaťu.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára alebo lekárnika dieťaťa. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Diacomit

- Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.
- Vaše dieťa nesmie užívať Diacomit po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Opýtajte sa svojho lekárnika, ako naložiť s liekmi, ktoré už nepoužívate. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Diacomit 100 mg obsahuje

- Liečivo je stiripentol. Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg stiripentolu.
- Ďalšie zložky v kapsule sú povidón, sodná soľ karboxymetylškrobu, a stearát horečnatý (E470b).
- Obal kapsuly je vyrobený zo želatíny, oxidu titaničitého (E171), erytrozínu (E127), indigotínu (E132).

Tlačiarský atrament obsahuje šelak (E904), čierny oxid železitý (E172).

Ako Diacomit 100 mg vyzerá a obsah balenia

Diacomit 100 mg tvrdá kapsula je ružová a s vyrazeným „Diacomit 100 mg“.

Tvrde kapsuly sa dodávajú v plastových fľašiach obsahujúcich 100 kapsúl v kartónových škatuľkách

DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Biocodex

22 rue des Aqueducs - F-94250 Gentilly

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

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

e-mail: medinfo@biocodex.com

CZ

Desitin Pharma spol. s r.o

Opletalova 25

11121 Praha 1

Česká republika

Tel: 00420-2-222 45 375

e-mail: desitin@desitin.cz

DE

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

D-22335 Hamburg

Nemecko

Tel: +49 (0)40 59101 525

e-mail: epi.info@desitin.de

EE

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

FI

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

LT

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

LV

Biocodex SIA
Kalniņi A, Mārupes nov.,
Mārupe, LV-2167
Lotyšsko
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 Bukurešť
Rumunsko
Tel: 004021-252-3481
e-mail: office@desitin.ro

SK

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú k dispozícii na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Diacomit 250 mg tvrdé kapsuly
Diacomit 500 mg tvrdé kapsuly
stiripentol

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vaše dieťa začne užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na lekára svojho dieťaťa alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vaše dieťa.
- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára svojho dieťaťa alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Diacomit a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako vaše dieťa užije Diacomit
3. Ako užívať Diacomit
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Diacomit
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Diacomit a na čo sa používa

Stiripentol, liečivo v Diacomite, patrí do skupiny liečiv nazývaných antiepileptiká.

Používa sa spoločne s klobazámom a valproátom (iné antiepileptické liečivá) na liečbu určitej formy epilepsie nazwanej ťažká myoklonická epilepsia u dojčiat (Dravetovej syndróm), ktorá postihuje deti. Lekár vášho dieťaťa predpísal tento liek, aby pomohol liečiť epilepsiu u vášho dieťaťa.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako vaše dieťa užije Diacomit

Vaše dieťa NESMIE užívať Diacomit,

- ak je vaše dieťa alergické na stiripentol alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak sa u vášho dieťaťa vyskytli záchvaty delíria (mentálny stav zmätenosti, podráždenie, nepokoj a halucinácie).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vaše dieťa začne užívať Diacomit, obráťte sa na jeho lekára alebo lekárnika

- ak má vaše dieťa problémy s obličkami alebo pečeňou.
- Pred užívaním Diacomitu sa má vyšetriť činnosť pečene vášho dieťaťa, a potom sa má kontrolovať každých 6 mesiacov.
- Pred užívaním Diacomitu sa má vyšetriť krvný obraz vášho dieťaťa, a potom sa má kontrolovať každých 6 mesiacov.
- Z dôvodu častých vedľajších účinkov Diacomitu, klobazamu a valproátu na tráviaci trakt, ako sú anorexia, strata chuti do jedla, vracanie, sa má sledovať rýchlosť rastu vášho dieťaťa.

