

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Diacomit 100 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 100 mg stiripentola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Velikost 4, roza in bela kapsula z vtisnjeno oznako "Diacomit 100 mg", dolžine 14 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Diacomit se uporablja skupaj s klobazamom in valproatom kot dodatno zdravljenje neodzivnih generaliziranih tonično-kloničnih napadov pri bolnikih s hudo mioklonično epilepsijo v otroštvu (SMEI – severe myoclonic epilepsy in infancy, Dravetov sindrom), kadar krčev ne moremo zadostno nadzorovati s klobazamom in valproatom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Dajanje zdravila Diacomit mora potekati pod nadzorom pediatra/pediatričnega nevrologa, ki ima izkušnje z diagnostiko in obravnavo epilepsije pri dojenčkih in otrocih.

Odmerjanje

Pediatrična populacija

Odmerek stiripentola se izračuna na osnovi mg/kg telesne mase.

Dnevni odmerek se lahko razdeli v 2 ali 3 odmerke.

Dopolnilno zdravljenje s stiripentolom uvajate postopno tako, da odmerke počasi večate do priporočene vrednosti, tj. 50 mg/kg/dan, skupaj z klobazamom in valproatom.

Odmerjanje stiripentola mora biti potopno, tj. začnite z odmerkom 20 mg/kg/dan 1 teden, nato 30 mg/kg/dan naslednji teden. Večanje odmerka v nadaljevanju je odvisno od starosti bolnika:

- otroci, mlajši od 6 let, tretji teden prejmejo dodatnih 20 mg/kg/dan, tako da začnejo prejemati priporočen odmerek 50 mg/kg/dan v treh tednih;
- otroci, stari 6 do 12 let, vsak teden prejmejo dodatnih 10 mg/kg/dan, tako da začnejo prejemati priporočen odmerek 50 mg/kg/dan v štirih tednih;
- otroci in mladostniki, stari 12 let in več, vsak teden prejmejo dodatnih 5 mg/kg/dan, dokler ne dosežejo odmerka, najprimernejšega po klinični presoji.

Priporočen odmerek 50 mg/kg/dan temelji na rezultatih in ugotovitvah klinične študije in je edini odmerek zdravila Diacomit, ki so ga ovrednotili v študijah, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet (glej poglavje 5.1).

Stiripentol je treba vedno vzeti s hrano, saj v kislem okolju hitro razpade (npr. izpostavitve želodčni kislini v praznem želodcu).

Stiripentol se ne sme jemati z mlekom ali mlečnimi izdelki (jogurt, sir za mazanje itn.), gaziranimi pijačami, sadnim sokom ali živili in pijačami, ki vsebujejo kofein ali teofilin.

Otroci, mlajši od 3 let

Ključne raziskave uporabe stiripentola so bile opravljene pri otrocih starih 3 leta in več, ki so imeli SMEI. Klinična odločitev za uporabo stiripentola pri otrocih s SMEI, ki so mlajši od 3 let, mora biti sprejeta glede na posameznega bolnika ob upoštevanju potencialnih koristnih učinkov in tveganj. V tej skupini mlajših bolnikov se lahko dodatno zdravljenje s stiripentolom začne šele, ko je diagnoza SMEI klinično potrjena (glejte poglavje 5.1). Podatki o uporabi stiripentola pri otrocih, mlajših od 12 mesecev, so omejeni. Uporaba stiripentola pri teh otrocih poteka pod skrbnim zdravnikovim nadzorom.

Bolniki, stari ≥ 18 let

Podatki daljšega časovnega obdobja niso bili zbrani pri zadostnem številu odraslih, da bi lahko potrdili vzdrževanje učinka pri tej populaciji. Z zdravljenjem nadaljujte, dokler opazate učinke.

Prilagoditev odmerkov drugih zdravil proti epilepsiji, ki se uporabljajo sočasno s stiripentolom

Čeprav ni obsežnih farmakoloških podatkov o možnih interakcijah zdravila, so na osnovi kliničnih izkušenj predlagani naslednji ukrepi za spremembo odmerkov in načrtov odmerjanja drugih zdravil proti epilepsiji, ki se uporabljajo sočasno s stiripentolom.

- Klobazam

V ključnih študijah je bil ob uvedbi stiripentola dnevni odmerek klobazama 0,5 mg/kg/dan, običajno razdeljen v odmerka dvakrat dnevno. V primeru kliničnih znakov neželenih učinkov ali prekomernega odmerjanja klobazama (tj. zaspanost, hipotonija in razdražljivost pri majhnih otrocih) so dnevni odmerek zmanjšali za 25 % tedensko. Pri sočasnem dajanju stiripentola otrokom z Dravetovim sindromom so opazili približno dva- do trikratno zvišanje plazemskih koncentracij klobazama in petkratno zvišanje plazemskih koncentracij norklobazama.

- Valproat

Možnost presnovne interakcije med stiripentolom in valproatom se šteje za majhno, zato sprememba odmerjanja valproata po dodatku stiripentola ni potrebna razen zaradi klinične varnosti. V ključnih študijah so ob pojavu gastrointestinalnih neželenih učinkov, kot na primer izguba apetita, izguba telesne mase, dnevni odmerek valproata znižali za približno 30 % tedensko.

Neobičajni rezultati laboratorijskih preiskav

Če je rezultat krvne slike ali preiskave jetrne funkcije nenormalen, mora biti klinična odločitev o nadaljevanju uporabe oz. prilagoditvi odmerka stiripentola in odmerkov klobazama ter valproata sprejeta glede na posameznega bolnika ob upoštevanju potencialnih koristnih učinkov in tveganj (glejte poglavje 4.4).

Učinek farmacevtske oblike

Prašek za peroralno suspenzijo v vrečici ima nekoliko višji C_{max} kot kapsule, zato farmacevtski obliki nista bioekvivalentni. Če je treba farmacevtski obliki zamenjati, je priporočeno, da se to stori pod zdravniškim nadzorom zaradi morebitnih težav s toleranco (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic in jeter

Uporaba stiripentola ni priporočljiva pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic ali obojim (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Peroralna uporaba

Kapsulo je treba pogoltniti celo z vodo.

Da bi zagotovili, da bolnik zaužije celotno količino praška, se kapsul ne sme odpreti. Za informacije o interakcijah stiripentola s hrano glejte poglavje 4.5.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Psihoza v obliki epizod delirija v anamnezi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Karbamazepin, fenitoin in fenobarbital

Teh snovi se pri obravnavi Dravetovega sindroma ne sme uporabiti sočasno s stiripentolom. Dnevno odmerjanje klobazama ali valproata ali obojega je treba znižati, če se pojavijo neželeni učinki med zdravljenjem s stiripentolom (glejte poglavje 4.2).

Hitrost rasti otroka

Glede na pogostnost gastrointestinalnih neželenih učinkov pri zdravljenju s stiripentolom in valproatom (anoreksija, izguba apetita, navzea, bruhanje) je treba ob uporabi omenjene kombinacije zdravljenja skrbno spremljati hitrost rasti otroka.

Krvna slika

Z dajanjem stiripentola, klobazama in valproata je lahko povezana nevtropenija. Pred zdravljenjem s stiripentolom je treba pregledati krvno sliko. Če ni drugih kliničnih indikacij, je treba krvno sliko preveriti vsakih 6 mesecev.

Jetрна funkcija

Pred zdravljenjem s stiripentolom je treba pregledati jetrno funkcijo. Če ni drugih kliničnih indikacij, je treba jetrno funkcijo preveriti vsakih 6 mesecev.

Okvara jeter ali ledvic

Zaradi pomanjkanja specifičnih kliničnih podatkov o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic uporaba stiripentola pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).

Snovi, ki ovirajo delovanje encimov CYP

Stiripentol je zaviralec encimov CYP2C19 in CYP3A4 in CYP2D6 ter lahko bistveno zviša plazemske koncentracije zdravil, ki se presnavljajo preko teh dveh encimov lahko poveča tveganje neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5). *In vitro* študije so nakazale, da fazo I metabolizma stiripentola katalizirajo CYP1A2, CYP2C19 in CYP3A4 in verjetno drugi encimi. Svetujemo previdnost pri kombinaciji stiripentola z drugimi zdravili, ki zavirajo ali sprožajo enega ali več teh encimov.

Pediatrična populacija

Otroci, mlajših od 3 let, niso bili vključeni v ključne klinične študije. Zato je priporočljivo, da se otroke, stare od 6 mesecev do 3 let, skrbno in natančno spremlja, medtem ko se zdravijo s stiripentolom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možne interakcije, ki vplivajo na stiripentol

Vpliv drugih zdravil proti epilepsiji na farmakokinetiko stiripentola ni dobro raziskan.

Vpliv makrolidov in azolnih protiglivičnih zdravil, ki so znani zaviralci CYP3A4 in substrati tega encima, na presnovo stiripentola ni znan. Podobno tudi ni poznan vpliv stiripentola na njihovo presnovo.

In vitro študije so nakazale, da fazo I metabolizma stiripentola katalizirajo CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4 in verjetno drugi encimi. Svetujemo previdnost pri kombinaciji stiripentola z drugimi zdravili, ki zavirajo ali sprožajo enega ali več teh encimov.

Vpliv stiripentola na encime citokroma P450

Veliko navedenih interakcij je bilo delno potrjenih v študijah *in vitro* ter v kliničnih preskušanjih. Zvišanje koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja pri kombiniranju stiripentola, valproata in klobazama je podobno pri odraslih in otrocih, čeprav je variabilnost med preiskovanci velika.

V terapevtskih koncentracijah stiripentol znatno zavira več izoencimov CYP450: na primer CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4. Posledično lahko pričakujemo farmakokinetične interakcije presnovnega izvora z drugimi zdravili. Te interakcije lahko povzročijo zvišane sistemske koncentracije teh učinkovin, kar lahko privede do povečanja farmakoloških učinkov ter pogostnosti neželenih učinkov in reakcij.

Previdnost je potrebna, če klinične okoliščine zahtevajo kombiniranje stiripentola s snovmi, ki se presnavljajo s CYP2C19 (npr. citalopram, omeprazol) ali CYP3A4 (npr. zaviralci proteaze HIV, antihistaminiki, kot sta astemizol in klorfeniramin, zaviralci kalcijevih kanalčkov, statini, oralni kontraceptivi, kodein) zaradi povečanega tveganja za neželene učinke (glejte antiepileptična zdravila naprej v tem poglavju). Priporočljivo je spremljanje plazemskih koncentracij ali neželenih učinkov. Morda bo potrebno prilagoditi odmere.

Sočasnemu dajanju substratov CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom se je treba izogibati zaradi zelo povečanega tveganja za hude neželene učinke.

Podatki o možnosti zaviranja CYP1A2 so omejeni - interakcij s teofilinom in kofeinom torej ne moremo izključiti, saj se lahko zaradi ovirane presnove teofilina in kofeina v jetrih poveča njihova plazemska koncentracija kar lahko povzroči toksičnost. Uporaba v kombinaciji s stiripentolom ni priporočljiva. To opozorilo ne velja samo za zdravila, ampak tudi za več živil (na primer: gazirane pijače s kofeinom, kava, čaj in energijski napitki) ter prehranskih izdelkov za otroke: Bolnik ne sme piti gaziranih pijač, ki vsebujejo večje količine kofeina, ali jesti čokolado, ki vsebuje teofilin- v sledovih (glejte poglavje 4.2).

Ker stiripentol zavira CYP2D6 *in vitro* v koncentracijah, ki so enake kliničnim koncentracijam v plazmi, imajo snovi, ki jih presnavlja ta izoencim npr. zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (propranolol, karvedilol, timolol), antidepresivi (fluoksetin, paroksetin, sertralin, imipramin, klomipramin), antipsihotiki (haloperidol), analgetiki (kodein, dekstrometorfan, tramadol), presnovne interakcije s stiripentolom. Pri dajanju snovi, ki jih presnavlja CYP2D6, in kjer se odmerek določa posebej za vsakega bolnika, bo morda treba prilagoditi odmerek.

Potencial stiripentola za interakcije z drugimi zdravili

Ker ni kliničnih podatkov, je potrebna previdnost pri naslednjih klinično pomembnih interakcijah s stiripentolom:

Neželene kombinacije (kombinacije, ki se jim je treba izogniti, če ni absolutno nujno)

- Alkaloidi rženega rožička (ergotamin, dihidroergotamin)

Ergotizem z možno nekrozo okončin (zaviranje izločanja alkaloidov rženega rožička preko jeter)

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, kinidin, bepridil

Povečano tveganje srčnih aritmij in predvsem pojava torsades de pointes/aritmije s porušitvijo valov.

- Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti (takrolimus, ciklosporin, sirolimus)
Zvišane koncentracije zdravil za zaviranje imunske odzivnosti v krvi (zmanjšana presnova v jetrih).

- Statini (atorvastatin, simvastatin idr.)
Povečano tveganje neželenih učinkov, ki so odvisni od odmerka, npr. rabdomioliza (zmanjšana jetrna presnova zdravil za znižanje ravni holesterola).

Kombinacije, ki zahtevajo previdnostne ukrepe

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Zaradi zmanjšane presnove v jetrih lahko pride do zvišanih plazemskih koncentracij benzodiazepina, kar povzroči prekomerno sedacijo.

- *Klorpromazin*

Stiripentol poveča učinek klorpromazina na osrednje živčevje.

- *Učinki na druga antiepileptična zdravila (AED)*

Zaviranje CYP450 izoenzimov CYP2C19 in CYP3A4 lahko povzroči farmakokinetične interakcije (zaviranje njihove presnove v jetrih) s fenobarbitalom, primidonom, fenitoinom, karbamazepinom, klobazamom (glejte poglavje 4.2), valproatom (glejte poglavje 4.2), diazepamom (povečana miorelaksacija), etosuksimidom in tiagabinom. Posledice so zvišane plazemske ravni teh antikonvulzivov z možnim tveganjem prevelikega odmerjanja. Priporočljivo je klinično spremljati plazemske ravni drugih antikonvulzivov, če se dajejo sočasno s stiripentolom, z možnostjo prilagoditve odmerkov.

- *Topiramat*

V francoskem programu sočutne uporabe stiripentola so kombinaciji stiripentola, klobazama in valproata v 41 % primerov od 230 dodali topiramat. Pri kliničnem opazovanju v tej skupini bolnikov niso našli dokazov za spremembo odmerka topiramata oz. načrta odmerjanja pri sočasnem dajanju s stiripentolom.

Predvideva se, da se pri topiramatu ne pojavlja potencialno tekmovanje za zaviranje CYP2C19, ker so za to verjetno potrebne 5-15-krat višje plazemske koncentracije od koncentracij, ki so v plazmi pri standardnem priporočenem odmerku topiramata ter časovnih razporedov odmerjanja.

- *Levetiracetam*

Levetiracetam se večinoma ne presnavlja v jetrih. Posledično se farmakokinetična presnovna interakcija med stiripentolom in levetiracetamom ne predvideva.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Splošna tveganja, ki so povezana z epilepsijo in zdravili proti epilepsiji

Dokazano je, da je pogostnost malformacij pri otrocih žensk z epilepsijo dva do trikrat večja od pogostnosti približno 3 % v splošni populaciji. Čeprav lahko k temu prispevajo drugi dejavniki (npr. epilepsija), dokazi, ki so na voljo, kažejo, da to povečanje v veliki meri povzročijo zdravila. V populaciji, ki se zdravi, so povečanje pogostnosti malformacij opazili pri politerapiji.

Vendar učinkovitega zdravljenja epilepsije med nosečnostjo ne smemo prekiniti, saj je lahko poslabšanje bolezni škodljivo tako za nosečnico kot za plod.

Tveganja, ki so povezana s stiripentolom

Ni podatkov o nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravilu. Podatki študij na živalih za odmerke, ki niso toksični za brejo samico, niso pokazali neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Glede na indikacijo uporaba stiripentola med nosečnostjo ali pri ženskah v rodni dobi ni pričakovana. Klinično odločitev, da se uporabi stiripentol med nosečnostjo, je treba sprejeti za posamezno bolnico z upoštevanjem možnih

koristi in tveganj. Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost, priporočljiva je uporaba učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Študije o izločanju v materino mleko pri ljudeh niso bile opravljene, vendar stiripentol prosto prehaja iz plazme v mleko pri kozah, zato dojenje med zdravljenjem ni priporočljivo. Če se zdravljenje s stiripentolom nadaljuje v obdobju dojenja, je treba dojenčka natančno spremljati in opazovati zaradi morebitnega pojava neželenih učinkov.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3). Klinični podatki niso na voljo, možno tveganje za ljudi ni znano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Stiripentol pomembno vpliva na zmožnost za vožnjo in delo s stroji, ker lahko povzroči vrtoglavico in ataksijo. Bolnikom je treba svetovati, da naj ne vozijo ali delajo s stroji, dokler se ne navadijo in lahko presodijo, ali zdravilo neželjeno vpliva na njihove zmožnosti (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki stiripentola so anoreksija, zmanjšanje telesne mase, nespečnost, zaspanost, ataksija, hipotonija in distonija.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan (ni jih mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem (Izrazoslovje MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		Nevtropenija		Trombocitopenija*
Presnovne in prehranske motnje	Anoreksija, izguba apetita, zmanjšanje telesne mase			
Psihiatrične motnje	Nespečnost	Agresivnost, razdražljivost, vedenjske motnje, nasprotujoče obnašanje, hiperekscitabilnost, motnje spanja		
Bolezni živčevja	Zaspanost, ataksija, hipotonija, distonija	Hiperkinezija		
Očesne bolezni			Dvojni vid	

Bolezni prebavil		Navzea, bruhanje		
Bolezni kože in podkožja			Fotosenzitivnost, izpuščaj, kožna alergija, urtikarija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			Utrujenost	
Preiskave		Zvišane ravni γ GT		Nenormalni testi jetrne funkcije

*Podatki o trombocitopeniji izhajajo iz kliničnih preskušanj in izkušenj na podlagi trženja.

Opis izbranih neželenih učinkov

Veliko zgoraj navedenih neželenih učinkov je posledica zvišanih plazemskih koncentracij drugih antikonvulzivnih zdravil (glejte poglavji 4.4 in 4.5), ki lahko izzvenijo po znižanju odmerka teh zdravil.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravilana nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni podatkov o kliničnem prevelikem odmerjanju. Zdravljenje je podporno (simptomatski ukrepi na enoti za intenzivno nego).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki, oznaka ATC: N03AX17

Mehanizem delovanja

V živalskih modelih je stiripentol antagonist napadov, ki jih sprožijo udar električnega toka, pentetrazol in bikukulin. Pri podganah stiripentol zviša ravni gama-aminomaslene kisline (GABA) v možganih, ki je poglavitni inhibitorni nevrotansmitter v možganih sesalcev. To je lahko posledica zaviranja privzema GABA v sinapsah ali zaviranja GABA-transaminaze ali obojega. Dokazano je tudi, da stiripentol pospeši prenos, ki ga posredujejo GABAA receptorji v nezrelem hipokampusu podgan, in poveča povprečno trajanje odprtosti (vendar ne frekvence) kloridnih kanalčkov GABAA receptorjev z mehanizmom, ki je podoben kot pri barbituratih. Stiripentol zveča učinkovitost ostalih antikonvulzivov (npr. karbamazepina, natrijevega valproata, fenitoina, fenobarbitala in številnih benzodiazepinov) kot posledica farmakokinetičnih interakcij. Drugi učinek stiripentola temelji predvsem na presnovnem zaviranju več izoencimov, zlasti CYP450 3A4 in 2C19, ki sodelujeta pri presnovi drugih zdravil proti epilepsiji v jetrih.

Klinična učinkovitost in varnost

Ključne raziskave uporabe stiripentola so bile opravljene pri otrocih starih 3 leta in več, ki so imeli SMEI.

V francoski program sočutne uporabe so vključili otroke starejše od 6 mesecev, ker lahko diagnozo Dravetovega sindroma pri nekaterih bolnikih z gotovostjo postavimo šele pri tej starosti. Klinična odločitev za uporabo zdravila Diacomit pri otrocih s SMEI, ki so mlajši od 3 let, mora biti sprejeta glede na posameznega bolnika ob upoštevanju potencialnih koristnih učinkov in tveganj (glejte poglavje 4.2).

V randomizirano, s placebom nadzorovano preskušanje z dodatkom zdravila k obstoječemu zdravljenju so vključili 41 otrok s SMEI. Po izhodiščnem obdobju 1 meseca so kombinaciji valproata in klobazama v dvojno slepem obdobju 2 mesecev dodali placebo (n=20) ali stiripentol (n=21). Nato so bolniki prejeli stiripentol v odprti fazi. Kot odziv so šteli najmanj 50 % znižanje pogostnosti kloničnih (ali tonično-kloničnih) napadov v drugem mesecu dvojno slepega obdobja v primerjavi z izhodiščnim obdobjem. Odziv so zabeležili pri 15 (71 %) bolnikih, ki so jemali stiripentol (vključno z 9 bolniki brez kloničnih ali tonično-kloničnih napadov), in pri enem bolniku (5 %), ki je jemat placebo (noben bolnik ni bil brez napadov; stiripentol 95 % IZ 52,1-90,7 v primerjavi s placebom 0-14,6). 95 % IZ razlike je bil 42,2-85,7. Odstotek razlike od izhodiščnega obdobja je bila višja pri stiripentolu (-69 %) kot pri placebu (+7 %), $p < 0,0001$. Enaindvajset bolnikov, ki so jemali stiripentol, je imelo zmerne neželene učinke (zaspanost, izguba apetita) v primerjavi z osmimi bolniki, ki so jemali placebo, vendar so neželeni učinki izzveneli, ko so odmerke sočasno uporabljenih zdravil zmanjšali pri 12 od 21 bolnikov (Chiron et al, Lancet, 2000).

Ni podatkov kliničnih študij, ki bi potrdili klinično varnost stiripentola v dnevni odmerkih, večjih od 50 mg/kg/dan. Ni podatkov iz kliničnih študij, ki bi podprli uporabo stiripentola kot monoterapijo pri Dravetovem sindromu.

5.2 Farmakodinamične lastnosti

Spodaj opisane farmakokinetične lastnosti stiripentola so bile ugotovljene v študijah pri zdravih odraslih prostovoljcih in odraslih bolnikih.

Absorpcija

Stiripentol se hitro absorbira, s časom do najvišje koncentracije v plazmi 1,5 ure. Absolutna biološka razpoložljivost stiripentola ni znana, saj intravenska oblika ni na voljo za preskušanje. Peroralno se dobro absorbira, ker se večina peroralnega odmerka izloči z urinom.

Relativna biološka uporabnost kapsul v primerjavi s praškom za peroralno suspenzijo v vrečkah je bila predmet študije pri zdravih prostovoljcih moškega spola, ki so prejeli enkratni peroralni odmerek 1.000 mg. Obe farmacevtski obliki sta bili bioekvivalentni v smislu AUC, vendar ne tudi v smislu najvišjega vrha koncentracije C_{max} . C_{max} praška za peroralno suspenzijo v vrečkah je bil nekoliko višji (23 %) v primerjavi s kapsulo in ni izpolnjeval meril bioekvivalence. Čas, potreben za doseg največje plazemske koncentracije, T_{max} je bil podoben pri obeh farmacevtskih oblikah. V primeru zamenjave kapsul s praškom za peroralno suspenzijo v vrečkah je priporočljiv zdravniški nadzor.

Porazdelitev

Stiripentol se v velikem obsegu veže na beljakovine v plazmi (okoli 99 %).

Izločanje

Sistemska izpostavljenost stiripentolu se povečuje veliko hitreje v primerjavi s proporcionalnostjo odmerjanja. Pri velikih odmerkih se plazemski očistek zelo zmanjša; pade iz približno 40 l/kg/dan pri odmerku 600 mg/dan na približno 8 l/kg/dan pri odmerku 2.400 mg. Očistek se zmanjša po ponavljajočem dajanju stiripentola, verjetno zaradi zaviranja izoencimov citokroma P450, ki so odgovorni za presnovo stiripentola. Razpolovna doba izločanja je bila v razponu od 4,5 ure do 13 ur in se je podaljševala z odmerkom.

Biotransformacija

Stiripentol se presnavlja v velikem obsegu; v urinu so odkrili 13 različnih presnovkov. Glavna procesa presnove sta demetilacija in glukuronidacija, vendar encimi, ki sodelujejo pri presnovi, še niso natančno prepoznani.

Na podlagi študij *in vitro* je bilo ugotovljeno, da so izoencimi glavnega jetrnega citokroma P450, vključeni v presnovo v prvi fazi, CYP1A2, CYP2C19 in CYP3A4.

Izločanje

Stiripentol se izloča predvsem skozi ledvice.

Presnovki stiripentola v urinu so skupaj predstavljali večino (73 %) peroralnega akutnega odmerka, v blatu so odkrili še dodatnih 13–24 % odmerka v nespremenjeni obliki.

Farmakokinetična študija na pediatrični populaciji

V populacijsko farmakokinetično študijo je bilo vključenih 35 otrok z Dravetovim sindromom, ki so se zdravili s stiripentolom ter dvema učinkovinama, za kateri ni znano, da bi imeli vpliv na farmakokinetiko stiripentola, valproatom in klobazamom. Povprečna starost otrok je bila 7,3 leta (razpon: 1 do 17,6 let), povprečni dnevni odmerek stiripentola je bil 45,4 mg/kg/dan (razpon: 27,1 do 89,3 mg/kg/dan), ki so ga otroci prejeli v dveh ali treh razdeljenih odmerkih.

Podatki so najskladnejši z enoprostornim modelom prvega reda absorpcije in izločanja. Populacijska ocena za konstanto hitrosti absorpcije K_a je bila $2,08 \text{ ur}^{-1}$ (standardni odklon naključnega učinka = 122 %). Očistek in volumen porazdelitve sta bila povezana s telesno maso z alometričnim modelom z eksponentoma 0,433 oziroma 1: ko se je telesna masa večala od 10 do 60 kg, se je navidezni peroralni očistek povečal z 2,60 na 5,65 l/uro, navidezni volumen porazdelitve pa se je povečal z 32,0 na 191,8 l. Zato se je razpolovna doba izločanja povečala z 8,5 ur (za 10 kg) na 23,5 ur (za 60 kg).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti na živalih (podgane, opice, miši) niso odkrili enotnega vzorca toksičnosti razen povečanja jeter, povezano s hepatocelularno hipertrofijo, ki se je pojavila pri glodalcih in neglodalcih, ki so prejeli velike odmerke stiripentola. Ta rezultat študije velja za adaptivni proces na veliko presnovno breme jeter.

Študije teratogenih učinkov na podganah in kuncih so pokazale, da stiripentol ni teratogen; v eni študiji na miših, vendar ne v več podobnih drugih študijah, je bila ugotovljena nizka pojavnost palatoshize, koso breje samice prejemale toksične odmerke (800 mg/kg/dan). Te študije na miših in kuncih so bile opravljene pred uvedbo skladnosti z zahtevami dobre laboratorijske prakse. Podatki študij plodnosti in splošni sposobnosti razmnoževanja ter prenatalnega in postnatalnega razvoja podgan niso pokazali učinkov, razen manjšega upada preživetja mladičev, ki so jih dojele samice s toksičnim odzivom na stiripentol v odmerku 800 mg/kg/dan (glejte poglavje 4.6).

V študijah genotoksičnosti niso zaznali mutagenih ali klastogenih aktivnosti.

Študije rakotvornosti na podganah so dale negativne rezultate. Pri miših je prišlo do majhnega porasta pojavnosti jetrnih adenomov in karcinomov pri živalih, ki so prejemale 200 ali 600 mg/kg/dan 78 tednov. Tega pojava niso opazili, če so živali prejemale 60 mg/kg/dan. Glede na odsotnost genotoksičnosti stiripentola in dobro poznane, posebne občutljivosti jeter miši za nastanek tumorjev pri indukciji jetrnih encimov ta rezultat ne predstavlja povečanega tveganja za pojav tumorjev pri bolnikih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Notranjost kapsul

Povidon
Natrijev karboksimetilškrob
Magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica kapsule

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

Tiskarsko črnilo

Šelak (E904)
Črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za to zdravilo ni posebnih zahtev za shranjevanje.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Polietilenska plastenka s pečatom proti nedovoljenemu odpiranju in z za otroke varno navojno zaporko iz polipropilena.
Plastenka s 100 kapsulami v kartonskih škatlah.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Francija.

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/06/367/013

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. januar 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 20. september 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Diacomit 250 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 250 mg stiripentola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trde kapsule

Velikost 2, rožnata kapsula z vtisnjanim napisom "Diacomit 250 mg".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Diacomit se uporablja skupaj s klobazamom in valproatom kot dodatno zdravljenje neodzivnih generaliziranih tonično-kloničnih napadov pri bolnikih s hudo mioklonično epilepsijo v otroštvu (SMEI - severe myoclonic epilepsy in infancy, Dravetov sindrom), kadar krčev ne moremo zadostno nadzorovati s klobazamom in valproatom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Dajanje zdravila Diacomit mora potekati pod nadzorom pediatra/pediatričnega nevrologa, ki ima izkušnje z diagnostiko in obravnavo epilepsije pri dojenčkih in otrocih.

Odmerjanje

Pediatrična populacija

Odmerek stiripentola se izračuna na osnovi mg/kg telesne mase.

Dnevni odmerek se lahko razdeli v 2 ali 3 odmerke.

Dopolnilno zdravljenje s stiripentolom uvajate postopno tako, da odmerke počasi večate do priporočene vrednosti, tj. 50 mg/kg/dan, skupaj z klobazamom in valproatom.

Odmerjanje stiripentola mora biti potopno, tj. začnite z odmerkom 20 mg/kg/dan 1 teden, nato 30 mg/kg/dan naslednji teden. Večanje odmerka v nadaljevanju je odvisno od starosti bolnika:

- otroci, mlajši od 6 let, tretji teden prejmejo dodatnih 20 mg/kg/dan, tako da začnejo prejemati priporočen odmerek 50 mg/kg/dan v treh tednih;
- otroci, stari 6 do 12 let, vsak teden prejmejo dodatnih 10 mg/kg/dan, tako da začnejo prejemati priporočen odmerek 50 mg/kg/dan v štirih tednih;
- otroci in mladostniki, stari 12 let in več, vsak teden prejmejo dodatnih 5 mg/kg/dan, dokler ne dosežejo odmerka, najprimernejšega po klinični presoji.

Priporočen odmerek 50 mg/kg/dan temelji na rezultatih in ugotovitvah klinične študije in je edini odmerek zdravila Diacomit, ki so ga ovrednotili v študijah, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet (glej poglavje 5.1).

Stiripentol je treba vedno vzeti s hrano, saj v kislem okolju hitro razpade (npr. izpostavitve želodčni kislini v praznem želodcu).

Stiripentol se ne sme jemati z mlekom ali mlečnimi izdelki (jogurt, sir za mazanje itn.), gaziranimi pijačami, sadnim sokom ali živili in pijačami, ki vsebujejo kofein ali teofilin.

Otroci, mlajši od 3 let

Ključne raziskave uporabe stiripentola so bile opravljene pri otrocih starih 3 leta in več, ki so imeli SMEI. Klinična odločitev za uporabo stiripentola pri otrocih s SMEI, ki so mlajši od 3 let, mora biti sprejeta glede na posameznega bolnika ob upoštevanju potencialnih koristnih učinkov in tveganj. V tej skupini mlajših bolnikov se lahko dodatno zdravljenje s stiripentolom začne šele, ko je diagnoza SMEI klinično potrjena (glejte poglavje 5.1). Podatki o uporabi stiripentola pri otrocih, mlajših od 12 mesecev, so omejeni. Uporaba stiripentola pri teh otrocih poteka pod skrbnim zdravnikovim nadzorom.

Bolniki, stari ≥ 18 let

Podatki daljšega časovnega obdobja niso bili zbrani pri zadostnem številu odraslih, da bi lahko potrdili vzdrževanje učinka pri tej populaciji. Z zdravljenjem nadaljujte, dokler opazate učinke.

Prilagoditev odmerkov drugih zdravil proti epilepsiji, ki se uporabljajo sočasno s stiripentolom

Čeprav ni obsežnih farmakoloških podatkov o možnih interakcijah zdravila, so na osnovi kliničnih izkušenj predlagani naslednji ukrepi za spremembo odmerkov in načrtov odmerjanja drugih zdravil proti epilepsiji, ki se uporabljajo sočasno s stiripentolom.

- Klobazam

V ključnih študijah je bil ob uvedbi stiripentola dnevni odmerek klobazama 0,5 mg/kg/dan, običajno razdeljen v odmerka dvakrat dnevno. V primeru kliničnih znakov neželenih učinkov ali prekomernega odmerjanja klobazama (tj. zaspanost, hipotonija in razdražljivost pri majhnih otrocih) so dnevni odmerek zmanjšali za 25 % tedensko. Pri sočasnem dajanju stiripentola otrokom z Dravetovim sindromom so opazili približno dva- do trikratno zvišanje plazemskih koncentracij klobazama in petkratno zvišanje plazemskih koncentracij norklobazama.

- Valproat

Možnost presnovne interakcije med stiripentolom in valproatom se šteje za majhno, zato sprememba odmerjanja valproata po dodatku stiripentola ni potrebna razen zaradi klinične varnosti. V ključnih študijah so ob pojavu gastrointestinalnih neželenih učinkov, kot na primer izguba apetita, izguba telesne mase, dnevni odmerek valproata znižali za približno 30 % tedensko.

Neobičajni rezultati laboratorijskih preiskav

Če je rezultat krvne slike ali preiskave jetrne funkcije nenormalen, mora biti klinična odločitev o nadaljevanju uporabe oz. prilagoditvi odmerka stiripentola in odmerkov klobazama ter valproata sprejeta glede na posameznega bolnika ob upoštevanju potencialnih koristnih učinkov in tveganj (glejte poglavje 4.4).

Učinki farmacevtske oblike

Prašek za peroralno suspenzijo v vrečici ima nekoliko višji C_{max} kot kapsule, zato farmacevtski obliki nista bioekvivalentni. Če je treba farmacevtski obliki zamenjati, je priporočeno, da se to stori pod zdravniškim nadzorom zaradi morebitnih težav s toleranco (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic in jeter

Uporaba stiripentola ni priporočljiva pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic ali obojim (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Peroralna uporaba

Kapsule je treba pogoltniti cele z vodo.

Da bi zagotovili, da bolnik zaužije celotno količino praška, se kapsul ne sme odpreti. Za informacije o interakcijah stiripentola s hrano glejte poglavje 4.5.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Psihoza v obliki epizod delirija v anamnezi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Karbamazepin, fenitoin in fenobarbital

Teh snovi se pri obravnavi Dravetovega sindroma ne sme uporabiti pri sočasno s stiripentolom.

Dnevno odmerjanje klobazama ali valproata ali obojega je treba znižati, če se pojavijo neželeni učinki med zdravljenjem s stiripentolom (glejte poglavje 4.2).

Hitrost rasti otroka

Glede na pogostnost gastrointestinalnih neželenih učinkov pri zdravljenju s stiripentolom in valproatom (anoreksija, izguba apetita, navzea, bruhanje) je treba ob uporabi omenjene kombinacije zdravljenja skrbno spremljati hitrost rasti otroka.

Krvna slika

Z dajanjem stiripentola, klobazama in valproata je lahko povezana nevtropenija. Pred zdravljenjem s stiripentolom je treba pregledati krvno sliko. Če ni drugih kliničnih indikacij, je treba krvno sliko preveriti vsakih 6 mesecev.

Jetrna funkcija

Pred zdravljenjem s stiripentolom je treba pregledati jetrno funkcijo. Če ni drugih kliničnih indikacij, je treba jetrno funkcijo preveriti vsakih 6 mesecev.

Okvara jeter ali ledvic

Zaradi pomanjkanja specifičnih kliničnih podatkov o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic uporaba stiripentola pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).

Snovi, ki ovirajo delovanje encimov CYP

Stiripentol je zaviralec encimov CYP2C19 in CYP3A4 in CYP2D6 ter lahko bistveno zviša plazemske koncentracije zdravil, ki se presnavljajo preko teh dveh encimov lahko poveča tveganje neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5). *In vitro* študije so nakazale, da so pri 1. fazi stiripentol metabolizma katalizatorji CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4 in verjetno drugi encimi. Svetujemo previdnost pri kombinaciji stiripentola z drugimi zdravili, ki zavirajo ali sprožajo enega ali več teh encimov.

Pediatrična populacija

V ključne klinične študije zdravila Diacomit niso bili vključeni otroci, mlajši od 3 let. Zato je priporočljivo natančno spremljanje otrok, starih od 6 mesecev do 3 let, ki se zdravijo s stiripentolom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možne interakcije, ki vplivajo na stiripentol

Vpliv drugih zdravil proti epilepsiji na farmakokinetiko stiripentola ni dobro raziskan. Vpliv makrolidov in azolnih protiglivičnih zdravil, ki so znani zaviralci CYP3A4 in substrati tega encima, na presnovo stiripentola ni znan. Podobno tudi ni poznan vpliv stiripentola na njihovo presnovo.

In vitro študije so nakazale, da so pri 1 fazi stiripentol metabolizma katalizatorji CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4 in verjetno drugi encimi. Svetujemo previdnost pri kombinaciji stiripentola z drugimi snovmi, ki zavirajo ali sprožajo enega ali več teh encimov.

Vpliv stiripentola na encime citokroma P450

Veliko navedenih interakcij je bilo delno potrjenih v študijah *in vitro* ter v kliničnih preskušanjih. Zvišanje koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja pri kombiniranju stiripentola, valproata in klobazama je podobno pri odraslih in otrocih, čeprav je variabilnost med preiskovanci velika.

V terapevtskih koncentracijah stiripentol znatno zavira več izoencimov CYP450: na primer CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4. Posledično lahko pričakujemo farmakokinetične interakcije presnovnega izvora z drugimi zdravili. Te interakcije lahko povzročijo zvišane sistemske koncentracije teh zdravilnih učinkovin, kar lahko privede do povečanja farmakoloških učinkov ter pogostnosti neželenih učinkov in reakcij.

Previdnost je potrebna, če klinične okoliščine zahtevajo kombiniranje stiripentola s snovmi, ki se presnavljajo s CYP2C19 (npr. citalopram, omeprazol) ali CYP3A4 (npr. zaviralci proteaze HIV, antihistaminiki, kot sta astemizol in klorfeniramin, zaviralci kalcijevih kanalčkov, statini, oralni kontraceptivi, kodein) zaradi povečanega tveganja za neželene učinke (glejte antiepileptična zdravila naprej v tem poglavju). Priporočljivo je spremljanje plazemskih koncentracij ali neželenih učinkov. Morda bo potrebno prilagoditi odmerek.

Sočasnemu dajanju substratov CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom se je treba izogibati zaradi zelo povečanega tveganja za hude neželene učinke.

Podatki o možnosti zaviranja CYP1A2 so omejeni - interakcij s teofilinom in kofeinom torej ne moremo izključiti, saj se lahko zaradi ovirane presnove teofilina in kofeina v jetrih poveča njihova plazemska koncentracija kar lahko povzroči toksičnost. Uporaba v kombinaciji s stiripentolom ni priporočljiva. To opozorilo se ne nanaša le na zdravila, ampak tudi na veliko živil (na primer: gazirane pijače s kofeinom, kava, čaj in energijski napitki) in prehranskih izdelkov za otroke. Bolnik ne sme uživati pijače kole, ki vsebuje znatne količine kofeina, ali čokolade, ki vsebuje sledove teofilina (glejte poglavje 4.2).

Ker stiripentol zavira CYP2D6 *in vitro* pri koncentracijah, ki so enake kliničnim koncentracijam v plazmi, imajo lahko snovi, ki se presnavljajo preko tega izoencima (npr. zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (propranolol, karvedilol, timolol), antidepresivi (fluoksetin, paroksetin, sertralin, imipramin, klomipramin), antipsihotiki (haloperidol), analgetiki (kodein, dekstrometorfan, tramadol)), presnovne interakcije s stiripentolom. Pri dajanju snovi, ki se presnavljajo s CYP2D6 in kjer se odmerek določa posebej za vsakega bolnika, bo morda potrebno prilagoditi odmerek.

Potencial stiripentola za interakcije z drugimi zdravili

Ker ni kliničnih podatkov je potrebna previdnost pri naslednjih klinično pomembnih interakcijah s stiripentolom:

Neželene kombinacije (kombinacije, ki se jim je treba izogniti, če ni absolutno nujno)

- Alkaloidi rženega rožička (ergotamin, dihidroergotamin)

Ergotizem z možno nekrozo okončin (zaviranje izločanja alkaloidov rženega rožička preko jeter).

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, kinidin, bepridil
Povečano tveganje srčnih aritmij in zlasti pojava torsades de pointes/aritmije s porušitvijo valov.

Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti (takrolimus, ciklosporin, sirolimus)
Zvišane koncentracije zdravil za zaviranje imunske odzivnosti v krvi (zmanjšana presnova v jetrih).

- Statini (atorvastatin, simvastatin idr.)
Povečano tveganje neželenih učinkov, ki so odvisni od odmerka, npr. rabdomioliza (zmanjšana jetrna presnova zdravil za znižanje ravni holesterola).

Kombinacije, ki zahtevajo previdnostne ukrepe

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*
Zaradi zmanjšane presnove v jetrih lahko pride do zvišanih plazemskih koncentracij benzodiazepina, kar povzroči prekomerno sedacijo.

- *Klorpromazin*
Stiripentol poveča učinek klorpromazina na osrednje živčevje.

- *Učinki na druga zdravila proti epilepsiji*
Zaviranje CYP450 izoencimov CYP2C19 in CYP3A4 lahko povzroči farmakokinetične interakcije (zaviranje njihove presnove v jetrih) s fenobarbitalom, primidonom, fenitoinom, karbamazepinom, klobazamom (glejte poglavje 4.2), valproatom (glejte poglavje 4.2), diazepamom (povečana miorelaksacija), etosuksimidom in tiagabinom. Posledice so zvišanje plazemskih koncentracij teh antikonvulzivov z možnim tveganjem prevelikega odmerjanja. Priporočeno je klinično spremljanje plazemskih ravni drugih antikonvulzivov, če se dajejo sočasno s stiripentolom, z možnostjo prilagoditve odmerkov.

- *Topiramata*
V francoskem programu sočutne uporabe stiripentola so kombinaciji stiripentola, klobazama in valproata v 41 % primerov od 230 dodali topiramata. Pri kliničnem opazovanju v tej skupini bolnikov niso našli dokazov za spremembo odmerka topiramata oz. načrta odmerjanja pri sočasnem dajanju s stiripentolom.
Predvideva se, da se pri topiramatu ne pojavlja potencialno tekmovanje za zaviranje CYP2C19, ker so za to verjetno potrebne 5-15-krat višje plazemske koncentracije od koncentracij, ki so v plazmi pri standardnem priporočenem odmerku topiramata ter načrtu odmerjanja.

- *Levetiracetam*
Levetiracetam se večinoma ne presnavlja v jetrih. Posledično ne pričakujemo farmakokinetične presnovne interakcije med stiripentolom in levetiracetamom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Splošna tveganja, ki so povezana z epilepsijo in zdravili proti epilepsiji

Dokazano je, da je pogostnost malformacij pri otrocih žensk z epilepsijo dva do trikrat večja od pogostnosti približno 3 % v splošni populaciji. Čeprav lahko k temu prispevajo drugi dejavniki (npr. epilepsija), dokazi, ki so na voljo, kažejo, da to povečanje v veliki meri povzročijo zdravila. V populaciji, ki se zdravi, so povečanje pogostnosti malformacij opazili pri politerapiji. Vendar učinkovitega zdravljenja proti epilepsiji med nosečnostjo ne smemo prekiniti, saj je lahko poslabšanje bolezni škodljivo tako za nosečnico kot za plod.

Tveganja, ki so povezana s stiripentolom

Ni na voljo podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. Študije na živalih za odmerke, ki niso toksični za brejo samico, ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost,

razvoj plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Upoštevajte indikacije se ne pričakuje uporaba stiripentola med nosečnostjo ali pri ženskah v rodni dobi. Klinična odločitev za uporabo stiripentola med nosečnostjo mora biti sprejeta glede na posamezno bolnico ob upoštevanju potencialnih koristnih učinkov in tveganj. Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost. Priporočljiva je uporaba učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Študije o izločanju v materino mleko pri ljudeh niso bile opravljene, vendar stiripentol prosto prehaja iz plazme v mleko pri kozah, zato dojenje med zdravljenjem ni priporočljivo. V primeru nadaljevanja zdravljenja s stiripentolom med dojenjem je treba dojenčka natančno spremljati za možne neželene učinke.

Plodnost

V študijah pri živalih ni bilo opaženih nikakršnih vplivov na plodnost (glejte poglavje 5.3). Klinični podatki niso na voljo, možno tveganje za ljudi ni znano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Stiripentol pomembno vpliva na zmožnost za vožnjo in delo s stroji, ker lahko povzroči vrtoglavico in ataksijo. Bolnikom je treba svetovati, da naj ne vozijo ali delajo s stroji, dokler se ne navadijo in lahko presodijo, ali zdravilo neželjeno vpliva na njihove zmožnosti (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki stiripentola so anoreksija, zmanjšanje telesne mase, nespečnost, zaspanost, ataksija, hipotonija in distonija.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan (ni jih mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem (izrazoslovje MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		nevtropenija		trombocitopenija*
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija, izguba apetita, zmanjšanje telesne mase			
Psihiatrične motnje	nespečnost	agresivnost, razdražljivost, vedenjske motnje, nasprotujoče obnašanje, hiperekscitabilnost, motnje spanja		

Organski sistem (izrazoslovje MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Bolezni živčevja	zaspanost, ataksija, hipotonija, distonija	hiperkinezija		
Očesne bolezni			diplopija	
Bolezni prebavil		navzea, bruhanje		
Bolezni kože in podkožja			fotosenzitivnost, izpuščaj, kožna alergija, urtikarija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			utrujenost	
Preiskave		zvišane ravni γ -GT		nenormalni testi jetrne funkcije

* Podatki o trombocitopeniji izhajajo iz kliničnih preskušanj in izkušenj na podlagi trženja.

Opis izbranih neželenih učinkov

Veliko zgoraj navedenih neželenih učinkov je posledica zvišanih plazemskih koncentracij drugih antikonvulzivnih zdravil (glejte poglavji 4.4 in 4.5), ki lahko izzvenijo po znižanju odmerka teh zdravil.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni podatkov o primerih prevelikega odmerjanja. Zdravljenje je podporno (simptomatski ukrepi v enotah intenzivne nege).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki, oznaka ATC: N03AX17

Mehanizem delovanja

V živalskih modelih je stiripentol antagonist napadov, ki jih sprožijo udar električnega toka, pentetrazol in bikukulin. Pri podganah stiripentol zviša ravni gama-aminomaslene kisline (GABA) v možganih, ki je poglavitni inhibitorni nevrottransmitter v možganih sesalcev. To je lahko posledica zaviranja privzema GABA v sinapsah ali zaviranja GABA-transaminaze ali obojega. Dokazano je tudi, da stiripentol pospeši prenos, ki ga posredujejo GABAA receptorji v nezrelem hipokampusu podgan, in poveča povprečno trajanje odprtosti (vendar ne frekvence) kloridnih kanalčkov GABAA receptorjev z mehanizmom, ki je podoben kot pri barbituratih. Stiripentol zveča učinkovitost ostalih antikonvulzivov (npr. karbamazepina, natrijevega valproata, fenitoina, fenobarbitala in številnih benzodiazepinov) kot posledica farmakokinetičnih interakcij. Drugi učinek stiripentola temelji

predvsem na presnovnem zaviranju več izoencimov, zlasti CYP450 3A4 in 2C19, ki sodelujeta pri presnovi drugih zdravil proti epilepsiji v jetrih.