Iné lieky a Diacomit

Ak vaše dieťa teraz užíva, ak v poslednom čase užívalo či práve bude užívať ďalšie lieky, povedzte to lekárovi vášho dieťaťa alebo lekárnikovi

Ak vaše dieťa užíva niektoré z nižšie uvedených liekov, informujte o tom lekára:

- lieky obsahujúce:
 - cisaprid (používaný na liečbu príznakov pálenia záhy počas noci);
 - pimozid (používaný na liečbu príznakov Tourettovho syndrómu, napr. hlasové tiky a nekontrolované, opakované pohyby tela);
 - ergotamín (používaný na liečbu migrény);
 - dihydroergotamín (používaný na úľavu od prejavov a príznakov znížených rozumových schopností spôsobených procesom starnutia);
 - halofantrín (liek proti malárii);
 - chinidín (používaný na liečbu nezvyčajného srdcového rytmu);
 - bepridil (používaný na liečbu bolesti na hrudníku);
 - cyklosporín, takrolimus, sirolimus (všetky tri používané na prevenciu rejekcií (odmietnutia implantátu) pri transplantácii pečene, obličky a srdca);
 - statíny (simvastatín a atorvastatín, oba používané na zníženie množstva cholesterolu v krvi).
- antiepileptické lieky obsahujúce:
 - fenobarbital, primidón, fenytoín, karbamazepín, diazepam.
- lieky obsahujúce:
 - midazolam alebo triazolam (lieky používané na znižovanie úzkosti a nespavosti – v kombinácii s Diacomitom spôsobia, že vaše dieťa je veľmi ospalé);
 - chlórpromazín (používaný na duševné ochorenia, ako je psychóza).
- Ak vaše dieťa užíva lieky obsahujúce:
 - kofeín (táto látka pomáha obnovovať schopnosť rýchlo reagovať) alebo teofylín (táto látka sa používa pri astme). Ich kombinácii s Diacomitom sa treba vyhnúť, keďže môže zvyšovať ich hladiny v krvi, ktoré vedú k poruchám trávenia, zvýšenému tepu a nespavosti.
- Ak vaše dieťa užíva lieky metabolizované (premieňané) pečeňovými enzýmami:
 - citalopram (používaný na liečbu depresie);
 - omeprazol (používaný v prípade žalúdočných vredov);
 - inhibítory HIV proteázy (používané pri liečbe infekcie HIV);
 - astemizol, chlórfeniramín (antihistaminiká proti alergii);
 - blokátory vápnikových kanálov (používané pri liečbe pocitu neprekonateľného strachu z hroziacej smrti (napr. pri angíne pectoris alebo problémov s rytmom srdca);
 - ústami užívaná antikoncepcia (lieky na zabránenie tehotenstva);
 - propranolol, karvedilol, timolol (používané pri liečbe vysokého krvného tlaku);
 - fluoxetín, paroxetín, sertralín, imipramín, klomipramín (na liečbu depresie);
 - haloperidol (na liečbu duševných ochorení);
 - kodeín, dextrometorfán, tramadol (používané pri liečbe bolesti).

Diacomit a jedlo a nápoje

Diacomit sa NESMIE užívať s mliekom alebo mliečnymi výrobkami (jogurt, mäkké smotanové syry, atď.), ovocným džúsom, sýtenými nápojmi alebo jedlom a nápojmi, ktoré obsahujú kofeín alebo teofylín (napr. kola, čokoláda, káva, čaj a energetické nápoje).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak je vaše dieťa tehotné alebo dojčí, ak si myslíte, že by mohlo byť tehotné alebo ak plánuje otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začne užívať tento liek. Počas tehotenstva sa účinná antiepileptická liečba NESMIE prerušiť.

Počas liečby týmto liekom sa neodporúča dojčiť.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Tento liek môže spôsobovať, že sa vaše dieťa bude cítiť ospalivé.

Vaše dieťa nesmie používať žiadne nástroje, obsluhovať stroje, jazdiť ani viesť motorové vozidlo, ak naňho takto liek pôsobí. Poradte sa s lekárom svojho dieťaťa.

DIACOMIT obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Diacomit

Vaše dieťa musí vždy tieto kapsuly užívať vždy presne tak, ako vám povedal jeho lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u lekára svojho dieťaťa alebo lekárnika.