Klinična učinkovitost in varnost

Ključne raziskave uporabe stiripentola so bile opravljene pri otrocih starih 3 leta in več, ki so imeli SMEI.

V francoski program sočutne uporabe so vključili otroke starejše od 6 mesecev, ker lahko diagnozo Dravetovega sindroma pri nekaterih bolnikih z gotovostjo postavimo šele pri tej starosti. Klinična odločitev za uporabo zdravila Diacomit pri otrocih s SMEI, ki so mlajši od 3 let, mora biti sprejeta glede na posameznega bolnika ob upoštevanju potencialnih koristnih učinkov in tveganj (glejte poglavje 4.2).

V randomizirano, s placebom nadzorovano preskušanje z dodatkom zdravila k obstoječemu zdravljenju so vključili 41 otrok s SMEI. Po izhodiščnem obdobju 1 meseca so kombinaciji valproata in klobazama v dvojno slepem obdobju 2 mesecev dodali placebo (n=20) ali stiripentol (n=21). Nato so bolniki prejeli stiripentol v odprti fazi. Kot odziv so šteli najmanj 50 % znižanje pogostnosti kloničnih (ali tonično-kloničnih) napadov v drugem mesecu dvojno slepega dela raziskave v primerjavi z izhodiščnim obdobjem. Odziv so zabeležili pri 15 (71 %) bolnikih, ki so jemali stiripentol (vključno z 9 bolniki brez kloničnih ali tonično-kloničnih napadov), in pri enem bolniku (5 %), ki je jemal placebo (noben bolnik brez napadov; 95 % IZ: stiripentol 52,1-90,7 v primerjavi s placebom 0-14,6). 95 % IZ razlike je bil 42,2-85,7. Odstotek razlike od izhodiščnega obdobja je bila višja pri stiripentolu (-69 %) kot pri placebo (+7 %), $p < 0,0001$. Enaindvajset bolnikov, ki so jemali stiripentol, je imelo zmerne neželene učinke (zaspanost, izguba apetita) v primerjavi z osmimi bolniki, ki so jemali placebo, vendar so neželeni učinki izzveneli, ko so odmerke sočasno uporabljenih zdravil zmanjšali pri 12 od 21 bolnikov (Chiron et al, Lancet, 2000).

Podatkov iz kliničnih študij, ki bi podprli klinično varnost stiripentola v dnevni odmerki več kot 50 mg/kg/dan, ni.

Ni podatkov iz kliničnih študij, ki bi podprli uporabo stiripentola kot monoterapijo pri Dravetovem sindromu.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Spodaj opisane farmakokinetične lastnosti stiripentola so bile ugotovljene v študijah pri zdravih odraslih prostovoljcih in odraslih bolnikih.

Absorpcija

Stiripentol se hitro absorbira s časom do najvišje koncentracije v plazmi 1,5 ure. Absolutna biološka razpoložljivost stiripentola ni znana, saj intravenska oblika ni na voljo za preskušanje. Peroralno se dobro absorbira, ker se večina peroralnega odmerka izloči z urinom.

Relativna biološka uporabnost kapsul v primerjavi s praškom za peroralno suspenzijo v vrečici je bila predmet študije pri zdravih prostovoljcih moškega spola, ki so prejeli enkratni peroralni odmerek 1000 mg. Obe farmacevtski obliki sta bili bioekvivalentni v smislu AUC, vendar ne tudi v smislu največje plazemske koncentracije C_{max} . C_{max} praška za peroralno suspenzijo v vrečici je bila nekoliko večja (23 %) v primerjavi s kapsulo in ni izpolnjevala bioekvivalenčnih kriterijev. Čas do dosega največje plazemske koncentracije. T_{max} je bil pri obeh farmacevtskih oblikah podoben. V primeru zamenjave kapsul s praškom za peroralno suspenzijo v vrečici se priporoča zdravniški nadzor

Porazdelitev

Stiripentol se veliki meri veže na krožeče plazemske beljakovine (približno 99 %).

Izločanje

Sistemska izpostavljenost stiripentolu se povečuje veliko hitreje kot sorazmerno z odmerkom. Pri velikih odmerkih se plazemski očistek zelo zmanjša; pade iz približno 40 l/kg/dan pri odmerku 600 mg/dan na približno 8 l/kg/dan pri odmerku 2.400 mg. Očistek se zmanjša po ponavljajočem dajanju stiripentola, verjetno zaradi zaviranja izoencimov citokroma P450, ki so odgovorni za presnovo stiripentola. Razpolovna doba izločanja je bila v razponu od 4,5 ure do 13 ur in se je podaljševala z odmerkom.

Biotransformacija

Stiripentol se obsežno presnavlja; v urinu so odkrili 13 različnih presnovkov. Glavni presnovni proces je demetilacija in glukuronidacija, vendar encimov, ki sodelujejo pri presnovi, še niso natančno določili.

Na osnovi *in vitro* študij je ugotovljeno, da so izoencimi glavnega jetrnega citokroma P450, vključeni v metabolizem v prvi fazi, CYP1A2, CYP2C19 in CYP3A4.

Izločanje

Večina stiripentola se izloči preko ledvic.

Presnovki stiripentola v urinu so skupaj predstavljali večino (73 %) peroralnega akutnega odmerka, v blatu pa so odkrili še dodatnih 13-24 % odmerka v nespremenjeni obliki.

Farmakokinetična študija na pediatrični populaciji

Populacijska farmakokinetična študija je bila opravljena pri 35 otrocih z Dravetovim sindromom, ki se zdravijo s stiripentolom ter valproatom in klobazamom, pri katerih pa vpliv na farmakokinetiko stiripentola ni znan. Povprečna starost otrok je bila 7,3 leta (razpon: 1 do 17,6 let) povprečni dnevni odmerek stiripentola pa 45,4 mg/kg/dan (razpon: 27,1 do 89,3 mg/kg/dan), prejet v dveh ali treh razdeljenih odmerkih.

Podatke je najbolje opisal enoprostorni model prvega reda absorpcije in izločanja. Populacijska ocena za konstanto hitrosti absorpcije K_a je bila $2,08 \text{ ur}^{-1}$ (standardna deviacija naključnega učinka = 122 %). Očistek in volumen porazdelitve sta bila povezana s telesno maso z alometričnim modelom z eksponentoma 0,433 oziroma 1: ko se je telesna masa večala od 10 do 60 kg, se je navidezni peroralni očistek povečal z 2,60 na 5,65 l/uro, navidezni volumen porazdelitve pa se je povečal z 32,0 na 191,8 l. Zato se je razpolovna doba izločanja povečala z 8,5 ur (za 10 kg) na 23,5 ur (za 60 kg).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri živalih (podgane, opice, miši) niso odkrili enotnega vzorca toksičnosti razen povečanja jeter, ki je bila povezana s hepatocelularno hipertrofijo. Ta se je pojavila pri velikih odmerkih stiripentola pri glodalcih in neglodalcih. To odkritje se šteje kot adaptivni proces na veliko presnovno breme jeter.

Raziskave teratogenih učinkov pri podganah in kuncih so pokazale, da stiripentol ni teratogen. V eni študiji na miših so ugotovili nizko pojavnost palatoshize, ko so breje samice prejemale toksične odmerke (800 mg/kg/dan), vendar tega odkritja niso potrdili v več drugih podobnih študijah. Te študije pri miših in kuncih so bile opravljene pred uvedbo skladnosti z zahtevami dobre laboratorijske prakse. Pri podganah študije plodnosti, splošne sposobnosti razmnoževanja ter prenatalnega in postnatalnega razvoja niso pokazale učinkov, razen manjšega zmanjšanja preživetja mladičev, ki so jih dojile samice s toksičnim odzivom na stiripentol v odmerku 800 mg/kg/dan (glejte poglavje 4.6).

V genotoksičnih študijah niso odkrili mutagenih ali klastogenih aktivnosti.

Študije karcinogenosti pri podganah so dale negativne rezultate. Pri miših je prišlo do majhnega zvečanja pojavnosti jetrnih adenomov in karcinomov, če so živali prejemale 200 ali 600 mg/kg/dan 78 tednov. Tega pojava niso opazili, če so živali prejemale 60 mg/kg/dan. Glede na odsotnost genotoksičnosti stiripentola in dobro poznane, posebne občutljivosti jeter miši za nastanek tumorjev

pri indukciji jetrnih encimov se ta rezultat ne predstavlja povečanega tveganja za pojav tumorjev pri bolnikih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Notranjost kapsul

Povidon
Natrijev karboksimetilškrob (tip A)
Magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica kapsul

Želatina
Titanov dioksid (E 171)
Eritrozin (E127)
Indigotin (E132)

Tiskarsko črnilo

Šelak (E904)
Črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Polipropilenska plastenka, ki vsebuje 30 in 90 kapsul, s pečatom proti nedovoljenemu odpiranju in navojno zaporko iz polietilena.

Neprozorna polietilenska plastenka, ki vsebuje 60 kapsul, s pečatom proti nedovoljenemu odpiranju in za otroke varno navojno zaporko iz polipropilena.

Plastenke so vložene v kartonsko škatlo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Francija.

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/06/367/001-3

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. januar 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 20. september 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Diacomit 500 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 500 mg stiripentola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trde kapsule

Velikost 0, bela kapsula z vtisnjnim napisom "Diacomit 500 mg".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Diacomit se uporablja skupaj s klobazamom in valproatom kot dodatno zdravljenje neodzivnih generaliziranih tonično-kloničnih napadov pri bolnikih s hudo mioklonično epilepsijo v otroštvu (SMEI - severe myoclonic epilepsy in infancy, Dravetov sindrom), kadar krčev ne moremo zadostno nadzorovati s klobazamom in valproatom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Dajanje zdravila Diacomit mora potekati pod nadzorom pediatra/pediatričnega nevrologa, ki ima izkušnje z diagnostiko in obravnavo epilepsije pri dojenčkih in otrocih.

Odmerjanje

Pediatrična populacija

Odmerek stiripentola se izračuna na osnovi mg/kg telesne mase.

Dnevni odmerek se lahko razdeli v 2 ali 3 odmerke.

Dopolnilno zdravljenje s stiripentolom uvajate postopno tako, da odmerke počasi večate do priporočene vrednosti, tj. 50 mg/kg/dan, skupaj z klobazamom in valproatom.

Odmerjanje stiripentola mora biti potopno, tj. začnite z odmerkom 20 mg/kg/dan 1 teden, nato 30 mg/kg/dan naslednji teden. Večanje odmerka v nadaljevanju je odvisno od starosti bolnika:

- otroci, mlajši od 6 let, tretji teden prejmejo dodatnih 20 mg/kg/dan, tako da začnejo prejemati priporočen odmerek 50 mg/kg/dan v treh tednih;
- otroci, stari 6 do 12 let, vsak teden prejmejo dodatnih 10 mg/kg/dan, tako da začnejo prejemati priporočen odmerek 50 mg/kg/dan v štirih tednih;
- otroci in mladostniki, stari 12 let in več, vsak teden prejmejo dodatnih 5 mg/kg/dan, dokler ne dosežejo odmerka, najprimernejšega po klinični presoji.

Priporočen odmerek 50 mg/kg/dan temelji na rezultatih in ugotovitvah klinične študije in je edini odmerek Diacomita, ki so ga ovrednotili v študijah, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet (glej poglavje 5.1).

Stiripentol je treba vedno vzeti s hrano, saj v kislem okolju hitro razpade (npr. izpostavitve želodčni kislini v praznem želodcu).

Stiripentol se ne sme jemati z mlekom ali mlečnimi izdelki (jogurt, sir za mazanje itn.), gaziranimi pijačami, sadnim sokom ali živili in pijačami, ki vsebujejo kofein ali teofilin.

Otroci, mlajši od 3 let

Ključne raziskave uporabe stiripentola so bile opravljene pri otrocih starih 3 leta in več, ki so imeli SMEI. Klinična odločitev za uporabo stiripentola pri otrocih s SMEI, ki so mlajši od 3 let, mora biti sprejeta glede na posameznega bolnika ob upoštevanju potencialnih koristnih učinkov in tveganj. V tej skupini mlajših bolnikov se lahko dodatno zdravljenje s stiripentolom začne šele, ko je diagnoza SMEI klinično potrjena (glejte poglavje 5.1). Podatki o uporabi zdravila stiripentola pri otrocih, mlajših od 12 mesecev, so omejeni. Uporaba stiripentola pri teh otrocih poteka pod skrbnim zdravnikovim nadzorom.

Bolniki, stari ≥ 18 let

Podatki daljšega časovnega obdobja niso bili zbrani pri zadostnem številu odraslih, da bi lahko potrdili vzdrževanje učinka pri tej populaciji. Z zdravljenjem nadaljujte, dokler opazate učinke.

Prilagoditev odmerkov drugih zdravil proti epilepsiji, ki se uporabljajo sočasno s stiripentolom

Čeprav ni obsežnih farmakoloških podatkov o možnih interakcijah zdravila, so na osnovi kliničnih izkušenj predlagani naslednji ukrepi za spremembo odmerkov in načrtov odmerjanja drugih zdravil proti epilepsiji, ki se uporabljajo sočasno s stiripentolom.

- Klobazam

V ključnih študijah je bil ob uvedbi stiripentola dnevni odmerek klobazama 0,5 mg/kg/dan, običajno razdeljen v odmerka dvakrat dnevno. V primeru kliničnih znakov neželenih učinkov ali prekomernega odmerjanja klobazama (tj. zaspanost, hipotonija in razdražljivost pri majhnih otrocih) so dnevni odmerki zmanjšali za 25 % tedensko. Pri sočasnem dajanju stiripentola otrokom z Dravetovim sindromom so opazili približno dva- do trikratno zvišanje plazemskih koncentracij klobazama in petkratno zvišanje plazemskih koncentracij norklobazama.

- Valproat

Možnost presnovne interakcije med stiripentolom in valproatom se šteje za majhno, zato sprememba odmerjanja valproata po dodatku stiripentola ni potrebna razen zaradi klinične varnosti. V ključnih študijah so ob pojavu gastrointestinalnih neželenih učinkov, kot na primer izguba apetita, izguba telesne mase, dnevni odmerek valproata znižali za približno 30 % tedensko.

Neobičajni rezultati laboratorijskih preiskav

Če je rezultat krvne slike ali preiskave jetrne funkcije nenormalen, mora biti klinična odločitev o nadaljevanju uporabe oz. prilagoditvi odmerka stiripentola in odmerkov klobazama ter valproata sprejeta glede na posameznega bolnika ob upoštevanju potencialnih koristnih učinkov in tveganj (glejte poglavje 4.4).

Učinki farmacevtske oblike

Prašek za peroralno suspenzijo v vrečici ima nekoliko višji C_{max} kot kapsule, zato farmacevtski obliki nista bioekvivalentni. Če je treba farmacevtski obliki zamenjati, je priporočeno, da se to stori pod zdravniškim nadzorom zaradi morebitnih težav s toleranco (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic in jeter

Uporaba stiripentola ni priporočljiva pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic ali obojim (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Peroralna uporaba

Kapsule je treba pogoltniti cele z vodo.

Da bi zagotovili, da bolnik zaužije celotno količino praška, se kapsul ne sme odpreti. Za podatke o interakciji stiripentola s hrano glejte poglavje 4.5.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Psihoza v obliki epizod delirija v anamnezi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Karbamazepin, fenitoin in fenobarbital

Teh snovi se pri obravnavi Dravetovega sindroma ne sme uporabiti sočasno s stiripentolom. Dnevno odmerjanje klobazama ali valproata ali obojega je treba znižati, če se pojavijo neželeni učinki med zdravljenjem z Diacomit. (glejte poglavje 4.2).

Hitrost rasti otroka

Glede na pogostnost gastrointestinalnih neželenih učinkov pri zdravljenju s stiripentolom in valproatom (anoreksija, izguba apetita, navzea, bruhanje) je treba, ob uporabi omenjene kombinacije, zdravljenja skrbno spremljati hitrost rasti otroka.

Krvna slika

Z dajanjem stiripentola, klobazama in valproata je lahko povezana nevtropenija. Pred zdravljenjem s stiripentolom je potrebno pregledati krvno sliko. Če ni drugih kliničnih indikacij, je treba krvno sliko preveriti vsakih 6 mesecev.

Jetrna funkcija

Pred zdravljenjem s stiripentolom je potrebno pregledati jetrno funkcijo. Če ni drugih kliničnih indikacij, je treba jetrno funkcijo preveriti vsakih 6 mesecev.

Okvara jeter ali ledvic

Zaradi pomanjkanja specifičnih kliničnih podatkov o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic uporaba stiripentola pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).

Snovi, ki ovirajo delovanje encimov CYP

Stiripentol je zaviralec encimov CYP2C19 in CYP3A4 in CYP2D6 ter lahko bistveno zviša plazemske koncentracije zdravil, ki se presnavljajo preko teh dveh encimov lahko poveča tveganje neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5). *In vitro* študije so nakazale, da so pri 1. fazi stiripentol metabolizma katalizatorji CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4 in verjetno drugi encimi. Svetujemo previdnost pri kombinaciji stiripentola z drugimi zdravili, ki zavirajo ali sprožajo enega ali več teh encimov.

Pediatrična populacija

V ključne klinične študije zdravila Diacomit niso bili vključeni otroci, mlajši od 3 let. Zato je priporočljivo natančno spremljanje otrok, starih od 6 mesecev do 3 let, ki se zdravijo s stiripentolom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možne interakcije, ki vplivajo na stiripentol

Vpliv drugih zdravil proti epilepsiji na farmakokinetiko stiripentola ni dobro raziskan. Vpliv makrolidov in azolnih protiglivičnih zdravil, ki so znani zaviralci CYP3A4 in substrati tega encima, na presnovo stiripentola ni znan. Podobno tudi ni poznan vpliv stiripentola na njihovo presnovo.

In vitro študije so nakazale, da so pri 1 fazi stiripentol metabolizma katalizatorji CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4 in verjetno drugi encimi. Svetujemo previdnost pri kombinaciji stiripentola z drugimi snovmi, ki zavirajo ali sprožajo enega ali več teh encimov.

Vpliv stiripentola na encime citokroma P450

Veliko navedenih interakcij je bilo delno potrjenih v študijah *in vitro* ter v kliničnih preskušanjih. Zvišanje koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja pri kombiniranju stiripentola, valproata in klobazama je podobno pri odraslih in otrocih, čeprav je variabilnost med preiskovanci velika.

V terapevtskih koncentracijah stiripentol znatno zavira več izoencimov CYP450: na primer CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4. Posledično lahko pričakujemo farmakokinetične interakcije presnovnega izvora z drugimi zdravili. Te interakcije lahko povzročijo zvišane sistemske koncentracije teh zdravilnih učinkovin, kar lahko privede do povečanja farmakoloških učinkov ter pogostnosti neželenih učinkov in reakcij.

Previdnost je potrebna, če klinične okoliščine zahtevajo kombiniranje stiripentola s snovmi, ki se presnavljajo s CYP2C19 (npr. citalopram, omeprazol) ali CYP3A4 (npr. zaviralci proteaze HIV, antihistaminiki, kot sta astemizol in klorfeniramin, zaviralci kalcijevih kanalčkov, statini, oralni kontraceptivi, kodein) zaradi povečanega tveganja za neželene učinke (glejte antiepileptična zdravila naprej v tem poglavju). Priporočljivo je spremljanje plazemskih koncentracij ali neželenih učinkov. Morda bo potrebno prilagoditi odmere.

Sočasnemu dajanju substratov CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom se je treba izogibati zaradi zelo povečanega tveganja za hude neželene učinke.

Podatki o možnosti zaviranja CYP1A2 so omejeni - interakcij s teofilinom in kofeinom torej ne moremo izključiti, saj se lahko zaradi ovirane presnove teofilina in kofeina v jetrih poveča njihova plazemska koncentracija kar lahko povzroči toksičnost. Uporaba v kombinaciji s stiripentolom ni priporočljiva. To opozorilo se ne nanaša le na zdravila, ampak tudi na veliko živil (na primer: gazirane pijače s kofeinom, kava, čaj in energijski napitki) in prehranskih izdelkov za otroke. Bolnik ne sme uživati pijače kole, ki vsebuje znatne količine kofeina, ali čokolade, ki vsebuje sledove teofilina (glejte poglavje 4.2).

Ker stiripentol zavira CYP2D6 *in vitro* pri koncentracijah, ki so enake kliničnim koncentracijam v plazmi, imajo lahko snovi, ki se presnavljajo preko tega izoencima (npr. zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (propranolol, karvedilol, timolol), antidepresivi (fluoksetin, paroksetin, sertralin, imipramin, klomipramin), antipsihotiki (haloperidol), analgetiki (kodein, dekstrometorfan, tramadol)), presnovne interakcije s stiripentolom. Pri dajanju snovi, ki se presnavljajo s CYP2D6 in kjer se odmerek določa posebej za vsakega bolnika, bo morda potrebno prilagoditi odmerek.

Potencial stiripentola za interakcije z drugimi zdravili

Ker ni kliničnih podatkov je potrebna previdnost pri naslednjih klinično pomembnih interakcijah s stiripentolom:

Neželene kombinacije (kombinacije, ki se jim je treba izogniti, če ni absolutno nujno)

- Alkaloidi rženega rožička (ergotamin, dihidroergotamin)

Ergotizem z možno nekrozo okončin (zaviranje izločanja alkaloidov rženega rožička preko jeter).

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, kinidin, bepridil
Povečano tveganje srčnih aritmij in zlasti pojava torsades de pointes/aritmije s porušitvijo valov.

Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti (takrolimus, ciklosporin, sirolimus)
Zvišane koncentracije zdravil za zaviranje imunske odzivnosti v krvi (zmanjšana presnova v jetrih).

- Statini (atorvastatin, simvastatin idr.)
Povečano tveganje neželenih učinkov, ki so odvisni od odmerka, npr. rabdomioliza (zmanjšana jetrna presnova zdravil za znižanje ravni holesterola).

Kombinacije, ki zahtevajo previdnostne ukrepe

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*
Zaradi zmanjšane presnove v jetrih lahko pride do zvišanih plazemskih koncentracij benzodiazepina, kar povzroči prekomerno sedacijo.

- *Klorpromazin*
Stiripentol poveča učinek klorpromazina na osrednje živčevje.

- *Učinki na druga zdravila proti epilepsiji*
Zaviranje CYP450 izoencimov CYP2C19 in CYP3A4 lahko povzroči farmakokinetične interakcije (zaviranje njihove presnove v jetrih) s fenobarbitalom, primidonom, fenitoinom, karbamazepinom, klobazamom (glejte poglavje 4.2), valproatom (glejte poglavje 4.2), diazepamom (povečana miorelaksacija), etosuksimidom in tiagabinom. Posledice so zvišanje plazemskih koncentracij teh antikonvulzivov z možnim tveganjem prevelikega odmerjanja. Priporočeno je klinično spremljanje plazemskih ravni drugih antikonvulzivov, če se dajejo sočasno s stiripentolom, z možnostjo prilagoditve odmerkov.