Dávkovanie

Dávku upravuje lekár podľa veku vášho dieťaťa, jeho hmotnosti a celkového stavu, zvyčajne 50 mg na kg telesnej hmotnosti denne.

Kedy užívať Diacomit

Vaše dieťa musí tento liek užívať dva alebo tri razy denne v pravidelných intervaloch tak, ako vám povedal lekár vášho dieťaťa, napríklad ráno – na obed – pred spaním, čím sa pokryje celková denná dávka.

Úprava dávky

Zvýšenie dávky má byť postupné, v priebehu niekoľkých týždňov, zatiaľ čo dávka (dávky) ostatných antiepileptických liekov sa súčasne znižuje (znižujú). Lekár vášho dieťaťa vám povie, aké budú nové dávky ostatných antiepileptických liekov.

Ak máte pocit, že účinok tohto lieku je príliš silný alebo príliš slabý, povedzte to lekárovi svojho dieťaťa alebo lekárnikovi. Dávka bude upravená lekárom podľa stavu vášho dieťaťa.

Poradte sa, prosím, s lekárom vášho dieťaťa v prípade akékoľvek vedľajšieho účinku, aby lekár mohol upraviť dávku tohto lieku alebo iného (iných) antiepileptického(ých) lieku (liekov).

Medzi kapsulami Diacomitu a práškom na perorálnu suspenziu je malý rozdiel. Ak pri prechode z kapsúl s obsahom stiripentolu na prášok na perorálnu suspenziu alebo naopak, má vaše dieťa nejaké problémy, informujte lekára. Záměna medzi kapsulami a práškovou liekovou formou sa musí vykonať pod dohľadom lekára vášho dieťaťa.

V prípade vracania v priebehu niekoľkých minút po užití sa predpokladá, že liek nebol ešte vstrebávaný a musí sa užiť ďalšia dávka.

Toto neplatí, ak k vracaniu dôjde po viac ako hodine po užití lieku, pretože stiripentol sa rýchlo vstrebáva.

V takých prípadoch sa predpokladá, že väčšina predpísanej dávky sa vstrebala z tráviaceho traktu. Preto nie je potrebné užiť ďalšiu dávku lieku alebo dávku doplniť.

Ako užívať Diacomit kapsuly

Aby sa zabezpečilo, že pacient užije celé množstvo prášku, kapsula sa nesmie otvárať a musí sa prehltnúť ako jediné perorálne podanie. Dieťa musí užiť Diacomit s jedlom, NESMIE sa brať nalačno. Jedlo a nápoje, ktorým sa treba vyhnúť, nájdete vyššie v časti „*Diacomit a jedlo a nápoje*“.

Ak vaše dieťa užije viac Diacomitu, ako má

Ak viete, alebo si myslíte, že vaše dieťa užilo viac lieku ako by malo, obráťte sa na jeho lekára.

Ak vaše dieťa zabudne užiť Diacomit

Je dôležité, aby vaše dieťa užívalo tento liek pravidelne každý deň v tom istom čase. Ak vaše dieťa zabudne užiť dávku, musí ju užiť čím skôr, ako si spomeniete, ak už nie je čas na ďalšiu dávku. V takom prípade pokračujte s ďalšou dávkou ako normálne. Vaše dieťa nesmie užiť dvojnásobnú dávku, aby nahradilo vynechanú dávku.

Ak vaše dieťa prestane užívať Diacomit

Vaše dieťa nesmie prestať užívať tento liek, iba ak by vám to povedal lekár. Náhle ukončenie liečby môže viesť k vzniku záchvatov.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, obráťte sa na lekára svojho dieťaťa alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako jednu z 10 osôb):

- strata chuti do jedla, úbytok hmotnosti (najmä pri kombinácii s antiepileptickým liekom valproanom sodným);
- insomnie (nespavosť), ospalosť;
- ataxia (neschopnosť zosúladiť pohyby svalov), hypotónia (nízke svalové napätie), dystónia (samovoľné sťahy svalov).

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, najmä ak sa podáva s jedným z antiepileptických liekov karbamazepínom a valproanom sodným;
- agresivita, podráždenosť, agitácia (nepokoj), hyperexcitabilita (zvýšená dráždivosť; stav, keď je pacient neobvykle podráždený);
- poruchy spánku (nezvyčajný spánok);
- hyperkinéza (zvýšená pohyblivosť);
- nevoľnosť, vracanie;
- nízky počet istého typu bielych krviniek.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- dvojité videnie, ak sa používa v kombinácii s antiepileptickým liekom karbamazepínom;
 - citlivosť na svetlo;
 - vyrážka, kožná alergia, žihľavka (ružovkasté svrbivé vyrážky na koži);
- únava (vyčerpanosť).

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- zníženie hladiny krvných doštičiek v krvi
- výsledky pečeňových testov mimo normy.

Neznáme (častota výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- pneumónia (infekcia pľúc).

Na odstránenie týchto vedľajších účinkov lekár vášho dieťaťa možno bude musieť zmeniť dávku Diacomitu alebo dávku jedného zo súbežne užívaných liekov predpísaných vášmu dieťaťu.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára alebo lekárnik dieťaťa. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Diacomit

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Vaše dieťa nesmie užívať Diacomit po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku po „EXP“.
- Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Diacomit 250 mg obsahuje

- Liečivo je stiripentol. Každá tvrdá kapsula obsahuje 250 mg stiripentolu.
- Ďalšie zložky v kapsule sú povidón, sodná soľ karboxymetylškrobu a stearát horečnatý (E470b).
- Obal kapsuly je vyrobený zo želatíny, oxidu titaničitého (E171), erytrozínu (E127), indigotínu (E132).
- Tlačiarenský atrament obsahuje šelak (E904), čierny oxid železitý (E172).

Čo Diacomit 500 mg obsahuje

- Liečivo je stiripentol. Každá tvrdá kapsula obsahuje 500 mg stiripentolu.
- Ďalšie zložky v kapsule sú povidón, sodná soľ karboxymetylškrobu a stearát horečnatý (E470b).
- Obal kapsuly je vyrobený zo želatíny, oxidu titaničitého (E171).
- Tlačiarenský atrament obsahuje šelak (E904), čierny oxid železitý (E172).

Ako Diacomit 250 mg vyzerá a obsah balenia

Diacomit 250 mg tvrdá kapsula je ružová a s vyrazeným „Diacomit 250 mg“.

Tvrde kapsuly sa dodávajú v plastových fľašiach obsahujúcich 30, 60 alebo 90 kapsúl v kartónových škatuľkách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Ako Diacomit 500 mg vyzerá a obsah balenia

Diacomit 500 mg tvrdá kapsula je biela a s vyrazeným „Diacomit 500 mg“.

Tvrde kapsuly sa dodávajú v plastových fľašiach obsahujúcich 30, 60 alebo 90 kapsúl v kartónových škatuľkách. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Diacomit je takisto dostupný ako 250 mg a 500 mg prášok na perorálnu suspenziu vo vrecku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Biocodex

22 rue des Aqueducs - F-94250 Gentilly

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

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

e-mail: medinfo@biocodex.com

CZ

Desitin Pharma spol. s r.o

Opletalova 25

11121 Prague 1

Czech Republic

Tel: 00420-2-222 45 375

e-mail: desitin@desitin.cz

DE

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

D-22335 Hamburg

Germany

Tel: +49 (0)40 59101 525

e-mail: epi.info@desitin.de

EE

Biocodex OÜ

Väike-Paala 1

11415 Tallinn

Estonia

Tel: +372 605 6014

e-mail: info@biocodex.ee

FI

Biocodex Oy

Metsänneidonkuja 4

02130 Espoo

Finland

Tel: +358 9 329 59100

e-mail: info@biocodex.fi

LT

Biocodex UAB

Savanorių av. 349

LT-51480 Kaunas

Lithuania

Tel: +370 37 408681

e-mail: info@biocodex.lt

LV

Biocodex SIA

Kalniņi A, Mārupes nov.,

Mārupe, LV-2167

Latvia

Tel: +371 67 619365

e-mail: info@biocodex.lv

RO

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

SK

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú k dispozícii na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Písomná informácia pre používateľa