- *Topiramata*
V francoskem programu sočutne uporabe stiripentola so kombinaciji stiripentola, klobazama in valproata v 41 % primerov od 230 dodali topiramata. Pri kliničnem opazovanju v tej skupini bolnikov niso našli dokazov za spremembo odmerka topiramata oz. načrta odmerjanja pri sočasnem dajanju s stiripentolom.
Predvideva se, da se pri topiramatu ne pojavlja potencialno tekmovanje za zaviranje CYP2C19, ker so za to verjetno potrebne 5-15-krat višje plazemske koncentracije od koncentracij, ki so v plazmi pri standardnem priporočenem odmerku topiramata ter načrtu odmerjanja.

- *Levetiracetam*
Levetiracetam se večinoma ne presnavlja v jetrih. Posledično ne pričakujemo farmakokinetične presnovne interakcije med stiripentolom in levetiracetamom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Splošna tveganja, ki so povezana z epilepsijo in zdravili proti epilepsiji

Dokazano je, da je pogostnost malformacij pri otrocih žensk z epilepsijo dva do trikrat večja od pogostnosti približno 3 % v splošni populaciji. Čeprav lahko k temu prispevajo drugi dejavniki (npr. epilepsija), dokazi, ki so na voljo, kažejo, da to povečanje v veliki meri povzročijo zdravila. V populaciji, ki se zdravi, so povečanje pogostnosti malformacij opazili pri politerapiji. Vendar učinkovitega zdravljenja proti epilepsiji med nosečnostjo ne smemo prekiniti, saj je lahko poslabšanje bolezni škodljivo tako za nosečnico kot za plod.

Tveganja, ki so povezana s stiripentolom

Ni na voljo podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. Študije na živalih za odmerke, ki niso toksični za brejo samico, ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost,

razvoj plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Upoštevajte indikacije se ne pričakuje uporaba stiripentola med nosečnostjo ali pri ženskah v rodni dobi. Klinična odločitev za uporabo stiripentola med nosečnostjo mora biti sprejeta glede na posamezno bolnico ob upoštevanju potencialnih koristnih učinkov in tveganj. Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost. Priporočljiva je uporaba učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Študije o izločanju v materino mleko pri ljudeh niso bile opravljene, vendar stiripentol prosto prehaja iz plazme v mleko pri kozah, zato dojenje med zdravljenjem ni priporočljivo. V primeru nadaljevanja zdravljenja s stiripentolom med dojenjem je treba dojenčka natančno spremljati za možne neželene učinke.

Plodnost

V študijah pri živalih ni bilo opaženih nikakršnih vplivov na plodnost (glejte poglavje 5.3). Klinični podatki niso na voljo, možno tveganje za ljudi ni znano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Stiripentol pomembno vpliva na zmožnost za vožnjo in delo s stroji, ker lahko povzroči vrtoglavico in ataksijo. Bolnikom je treba svetovati, da naj ne vozijo ali delajo s stroji, dokler se ne navadijo in lahko presodijo, ali zdravilo neželenu vpliva na njihove zmožnosti (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki stiripentola so anoreksija, zmanjšanje telesne mase, nespečnost, zaspanost, ataksija, hipotonija in distonija.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan (ni jih mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem (izrazoslovje MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		nevtropenija		trombocitopenija*
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija, izguba apetita, zmanjšanje telesne mase			
Psihiatrične motnje	nespečnost	agresivnost, razdražljivost, vedenjske motnje, nasprotujoče obnašanje, hiperekscitabilnost, motnje spanja		

Organski sistem (izrazoslovje MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Bolezni živčevja	zaspanost, ataksija, hipotonija, distonija	hiperkinezija		
Očesne bolezni			diplopija	
Bolezni prebavil		navzea, bruhanje		
Bolezni kože in podkožja			fotosenzitivnost, izpuščaj, kožna alergija, urtikarija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			utrujenost	
Preiskave		zvišane ravni γ GT		nenormalni testi jetrne funkcije

* Podatki o trombocitopeniji izhajajo iz kliničnih preskušanj in izkušenj na podlagi trženja.

Opis izbranih neželenih učinkov

Veliko zgoraj navedenih neželenih učinkov je posledica zvišanih plazemskih koncentracij drugih antikonvulzivnih zdravil (glejte poglavji 4.4 in 4.5), ki lahko izzvenijo po znižanju odmerka teh zdravil.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni podatkov o primerih prevelikega odmerjanja. Zdravljenje je podporno (simptomatski ukrepi v enotah intenzivne nege).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki, oznaka ATC: N03AX17

Mehanizmi delovanja

V živalskih modelih je stiripentol antagonist napadov, ki jih sprožijo udar električnega toka, pentetrazol in bikukulin. Pri podganah stiripentol zviša ravni gama-aminomaslene kisline (GABA) v možganih, ki je poglavitni inhibitorni nevrottransmitter v možganih sesalcev. To je lahko posledica zaviranja privzema GABA v sinapsah ali zaviranja GABA-transaminaze ali obojega. Dokazano je tudi, da stiripentol pospeši prenos, ki ga posredujejo GABAA receptorji v nezrelem hipokampusu podgan, in poveča povprečno trajanje odprtosti (vendar ne frekvence) kloridnih kanalčkov GABAA

receptorjev z mehanizmom, ki je podoben kot pri barbituratih. Stiripentol zveča učinkovitost ostalih antikonvulzivov (npr. karbamazepina, natrijevega valproata, fenitoina, fenobarbitala in številnih benzodiazepinov) kot posledica farmakokinetičnih interakcij. Drugi učinek stiripentola temelji predvsem na presnovnem zaviranju več izoencimov, zlasti CYP450 3A4 in 2C19, ki sodelujeta pri presnovi drugih zdravil proti epilepsiji v jetrih.

Klinična učinkovitost in varnost

Ključne raziskave uporabe stiripentola so bile opravljene pri otrocih starih 3 leta in več, ki so imeli SMEI.

V francoski program sočutne uporabe so vključili otroke starejše od 6 mesecev, ker lahko diagnozo Dravetovega sindroma pri nekaterih bolnikih z gotovostjo postavimo šele pri tej starosti. Klinična odločitev za uporabo zdravila Diacomit pri otrocih s SMEI, ki so mlajši od 3 let, mora biti sprejeta glede na posameznega bolnika ob upoštevanju potencialnih koristnih učinkov in tveganj (glejte poglavje 4.2).

V randomizirano, s placebom nadzorovano preskušanje z dodatkom zdravila k obstoječemu zdravljenju so vključili 41 otrok s SMEI. Po izhodiščnem obdobju 1 meseca so kombinaciji valproata in klobazama v dvojno slepem obdobju 2 mesecev dodali placebo (n=20) ali stiripentol (n=21). Nato so bolniki prejeli stiripentol v odprti fazi. Kot odziv so šteli najmanj 50 % znižanje pogostosti kloničnih (ali tonično-kloničnih) napadov v drugem mesecu dvojno slepega dela raziskave v primerjavi z izhodiščnim obdobjem. Odziv so zabeležili pri 15 (71 %) bolnikih, ki so jemali stiripentol (vključno z 9 bolniki brez kloničnih ali tonično-kloničnih napadov), in pri enem bolniku (5 %), ki je jemal placebo (noben bolnik brez napadov; 95 % IZ: stiripentol 52,1-90,7 v primerjavi s placebom 0-14,6). 95 % IZ razlike je bil 42,2-85,7. Odstotek razlike od izhodiščnega obdobja je bila višja pri stiripentolu (-69 %) kot pri placebo (+7 %), $p < 0,0001$. Enaindvajset bolnikov, ki so jemali stiripentol, je imelo zmerne neželene učinke (zaspanost, izguba apetita) v primerjavi z osmimi bolniki, ki so jemali placebo, vendar so neželeni učinki izzveneli, ko so odmerke sočasno uporabljenih zdravil zmanjšali pri 12 od 21 bolnikov (Chiron et al, Lancet, 2000).

Podatkov iz kliničnih študij, ki bi podprli klinično varnost stiripentola v dnevni odmerki več kot 50 mg/kg/dan, ni.

Ni podatkov iz kliničnih študij, ki bi podprli uporabo stiripentola kot monoterapijo pri Dravetovem sindromu.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Spodaj opisane farmakokinetične lastnosti stiripentola so bile ugotovljene v študijah pri zdravih odraslih prostovoljcih in odraslih bolnikih.

Absorpcija

Stiripentol se hitro absorbira s časom do najvišje koncentracije v plazmi 1,5 ure. Absolutna biološka razpoložljivost stiripentola ni znana, saj intravenska oblika ni na voljo za preskušanje. Peroralno se dobro absorbira, ker se večina peroralnega odmerka izloči z urinom.

Relativna biološka uporabnost kapsul v primerjavi s praškom za peroralno suspenzijo v vrečici je bila predmet študije pri zdravih prostovoljcih moškega spola, ki so prejeli enkratno peroralni odmerek 1000 mg. Obe farmacevtski obliki sta bili bioekvivalentni v smislu AUC, vendar ne tudi v smislu največje plazemske koncentracije C_{max} . C_{max} praška za peroralno suspenzijo v vrečici je bila nekoliko večja (23 %) v primerjavi s kapsulo in ni izpolnjevala bioekvivalenčnih kriterijev. Čas do dosega največje plazemske koncentracije. T_{max} je bil pri obeh farmacevtskih oblikah podoben. V primeru zamenjave kapsul s praškom za peroralno suspenzijo v vrečici se priporoča zdravniški nadzor.

Porazdelitev

Stiripentol se veliki meri veže na krožeče plazemske beljakovine (približno 99 %).

Izločanje

Sistemska izpostavljenost stiripentolu se povečuje veliko hitreje kot sorazmerno z odmerkom. Pri velikih odmerkih se plazemski očistek zelo zmanjša; pade iz približno 40 l/kg/dan pri odmerku 600 mg/dan na približno 8 l/kg/dan pri odmerku 2.400 mg. Očistek se zmanjša po ponavljajočem dajanju stiripentola, verjetno zaradi zaviranja izoencimov citokroma P450, ki so odgovorni za presnovo stiripentola. Razpolovna doba izločanja je bila v razponu od 4,5 ure do 13 ur in se je podaljševala z odmerkom.

Biotransformacija

Stiripentol se obsežno presnavlja; v urinu so odkrili 13 različnih presnovkov. Glavni presnovni proces je demetilacija in glukuronidacija, vendar encimov, ki sodelujejo pri presnovi, še niso natančno določili.

Na osnovi *in vitro* študij je ugotovljeno, da so izoencimi glavnega jetrnega citokroma P450, vključeni v metabolizem v prvi fazi, CYP1A2, CYP2C19 in CYP3A4.

Izločanje

Večina stiripentola se izloči preko ledvic.

Presnovki stiripentola v urinu so skupaj predstavljali večino (73 %) peroralnega akutnega odmerka, v blatu pa so odkrili še dodatnih 13-24 % odmerka v nespremenjeni obliki.

Farmakokinetična študija na pediatrični populaciji

Populacijska farmakokinetična študija je bila opravljena pri 35 otrocih z Dravetovim sindromom, ki se zdravijo s stiripentolom ter valproatom in klobazamom, pri katerih pa vpliv na farmakokinetiko stiripentola ni znan. Povprečna starost otrok je bila 7,3 leta (razpon: 1 do 17,6 let) povprečni dnevni odmerek stiripentola pa 45,4 mg/kg/dan (razpon: 27,1 do 89,3 mg/kg/dan), prejet v dveh ali treh razdeljenih odmerkih.

Podatke je najbolje opisal enoprostorni model prvega reda absorpcije in izločanja. Populacijska ocena za konstanto hitrosti absorpcije K_a je bila $2,08 \text{ ur}^{-1}$ (standardna deviacija naključnega učinka = 122 %). Očistek in volumen porazdelitve sta bila povezana s telesno maso z alometričnim modelom z eksponentoma 0,433 oziroma 1: ko se je telesna masa večala od 10 do 60 kg, se je navidezni peroralni očistek povečal z 2,60 na 5,65 l/uro, navidezni volumen porazdelitve pa se je povečal z 32,0 na 191,8 l. Zato se je razpolovna doba izločanja povečala z 8,5 ur (za 10 kg) na 23,5 ur (za 60 kg).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri živalih (podgane, opice, miši) niso odkrili enotnega vzorca toksičnosti razen povečanja jeter, ki je bila povezana s hepatocelularno hipertrofijo. Ta se je pojavila pri velikih odmerkih stiripentola pri glodalcih in neglodalcih. To odkritje se šteje kot adaptivni proces na veliko presnovno breme jeter.

Raziskave teratogenih učinkov pri podganah in kuncih so pokazale, da stiripentol ni teratogen. V eni študiji na miših so ugotovili nizko pojavnost palatoshize, ko so breje samice prejemale toksične odmerke (800 mg/kg/dan), vendar tega odkritja niso potrdili v več drugih podobnih študijah. Te študije pri miših in kuncih so bile opravljene pred uvedbo skladnosti z zahtevami dobre laboratorijske prakse. Pri podganah študije plodnosti, splošne sposobnosti razmnoževanja ter prenatalnega in postnatalnega razvoja niso pokazale učinkov, razen manjšega zmanjšanja preživetja mladičev, ki so jih dojile samice s toksičnim odzivom na stiripentol v odmerku 800 mg/kg/dan. (glejte poglavje 4.6)

V genotoksičnih študijah niso odkrili mutagenih ali klastogenih aktivnosti.

Študije karcinogenosti pri podganah so dale negativne rezultate. Pri miših je prišlo do majhnega zvečanja pojavnosti jetrnih adenomov in karcinomov, če so živali prejemale 200 ali 600 mg/kg/dan 78 tednov. Tega pojava niso opazili, če so živali prejemale 60 mg/kg/dan. Glede na odsotnost

genotoksičnosti stiripentola in dobro poznane, posebne občutljivosti jeter miši za nastanek tumorjev pri indukciji jetrnih encimov se ta rezultat ne predstavlja povečanega tveganja za pojav tumorjev pri bolnikih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Notranjost kapsul

Povidon
Natrijev karboksimetilškrob
Magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica kapsul

Želatina
Titanov dioksid (E 171)

Tiskarsko črnilo

Šelak (E904)
Črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Polipropilenska plastenka, ki vsebuje 30 in 90 kapsul, s pečatom proti nedovoljenemu odpiranju in navojno zaporko iz polietilena.

Neprozorna polietilenska plastenka, ki vsebuje 60 kapsul, s pečatom proti nedovoljenemu odpiranju in za otroke varno navojno zaporko iz polipropilena.

Plastenke so vložene v kartonsko škatlo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Francija.

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/06/367/004-6

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. januar 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 20. september 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Diacomit 250 mg prašek za peroralno suspenzijo v vrečici

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečica vsebuje 250 mg stiripentola.

Pomožna snov z znanim učinkom

Vsaka vrečica vsebuje 2,5 mg aspartama, 500 mg glukoze, pripravljena z razprševalnim sušenjem, in 2,4 mg sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za peroralno suspenzijo
Bledo rožnat kristaličen prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Diacomit se uporablja skupaj s klobazamom in valproatom kot dodatno zdravljenje neodzivnih generaliziranih tonično-kloničnih napadov pri bolnikih s hudo mioklonično epilepsijo v otroštvu (SMEI, severe myoclonic epilepsy in infancy, Dravetov sindrom), kadar krčev ne moremo zadostno nadzorovati s klobazamom in valproatom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Dajanje zdravila Diacomit mora potekati pod nadzorom pediatra/pediatričnega nevrologa, ki ima izkušnje z diagnostiko in obravnavo epilepsije pri dojenčkih in otrocih.

Odmerjanje

Pediatrična populacija

Odmerek stiripentola se izračuna na osnovi mg/kg telesne mase.

Dnevni odmerek se lahko razdeli v 2 ali 3 odmerke.

Dopolnilno zdravljenje s stiripentolom uvajate postopno tako, da odmerke počasi večate do priporočene vrednosti, tj. 50 mg/kg/dan, skupaj z klobazamom in valproatom.

Odmerjanje stiripentola mora biti potopno, tj. začnite z odmerkom 20 mg/kg/dan 1 teden, nato 30 mg/kg/dan naslednji teden. Večanje odmerka v nadaljevanju je odvisno od starosti bolnika:

- otroci, mlajši od 6 let, tretji teden prejmejo dodatnih 20 mg/kg/dan, tako da začnejo prejemati priporočen odmerek 50 mg/kg/dan v treh tednih;
- otroci, stari 6 do 12 let, vsak teden prejmejo dodatnih 10 mg/kg/dan, tako da začnejo prejemati priporočen odmerek 50 mg/kg/dan v štirih tednih;
- otroci in mladostniki, stari 12 let in več, vsak teden prejmejo dodatnih 5 mg/kg/dan, dokler ne dosežejo odmerka, najprimernejšega po klinični presoji.

Priporočen odmerek 50 mg/kg/dan temelji na rezultatih in ugotovitvah klinične študije in je edini odmerek Diacomita, ki so ga ovrednotili v študijah, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet (glej poglavje 5.1).

Stiripentol je treba vedno vzeti s hrano, saj v kislem okolju hitro razpade (npr. izpostavitve želodčni kislini v praznem želodcu).

Stiripentol se ne sme jemati z mlekom ali mlečnimi izdelki (jogurt, sir za mazanje itn.), gaziranimi pijačami, sadnim sokom ali živili in pijačami, ki vsebujejo kofein ali teofilin.

Otroci, mlajši od 3 let

Ključne raziskave uporabe stiripentola so bile opravljene pri otrocih starih 3 leta in več, ki so imeli SMEI. Klinična odločitev za uporabo stiripentola pri otrocih s SMEI, ki so mlajši od 3 let, mora biti sprejeta glede na posameznega bolnika ob upoštevanju potencialnih koristnih učinkov in tveganj. V tej skupini mlajših bolnikov se lahko dodatno zdravljenje s stiripentolom začne šele, ko je diagnoza SMEI klinično potrjena (glejte poglavje 5.1). Podatki o uporabi stiripentola pri otrocih, mlajših od 12 mesecev, so omejeni. Uporaba stiripentola pri teh otrocih poteka pod skrbnim zdravnikovim nadzorom.

Bolniki, stari ≥ 18 let

Podatki daljšega časovnega obdobja niso bili zbrani pri zadostnem številu odraslih, da bi lahko potrdili vzdrževanje učinka pri tej populaciji. Z zdravljenjem nadaljujte, dokler opazate učinke.

Prilagoditev odmerkov drugih zdravil proti epilepsiji, ki se uporabljajo sočasno s stiripentolom

Čeprav ni obsežnih farmakoloških podatkov o možnih interakcijah zdravila, so na osnovi kliničnih izkušenj predlagani naslednji ukrepi za spremembo odmerkov in načrtov odmerjanja drugih zdravil proti epilepsiji, ki se uporabljajo sočasno s stiripentolom.

- Klobazam

V ključnih študijah je bil ob uvedbi stiripentola dnevni odmerek klobazama 0,5 mg/kg/dan, običajno razdeljen v odmerka dvakrat dnevno. V primeru kliničnih znakov neželenih učinkov ali prekomernega odmerjanja klobazama (tj. zaspanost, hipotonija in razdražljivost pri majhnih otrocih) so dnevni odmerki zmanjšali za 25 % tedensko. Pri sočasnem dajanju stiripentola otrokom z Dravetovim sindromom so opazili približno dva- do trikratno zvišanje plazemskih koncentracij klobazama in petkratno zvišanje plazemskih koncentracij norklobazama.

- Valproat

Možnost presnovne interakcije med stiripentolom in valproatom se šteje za majhno, zato sprememba odmerjanja valproata po dodatku stiripentola ni potrebna razen zaradi klinične varnosti. V ključnih študijah so ob pojavu gastrointestinalnih neželenih učinkov, kot na primer izguba apetita, izguba telesne mase, dnevni odmerek valproata znižali za približno 30 % tedensko.

Neobičajni rezultati laboratorijskih preiskav

Če je rezultat krvne slike ali preiskave jetrne funkcije nenormalen, mora biti klinična odločitev o nadaljevanju uporabe oz. prilagoditvi odmerka stiripentola in odmerkov klobazama ter valproata sprejeta glede na posameznega bolnika ob upoštevanju potencialnih koristnih učinkov in tveganj (glejte poglavje 4.4).

Učinki farmacevtske oblike

Prašek za peroralno suspenzijo v vrečici ima nekoliko višji C_{max} kot kapsule, zato farmacevtski obliki nista bioekvivalentni. Če je treba farmacevtski obliki zamenjati, je priporočeno, da se to stori pod zdravniškim nadzorom zaradi morebitnih težav s toleranco (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic in jeter

Uporaba stiripentola ni priporočljiva pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic ali obojim (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Peroralna uporaba

Prašek zmešajte v kozarcu vode in vsebino popijte takoj po pripravi.
Za podatke o interakciji stiripentola s hrano glejte poglavje 4.5.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Psihoza v obliki epizod delirija v anamnezi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Karbamazepin, fenitoin in fenobarbital

Teh snovi se pri obravnavi Dravetovega sindroma ne sme uporabiti sočasno s stiripentolom. Dnevno odmerjanje klobazama ali valproata ali obojega je treba znižati, če se pojavijo neželeni učinki med zdravljenjem z Diacomit. (glejte poglavje 4.2).

Hitrost rasti otroka

Glede na pogostnost gastrointestinalnih neželenih učinkov pri zdravljenju s stiripentolom in valproatom (anoreksija, izguba apetita, navzea, bruhanje) je treba, ob uporabi omenjene kombinacije, zdravljenja skrbno spremljati hitrost rasti otroka.

Krvna slika

Z dajanjem stiripentola, klobazama in valproata je lahko povezana nevtropenija. Pred zdravljenjem s stiripentolom je potrebno pregledati krvno sliko. Če ni drugih kliničnih indikacij, je treba krvno sliko preveriti vsakih 6 mesecev.

Jetrna funkcija

Pred zdravljenjem s stiripentolom je potrebno pregledati jetrno funkcijo. Če ni drugih kliničnih indikacij, je treba jetrno funkcijo preveriti vsakih 6 mesecev.

Okvara jeter ali ledvic

Zaradi pomanjkanja specifičnih kliničnih podatkov o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic uporaba stiripentola pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).

Snovi, ki ovirajo delovanje encimov CYP

Stiripentol je zaviralec encimov CYP2C19 in CYP3A4 in CYP2D6 ter lahko bistveno zviša plazemske koncentracije zdravil, ki se presnavljajo preko teh dveh encimov lahko poveča tveganje neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5). *In vitro* študije so nakazale, da so pri 1. fazi stiripentol metabolizma katalizatorji CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4 in verjetno drugi encimi. Svetujemo previdnost pri kombinaciji stiripentola z drugimi zdravili, ki zavirajo ali sprožajo enega ali več teh encimov.

Pediatrična populacija

V ključne klinične študije zdravila Diacomit niso bili vključeni otroci, mlajši od 3 let. Zato je priporočljivo natančno spremljanje otrok, starih od 6 mesecev do 3 let, ki se zdravijo s stiripentolom.

Stiripentol v obliki praška za peroralno suspenzijo v vrečki vsebuje aspartam, ki je vir fenilalanina. Na voljo ni nekliničnih ali kliničnih podatkov, na podlagi katerih bi lahko ocenili uporabo aspartama pri dojenčkih, mlajših od 12 tednov. Zato je lahko škodljiv osebam, ki imajo fenilketonurijo. Bolniki z redko malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila, saj vsebuje glukozo. Ker zdravilo kot aramo vsebuje majhno količino sorbitola, ga bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vrečko, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možne interakcije, ki vplivajo na stiripentol

Vpliv drugih zdravil proti epilepsiji na farmakokinetiko stiripentola ni dobro raziskan.