Diacomit 250 mg prášok na perorálnu suspenziu vo vrecku

Diacomit 500 mg prášok na perorálnu suspenziu vo vrecku
stiripentol

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vaše dieťa začne užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na lekára svojho dieťaťa alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vaše dieťa.
- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára svojho dieťaťa alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Diacomit a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako vaše dieťa užije Diacomit
3. Ako užívať Diacomit
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Diacomit
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Diacomit a na čo sa používa

Stiripentol, liečivo v Diacomite, patrí do skupiny liečiv nazývaných antiepileptiká.

Používa sa spoločne s klobazámom a valproátom (iné antiepileptické liečivá) na liečbu určitej formy epilepsie nazwanej ťažká myoklonická epilepsia u dojčiat (Dravetovej syndróm), ktorá postihuje deti. Lekár vášho dieťaťa predpísal tento liek, aby pomohol liečiť epilepsiu u vášho dieťaťa.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako vaše dieťa užije Diacomit

Vaše dieťa NESMIE užívať Diacomit,

- ak je vaše dieťa alergické na stiripentol alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak sa u vášho dieťaťa vyskytli záchvaty delíria (mentálny stav zmätenosti, podráždenie, nepokoj a halucinácie).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vaše dieťa začne užívať Diacomit, obráťte sa na jeho lekára alebo lekárnika

- ak má vaše dieťa problémy s obličkami alebo pečeňou.
- Pred užívaním Diacomitu sa má vyšetriť činnosť pečene vášho dieťaťa, a potom sa má kontrolovať každých 6 mesiacov.
- Pred užívaním Diacomitu sa má vyšetriť krvný obraz vášho dieťaťa, a potom sa má kontrolovať každých 6 mesiacov.
- Z dôvodu častých vedľajších účinkov Diacomitu, klobazamu a valproátu na tráviaci trakt, ako sú anorexia, strata chuti do jedla, vracanie, sa má sledovať rýchlosť rastu vášho dieťaťa.

Ak má vaše dieťa problémy s určitými zložkami Diacomitu (napr. glukóza, aspartám alebo sorbitol), pozrite si nižšie: „Diacomitu obsahuje aspartám, glukózu, sorbitol a sodík.“

Iné lieky a Diacomit

Ak vaše dieťa teraz užíva, ak v poslednom čase užívalo či práve bude užívať ďalšie lieky, povedzte to lekárovi vášho dieťaťa alebo lekárnikovi.

Ak vaše dieťa užíva niektoré z nižšie uvedených liekov, informujte o tom lekára:

- lieky obsahujúce:
 - cisaprid (používaný na liečbu príznakov pálenia záhy počas noci);
 - pimozid (používaný na liečbu príznakov Tourettovho syndrómu, napr. hlasové tiky a nekontrolované, opakované pohyby tela);
 - ergotamín (používaný na liečbu migrény);
 - dihydroergotamín (používaný na úľavu od prejavov a príznakov znížených rozumových schopností spôsobených procesom starnutia);
 - halofantrín (liek proti malárii);
 - chinidín (používaný na liečbu nezvyčajného srdcového rytmu);
 - bepridil (používaný na liečbu bolesti na hrudníku);
 - cyklosporín, takrolimus, sirolimus (všetky tri používané na prevenciu rejekcií (odmietnutia implantátu) pri transplantácii pečene, obličky a srdca);
 - statíny (simvastatín a atorvastatín, oba používané na zníženie množstva cholesterolu v krvi).
- antiepileptické lieky obsahujúce:
 - fenobarbital, primidón, fenytoín, karbamazepín, diazepam.
- lieky obsahujúce:
 - midazolam alebo triazolam (lieky používané na znižovanie úzkosti a nespavosti – v kombinácii s Diacomitom spôsobia, že vaše dieťa je veľmi ospalé);
 - chlórpromazín (používaný na duševné ochorenia, ako je psychóza).
- Ak vaše dieťa užíva lieky obsahujúce:
 - kofeín (táto látka pomáha obnovovať schopnosť rýchlo reagovať) alebo teofylín (táto látka sa používa pri astme). Ich kombinácii s Diacomitom sa treba vyhnúť, keďže môže zvyšovať ich hladiny v krvi, ktoré vedú k poruchám trávenia, zvýšenému tepu a nespavosti.
- Ak vaše dieťa užíva lieky metabolizované (premieňané) pečňovými enzýmami:
 - citalopram (používaný na liečbu depresie);
 - omeprazol (používaný v prípade žalúdočných vredov);
 - inhibítory HIV proteázy (používané pri liečbe infekcie HIV);
 - astemizol, chlórfeniramín (antihistaminiká proti alergii);
 - blokátory vápnikových kanálov (používané pri liečbe pocitu neprekonateľného strachu z hroziacej smrti (napr. pri angíne pectoris alebo problémov s rytmom srdca);
 - ústami užívaná antikoncepcia (lieky na zabránenie tehotenstva);
 - propranolol, karvedilol, timolol (používané pri liečbe vysokého krvného tlaku);
 - fluoxetín, paroxetín, sertralín, imipramín, klomipramín (na liečbu depresie);
 - haloperidol (na liečbu duševných ochorení);
 - kodeín, dextrometorfán, tramadol (používané pri liečbe bolesti).

Diacomit a jedlo a nápoje

Diacomit sa NESMIE užívať s mliekom alebo mliečnymi výrobkami (jogurt, mäkké smotanové syry, atď.), ovocným džúsom, sýtenými nápojmi alebo jedlom a nápojmi, ktoré obsahujú kofeín alebo teofylín (napr. kola, čokoláda, káva, čaj a energetické nápoje).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak je vaše dieťa tehotné alebo dojčí, ak si myslíte, že by mohlo byť tehotné alebo ak plánuje otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začne užívať tento liek. Počas tehotenstva sa účinná antiepileptická liečba NESMIE prerušiť.

Počas liečby týmto liekom sa neodporúča dojčiť.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Tento liek môže spôsobovať, že sa vaše dieťa bude cítiť ospalivé.

Vaše dieťa nesmie používať žiadne nástroje, obsluhovať stroje, jazdiť ani viesť motorové vozidlo, ak naňho takto liek pôsobí. Poradte sa s lekárom svojho dieťaťa.

Diacomitu obsahuje aspartám, glukózu, sorbitol a sodík.

Tento liek obsahuje 2,5 mg aspartámu v každom 250 mg vrecúšku a 5 mg v každom 500 g vrecúšku. Aspartám je zdrojom fenylalanínu. Preto môže uškodiť chorým s fenylketonúriou, čo je zriedkavá genetická porucha, pri ktorej dochádza k hromadeniu fenylalanínu, pretože ho telo nedokáže správne vylučovať.

Tento liek obsahuje sorbitol: 2,4 mg v každom 250 mg vrecúšku a 4,8 mg v každom 500 g vrecúšku. Glukóza môže škodiť zubom.

Ak Vám lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, poradte sa s ním pred užívaním tohto lieku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v každom vrecúšku, to znamená, že je v podstate „bez sodíka“.

3. Ako užívať Diacomit

Vaše dieťa musí tieto kapsuly užívať vždy presne tak, ako vám povedal jeho lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u lekára svojho dieťaťa alebo lekárnika.

Dávkovanie

Dávku upravuje lekár podľa veku vášho dieťaťa, jeho hmotnosti a celkového stavu, zvyčajne 50 mg na kg telesnej hmotnosti na deň.

Kedy užívať Diacomit

Vaše dieťa musí tento liek užívať dva alebo tri razy denne v pravidelných intervaloch tak, ako vám nariadil lekár vášho dieťaťa: napríklad ráno – na obed – večer, aby sa vykrylo striedanie dňa a noci.