Vpliv makrolidov in azolnih protiglivičnih zdravil, ki so znani zaviralci CYP3A4 in substrati tega encima, na presnovo stiripentola ni znan. Podobno tudi ni poznan vpliv stiripentola na njihovo presnovo.

In vitro študije so nakazale, da so pri 1 fazi stiripentol metabolizma katalizatorji CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4 in verjetno drugi encimi. Svetujemo previdnost pri kombinaciji stiripentola z drugimi snovmi, ki zavirajo ali sprožajo enega ali več teh encimov.

Vpliv stiripentola na encime citokroma P450

Veliko navedenih interakcij je bilo delno potrjenih v študijah *in vitro* ter v kliničnih preskušanjih. Zvišanje koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja pri kombiniranju stiripentola, valproata in klobazama je podobno pri odraslih in otrocih, čeprav je variabilnost med preiskovanci velika.

V terapevtskih koncentracijah stiripentol znatno zavira več izoencimov CYP450: na primer CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4. Posledično lahko pričakujemo farmakokinetične interakcije presnovnega izvora z drugimi zdravili. Te interakcije lahko povzročijo zvišane sistemske koncentracije teh zdravilnih učinkovin, kar lahko privede do povečanja farmakoloških učinkov ter pogostnosti neželenih učinkov in reakcij.

Previdnost je potrebna, če klinične okoliščine zahtevajo kombiniranje stiripentola s snovmi, ki se presnavljajo s CYP2C19 (npr. citalopram, omeprazol) ali CYP3A4 (npr. zaviralci proteaze HIV, antihistaminiki, kot sta astemizol in klorfeniramin, zaviralci kalcijevih kanalčkov, statini, oralni kontraceptivi, kodein) zaradi povečanega tveganja za neželene učinke (glejte antiepileptična zdravila naprej v tem poglavju). Priporočljivo je spremljanje plazemskih koncentracij ali neželenih učinkov. Morda bo potrebno prilagoditi odmerek.

Sočasnemu dajanju substratov CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom se je treba izogibati zaradi zelo povečanega tveganja za hude neželene učinke.

Podatki o možnosti zaviranja CYP1A2 so omejeni - interakcij s teofilinom in kofeinom torej ne moremo izključiti, saj se lahko zaradi ovirane presnove teofilina in kofeina v jetrih poveča plazemska koncentracija kar lahko povzroči toksičnost. Uporaba v kombinaciji s stiripentolom ni priporočljiva. To opozorilo se ne nanaša le na zdravila, ampak tudi na veliko živil (na primer: gazirane pijače s kofeinom, kava, čaj in energijski napitki) in prehranskih izdelkov za otroke. Bolnik ne sme uživati pijače kole, ki vsebuje znatne količine kofeina, ali čokolade, ki vsebuje sledove teofilina (glejte poglavje 4.2).

Ker stiripentol zavira CYP2D6 *in vitro* pri koncentracijah, ki so enake kliničnim koncentracijam v plazmi, imajo lahko snovi, ki se presnavljajo preko tega izoencima (npr. zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (propranolol, karvedilol, timolol), antidepresivi (fluoksetin, paroksetin, sertralin, imipramin, klomipramin), antipsihotiki (haloperidol), analgetiki (kodein, dekstrometorfan, tramadol)), presnovne interakcije s stiripentolom. Pri dajanju snovi, ki se presnavljajo s CYP2D6 in kjer se odmerek določa posebej za vsakega bolnika, bo morda potrebno prilagoditi odmerek.

Potencial stiripentola za interakcije z drugimi zdravili

Ker ni kliničnih podatkov je potrebna previdnost pri naslednjih klinično pomembnih interakcijah s stiripentolom:

Neželene kombinacije (kombinacije, ki se jim je treba izogniti, če ni absolutno nujno)

- Alkaloidi rženega rožička (ergotamin, dihidroergotamin)

Ergotizem z možno nekrozo okončin (zaviranje izločanja alkaloidov rženega rožička preko jeter).

- Cisaprid, halofantrin, pimoqid, kinidin, bepridil

Povečano tveganje srčnih aritmij in zlasti pojava torsades de pointes/aritmije s porušitvijo valov.

Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti (takrolimus, ciklosporin, sirolimus)

Zvišane koncentracije zdravil za zaviranje imunske odzivnosti v krvi (zmanjšana presnova v jetrih).

- Statini (atorvastatin, simvastatin idr.)

Povečano tveganje neželenih učinkov, ki so odvisni od odmerka, npr. rabdomioliza (zmanjšana jetrna presnova zdravil za znižanje ravni holesterola).

Kombinacije, ki zahtevajo previdnostne ukrepe

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Zaradi zmanjšane presnove v jetrih lahko pride do zvišanih plazemskih koncentracij benzodiazepina, kar povzroči prekomerno sedacijo.

- *Klorpromazin*

Stiripentol poveča učinek klorpromazina na osrednje živčevje.

- *Učinki na druga zdravila proti epilepsiji*

Zaviranje CYP450 izoencimov CYP2C19 in CYP3A4 lahko povzroči farmakokinetične interakcije (zaviranje njihove presnove v jetrih) s fenobarbitalom, primidonom, fenitoinom, karbamazepinom, klobazamom (glejte poglavje 4.2), valproatom (glejte poglavje 4.2), diazepamom (povečana miorelaksacija), etosuksimidom in tiagabinom. Posledice so zvišanje plazemskih koncentracij teh antikonvulzivov z možnim tveganjem prevelikega odmerjanja. Priporočeno je klinično spremljanje plazemskih ravni drugih antikonvulzivov, če se dajejo sočasno s stiripentolom, z možnostjo prilagoditve odmerkov.

- *Topiramata*

V francoskem programu sočutne uporabe stiripentola so kombinaciji stiripentola, klobazama in valproata v 41 % primerov od 230 dodali topiramata. Pri kliničnem opazovanju v tej skupini bolnikov niso našli dokazov za spremembo odmerka topiramata oz. načrta odmerjanja pri sočasnem dajanju s stiripentolom.

Predvideva se, da se pri topiramatu ne pojavlja potencialno tekmovanje za zaviranje CYP2C19, ker so za to verjetno potrebne 5-15-krat višje plazemske koncentracije od koncentracij, ki so v plazmi pri standardnem priporočenem odmerku topiramata ter načrtu odmerjanja.

- *Levetiracetam*

Levetiracetam se večinoma ne presnavlja v jetrih. Posledično ne pričakujemo farmakokinetične presnovne interakcije med stiripentolom in levetiracetamom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Splošna tveganja, ki so povezana z epilepsijo in zdravili proti epilepsiji

Dokazano je, da je pogostnost malformacij pri otrocih žensk z epilepsijo dva do trikrat večja od pogostnosti približno 3 % v splošni populaciji. Čeprav lahko k temu prispevajo drugi dejavniki (npr.

epilepsija), dokazi, ki so na voljo, kažejo, da to povečanje v veliki meri povzročijo zdravila. V populaciji, ki se zdravi, so povečanje pogostnosti malformacij opazili pri politerapiji. Vendar učinkovitega zdravljenja proti epilepsiji med nosečnostjo ne smemo prekiniti, saj je lahko poslabšanje bolezni škodljivo tako za nosečnico kot za plod.

Tveganja, ki so povezana s stiripentolom

Ni na voljo podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. Študije na živalih za odmerke, ki niso toksični za brejo samico, ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Upoštevanje indikacije se ne pričakuje uporaba stiripentola med nosečnostjo ali pri ženskah v rodni dobi. Klinična odločitev za uporabo stiripentola med nosečnostjo mora biti sprejeta glede na posamezno bolnico ob upoštevanju potencialnih koristnih učinkov in tveganj. Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost. Priporočljiva je uporaba učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Študije o izločanju v materino mleko pri ljudeh niso bile opravljene, vendar stiripentol prosto prehaja iz plazme v mleko pri kozah, zato dojenje med zdravljenjem ni priporočljivo. V primeru nadaljevanja zdravljenja s stiripentolom med dojenjem je treba dojenčka natančno spremljati za možne neželene učinke.

Plodnost

V študijah pri živalih ni bilo opaženih nikakršnih vplivov na plodnost (glejte poglavje 5.3). Klinični podatki niso na voljo, možno tveganje za ljudi ni znano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Stiripentol pomembno vpliva na zmožnost za vožnjo in delo s stroji, ker lahko povzroči vrtoglavico in ataksijo. Bolnikom je treba svetovati, da naj ne vozijo ali delajo s stroji, dokler se ne navadijo in lahko presodijo, ali zdravilo neželene vpliva na njihove zmožnosti (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki stiripentola so anoreksija, zmanjšanje telesne mase, nespečnost, zaspanost, ataksija, hipotonija in distonija.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznani (ni jih mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem (izrazoslovje MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		nevtropenija		trombocitopenija*
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija, izguba apetita, zmanjšanje telesne mase			

Organski sistem (izrazoslovje MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Psihiatrične motnje	nespečnost	agresivnost, razdražljivost, vedenjske motnje, nasprotujoče obnašanje, hiperekscitabilnost, motnje spanja		
Bolezni živčevja	zaspanost, ataksija, hipotonija, distonija	hiperkinezija		
Očesne bolezni			diplopija	
Bolezni prebavil		navzea, bruhanje		
Bolezni kože in podkožja			fotosenzitivnost, izpuščaj, kožna alergija, urtikarija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			utrujenost	
Preiskave		zvišane ravni γ GT		nenormalni testi jetrne funkcije

* Podatki o trombocitopeniji izhajajo iz kliničnih preskušanj in izkušenj na podlagi trženja.

Opis izbranih neželenih učinkov

Veliko zgoraj navedenih neželenih učinkov je posledica zvišanih plazemskih koncentracij drugih antikonvulzivnih zdravil (glejte poglavji 4.4 in 4.5), ki lahko izzvenijo po znižanju odmerka teh zdravil.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni podatkov o primerih prevelikega odmerjanja. Zdravljenje je podporno (simptomatski ukrepi v enotah intenzivne nege).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki, oznaka ATC: N03AX17

Mehanizem delovanja

V živalskih modelih je stiripentol antagonist napadov, ki jih sprožijo udar električnega toka, pentetrazol in bikukulin. Pri podganah stiripentol zviša ravni gama-aminomaslene kisline (GABA) v možganih, ki je poglavitni inhibitorni nevrottransmitter v možganih sesalcev. To je lahko posledica zaviranja privzema GABA v sinapsah ali zaviranja GABA-transaminaze ali obojega. Dokazano je tudi, da stiripentol pospeši prenos, ki ga posredujejo GABA_A receptorji v nezrelem hipokampusu podgan, in poveča povprečno trajanje odprtosti (vendar ne frekvence) kloridnih kanalčkov GABA_A receptorjev z mehanizmom, ki je podoben kot pri barbituratih. Stiripentol zveča učinkovitost ostalih antikonvulzivov (npr. karbamazepina, natrijevega valproata, fenitoina, fenobarbitala in številnih benzodiazepinov) kot posledica farmakokinetičnih interakcij. Drugi učinek stiripentola temelji predvsem na presnovnem zaviranju več izoencimov, zlasti CYP450 3A4 in 2C19, ki sodelujeta pri presnovi drugih zdravil proti epilepsiji v jetrih.

Klinična učinkovitost in varnost

Ključne raziskave uporabe stiripentola so bile opravljene pri otrocih, starih 3 leta in več, ki so imeli SMEI.

V francoski program sočutne uporabe so vključili otroke starejše od 6 mesecev, ker lahko diagnozo Dravetovega sindroma pri nekaterih bolnikih z gotovostjo postavimo šele pri tej starosti. Klinična odločitev za uporabo zdravila Diacomit pri otrocih s SMEI, ki so mlajši od 3 let, mora biti sprejeta glede na posameznega bolnika ob upoštevanju potencialnih koristnih učinkov in tveganj (glejte poglavje 4.2).

V randomizirano, s placebom nadzorovano preskušanje z dodatkom zdravila k obstoječemu zdravljenju so vključili 41 otrok s SMEI. Po izhodiščnem obdobju 1 meseca so kombinaciji valproata in klobazama v dvojno slepem obdobju 2 mesecev dodali placebo (n=20) ali stiripentol (n=21). Nato so bolniki prejeli stiripentol v odprti fazi. Kot odziv so šteli najmanj 50 % znižanje pogostnosti kloničnih (ali tonično-kloničnih) napadov v drugem mesecu dvojno slepega dela raziskave v primerjavi z izhodiščnim obdobjem. Odziv so zabeležili pri 15 (71 %) bolnikih, ki so jemali stiripentol (vključno z 9 bolniki brez kloničnih ali tonično-kloničnih napadov), in pri enem bolniku (5 %), ki je jemal placebo (noben bolnik brez napadov; 95 % IZ: stiripentol 52,1-90,7 v primerjavi s placebom 0-14,6). 95 % IZ razlike je bil 42,2-85,7. Odstotek razlike od izhodiščnega obdobja je bila višja pri stiripentolu (-69 %) kot pri placebo (+7 %), $p < 0,0001$. Enaindvajset bolnikov, ki so jemali stiripentol, je imelo zmerne neželene učinke (zaspanost, izguba apetita) v primerjavi z osmimi bolniki, ki so jemali placebo, vendar so neželeni učinki izzveneli, ko so odmerke sočasno uporabljenih zdravil zmanjšali pri 12 od 21 bolnikov (Chiron et al, Lancet, 2000).

Podatkov iz kliničnih študij, ki bi podprli klinično varnost stiripentola v dnevni odmerki več kot 50 mg/kg/dan, ni.

Ni podatkov iz kliničnih študij, ki bi podprli uporabo stiripentola kot monoterapijo pri Dravetovem sindromu.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Spodaj opisane farmakokinetične lastnosti stiripentola so bile ugotovljene v študijah pri zdravih odraslih prostovoljcih in odraslih bolnikih.

Absorpcija

Stiripentol se hitro absorbira s časom do najvišje koncentracije v plazmi 1,5 ure. Absolutna biološka razpoložljivost stiripentola ni znana, saj intravenska oblika ni na voljo za preskušanje. Peroralno se dobro absorbira, ker se večina peroralnega odmerka izloči z urinom.

Relativna biološka uporabnost kapsul v primerjavi s praškom za peroralno suspenzijo v vrečici je bila predmet študije pri zdravih prostovoljcih moškega spola, ki so prejeli enkratni peroralni odmerek 1000 mg. Obe farmacevtski obliki sta bili bioekvivalentni v smislu AUC, vendar ne tudi v smislu

največje plazemske koncentracije C_{max} . C_{max} praška za peroralno suspenzijo v vrečici je bila nekoliko večja (23 %) v primerjavi s kapsulo in ni izpolnjevala bioekvivalenčnih kriterijev. Čas do dosega največje plazemske koncentracije. T_{max} je bil pri obeh farmacevtskih oblikah podoben. V primeru zamenjave kapsul s praškom za peroralno suspenzijo v vrečici se priporoča zdravniški nadzor

Porazdelitev

Stiripentol se veliki meri veže na krožeče plazemske beljakovine (približno 99 %).

Izločanje

Sistemska izpostavljenost stiripentolu se povečuje veliko hitreje kot sorazmerno z odmerkom. Pri velikih odmerkih se plazemski očistek zelo zmanjša; pade iz približno 40 l/kg/dan pri odmerku 600 mg/dan na približno 8 l/kg/dan pri odmerku 2.400 mg. Očistek se zmanjša po ponavljajočem dajanju stiripentola, verjetno zaradi zaviranja izoenzimov citokroma P450, ki so odgovorni za presnovo stiripentola. Razpolovna doba izločanja je bila v razponu od 4,5 ure do 13 ur in se je podaljševala z odmerkom.

Biotransformacija

Stiripentol se obsežno presnavlja; v urinu so odkrili 13 različnih presnovkov. Glavni presnovni proces je demetilacija in glukuronidacija, vendar encimov, ki sodelujejo pri presnovi, še niso natančno določili.

Na osnovi *in vitro* študij je ugotovljeno, da so izoenzimi glavnega jetrnega citokroma P450, vključeni v metabolizem v prvi fazi, CYP1A2, CYP2C19 in CYP3A4.

Izločanje

Večina stiripentola se izloči preko ledvic.

Presnovki stiripentola v urinu so skupaj predstavljali večino (73 %) peroralnega akutnega odmerka, v blatu pa so odkrili še dodatnih 13-24 % odmerka v nespremenjeni obliki.

Farmakokinetična študija na pediatrični populaciji

Populacijska farmakokinetična študija je bila opravljena pri 35 otrocih z Dravetovim sindromom, ki se zdravijo s stiripentolom ter valproatom in klobazamom, pri katerih pa vpliv na farmakokinetiko stiripentola ni znan. Povprečna starost otrok je bila 7,3 leta (razpon: 1 do 17,6 let) povprečni dnevni odmerek stiripentola pa 45,4 mg/kg/dan (razpon: 27,1 do 89,3 mg/kg/dan), prejet v dveh ali treh razdeljenih odmerkih.

Podatke je najbolje opisal enoprostorni model prvega reda absorpcije in izločanja. Populacijska ocena za konstanto hitrosti absorpcije K_a je bila $2,08 \text{ ur}^{-1}$ (standardna deviacija naključnega učinka = 122 %). Očistek in volumen porazdelitve sta bila povezana s telesno maso z alometričnim modelom z eksponentoma 0,433 oziroma 1: ko se je telesna masa večala od 10 do 60 kg, se je navidezni peroralni očistek povečal z 2,60 na 5,65 l/uro, navidezni volumen porazdelitve pa se je povečal z 32,0 na 191,8 l. Zato se je razpolovna doba izločanja povečala z 8,5 ur (za 10 kg) na 23,5 ur (za 60 kg).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri živalih (podgane, opice, miši) niso odkrili enotnega vzorca toksičnosti razen povečanja jeter, ki je bila povezana s hepatocelularno hipertrofijo. Ta se je pojavila pri velikih odmerkih stiripentola pri glodalcih in neglodalcih. To odkritje se šteje kot adaptivni proces na veliko presnovno breme jeter.

Raziskave teratogenih učinkov pri podganah in kuncih so pokazale, da stiripentol ni teratogen. V eni študiji na miših so ugotovili nizko pojavnost palatoshize, ko so breje samice prejemale toksične odmerke (800 mg/kg/dan), vendar tega odkritja niso potrdili v več drugih podobnih študijah. Te študije pri miših in kuncih so bile opravljene pred uvedbo skladnosti z zahtevami dobre laboratorijske prakse.

Pri podganah študije plodnosti, splošne sposobnosti razmnoževanja ter prenatalnega in postnatalnega razvoja niso pokazale učinkov, razen manjšega zmanjšanja preživetja mladičev, ki so jih dojile samice s toksičnim odzivom na stiripentol v odmerku 800 mg/kg/dan (glejte poglavje 4.6).

V genotoksičnih študijah niso odkrili mutagenih ali klastogenih aktivnosti.

Študije karcinogenosti pri podganah so dale negativne rezultate. Pri miših je prišlo do majhnega zvečanja pojavnosti jetrnih adenomov in karcinomov, če so živali prejemale 200 ali 600 mg/kg/dan 78 tednov. Tega pojava niso opazili, če so živali prejemale 60 mg/kg/dan. Glede na odsotnost genotoksičnosti stiripentola in dobro poznane, posebne občutljivosti jeter miši za nastanek tumorjev pri indukciji jetrnih encimov se ta rezultat ne predstavlja povečanega tveganja za pojav tumorjev pri bolnikih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Povidon

Natrijev karboksimetilškrob

Tekoča glukoza, pripravljena z razprševalnim sušenjem

Eritrozin (E127)

Titanov dioksid (E 171)

Aspartam (E951)

Aroma tutti frutti (vsebuje sorbitol)

Natrijev karmelozat

Hidroksietilceluloza

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vrečice so izdelane iz kompozita papir/aluminij/polietilenski film.

Škatle s 30, 60 in 90 vrečicami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILMO

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Francija.

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/06/367/007-9

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. januar 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 20. september 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Diacomit 500 mg prašek za peroralno suspenzijo v vrečici

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečica vsebuje 500 mg stiripentola.

Pomožna snov z znanim učinkom

Vsaka vrečica vsebuje 5 mg aspartama, 1000 mg glukoze, pripravljene z razprševalnim sušenjem, in 4,8 mg sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za peroralno suspenzijo
Bledo rožnat kristaličen prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Diacomit se uporablja skupaj s klobazamom in valproatom kot dodatno zdravljenje neodzivnih generaliziranih tonično-kloničnih napadov pri bolnikih s hudo mioklonično epilepsijo v otroštvu (SMEI - severe myoclonic epilepsy in infancy, Dravetov sindrom), kadar krčev ne moremo zadostno nadzorovati s klobazamom in valproatom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Dajanje zdravila Diacomit mora potekati pod nadzorom pediatra/pediatričnega nevrologa, ki ima izkušnje z diagnostiko in obravnavo epilepsije pri dojenčkih in otrocih.

Odmerjanje

Pediatrična populacija

Odmerek stiripentola se izračuna na osnovi mg/kg telesne mase.

Dnevni odmerek se lahko razdeli v 2 ali 3 odmerke.

Dopolnilno zdravljenje s stiripentolom uvajate postopno tako, da odmerke počasi večate do priporočene vrednosti, tj. 50 mg/kg/dan, skupaj z klobazamom in valproatom.

Odmerjanje stiripentola mora biti potopno, tj. začnite z odmerkom 20 mg/kg/dan 1 teden, nato 30 mg/kg/dan naslednji teden. Večanje odmerka v nadaljevanju je odvisno od starosti bolnika:

- otroci, mlajši od 6 let, tretji teden prejmejo dodatnih 20 mg/kg/dan, tako da začnejo prejemati priporočen odmerek 50 mg/kg/dan v treh tednih;
- otroci, stari 6 do 12 let, vsak teden prejmejo dodatnih 10 mg/kg/dan, tako da začnejo prejemati priporočen odmerek 50 mg/kg/dan v štirih tednih;
- otroci in mladostniki, stari 12 let in več, vsak teden prejmejo dodatnih 5 mg/kg/dan, dokler ne dosežejo odmerka, najprimernejšega po klinični presoji.

Priporočen odmerek 50 mg/kg/dan temelji na rezultatih in ugotovitvah klinične študije in je edini odmerek Diacomita, ki so ga ovrednotili v študijah, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet (glej poglavje 5.1).

Stiripentol je treba vedno vzeti s hrano, saj v kislem okolju hitro razpade (npr. izpostavitve želodčni kislini v praznem želodcu).

Stiripentol se ne sme jemati z mlekom ali mlečnimi izdelki (jogurt, sir za mazanje itn.), gaziranimi pijačami, sadnim sokom ali živili in pijačami, ki vsebujejo kofein ali teofilin.

Otroci, mlajši od 3 let

Ključne raziskave uporabe stiripentola so bile opravljene pri otrocih starih 3 leta in več, ki so imeli SMEI. Klinična odločitev za uporabo stiripentola pri otrocih s SMEI, ki so mlajši od 3 let, mora biti sprejeta glede na posameznega bolnika ob upoštevanju potencialnih koristnih učinkov in tveganj. V tej skupini mlajših bolnikov se lahko dodatno zdravljenje s stiripentolom začne šele, ko je diagnoza SMEI klinično potrjena (glejte poglavje 5.1). Podatki o uporabi stiripentola pri otrocih, mlajših od 12 mesecev, so omejeni. Uporaba stiripentola pri teh otrocih poteka pod skrbnim zdravnikovim nadzorom.

Bolniki, stari \geq 18 let

Podatki daljšega časovnega obdobja niso bili zbrani pri zadostnem številu odraslih, da bi lahko potrdili vzdrževanje učinka pri tej populaciji. Z zdravljenjem nadaljujte, dokler opažate učinke.

Prilagoditev odmerkov drugih zdravil proti epilepsiji, ki se uporabljajo sočasno s stiripentolom

Čeprav ni obsežnih farmakoloških podatkov o možnih interakcijah zdravila, so na osnovi kliničnih izkušenj predlagani naslednji ukrepi za spremembo odmerkov in načrtov odmerjanja drugih zdravil proti epilepsiji, ki se uporabljajo sočasno s stiripentolom.

- Klobazam

V ključnih študijah je bil ob uvedbi stiripentola dnevni odmerek klobazama 0,5 mg/kg/dan, običajno razdeljen v odmerka dvakrat dnevno. V primeru kliničnih znakov neželenih učinkov ali prekomernega odmerjanja klobazama (tj. zaspanost, hipotonija in razdražljivost pri majhnih otrocih) so dnevni odmerek zmanjšali za 25 % tedensko. Pri sočasnem dajanju stiripentola otrokom z Dravetovim sindromom so opazili približno dva- do trikratno zvišanje plazemskih koncentracij klobazama in petkratno zvišanje plazemskih koncentracij norklobazama.

- Valproat

Možnost presnovne interakcije med stiripentolom in valproatom se šteje za majhno, zato sprememba odmerjanja valproata po dodatku stiripentola ni potrebna razen zaradi klinične varnosti. V ključnih študijah so ob pojavu gastrointestinalnih neželenih učinkov, kot na primer izguba apetita, izguba telesne mase, dnevni odmerek valproata znižali za približno 30 % tedensko.

Neobičajni rezultati laboratorijskih preiskav

Če je rezultat krvne slike ali preiskave jetrne funkcije nenormalen, mora biti klinična odločitev o nadaljevanju uporabe oz. prilagoditvi odmerka stiripentola in odmerkov klobazama ter valproata sprejeta glede na posameznega bolnika ob upoštevanju potencialnih koristnih učinkov in tveganj (glejte poglavje 4.4).

Učinki farmacevtske oblike

Prašek za peroralno suspenzijo v vrečici ima nekoliko višji C_{max} kot kapsule, zato farmacevtski obliki nista bioekvivalentni. Če je treba farmacevtski obliki zamenjati, je priporočeno, da se to stori pod zdravniškim nadzorom zaradi morebitnih težav s toleranco (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic in jeter

Uporaba stiripentola ni priporočljiva pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic ali obojim (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Peroralna uporaba

Prašek zmešajte v kozarcu vode in vsebino popijte takoj po pripravi. Za podatke o interakcijah stiripentola s hrano glejte poglavje 4.5.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Psihoza v obliki epizod delirija v anamnezi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Karbamazepin, fenitoin in fenobarbital

Teh snovi se pri obravnavi Dravetovega sindroma ne sme uporabiti sočasno s stiripentolom. Dnevno odmerjanje klobazama ali valproata ali obojega je treba znižati, če se pojavijo neželeni učinki med zdravljenjem z Diacomit. (glejte poglavje 4.2).

Hitrost rasti otroka

Glede na pogostnost gastrointestinalnih neželenih učinkov pri zdravljenju s stiripentolom in valproatom (anoreksija, izguba apetita, navzea, bruhanje) je treba, ob uporabi omenjene kombinacije, zdravljenja skrbno spremljati hitrost rasti otroka.

Krvna slika

Z dajanjem stiripentola, klobazama in valproata je lahko povezana nevtropenija. Pred zdravljenjem s stiripentolom je potrebno pregledati krvno sliko. Če ni drugih kliničnih indikacij, je treba krvno sliko preveriti vsakih 6 mesecev.

Jetrna funkcija

Pred zdravljenjem s stiripentolom je potrebno pregledati jetrno funkcijo. Če ni drugih kliničnih indikacij, je treba jetrno funkcijo preveriti vsakih 6 mesecev.

Okvara jeter ali ledvic

Zaradi pomanjkanja specifičnih kliničnih podatkov o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic uporaba stiripentola pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).

Snovi, ki ovirajo delovanje encimov CYP

Stiripentol je zaviralec encimov CYP2C19 in CYP3A4 in CYP2D6 ter lahko bistveno zviša plazemske koncentracije zdravil, ki se presnavljajo preko teh dveh encimov lahko poveča tveganje neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5). *In vitro* študije so nakazale, da so pri 1. fazi stiripentol metabolizma katalizatorji CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4 in verjetno drugi encimi. Svetujemo previdnost pri kombinaciji stiripentola z drugimi zdravili, ki zavirajo ali sprožajo enega ali več teh encimov.

Pediatrična populacija

V ključne klinične študije zdravila Diacomit niso bili vključeni otroci, mlajši od 3 let. Zato je priporočljivo natančno spremljanje otrok, starih od 6 mesecev do 3 let, ki se zdravijo z zdravilom Diacomit.

Zdravilo Diacomit prašek za peroralno suspenzijo v vrečici vsebuje aspartam, ki je vir fenilalanina. Na voljo ni nekliničnih ali kliničnih podatkov, na podlagi katerih bi lahko ocenili uporabo aspartama pri dojenčkih, mlajših od 12 tednov. Zato je lahko škodljiv osebam, ki imajo fenilketonurijo. Bolniki z redko malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila, saj vsebuje glukozo. Ker zdravilo kot aromo vsebuje majhno količino sorbitola, ga bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vrečko, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možne interakcije, ki vplivajo na stiripentol

Vpliv drugih zdravil proti epilepsiji na farmakokinetiko stiripentola ni dobro raziskan.

Vpliv makrolidov in azolnih protiglivičnih zdravil, ki so znani zaviralci CYP3A4 in substrati tega encima, na presnovo stiripentola ni znan. Podobno tudi ni poznan vpliv stiripentola na njihovo presnovo.

In vitro študije so nakazale, da so pri 1 fazi stiripentol metabolizma katalizatorji CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4 in verjetno drugi encimi. Svetujemo previdnost pri kombinaciji stiripentola z drugimi snovmi, ki zavirajo ali sprožajo enega ali več teh encimov.

Vpliv stiripentola na encime citokroma P450

Veliko navedenih interakcij je bilo delno potrjenih v študijah *in vitro* ter v kliničnih preskušanjih. Zvišanje koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja pri kombiniranju stiripentola, valproata in klobazama je podobno pri odraslih in otrocih, čeprav je variabilnost med preiskovanci velika.

V terapevtskih koncentracijah stiripentol znatno zavira več izoencimov CYP450: na primer CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4. Posledično lahko pričakujemo farmakokinetične interakcije presnovnega izvora z drugimi zdravili. Te interakcije lahko povzročijo zvišane sistemske koncentracije teh zdravilnih učinkovin, kar lahko privede do povečanja farmakoloških učinkov ter pogostnosti neželenih učinkov in reakcij.

Previdnost je potrebna, če klinične okoliščine zahtevajo kombiniranje stiripentola s snovmi, ki se presnavljajo s CYP2C19 (npr. citalopram, omeprazol) ali CYP3A4 (npr. zaviralci proteaze HIV, antihistaminiki, kot sta astemizol in klorfeniramin, zaviralci kalcijevih kanalčkov, statini, oralni kontraceptivi, kodein) zaradi povečanega tveganja za neželene učinke (glejte antiepileptična zdravila naprej v tem poglavju). Priporočljivo je spremljanje plazemskih koncentracij ali neželenih učinkov. Morda bo potrebno prilagoditi odmerek.

Sočasnemu dajanju substratov CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom se je treba izogibati zaradi zelo povečanega tveganja za hude neželene učinke.

Podatki o možnosti zaviranja CYP1A2 so omejeni - interakcij s teofilinom in kofeinom torej ne moremo izključiti, saj se lahko zaradi ovirane presnove teofilina in kofeina v jetrih poveča plazemska koncentracija kar lahko povzroči toksičnost. Uporaba v kombinaciji s stiripentolom ni priporočljiva. To opozorilo se ne nanaša le na zdravila, ampak tudi na veliko živil (na primer: gazirane pijače s kofeinom, kava, čaj in energijski napitki) in prehranskih izdelkov za otroke. Bolnik ne sme uživati pijače kole, ki vsebuje znatne količine kofeina, ali čokolade, ki vsebuje sledove teofilina (glejte poglavje 4.2).

Ker stiripentol zavira CYP2D6 *in vitro* pri koncentracijah, ki so enake kliničnim koncentracijam v plazmi, imajo lahko snovi, ki se presnavljajo preko tega izoencima (npr. zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (propranolol, karvedilol, timolol), antidepresivi (fluoksetin, paroksetin, sertralin, imipramin, klomipramin), antipsihotiki (haloperidol), analgetiki (kodein, dekstrometorfan, tramadol)), presnovne interakcije s stiripentolom. Pri dajanju zdravil, ki se presnavljajo s CYP2D6 in kjer se odmerek določa posebej za vsakega bolnika, bo morda potrebno prilagoditi odmerek.

Potencial stiripentola za interakcije z drugimi zdravili

Ker ni kliničnih podatkov je potrebna previdnost pri naslednjih klinično pomembnih interakcijah s stiripentolom:

Neželene kombinacije (kombinacije, ki se jim je treba izogniti, če ni absolutno nujno)

- Alkaloidi rženega rožička (ergotamin, dihidroergotamin)

Ergotizem z možno nekrozo okončin (zaviranje izločanja alkaloidov rženega rožička preko jeter).

- Cisaprid, halofantrin, pimoqid, kinidin, bepridil

Povečano tveganje srčnih aritmij in zlasti pojava torsades de pointes/aritmije s porušitvijo valov.

Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti (takrolimus, ciklosporin, sirolimus)

Zvišane koncentracije zdravil za zaviranje imunske odzivnosti v krvi (zmanjšana presnova v jetrih).

- Statini (atorvastatin, simvastatin idr.)

Povečano tveganje neželenih učinkov, ki so odvisni od odmerka, npr. rabdomioliza (zmanjšana jetrna presnova zdravil za znižanje ravni holesterola).

Kombinacije, ki zahtevajo previdnostne ukrepe

- *Midazolam, triazolam, alprazolam*

Zaradi zmanjšane presnove v jetrih lahko pride do zvišanih plazemskih koncentracij benzodiazepina, kar povzroči prekomerno sedacijo.

- *Klorpromazin*

Stiripentol poveča učinek klorpromazina na osrednje živčevje.

- *Učinki na druga zdravila proti epilepsiji*

Zaviranje CYP450 izoencimov CYP2C19 in CYP3A4 lahko povzroči farmakokinetične interakcije (zaviranje njihove presnove v jetrih) s fenobarbitalom, primidonom, fenitoinom, karbamazepinom, klobazamom (glejte poglavje 4.2), valproatom (glejte poglavje 4.2), diazepamom (povečana miorelaksacija), etosuksimidom in tiagabinom. Posledice so zvišanje plazemskih koncentracij teh antikonvulzivov z možnim tveganjem prevelikega odmerjanja. Priporočeno je klinično spremljanje plazemskih ravni drugih antikonvulzivov, če se dajejo sočasno s stiripentolom, z možnostjo prilagoditve odmerkov.

- *Topiramata*

V francoskem programu sočutne uporabe stiripentola so kombinaciji stiripentola, klobazama in valproata v 41 % primerov od 230 dodali topiramata. Pri kliničnem opazovanju v tej skupini bolnikov niso našli dokazov za spremembo odmerka topiramata oz. načrta odmerjanja pri sočasnem dajanju s stiripentolom.

Predvideva se, da se pri topiramatu ne pojavlja potencialno tekmovanje za zaviranje CYP2C19, ker so za to verjetno potrebne 5-15-krat višje plazemske koncentracije od koncentracij, ki so v plazmi pri standardnem priporočenem odmerku topiramata ter načrtu odmerjanja.

- *Levetiracetam*

Levetiracetam se večinoma ne presnavlja v jetrih. Posledično ne pričakujemo farmakokinetične presnovne interakcije med stiripentolom in levetiracetamom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Splošna tveganja, ki so povezana z epilepsijo in zdravili proti epilepsiji

Dokazano je, da je pogostnost malformacij pri otrocih žensk z epilepsijo dva do trikrat večja od pogostnosti približno 3 % v splošni populaciji. Čeprav lahko k temu prispevajo drugi dejavniki (npr.

epilepsija), dokazi, ki so na voljo, kažejo, da to povečanje v veliki meri povzročijo zdravila. V populaciji, ki se zdravi, so povečanje pogostnosti malformacij opazili pri politerapiji. Vendar učinkovitega zdravljenja proti epilepsiji med nosečnostjo ne smemo prekiniti, saj je lahko poslabšanje bolezni škodljivo tako za nosečnico kot za plod.

Tveganja, ki so povezana s stiripentolom

Ni na voljo podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. Študije na živalih za odmerke, ki niso toksični za brejo samico, ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Upoštevanje indikacije se ne pričakuje uporaba stiripentola med nosečnostjo ali pri ženskah v rodni dobi. Klinična odločitev za uporabo stiripentola med nosečnostjo mora biti sprejeta glede na posamezno bolnico ob upoštevanju potencialnih koristnih učinkov in tveganj. Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost. Priporočljiva je uporaba učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Študije o izločanju v materino mleko pri ljudeh niso bile opravljene, vendar stiripentol prosto prehaja iz plazme v mleko pri kozah, zato dojenje med zdravljenjem ni priporočljivo. V primeru nadaljevanja zdravljenja s stiripentolom med dojenjem je treba dojenčka natančno spremljati za možne neželene učinke.

Plodnost

V študijah pri živalih ni bilo opaženih nikakršnih vplivov na plodnost (glejte poglavje 5.3). Klinični podatki niso na voljo, možno tveganje za ljudi ni znano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Stiripentol pomembno vpliva na zmožnost za vožnjo in delo s stroji, ker lahko povzroči vrtoglavico in ataksijo. Bolnikom je treba svetovati, da naj ne vozijo ali delajo s stroji, dokler se ne navadijo in lahko presodijo, ali zdravilo neželene vpliva na njihove zmožnosti (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki stiripentola so anoreksija, zmanjšanje telesne mase, nespečnost, zaspanost, ataksija, hipotonija in distonija.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznani (ni jih mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem (izrazoslovje MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		nevtropenija		trombocitopenija*
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija, izguba apetita, zmanjšanje telesne mase			

Organski sistem (izrazoslovje MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Psihiatrične motnje	nespečnost	agresivnost, razdražljivost, vedenjske motnje, nasprotujoče obnašanje, hiperekscitabilnost, motnje spanja		
Bolezni živčevja	zaspanost, ataksija, hipotonija, distonija	hiperkinezija		
Očesne bolezni			diplopija	
Bolezni prebavil		navzea, bruhanje		
Bolezni kože in podkožja			fotosenzitivnost, izpuščaj, kožna alergija, urtikarija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			utrujenost	
Preiskave		zvišane ravni γ GT		nenormalni testi jetrne funkcije

* Podatki o trombocitopeniji izhajajo iz kliničnih preskušanj in izkušenj na podlagi trženja.

Opis izbranih neželenih učinkov

Veliko zgoraj navedenih neželenih učinkov je posledica zvišanih plazemskih koncentracij drugih antikonvulzivnih zdravil (glejte poglavji 4.4 in 4.5), ki lahko izzvenijo po znižanju odmerka teh zdravil.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni podatkov o primerih prevelikega odmerjanja. Zdravljenje je podporno (simptomatski ukrepi v enoti intenzivne nege).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki, oznaka ATC: N03AX17

Mehanizem delovanja

V živalskih modelih je stiripentol antagonist napadov, ki jih sprožijo udar električnega toka, pentetrazol in bikukulin. Pri podganah stiripentol zviša ravni gama-aminomaslene kisline (GABA) v možganih, ki je poglavitni inhibitorni nevrottransmitter v možganih sesalcev. To je lahko posledica zaviranja privzema GABA v sinapsah ali zaviranja GABA-transaminaze ali obojega. Dokazano je tudi, da stiripentol pospeši prenos, ki ga posredujejo GABAA receptorji v nezrelem hipokampusu podgan, in poveča povprečno trajanje odprtosti (vendar ne frekvence) kloridnih kanalčkov GABAA receptorjev z mehanizmom, ki je podoben kot pri barbituratih. Stiripentol zveča učinkovitost ostalih antikonvulzivov (npr. karbamazepina, natrijevega valproata, fenitoina, fenobarbitala in številnih benzodiazepinov) kot posledica farmakokinetičnih interakcij. Drugi učinek stiripentola temelji predvsem na presnovnem zaviranju več izoencimov, zlasti CYP450 3A4 in 2C19, ki sodelujeta pri presnovi drugih zdravil proti epilepsiji v jetrih.

Klinična učinkovitost in varnost

Ključne raziskave uporabe stiripentola so bile opravljene pri otrocih starih 3 leta in več, ki so imeli SMEI.

V francoski program sočutne uporabe so vključili otroke starejše od 6 mesecev, ker lahko diagnozo Dravetovega sindroma pri nekaterih bolnikih z gotovostjo postavimo šele pri tej starosti. Klinična odločitev za uporabo zdravila Diacomit pri otrocih s SMEI, ki so mlajši od 3 let, mora biti sprejeta glede na posameznega bolnika ob upoštevanju potencialnih koristnih učinkov in tveganj (glejte poglavje 4.2).

V randomizirano, s placebom nadzorovano preskušanje z dodatkom zdravila k obstoječemu zdravljenju so vključili 41 otrok s SMEI. Po izhodiščnem obdobju 1 meseca so kombinaciji valproata in klobazama v dvojno slepem obdobju 2 mesecev dodali placebo (n=20) ali stiripentol (n=21). Nato so bolniki prejeli stiripentol v odprti fazi. Kot odziv so šteli najmanj 50 % znižanje pogostnosti kloničnih (ali tonično-kloničnih) napadov v drugem mesecu dvojno slepega dela raziskave v primerjavi z izhodiščnim obdobjem. Odziv so zabeležili pri 15 (71 %) bolnikih, ki so jemali stiripentol (vključno z 9 bolniki brez kloničnih ali tonično-kloničnih napadov), in pri enem bolniku (5 %), ki je jemal placebo (noben bolnik brez napadov; 95 % IZ: stiripentol 52,1-90,7 v primerjavi s placebom 0-14,6). 95 % IZ razlike je bil 42,2-85,7. Odstotek razlike od izhodiščnega obdobja je bila višja pri stiripentolu (-69 %) kot pri placebu (+7 %), $p < 0,0001$. Enaindvajset bolnikov, ki so jemali stiripentol, je imelo zmerne neželene učinke (zaspanost, izguba apetita) v primerjavi z osmimi bolniki, ki so jemali placebo, vendar so neželeni učinki izzveneli, ko so odmerke sočasno uporabljenih zdravil zmanjšali pri 12 od 21 bolnikov (Chiron et al, Lancet, 2000).

Podatkov iz kliničnih študij, ki bi podprli klinično varnost stiripentola v dnevni odmerki več kot 50 mg/kg/dan, ni.

Ni podatkov iz kliničnih študij, ki bi podprli uporabo stiripentola kot monoterapijo pri Dravetovem sindromu.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Spodaj opisane farmakokinetične lastnosti stiripentola so bile ugotovljene v študijah pri zdravih odraslih prostovoljcih in odraslih bolnikih.

Absorpcija

Stiripentol se hitro absorbira s časom do najvišje koncentracije v plazmi 1,5 ure. Absolutna biološka razpoložljivost stiripentola ni znana, saj intravenska oblika ni na voljo za preskušanje. Peroralno se dobro absorbira, ker se večina peroralnega odmerka izloči z urinom.

Relativna biološka uporabnost kapsul v primerjavi s praškom za peroralno suspenzijo v vrečici je bila predmet študije pri zdravih prostovoljcih moškega spola, ki so prejeli enkratni peroralni odmerek 1000 mg. Obe farmacevtski obliki sta bili bioekvivalentni v smislu AUC, vendar ne tudi v smislu

največje plazemske koncentracije C_{max} . C_{max} praška za peroralno suspenzijo v vrečici je bila nekoliko večja (23 %) v primerjavi s kapsulo in ni izpolnjevala bioekvivalenčnih kriterijev. Čas do dosega največje plazemske koncentracije. T_{max} je bil pri obeh farmacevtskih oblikah podoben. V primeru zamenjave kapsul s praškom za peroralno suspenzijo v vrečici se priporoča zdravniški nadzor.

Porazdelitev

Stiripentol se veliki meri veže na krožeče plazemske beljakovine (približno 99 %).

Izločanje

Sistemska izpostavljenost stiripentolu se povečuje veliko hitreje kot sorazmerno z odmerkom. Pri velikih odmerkih se plazemski očistek zelo zmanjša; pade iz približno 40 l/kg/dan pri odmerku 600 mg/dan na približno 8 l/kg/dan pri odmerku 2.400 mg. Očistek se zmanjša po ponavljajočem dajanju stiripentola, verjetno zaradi zaviranja izoencimov citokroma P450, ki so odgovorni za presnovo stiripentola. Razpolovna doba izločanja je bila v razponu od 4,5 ure do 13 ur in se je podaljševala z odmerkom.

Biotransformacija

Stiripentol se obsežno presnavlja; v urinu so odkrili 13 različnih presnovkov. Glavni presnovni proces je demetilacija in glukuronidacija, vendar encimov, ki sodelujejo pri presnovi, še niso natančno določili.

Na osnovi *in vitro* študij je ugotovljeno, da so izoencimi glavnega jetrnega citokroma P450, vključeni v metabolizem v prvi fazi, CYP1A2, CYP2C19 in CYP3A4.

Izločanje

Večina stiripentola se izloči preko ledvic.

Presnovki stiripentola v urinu so skupaj predstavljali večino (73 %) peroralnega akutnega odmerka, v blatu pa so odkrili še dodatnih 13-24 % odmerka v nespremenjeni obliki.

Farmakokinetična študija na pediatrični populaciji

Populacijska farmakokinetična študija je bila opravljena pri 35 otrocih z Dravetovim sindromom, ki se zdravijo s stiripentolom ter valproatom in klobazamom, pri katerih pa vpliv na farmakokinetiko stiripentola ni znan. Povprečna starost otrok je bila 7,3 leta (razpon: 1 do 17,6 let) povprečni dnevni odmerek stiripentola pa 45,4 mg/kg/dan (razpon: 27,1 do 89,3 mg/kg/dan), prejet v dveh ali treh razdeljenih odmerkih.

Podatke je najbolje opisal enoprostorni model prvega reda absorpcije in izločanja. Populacijska ocena za konstanto hitrosti absorpcije K_a je bila $2,08 \text{ ur}^{-1}$ (standardna deviacija naključnega učinka = 122 %). Očistek in volumen porazdelitve sta bila povezana s telesno maso z alometričnim modelom z eksponentoma 0,433 oziroma 1: ko se je telesna masa večala od 10 do 60 kg, se je navidezni peroralni očistek povečal z 2,60 na 5,65 l/uro, navidezni volumen porazdelitve pa se je povečal z 32,0 na 191,8 l. Zato se je razpolovna doba izločanja povečala z 8,5 ur (za 10 kg) na 23,5 ur (za 60 kg).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri živalih (podgane, opice, miši) niso odkrili enotnega vzorca toksičnosti razen povečanja jeter, ki je bila povezana s hepatocelularno hipertrofijo. Ta se je pojavila pri velikih odmerkih stiripentola pri glodalcih in neglodalcih. To odkritje se šteje kot adaptivni proces na veliko presnovno breme jeter.

Raziskave teratogenih učinkov pri podganah in kuncih so pokazale, da stiripentol ni teratogen. V eni študiji na miših so ugotovili nizko pojavnost palatoshize, ko so breje samice prejemale toksične odmerke (800 mg/kg/dan), vendar tega odkritja niso potrdili v več drugih podobnih študijah. Te študije pri miših in kuncih so bile opravljene pred uvedbo skladnosti z zahtevami dobre laboratorijske prakse.