Nastavenie dávky

Zvýšenie dávky má byť postupné, v priebehu niekoľkých týždňov, zatiaľ čo je dávka (dávky) ostatných antiepileptických liekov sa súčasne znižuje (znižujú). Lekár vášho dieťaťa vám povie, aké budú nové dávky ostatných antiepileptických liekov.

Ak máte pocit, že účinok tohto lieku je príliš silný alebo príliš slabý, povedzte to lekárovi svojho dieťaťa alebo lekárnikovi. Dávka bude nastavená lekárom podľa stavu vášho dieťaťa.

Poradte sa, prosím, s lekárom vášho dieťaťa v prípade akékoľvek vedľajšieho účinku, aby lekár mohol upraviť dávku tohto lieku alebo iného(ých) antiepileptického(ých) lieku(ov).

Medzi kapsulami Diacomitu a práškom na perorálnu suspenziu je malý rozdiel. Ak pri prechode z kapsúl stiripentolu na prášok na perorálnu suspenziu vo vrecúškach a naopak pocíti vaše dieťa nejaké potiaže, informujte lekára. Výmena kapsúl a práškovej formy sa musí robiť pod dohľadom lekára vášho dieťaťa.

V prípade zvracania v priebehu niekoľkých minút po užití sa predpokladá, že liek nebol ešte vstrebávaný a musí sa vziať ďalšia dávka.

Toto neplatí, ak k zvracaniu dôjde po viac než hodine po užití lieku, pretože stiripentol sa rýchlo vstrebáva.

V takých prípadoch sa predpokladá, že väčšina predpísanej dávky sa vstrebala z tráviaceho traktu. Preto nie je potrebné užiť ďalšiu dávku lieku alebo dávku doplniť.

Ako užívať Diacomit prášok na perorálnu suspenziu

Prášok sa má rozmiešať v pohári vody a okamžite po zmiešaní počas jedla užiť. Dieťa musí užiť Diacomit s jedlom, NESMIE sa brať nalačno. Jedlo a nápoje, ktorým sa treba vyhnúť, nájdete vyššie v časti „Diacomit a jedlo a nápoje“.

Ak vaše dieťa užije viac Diacomitu, ako má

Ak viete, alebo si myslíte, že Vaše dieťa užilo viac lieku ako by malo, obráťte sa na jeho lekára.

Ak vaše dieťa zabudne užiť Diacomit

Je dôležité, aby vaše dieťa užívalo tento liek pravidelne každý deň v tom istom čase. Ak vaše dieťa zabudne užiť dávku, musí si ju zobrať tak skoro, ako si spomeniete, iba ak by už bol čas na ďalšiu dávku. V takom prípade pokračujte s ďalšou dávkou ako normálne. Vaše dieťa nesmie užiť dvojnásobnú dávku, aby nahradilo vynechanú dávku.

Ak vaše dieťa prestane užívať Diacomit

Vaše dieťa nesmie prestať užívať tento liek, iba ak by vám to povedal lekár. Náhle zastavenie liečby môže viesť k vypuknutiu záchvatov.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, obráťte sa na lekára svojho dieťaťa alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako jednu z 10 osôb):

- strata chuti do jedla, úbytok hmotnosti (najmä pri kombinácii s antiepileptickým liekom valproanom sodným);
- insomnie (nespavosť), ospalosť;
- ataxia (neschopnosť zosúladiť pohyby svalov), hypotónia (nízke svalové napätie), dystónia (samovoľné sťahy svalov).

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, najmä ak sa podáva s jedným z antiepileptických liekov karbamazepínom a valproanom sodným;
- agresivita, podráždenosť, agitácia (nepokoj), hyperexcitabilita (zvýšená dráždivosť; stav, keď je pacient neobvykle podráždený);
- poruchy spánku (nezvyčajný spánok);
- hyperkinéza (zvýšená pohyblivosť);
- nevoľnosť, vracanie;
- nízky počet istého typu bielych krviniek.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- dvojité videnie, ak sa používa v kombinácii s antiepileptickým liekom karbamazepínom;
 - citlivosť na svetlo;
 - vyrážka, kožná alergia, žihľavka (ružovkasté svrbivé vyrážky na koži);
- únava (vyčerpanosť).