Pri podganah študije plodnosti, splošne sposobnosti razmnoževanja ter prenatalnega in postnatalnega razvoja niso pokazale učinkov, razen manjšega zmanjšanja preživetja mladičev, ki so jih dojele samice s toksičnim odzivom na stiripentol v odmerku 800 mg/kg/dan (glejte poglavje 4.6).

V genotoksičnih študijah niso odkrili mutagenih ali klastogenih aktivnosti.

Študije karcinogenosti pri podganah so dale negativne rezultate. Pri miših je prišlo do majhnega zvečanja pojavnosti jetrnih adenomov in karcinomov, če so živali prejemale 200 ali 600 mg/kg/dan 78 tednov. Tega pojava niso opazili, če so živali prejemale 60 mg/kg/dan. Glede na odsotnost genotoksičnosti stiripentola in dobro poznane, posebne občutljivosti jeter miši za nastanek tumorjev pri indukciji jetrnih encimov se ta rezultat ne predstavlja povečanega tveganja za pojav tumorjev pri bolnikih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Povidon

Natrijev karboksimetilškrob

Tekoča pripravljena z razprševalnim sušenjem

Eeritrozin (E127)

Titanov dioksid (E 171)

Aspartam (E951)

Aroma tutti frutti (vsebuje sorbitol)

Natrijev karmelozat

Hidroksietilceluloza

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vrečice so izdelane iz kompozita papir/aluminij/polietilenski film.

Škatle s 30, 60 in 90 vrečicami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Francija.

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/06/367/010-12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. januar 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 20. september 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serije

BIOCODEX
1 avenue Blaise Pascal,
60000 Beauvais
FRANCIJA

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte PrilogoI: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Diacomit 100 mg trde kapsule
stiripentol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 100 mg stiripentola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

100 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(POTI) UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Za peroralno uporabo.

Kapsule morate pogoltniti cele z vodo med obrokom. Kapsul ne smete žvečiti.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
94250 Gentilly
Francija
Tel.: + 33 1 41 24 30 00
E-pošta: medinfo@biocodex.com

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/06/367/013 100 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Diacomit 100 mg trde kapsule

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**BESEDILO NA NALEPKI NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Diacomit 100 mg trde kapsule
stiripentol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 100 mg stiripentola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

100 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(POTI) UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Za peroralno uporabo.
Kapsule morate pogoltniti cele z vodo med obrokom. Kapsul ne smete žvečiti.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
94250 Gentilly
Francija
Tel.: + 33 1 41 24 30 00
E-pošta: medinfo@biocodex.com

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/06/367/013 100 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Diacomit 250 mg trde kapsule
stiripentol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 250 mg stiripentola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 trdih kapsul
60 trdih kapsul
90 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za peroralno uporabo.
Kapsule morate pogoltniti cele z vodo. Kapsul ne smete žvečiti.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
94250 Gentilly
Francija
Tel: + 33 1 41 24 30 00
E-pošta: medinfo@biocodex.com

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/367/001 30 trdih kapsul
EU/1/06/367/002 60 trdih kapsul
EU/1/06/367/003 90 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Diacomit 250 mg trde kapsule

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka} [koda zdravila]
SN: {številka} [serijska številka]
NN: {številka} [nacionalna številka povračila stroškov za zdravilo ali druga nacionalna številka za identifikacijo zdravila]

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**BESEDILO NA NALEPKI NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Diacomit 250 mg trde kapsule
stiripentol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 250 mg stiripentola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 trdih kapsul
60 trdih kapsul
90 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za peroralno uporabo.
Kapsule morate pogoltniti cele z vodo. Kapsul ne smete žvečiti.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
94250 Gentilly
Francija
Tel: + 33 1 41 24 30 00
E-pošta: medinfo@biocodex.com

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/367/001 30 trdih kapsul
EU/1/06/367/002 60 trdih kapsul
EU/1/06/367/003 90 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Diacomit 500 mg trde kapsule
stiripentol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 500 mg stiripentola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 trdih kapsul
60 trdih kapsul
90 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za peroralno uporabo.
Kapsule morate pogoltniti cele z vodo. Kapsul ne smete žvečiti.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
94250 Gentilly
Francija
Tel: + 33 1 41 24 30 00
E-pošta: medinfo@biocodex.com

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/367/004 30 trdih kapsul
EU/1/06/367/005 60 trdih kapsul
EU/1/06/367/006 90 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Diacomit 500 mg trde kapsule

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka} [koda zdravila]
SN: {številka} [serijska številka]
NN: {številka} [nacionalna številka povračila stroškov za zdravilo ali druga nacionalna številka za identifikacijo zdravila]

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**BESEDILO NA NALEPKI NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Diacomit 500 mg trde kapsule
stiripentol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 500 mg stiripentola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 trdih kapsul
60 trdih kapsul
90 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za peroralno uporabo.
Kapsule morate pogoltniti cele z vodo. Kapsul ne smete žvečiti.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
94250 Gentilly
Francija
Tel: + 33 1 41 24 30 00
E-pošta: medinfo@biocodex.com

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/367/004 30 trdih kapsul
EU/1/06/367/005 60 trdih kapsul
EU/1/06/367/006 90 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Diacomit 250 mg prašek za peroralno suspenzijo v vrečici
stiripentol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica vsebuje 250 mg stiripentola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Aspartam (E951)
Sorbitol
Tekoča glukoza, pripravljena z razprševalnim sušenjem

Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za peroralno suspenzijo v vrečici
30 vrečic
60 vrečic
90 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za peroralno uporabo.
Prašek zmešajte v kozarcu vode in vsebino popijte takoj po pripravi, med obrokom.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
94250 Gentilly
Francija
Tel: + 33 1 41 24 30 00
E-pošta: medinfo@biocodex.com

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Diacomit 250 mg prašek za peroralno suspenzijo

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {števila} [koda zdravila]
SN: {števila} [serijska številka]
NN: {števila} [nacionalna številka povračila stroškov za zdravilo ali druga nacionalna številka za identifikacijo zdravila]

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

BESEDILO NA NALEPKI NA VREČICI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Diacomit 250 mg prašek za peroralno suspenzijo v vrečici
stiripentol
Peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

250 mg

6. DRUGI PODATKI

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Diacomit 500 mg prašek za peroralno suspenzijo v vrečici

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica vsebuje 500 mg stiripentola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Aspartam (E951)
Sorbitol
Tekoča glukoza, pripravljena z razprševalnim sušenjem

Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za peroralno suspenzijo v vrečici
30 vrečic
60 vrečic
90 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za peroralno uporabo.
Prašek zmešajte v kozarcu vode in vsebino popijte takoj po pripravi, med obrokom.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
94250 Gentilly
Francija
Tel: + 33 1 41 24 30 00
E-pošta: medinfo@biocodex.com

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Diacomit 500 mg prašek za peroralno suspenzijo

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka} [koda zdravila]
SN: {številka} [serijska številka]
NN: {številka} [nacionalna številka povračila stroškov za zdravilo ali druga nacionalna številka za identifikacijo zdravila]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

BESEDILO NA NALEPKI NA VREČICI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Diacomit 500 mg prašek za peroralno suspenzijo v vrečici
stiripentol
Peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

500 mg

6. DRUGI PODATKI

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodila za uporabo: Informacije za uporabnika

Diacomit 100 mg trde kapsule stiripentol

Preden vaš otrok začne jemati to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke.

- Navodilo shranite. Morda ga želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatnavprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano samo vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, ki so podobni kot pri vašem otroku. - Če pri otroku opazite katerikoli neželeni učinek, obvestite otrokovega zdravnika ali farmacevta. To velja tudi za vse neželene učinke, ki niso omenjeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Diacomit in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok vzel zdravilo Diacomit
3. Kako jemati zdravilo Diacomit
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Diacomit
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Diacomit in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Diacomit, ki vsebuje učinkovino stiripentol, spada v skupino antiepileptikov

Uporablja se skupaj s klobazamom in valproatom (drugi zdravila proti epilepsiji) za zdravljenje določene oblike epilepsije po imenu huda mioklonična epilepsija v otroštvu (Dravetov sindrom), ki prizadene otroke. Otrokov zdravnik je predpisal to zdravilo za pomoč pri zdravljenju otrokove epilepsije.

2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok vzel zdravilo Diacomit

Vaš otrok NE SME jemati zdravila Diacomit

- če je vaš otrok alergičen na stiripentol ali na katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če je vaš otrok kadar koli prej doživel napade delirija (psihično stanje zmedenosti, razburjenosti, nemirnosti in halucinacij).

Opozorila in previdnostni ukrepi

- Preden vaš otrok začne jemati zdravilo Diacomit, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom: če ima vaš otrok težave z ledvicami ali jetri.
- Pred začetkom jemanja zdravila Diacomit je treba pri otroku pregledati delovanje jeter in ga nato preverjati vsakih 6 mesecev.
- Pred začetkom jemanja zdravila Diacomit je treba pregledati otrokovo krvno sliko in jo preverjati vsakih 6 mesecev.
- Zaradi pogostnosti gastrointestinalnih neželenih učinkov pri uporabi zdravila Diacomit, klobazama in valproata, kot so anoreksija, izguba apetita, bruhanje, je treba pri omenjeni kombinaciji zdravljenja skrbno in natančno spremljati hitrost rasti otroka.

Druga zdravila in zdravilo Diacomit

- Obvestite otrokovega zdravnika ali farmacevta, če vaš otrok jemlje, je pred kratkim jemal ali bo morda jemal katerokoli drugo zdravilo. Obvestite zdravnika, če vaš otrok jemlje katero naslednjih zdravil: zdravila, ki vsebujejo:
 - cisaprid (za zdravljenje simptomov nočne zgage);
 - pimozid (za zdravljenje simptomov Tourettovega sindroma, npr. glasovnih izbruhov in nenadzoravnih, ponavljajočih se gibov telesa);
 - ergotamin (za zdravljenje migrene);
 - dihidroergotamin (za lajšanje znakov in simptomov zmanjšane umske sposobnosti zaradi procesa staranja);
 - halofantrin (zdravilo proti malariji);
 - kinidin (za zdravljenje nenormalnega ritma srca);
 - bepridil (za obvladovanje bolečin v prsnem košu);
 - ciklosporin, takrolimus, sirolimus (vsi se uporabljajo za preprečevanje zavrnitve presajenih jeter, ledvic in srca);
 - statini (simvastatin in atorvastatin, oba se uporabljata za zmanjševanje ravni holesterola v krvi).
- zdravila proti epilepsiji, ki vsebujejo:
fenobarbital, primidon, fenitoin, karbamazepin, diazepam.
- zdravila, ki vsebujejo:
midazolam ali triazolam (zdravili, ki se uporabljata za zmanjševanje občutka tesnobe in zaspanosti – v kombinaciji z zdravilom Diacomit lahko postane vaš otrok zelo zaspan);
klorpromazin (za zdravljenje duševnih bolezni, kot je psihoza).
- Če vaš otrok jemlje zdravila, ki vsebujejo:
kofein (ta snov s pripomorejo k vzpostavitvi mentalne budnosti) ali teofilin (ta snov se uporablja pri astmi). Izogibati se je treba kombiniranju teh snovi z zdravilom Diacomit, saj lahko zviša njihovo koncentracijo v krvi, kar vodi do prebavnih težav, pospešenega bitja srca in nespečnosti.
- Če vaš otrok jemlje zdravila, ki jih presnavljajo določeni jetrni encimi:
 - citalopram (za zdravljenje epizod depresije);
 - omeprazol (za zdravljenje želodčne razjede);
 - zaviralci proteaze HIV (za zdravljenje virusa HIV);
 - astemizol, klorfeniramin (antihistaminiki);
 - zaviralci kalcijevih kanalčkov (za zdravljenje bolečin v prsnem košu in težav srčnega ritma);
 - peroralna kontracepcijska sredstva;
 - propranolol, karvedilol, timolol (za zdravljenje visokega krvnega tlaka);
 - fluoksetin, paroksetin, sertralin, imipramin, klomipramin (antidepresivi);
 - haloperidol (antipsihotiki);
 - kodein, dekstrometorfan, tramadol (za zdravljenje bolečin).

Jemanje zdravila Diacomit skupaj s hrano in pijačo

Zdravila Diacomit NE jemljite z mlekom ali mlečnimi izdelki (jogurt, sirni namaz itd.), sadnim sokom, gaziranimi pijačami ali živili in pijačami, ki vsebujejo kofein ali teofilin (npr. kola, čokolada, kava, čaj in energijski napitki).

Nosečnost in dojenje

Če je vaša hčerka noseča ali doji oz. če menite, da bi lahko bila noseča, ali če načrtuje zanositev, se posvetujte z zdravnikom pred jemanjem tega zdravila. Med nosečnostjo NE smete prekiniti učinkovitega antiepileptičnega zdravljenja.

Med zdravljenjem s tem zdravilom ni priporočljivo dojeti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi tega zdravila lahko postane vaš otrok zaspan.

Vaš otrok v takšnem stanju ne sme uporabljati orodja, strojev, voziti kolo ali voziti avta. Posvetujte se z otrokovim zdravnikom.

Zdravilo DIACOMIT vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Diacomit

Vaš otrok mora jemati te kapsule natančno po navodilih svojega zdravnika. Če ste v negotovi, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerjanje

Odmerek določi zdravnik, in sicer ustrezno starosti, telesni masi in stanju otroka; na splošno 50 mg na kg telesne mase in na dan.

Kdaj jemati zdravilo Diacomit

Vaš otrok mora vzeti to zdravilo dvakrat ali trikrat dnevno v rednih časovnih presledkih po navodilih zdravnika, na primer zjutraj – opoldne – pred spanjem, da se zajame čas dneva in noči.

Prilagoditev odmerka

Odmerek je treba večati postopno v obdobju več tednov, med tem je treba sočasno zmanjšati odmerke drugih protiepileptičnih zdravil. O novem odmerku drugih protiepileptičnih zdravil vas obvesti otrokov zdravnik.

Če menite, da je učinek zdravila Diacomit premočan ali prešibak, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom. Odmerek bo zdravnik prilagodil glede na stanje vašega otroka.

Med kapsulami zdravila Diacomit in praškom za peroralno suspenzijo so manjše razlike. Če otrok po zamenjavi kapsul s praškom za peroralno suspenzijo ali *obratno* toži o težavah, o tem obvestite zdravnika. Kapsulo zamenjajte s praškom samo pod natančnim nadzorom otrokovega zdravnika.

Če v prvih nekaj minutah po jemanju zdravila pride do bruhanja, se šteje, da zdravilo ni bilo absorbirano, zato je treba dati nov odmerek.

Vendar pa to ne velja, če do bruhanja pride več kot eno uro po jemanju zdravila, saj se stiripentol hitro absorbira.

V tem primeru se šteje, da se je večji delež danega odmerka že absorbiral v sistem iz prebavnega trakta. Zato ponovno jemanje ali prilagoditev naslednjega odmerka ni potrebna.

Kako jemati zdravilo Diacomit kapsule

Da bi zagotovili, da bolnik zaužije celotno količino praška, je zaželeno, da kapsule ne odprete in jo pogoltnete celo. Otrok mora vzeti zdravilo Diacomit s hrano. Zdravila NE SME vzeti na prazen želodec. Za hrano in pijačo, ki se jima je treba izogibati, glejte poglavje "*Jemanje zdravila Diacomit skupaj s hrano in pijačo*" zgoraj.

Če je vaš otrok vzел večji odmerek zdravila Diacomit, kot bi smel

Obvestite otrokovega zdravnika, če veste ali menite, da je otrok vzел večji odmerek zdravila, kot bi smel.

Če vaš otrok pozabi vzeti zdravilo Diacomit

Pomembno je, da otrok jemlje to zdravilo redno, vsak dan ob isti uri. Če vaš otrok pozabi vzeti odmerek, ga mora vzeti takoj, ko se spomnite, razen če je že čas za naslednji odmerek. V tem primeru vzame naslednji odmerek kot običajno. Vaš otrok ne sme vzeti dvojnega odmerka, da bi nadomestil pozabljeni odmerek.

Če je vaš otrok prenehal jemati zdravilo Diacomit

Vaš otrok ne sme prenehati jemati tega zdravila, če tega ne naroči zdravnik. Nenadna prekinitev zdravljenja lahko povzroči izbruh napadov.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se pri več kot enem od 10 bolnikov):

- izguba apetita, izguba telesne mase (predvsem pri kombiniranju z zdravilom proti epilepsiji natrijevim valproatom);
- nespečnost, zaspanost;
- ataksija (motnja koordinacije mišičnih gibov), hipotonija (pomanjšan mišični tonus), distonija (nehoteno krčenje mišic).

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se pri največ 1 od 10 bolnikov):

- povišane ravni jetrnih encimov, predvsem pri sočasni uporabi s karbamazepinom in natrijevim valproatom-zdravili proti epilepsiji;
- agresivnost, razdražljivost, razburjenost, hiperekscitabilnost (stanje prekomerne vzdražljivosti);
- motnje spanja (nenormalno spanje);
- hiperkinezija (čezmerni gibi);
- navzea, bruhanje;
- nizko število določene vrste belih krvnih celic.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se pri največ 1 od 100 bolnikov):

- dvojni vid pri uporabi v kombinaciji z zdravilom proti epilepsiji karbamazepinom;
- občutljivost na svetlobo;
- kožni izpuščaji, alergija na koži, urtikarija (rahlo rožnata, srbeča otekline na koži);
- izčrpanost (utrujenost).

Redki neželeni učinki (pojavijo se pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- zmanjšano število trombocitov v krvi;
- nenormalne vrednosti jetrnih testov.

Da bi se te neželene učinke odpravilo, bo morda moral pediater spremeniti odmerek zdravila Diacomit ali enega od drugih zdravil, predpisanih otroku.

Poročanje o neželenih učinkih

Če ima vaš otrok kakršen koli neželeni učinek, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Diacomit

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
Vaš otrok ne sme vzeti zdravila Diacomit po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Diacomit 100 mg

- Učinkovina je stiripentol. Ena trda kapsula vsebuje 100 mg stiripentola.
- Druge sestavine kapsule so povidon, natrijev karboksimetilškrob in magnezijev stearat (E470b).
- Ovojnica kapsule je iz želatine, titanovega dioksida (E171), eritrozina (E127), indigotina (E132).

Tiskarsko črnilo vsebuje šelak (E904), črn železov oksid (E172).

Izgled zdravila Diacomit 100 mg in vsebina pakiranja

Diacomit 100 mg trda kapsula je belo/roza barve in ima vtisnjen napis "Diacomit 100 mg".

Trde kapsule so pakirane v plastenkah 100 kapsulami, v kartonskih škatlah.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Biocodex, 7 avenue Gallieni - F-94250 Gentilly - Francija
Tel.: + 33 1 41 24 30 00 - E-pošta: medinfo@biocodex.com

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Biocodex

7 avenue Gallieni - F-94250 Gentilly

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

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

E-pošta: medinfo@biocodex.com

CZ

Desitin Pharma spol. s r.o

Opletalova 25

11121 Prague 1

Češka

Tel.: 00420-2-222 45 375

E-pošta: desitin@desitin.cz

DE

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

D-22335 Hamburg

Nemčija

Tel.: +49 (0)40 59101 525

E-pošta: epi.info@desitin.de

DK

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

EE

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

FI

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

LT

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

LV

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

RO

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

SK

Desitin Pharma s.r.o.
Trojicné námestie 13
82106 Bratislava
Slovaška
Tel.: 00421-2-5556 38 10
E-pošta: desitin@desitin.sk

UK (NI)

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

Navodila so bila zadnjič revidirana**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>. Tam so tudi povezave na druge spletne strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Navodilo za uporabo

Diacomit 250 mg trde kapsule **Diacomit 500 mg trde kapsule** stiripentol

Preden vaš otrok začne jemati to zdravilo natančno preberite navodilo, ker vsebuje pomembne podatke.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano samo vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, ki so podobni kot pri vašemu otroku.
- Če pri otroku opazite katerikoli neželeni učinek, obvestite otrokovega zdravnika ali farmacevta. To velja tudi za vse neželene učinke, ki niso omenjeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Diacomit in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok vzel zdravilo Diacomit
3. Kako jemati zdravilo Diacomit
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Diacomit
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo diacomit in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Diacomit, ki vsebuje učinkovino stiripentol, spada v skupino antiepileptikov.

Uporablja se sočasno s klobazamom in valproatom (drugi zdravili proti epilepsiji) za zdravljenje posebne oblike epilepsije, ki jo imenujemo huda mioklonična epilepsija v otroštvu (Dravetov sindrom). Ta oblika epilepsije se pojavlja pri otrocih. Otrokov zdravnik je predpisal to zdravilo za epilepsijo pri vašem otroku.

2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok vzel zdravilo Diacomit

Vaš otrok NE sme jemati zdravila Diacomit

- če je vaš otrok alergičen na stiripentol ali katerikoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če je vaš otrok kdaj imel napade delirija (duševno stanje zmedenosti, vznemirjenosti, nemira in halucinacij).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden vaš otrok začne jemati zdravilo Diacomit, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom:

- če ima vaš otrok težave z ledvicami ali jetri,
- pred začetkom jemanja zdravila Diacomit je treba pri otroku pregledati delovanje jeter in ga preverjati vsakih 6 mesecev,
- pred začetkom jemanja zdravila Diacomit je treba pregledati otrokovo krvno sliko in jo preverjati vsakih 6 mesecev,
- zaradi pogostnosti gastrointestinalnih neželenih učinkov zdravila Diacomit, klobazama in valproata, kot so anoreksija, izguba apetita in bruhanje, je treba skrbno spremljati hitrost rasti otroka.

Druga zdravila in Diacomit

Obvestite otrokovega zdravnika ali farmacevta, če vaš otrok jemlje, je pred kratkim jemal ali bo morda jemal katerokoli drugo zdravilo.

Obvestite zdravnika, če vaš otrok jemlje katero naslednjih zdravil:

- zdravila, ki vsebujejo:
 - cisaprid (za zdravljenje simptomov zgage ponoči);
 - pimozid (za zdravljenje simptomov Tourettovega sindroma, npr. govornih izbruhov in nenadzorovanih ponavljajočih se gibov telesa);
 - ergotamin (za zdravljenje migrene);
 - dihidroergotamin (za lajšanje znakov in simptomov zmanjšane umske sposobnosti zaradi staranja);
 - halofantrin (zdravilo proti malariji);
 - kinidin (za zdravljenje nenormalnega ritma srca);
 - bepridil (za obvladovanje bolečin v prsnem košu);
 - ciklosporin, takrolimus, sirolimus (vsi se uporabljajo za preprečevanje zavrnitve presadkov jeter, ledvic in srca);
 - statine (simvastatin in atorvastatin za nižanje ravni holesterola v krvi).
- zdravila proti epilepsiji, ki vsebujejo:
 - fenobarbital, primidon, fenitoin, karbamazepin, diazepam.
- zdravila, ki vsebujejo:
 - midazolam ali triazolam (zdravila za zmanjšanje občutka tesnobe in zaspanosti – v kombinaciji z zdravilom Diacomit lahko postane vaš otrok zelo zaspan);
 - klorpromazin (za zdravljenje duševnih bolezni, npr. psihoz).
- Če vaš otrok jemlje zdravila, ki vsebujejo:
 - kofein (te snovi pripomorejo k vzpostavitvi mentalne budnosti) ali teofilin (te snovi se uporabljajo v primeru astme). Kombiniranju teh snovi z zdravilom Diacomit se je treba izogibati, saj lahko pride do zvišanja njunih koncentracij v krvi, kar povzroči prebavne težave, hitro bitje srca in nespečnost.
- Če vaš otrok jemlje zdravila, ki se presnavljajo z nekaterimi jetrnimi encimi:
 - citalopram (za zdravljenje obdobja depresije);
 - omeprazol (v primeru zdravljenja želodčne razjede);
 - zaviralci proteaze HIV (za zdravljenje virusa HIV);
 - astemizol, klorfeniramin (antihistaminik);
 - zaviralci kalcijevih kanalčkov (za zdravljenje bolečin v prsnem košu in težav srčnega ritma);
 - peroralna kontracepcijska sredstva;
 - propranolol, karvedilol, timolol (za zdravljenje visokega krvnega tlaka);
 - fluoksetin, paroksetin, sertralin, imipramin, klomipramin (antidepresivi) ;
 - haloperidol (antipsihotiki);
 - kodein, dekstrometorfan, tramadol (za zdravljenje bolečin).

Jemanje zdravila Diacomit skupaj s hrano in pijačo

Zdravila Diacomit NE jemljite z mlekom in mlečnimi izdelki (jogurti, siri za mazanje itd), sadnim sokom, gaziranimi pijačami ali živili in pijačami, ki vsebujejo kofein ali teofilin (npr. kola, čokolada, kava, čaj in energijski napitki).

Nosečnost in dojenje

Če je vaša hčerka noseča ali doji oz. če menite, da bi lahko bila noseča, ali če načrtuje zanositev, se posvetujte z zdravnikom pred jemanjem tega zdravila.

Med nosečnostjo učinkovitega zdravljenja proti epilepsiji NE smete prekiniti.

Med zdravljenjem z zdravilom Diacomit dojenje ni priporočljivo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi tega zdravila lahko postane vaš otrok zaspan.

Vaš otrok v takšnem stanju ne sme upravljati orodij, strojev ali voziti. Posvetujte se z otrokovim zdravnikom.

Zdravilo Diacomit vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Diacomit

Vaš otrok mora jemati te kapsule natančno po navodilih otrokovega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerjanje

Odmerek določi zdravnik, in sicer ustrezno starosti, telesni masi in stanju otroka; na splošno 50 mg na kg telesne mase in na dan.

Kdaj jemati zdravilo Diacomit

Vaš otrok mora vzeti to zdravilo dvakrat ali trikrat dnevno v rednih časovnih presledkih po navodilih zdravnika, na primer zjutraj – opoldne – pred spanjem, da se zajame čas dneva in noči.

Prilagoditev odmerka

Odmerek je treba večati postopno v obdobju več tednov, med tem je treba sočasno zmanjšati odmerke drugih protiepileptičnih zdravil. O novem odmerku drugih protiepileptičnih zdravil vas obvesti otrokov zdravnik.

Če menite, da je učinek zdravila Diacomit premočan ali prešibak, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom. Odmerek bo zdravnik prilagodil glede na stanje vašega otroka.

Če se pojavijo neželeni učinki, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, saj bo morda prilagodil odmerek zdravila Diacomit in drugih zdravil proti epilepsiji.

Manjše razlike so opazne med kapsulami Diacomit in praškom za peroralno suspenzijo. Če se pri vašem otroku pojavijo težave po zamenjavi kapsul s praškom za peroralno suspenzijo ali obratno, takoj o tem obvestite zdravnika. V primeru prehoda med uporabo kapsul in praška je treba to storiti pod natančnim nadzorom otrokovega zdravnika.

Če v prvih nekaj minutah po jemanju zdravila pride do bruhanja, se šteje, da zdravilo ni bilo absorbirano, zato je treba dati nov odmerek.

Vendar pa to ne velja, če do bruhanja pride več kot eno uro po jemanju zdravila, saj se stiripentol hitro absorbira.

V tem primeru se šteje, da se je večji delež danega odmerka že absorbiral v sistem iz prebavnega trakta. Zato ponovno jemanje ali prilagoditev naslednjega odmerka ni potrebna.

Kako jemati zdravilo Diacomit kapsule

Da bi zagotovili, da bolnik zaužije celotno količino praška, je zaželeno, da kapsule ne odprete in jo pogoltnete celo. Otrok mora vzeti zdravilo Diacomit skupaj s hrano in ga NE SME jemati na prazen želodec. Seznam živil in pijač, ki se jim je treba izogniti, je naveden v poglavju „*Jemanje zdravila Diacomit skupaj s hrano in pijačo*“.

Če je vaš otrok vzel večji odmerek zdravila Diacomit, kot bi smel

Obvestite otrokovega zdravnika, če veste ali menite, da je otrok vzel večji odmerek zdravila, kot bi smel.

Če vaš otrok pozabi vzeti zdravilo Diacomit

Pomembno je, da vaš otrok jemlje to zdravilo redno, ob isti uri vsak dan. Če vaš otrok pozabi vzeti odmerek, ga naj vzame takoj, ko se spomnite, razen če je čas za naslednji odmerek. V tem primeru naj nadaljuje z naslednjim odmerkom kot običajno. Vaš otrok ne sme vzeti dvojnega odmerka, če je pozabil vzeti prejšnji odmerek.

Če je vaš otrok prenehali jemati zdravilo Diacomit

Vaš otrok ne sme prenehati jemati tega zdravila, če tega ne naroči zdravnik. Nenadna prekinitev zdravljenja lahko povzroči izbruh napadov.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se pri več kot enem od 10 bolnikov):

- izguba apetita, hujšanje (zlasti pri kombiniranju z natrijevim valproatom - zdravilom proti epilepsiji);
- insomnija (nespečnost), zaspanost;
- ataksija (nezmožnost usklajenega gibanja mišic), hipotonija (zmanjšana moč mišičja), distonija (nehoteni mišični krči).

Pogosti neželeni učinki (pojavi se pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zvišane ravni jetrnih encimov, zlasti pri sočasnem dajanju s karbamazepinom ali natrijevim valproatom - zdraviloma proti epilepsiji;
- agresivnost, razdražljivost, vznemirjenost, hiperekscitabilnost (stanje prekomerne vzdražljivosti);
- motnje spanja (nenormalno spanje);
- hiperkinezija (čezmerni gibi);
- slabost, bruhanje;
- nizko število določene vrste belih krvnih celic.

Občasni neželeni učinki (pojavi se pri največ 1 od 100 bolnikov):

- dvojni vid, če se zdravilo Diacomit uporabi v kombinaciji s karbamazepinom (zdravilom proti epilepsiji);
- občutljivost za svetlobo;
- izpuščaj, kožna alergija, urtikarija (rožnata, srbeča oteklina na koži);
- utrujenost.

Redki stranski učinki (pojavi se pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- zmanjšanje števila trombocitov v krvi;
- nenormalne vrednosti jetrnih testov.

Da bi ti neželeni učinki izginili, bo otrokov zdravnik morda spremenil odmerke zdravila Diacomit ali enega od drugih zdravil, ki so bila predpisana otroku.

Poročanje o neželenih učinkih

Če ima vaš otrok kakršne koli neželeni učinek, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**.

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Diacomit

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Vaš otrok zdravila Diacomit ne sme uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini po "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Diacomit 250 mg

- Učinkovina je stiripentol. Ena trda kapsula vsebuje 250 mg stiripentola.
- Pomožne snovi v kapsuli so: povidon, natrijev karboksimetilškrob in magnezijev stearat (E470b).
- Ovojnica kapsule je izdelana iz želatine, titanovega dioksida (E171), eritrozina (E127), indigotina (E132).
- Tiskarsko črnilo vsebuje šelak (E904), črni železov oksid (E172).

Kaj vsebuje zdravilo Diacomit 500 mg

- Učinkovina je stiripentol. Ena trda kapsula vsebuje 500 mg stiripentola.
- Pomožne snovi v kapsuli so: povidon, natrijev karboksimetilškrob in magnezijev stearat (E470b).
- Ovojnica kapsule je izdelana iz želatine in titanovega dioksida (E171).
- Tiskarsko črnilo vsebuje šelak (E904), črni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Diacomit 250 mg in vsebina pakiranja

Diacomit 250 mg trde kapsule so rožnate barve in ima vtisnjen napis "Diacomit 250 mg". Trde kapsule so pakirane v platenke s 30, 60 ali 90 kapsulami. Platenka je vložena v kartonsko škatlo. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Izgled zdravila Diacomit 500 mg in vsebina pakiranja

Diacomit 500 mg trde kapsule so bele barve in ima vtisnjen napis "Diacomit 500 mg". Trde kapsule so pakirane v platenke s 30, 60 ali 90 kapsulami. Platenka je vložena v kartonsko škatlo. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Zdravilo Diacomit je na voljo tudi v obliki 250 mg in 500 mg praška za peroralno suspenzijo v vrečici.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Biocodex, 7 avenue Gallieni – F-94250 Gentilly - Francija
Tel: + 33 1 41 24 30 00 - E-pošta: medinfo@biocodex.com

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Biocodex

7 avenue Gallieni - F-94250 Gentilly

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

Tél/Tel/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

DK

Biocodex Oy

Metsänneidonkuja 8

02130 Espoo

Finland

Tel: +358 9 329 59100

e-mail: info@biocodex.fi

EE

Biocodex OÜ

Väike-Paala 1

11415 Tallinn

Estonia

Tel: +372 605 6014

e-mail: info@biocodex.ee

FI

Biocodex Oy

Metsänneidonkuja 8

02130 Espoo

Finland

Tel: +358 9 329 59100

e-mail: info@biocodex.fi

LT

Biocodex UAB

Savanorių av. 349

LT-51480 Kaunas

Lithuania

Tel: +370 37 408681

e-mail: info@biocodex.lt

LV

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

RO

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

SK

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

UK (NI)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila : <http://www.ema.europa.eu>, kjer lahko najdete tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Navodilo za uporabo

Diacomit 250 mg prašek za peroralno suspenzijo v vrečki

Diacomit 500 mg prašek za peroralno suspenzijo v vrečki
stiripentol

Preden vaš otrok začne jemati to zdravilo natančno preberite navodilo, ker vsebuje pomembne podatke.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano samo vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, ki so podobni kot pri vašemu otroku.
- Če pri otroku opazite katerikoli neželeni učinek, obvestite otrokovega zdravnika ali farmacevta. To velja tudi za vse neželene učinke, ki niso omenjeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Diacomit in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok vzel zdravilo Diacomit
3. Kako jemati zdravilo Diacomit
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Diacomit
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Diacomit in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Diacomit, ki vsebuje učinkovino stiripentol, spada v skupino antiepileptikov.

Uporablja se sočasno s klobazamom in valproatom (drugi zdravili proti epilepsiji) za zdravljenje posebne oblike epilepsije, ki jo imenujemo huda mioklonična epilepsija v otroštvu (Dravetov sindrom). Ta oblika epilepsije se pojavlja pri otrocih. Otrokov zdravnik je predpisal to zdravilo za epilepsijo pri vašem otroku.

2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok vzel zdravilo Diacomit

Vaš otrok NE sme jemati zdravila Diacomit

- če je vaš otrok alergičen na stiripentol ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če je kdaj imel napade delirija (duševno stanje zmedenosti, vznemirjenosti, nemira in halucinacij).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden vaš otrok začne jemati zdravilo Diacomit, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom:

- če ima vaš otrok težave z ledvicami ali jetri,
- pred začetkom jemanja zdravila Diacomit je treba pri otroku pregledati delovanje jeter in ga preverjati vsakih 6 mesecev,
- pred začetkom jemanja zdravila Diacomit je treba pregledati otrokovo krvno sliko in jo preverjati vsakih 6 mesecev,
- zaradi pogostnosti gastrointestinalnih neželenih učinkov zdravila Diacomit, klobazama in valproata, kot so anoreksija, izguba apetita in bruhanje, je treba skrbno spremljati hitrost rasti otroka.

Če ima vaš otrok težave z določenimi sestavinami zdravila Diacomit (npr. aspartam, glukoza, sorbitol). V tem primeru glejte spodnje besedilo z naslovom: „*Diacomit vsebuje aspartam, glukozo, sorbitol in natrij*“.

Druga zdravila in Diacomit

Obvestite otrokovega zdravnika ali farmacevta, če vaš otrok jemlje, je pred kratkim jemal ali bo morda jemal katerokoli drugo zdravilo.

Obvestite zdravnika, če vaš otrok jemlje katero naslednjih zdravil

- zdravila, ki vsebujejo:
 - cisaprid (za zdravljenje simptomov zgage ponoči);
 - pimozid (za zdravljenje simptomov Tourettovega sindroma, npr. govornih izbruhov in nenadzorovanih ponavljajočih se gibov telesa);
 - ergotamin (za zdravljenje migrene);
 - dihidroergotamin (za lajšanje znakov in simptomov zmanjšane umske sposobnosti zaradi staranja);
 - halofantrin (zdravilo proti malariji);
 - kinidin (za zdravljenje nenormalnega ritma srca);
 - bepridil (za obvladovanje bolečin v prsnem košu);
 - ciklosporin, takrolimus, sirolimus (vsi se uporabljajo za preprečevanje zavrnitve presadkov jeter, ledvic in srca);
 - statine (simvastatin in atorvastatin za nižanje ravni holesterola v krvi).
- zdravila proti epilepsiji, ki vsebujejo:
 - fenobarbital, primidon, fenitoin, karbamazepin, diazepam.
- zdravila, ki vsebujejo:
 - midazolam ali triazolam (zdravila za zmanjšanje občutka tesnobe in zaspanosti – v kombinaciji z zdravilom Diacomit lahko postane vaš otrok zelo zaspan);
 - klorpromazin (za zdravljenje duševnih bolezni, npr. psihoz).
- Če vaš otrok jemlje zdravila, ki vsebujejo:
 - kofein (te snovi pripomorejo k vzpostavitvi mentalne budnosti) ali teofilin (te snovi se uporabljajo v primeru astme). Kombiniranju teh snovi z zdravilom Diacomit se je treba izogibati, saj lahko pride do zvišanja njunih koncentracij v krvi, kar povzroči prebavne težave, hitro bitje srca in nespečnost.
- Če vaš otrok jemlje zdravila, ki se presnavljajo z nekaterimi jetrnimi encimi:
 - citalopram (za zdravljenje obdobja depresije);
 - omeprazol (v primeru zdravljenja želodčne razjede);
 - zaviralci proteaze HIV (za zdravljenje virusa HIV);
 - astemizol, klorfeniramin (antihistaminik);
 - zaviralci kalcijevih kanalčkov (za zdravljenje bolečin v prsnem košu in težav srčnega ritma);
 - peroralna kontracepcijska sredstva;
 - propranolol, karvedilol, timolol (za zdravljenje visokega krvnega tlaka);
 - fluoksetin, paroksetin, sertralin, imipramin, klomipramin (antidepresivi) ;
 - haloperidol (antipsihotiki);
 - kodein, dekstrometorfan, tramadol (za zdravljenje bolečin).

Jemanje zdravila Diacomit skupaj s hrano in pijačo

Zdravila Diacomit NE jemljite z mlekom in mlečnimi izdelki (jogurti, siri za mazanje itd), sadnim sokom, gaziranimi pijačami ali živili in pijačami, ki vsebujejo kofein ali teofilin (npr. kola, čokolada, kava, čaj in energijski napitki).

Nosečnost in dojenje

Če je vaša hčerka noseča ali doji oz. če menite, da bi lahko bila noseča, ali če načrtuje zanositev, se posvetujte z zdravnikom pred jemanjem tega zdravila.

Med nosečnostjo učinkovitega zdravljenja proti epilepsiji ne smete prekiniti.

Med zdravljenjem z zdravilom Diacomit dojenje ni priporočljivo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi tega zdravila lahko postane vaš otrok zaspan.

Vaš otrok v takšnem stanju ne sme upravljati orodij, strojev ali voziti. Posvetujte se z otrokovim zdravnikom.

Diacomit vsebuje aspartam, glukozo, sorbitol in natrij

To zdravilo vsebuje 2,5 mg aspartama v vsaki 250-mg vrečici in 5 mg v vsaki 500-mg vrečici. Aspartam je vir fenilalanina. Lahko vam škoduje, če imate fenilketonurijo, redko genetsko bolezen pri kateri pride do kopičenja fenilalanina, ker se ne more ustrezno odstranjevati iz telesa.

To zdravilo vsebuje sorbitol: 2,4 mg v vsaki 250-mg vrečici in 4,8 mg v vsaki 500-mg vrečici.

Glukoza lahko škoduje zobni sklenini.

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se posvetujte z njim, preden vzamete to zdravilo.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vrečico, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Diacomit

Vaš otrok mora vzeti vsebino vrečice natančno po navodilih otrokovega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerjanje

Odmerek določi zdravnik, in sicer ustrezno starosti, telesni masi in stanju otroka; na splošno 50 mg na kg telesne mase in na dan.

Kdaj jemati zdravilo Diacomit

Vaš otrok mora vzeti to zdravilo dvakrat ali trikrat dnevno v rednih časovnih presledkih po navodilih zdravnika, na primer zjutraj – opoldne – pred spanjem, da se zajame čas dneva in noči.

Prilagoditev odmerka

Odmerek je treba večati postopno v obdobju več tednov, med tem je treba sočasno zmanjšati odmerke drugih protiepileptičnih zdravil. O novem odmerku drugih protiepileptičnih zdravil vas obvesti otrokov zdravnik.

Če menite, da je učinek zdravila Diacomit premočan ali prešibak, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom. Odmerek bo zdravnik prilagodil glede na stanje vašega otroka.

Če se pojavijo neželeni učinki, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, saj bo morda prilagodil odmerek zdravila Diacomit in drugih zdravil proti epilepsiji.

Manjše razlike so opazne med kapsulami Diacomit in praškom za peroralno suspenzijo. Če se pri vašem otroku pojavijo težave po zamenjavi kapsul s praškom za peroralno suspenzijo ali obratno, takoj o tem obvestite zdravnika. V primeru prehoda med uporabo kapsul in praška je treba to storiti pod natančnim nadzorom otrokovega zdravnika.

Če v prvih nekaj minutah po jemanju zdravila pride do bruhanja, se šteje, da zdravilo ni bilo absorbirano, zato je treba dati nov odmerek.

Vendar pa to ne velja, če do bruhanja pride več kot eno uro po jemanju zdravila, saj se stiripentol hitro absorbira.

V tem primeru se šteje, da se je večji delež danega odmerka že absorbiral v sistem iz prebavnega trakta. Zato ponovno jemanje ali prilagoditev naslednjega odmerka ni potrebna.

Kako jemati prašek za peroralno suspenzijo Diacomit

Prašek zmešajte v kozarcu vode in vsebino popijte takoj po pripravi, med obrokom. Otroka mora vzeti zdravilo Diacomit skupaj s hrano in ga NE SME jemati na prazen želodec. Seznam živil in pijač, ki se jim je treba izogniti, je naveden v poglavju „*Jemanje zdravila Diacomit skupaj s hrano in pijačo*“.

Če je vaš otrok vzel večji odmerek zdravila Diacomit, kot bi smel

Obvestite otrokovega zdravnika, če veste ali menite, da je otrok vzel večji odmerek zdravila, kot bi smel.

Če vaš otrok pozabi vzeti zdravilo Diacomit

Pomembno je, da vaš otrok jemlje to zdravilo redno, ob isti uri vsak dan. Če vaš otrok pozabi vzeti odmerek, ga naj vzame takoj, ko se spomnite, razen če je čas za naslednji odmerek. V tem primeru naj nadaljuje z naslednjim odmerkom kot običajno. Vaš otrok ne sme vzeti dvojnega odmerka, če je pozabil vzeti prejšnji odmerek.

Če je vaš otrok prenehali jemati zdravilo Diacomit

Vaš otrok ne sme prenehati jemati tega zdravila, če tega ne naroči zdravnik. Nenadna prekinitev zdravljenja lahko povzroči izbruh napadov.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se pri več kot enem od 10 bolnikov):

- izguba apetita, hujšanje (zlasti pri kombiniranju z natrijevim valproatom - zdravilom proti epilepsiji);
- insomnija (nespečnost), zaspanost;
- ataksija (nezmožnost usklajenega gibanja mišic), hipotonija (zmanjšana moč mišičja), distonija (nehoteni mišični krči).

Pogosti neželeni učinki (pojavi se pri največ 1 od 10 j bolnikov udi):

- zvišane ravni jetrnih encimov, zlasti pri sočasnem dajanju s karbamazepinom ali natrijevim valproatom - zdraviloma proti epilepsiji;
- agresivnost, razdražljivost, vznemirjenost, hiperekscitabilnost (stanje prekomerne vzdražljivosti);
- motnje spanja (nenormalno spanje);
- hiperkinezija (čezmerni gibi);
- slabost, bruhanje;
- nizko število določene vrste belih krvnih celic.

Občasni neželeni učinki (pojavi se pri največ 1 od 100 bolnikov):

- dvojni vid, če se zdravilo Diacomit uporabi v kombinaciji s karbamazepinom (zdravilom proti epilepsiji);
- občutljivost za svetlobo;
- izpuščaj, kožna alergija, urtikarija (rožnata, srbeča oteklina na koži);
- utrujenost.

Redki stranski učinki (pojavi se pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- zmanjšanje števila trombocitov v krvi;
- nenormalne vrednosti jetrnih testov.

Da bi ti neželeni učinki izginili, bo otrokov zdravnik morda spremenil odmerke zdravila Diacomit ali enega od drugih zdravil, ki so bila predpisana otroku.

Poročanje o neželenih učinkih

Če ima vaš otrok kakršne koli neželeni učinek, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Diacomit

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Vaš otrok zdravila Diacomit ne sme uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini po "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Diacomit 250 mg

- Učinkovina je stiripentol. Ena vrečica vsebuje 250 mg stiripentola.
- Pomožne snovi v vrečici so: povidon, natrijev karboksimetilškrob, tekoča glukoza (pripravljena z razprševalnim sušenjem), eritrozin (E127), titanov dioksid (E171), aspartam (E951), aroma tutti frutti (vsebuje sorbitol), natrijev karmelozat, hidroksietilceluloza.

Kaj vsebuje zdravilo Diacomit 500 mg

- Učinkovina je stiripentol. Ena vrečica vsebuje 500 mg stiripentola.
- Pomožne snovi v vrečici so: povidon, natrijev karboksimetilškrob tipa A, tekoča glukoza (pripravljena z razprševalnim sušenjem), eritrozin (E127), titanov dioksid (E171), aspartam (E951), aroma tutti frutti (vsebuje sorbitol), natrijev karmelozat, hidroksietilceluloza.

Izgled zdravila Diacomit 250 mg in vsebina pakiranja

Zdravilo je blede rožnat prašek in je pakirano v vrečici.

Škatle vsebujejo 30, 60 ali 90 vrečic. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Izgled zdravila Diacomit 500 mg in vsebina pakiranja

Zdravilo je blede rožnat prašek in je pakirano v vrečici.

Škatle vsebujejo 30, 60 ali 90 vrečic. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Zdravilo Diacomit je na voljo tudi v obliki 250 mg in 500 mg kapsul za peroralno uporabo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Tel: + 33 1 41 24 30 00 - E-pošta: medinfo@biocodex.com

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Biocodex

7 avenue Gallieni - F-94250 Gentilly

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

Tél/Tel/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

DK

Biocodex Oy

Metsänneidonkuja 8

02130 Espoo

Finland

Tel: +358 9 329 59100

e-mail: info@biocodex.fi

EE

Biocodex OÜ

Väike-Paala 1

11415 Tallinn

Estonia

Tel: +372 605 6014

e-mail: info@biocodex.ee

FI

Biocodex Oy

Metsänneidonkuja 8

02130 Espoo

Finland

Tel: +358 9 329 59100

e-mail: info@biocodex.fi

LT

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

LV

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

RO

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

SK

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

UK (NI)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila : <http://www.ema.europa.eu>, kjer lahko najdete tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.