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- zníženie hladiny krvných doštičiek v krvi
- výsledky pečeňových testov mimo normy.

Neznáme (častota výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- pneumónia (infekcia pľúc).

Na odstránenie týchto vedľajších účinkov lekár vášho dieťaťa možno bude musieť zmeniť dávku Diacomitu alebo dávku jedného zo súbežne užívaných liekov predpísaných vášmu dieťaťu.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára alebo lekárnika dieťaťa. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Diacomit

- Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.
- Vaše dieťa nesmie užívať Diacomit po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vrecku po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Diacomit 250 mg obsahuje

- Liečivo je stiripentol. Každé vrecko obsahuje 250 mg stiripentolu.
- Ďalšie zložky vo vrecku sú povidón, sodná soľ karboxymetylškrobu, disperzne sušená tekutá glukóza, erytrozín (E127), oxid titaničitý (E171), aspartám (E951), aróma tutti frutti (obsahuje sorbitol), sodná soľ karmelózy a hydroxyetylcelulóza.

Čo Diacomit 500 mg obsahuje

- Liečivo je stiripentol. Každé vrecko obsahuje 500 mg stiripentolu.
- Ďalšie zložky vo vrecku sú povidón, sodná soľ karboxymetylškrobu, disperzne sušená tekutá glukóza, erytrozín (E127), oxid titaničitý (E171), aspartám (E951), aróma tutti frutti (obsahuje sorbitol), sodná soľ karmelózy a hydroxyetylcelulóza.

Ako Diacomit 250 mg vyzerá a obsah balenia

Tento liek je svetloružový prášok dodávaný vo vreckách.

Škatule obsahujú buď 30, 60, alebo 90 vreciek. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Ako Diacomit 500 mg vyzerá a obsah balenia

Tento liek je svetloružový prášok dodávaný vo vreckách.

Škatule obsahujú buď 30, 60, alebo 90 vrecúšok. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia. Diacomit je tiež dostupný ako 250 mg a 500 mg kapsuly na perorálne použitie (cez ústa).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Biocodex

22 rue des Aqueducs - F-94250 Gentilly

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

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

e-mail: medinfo@biocodex.com

CZ

Desitin Pharma spol. s r.o

Opletalova 25

11121 Prague 1

Czech Republic

Tel: 00420-2-222 45 375

e-mail: desitin@desitin.cz

DE

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

D-22335 Hamburg

Germany

Tel: +49 (0)40 59101 525

e-mail: epi.info@desitin.de

EE

Biocodex OÜ

Väike-Paala 1

11415 Tallinn

Estonia

Tel: +372 605 6014

e-mail: info@biocodex.ee

FI

Biocodex Oy

Metsänneidonkuja 4

02130 Espoo

Finland

Tel: +358 9 329 59100

e-mail: info@biocodex.fi

LT

Biocodex UAB

Savanorių av. 349

LT-51480 Kaunas

Lithuania

Tel: +370 37 408681

e-mail: info@biocodex.lt

LV

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

RO

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

SK

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú k dispozícii na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

PRÍLOHA IV

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK
ROZHODNUTIA (ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCII**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicke aktualizovanej správe (aktualizovaných správach) o bezpečnosti (PSUR) pre stiripentol dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o riziku z klinického skúšania (klinických skúšaní) a zo spontánnych hlásení výbor PRAC považuje kauzálny vzťah medzi stiripentolom a pneumóniou prinajmenšom za pravdepodobný. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o lieku s obsahom stiripentolu sa majú zodpovedajúcim spôsobom upraviť.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) preskúmal odporúčanie PRAC a súhlasí s jeho celkovými závermi a s odôvodnením odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre stiripentol je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) stiripentol je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).