

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Diacomit 100 mg твърди капсули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 100 mg стирипентол (stiripentol).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди капсули

Размер 4 капсула, оцветена в розово и бяло с отпечатан надпис „Diacomit 100 mg”, дължина 14 mm.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Diacomit е показан за употреба едновременно с клобазам и валпроат, като допълнителна терапия при упорити генерализирани тонично-клонични гърчове, при пациенти с тежка миоклонична епилепсия в ранната детска възраст (ТМЕРДВ, синдром на Dravet), при които не е постигнат адекватен контрол на гърчовете с клобазам и валпроат.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Diacomit трябва да се прилага само под наблюдение на педиатър/детски невролог, с опит в диагнозата и лечението на епилепсията в кърмаческа и детска възраст.

#### Дозировка

##### *Педиатрична популация*

Дозата на стирипентол се изчислява на базата на mg/kg телесно тегло.

Дневната доза може бъде приложена на 2 или 3 приема.

Започването на допълнителна терапия със стирипентол трябва да става постепенно, като се използват покачващи се дози до достигане на препоръчителната доза от 50 mg/kg/ден, приемана съвместно с клобазам и валпроат.

Повишаването на дозата на стирипентол трябва да става постепенно, като се започне с 20 mg/kg/ден за 1 седмица, след това – 30 mg/kg/ден за 1 седмица. По-нататъшното повишаване на дозата зависи от възрастта:

- деца на възраст под 6 години трябва да получат допълнителна доза от 20 mg/kg/ден през третата седмица, като по този начин се достига препоръчителната доза от 50 mg/kg/ден за три седмици;
- деца на възраст от 6 до 12 години трябва да получават допълнителна доза от 10 mg/kg/ден всяка седмица, като по този начин се достига препоръчителната доза от 50 mg/kg/ден за четири седмици;
- деца и юноши над 12 години трябва да получават допълнителна доза от 5 mg/kg/ден всяка седмица до достигане на оптималната доза, определена на базата на клинична преценка.

Препоръчителната доза от 50 mg/kg/ден се основава на резултатите от наличните клинични проучвания и е единствената доза Diacomit, оценена при основните проучвания (вж. точка 5.1).

Стирипентол трябва винаги да се приема с храна, тъй като се разгражда бързо в кисела среда (напр., експозиция на стомашен сок при прием на гладно).

Стирипентол не трябва да се приема с мляко или млечни продукти (кисело мляко, меко крема сирене и др.), газирани напитки, плодов сок или храни и напитки, съдържащи кофеин или теофилин.

#### *Деца на възраст под 3 години*

Основната клинична оценка на стирипентол е направена при деца на и над 3-годишна възраст с ТМЕРДВ. Клиничното решение за употреба на стирипентол при деца с ТМЕРДВ под 3 години трябва да се вземе индивидуално за всеки пациент, като се имат предвид потенциалните клинични ползи и рискове. В тази група от по-малки пациенти, допълнителната терапия със стирипентол трябва да се започне само когато диагноза ТМЕРДВ е клинично потвърдена (вж.точка 5.1). Данните за употреба на стирипентол под 12-месечна възраст са ограничени. При тези деца използването на стирипентол ще се извършва под прякото наблюдение на лекаря.

#### *Пациенти на възраст $\geq 18$ години*

Няма дългосрочни данни, събрани от достатъчен брой възрастни, за да се потвърди поддържането на ефекта при тази популация. Лечението трябва да продължи докато се наблюдава ефикасност.

*Коригиране на дозата на другите антиепилептици, използвани в комбинация със стирипентол*  
Въпреки липсата на подробни фармакологични данни за възможните лекарствени взаимодействия, въз основа на клиничния опит се предоставят следните препоръки относно промяната на дозата и схемата на прилагане на другите антиепилептични лекарствени продукти, прилагани едновременно със стирипентол.

#### *- Клобазам*

В основните проучвания, при започването на терапията със стирипентол, дневната доза на клобазам е била 0,5 mg/kg/ден, прилагана обикновено разделена на два приема дневно. В случай на клинични признаци на нежелани реакции или предозиране на клобазам (т.е., сънливост, хипотония и раздразнителност при малки деца), тази дневна доза е била намалявана с 25% всяка седмица. Има съобщения за приблизително дву- до трикратно повишаване на плазмените нива на клобазам и съответно петкратно повишаване на норклобазам при едновременната употреба на стирипентол при деца със синдром на Dravet.

#### *- Валпроат*

Потенциалът за метаболитно взаимодействие между стирипентол и валпроат се счита за незначителен и затова не се налага промяна в дозата на валпроата, при добавянето на стирипентол, освен по причини за клинична безопасност. В основните проучвания, в случай на гастроинтестинални нежелани реакции като загуба на апетит, загуба на тегло, дневната доза на валпроат е била намалявана с около 30% на седмица.

#### *Абнормни лабораторни резултати*

В случай на абнормна кръвна картина или резултати от изследванията на чернодробната функция, клиничното решение за продължаване на употребата или коригиране на дозата на стирипентол, едновременно с коригиране на дозите на клобазам и валпроат, трябва да се вземе индивидуално за всеки пациент, като се имат предвид потенциалните клинични ползи и рискове (вж. точка 4.4).

#### *Ефект на лекарствената форма*

Лекарствената форма саше има малко по-висока  $C_{max}$  от капсулите и следователно формите не са биоеквивалентни. Ако се налага преминаване от една форма към друга се препоръчва това да се извършва под клинично наблюдение, в случай на проблеми с поносимостта (вж. точка 5.2).

#### Бъбречно и чернодробно увреждане

Стирипентол не се препоръчва за употреба при пациенти с увредена чернодробна и/или бъбречна функция (вж. точка 4.4).

#### Начин на приложение

##### Перорално приложение

Капсулата трябва да се глътне цяла, с чаша вода.

За да се гарантира, че цялото количество прах е прието от пациента, капсулата не трябва да се отваря. За взаимодействието на стирипентол с храна, вижте точка 4.5.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Анамнеза за психози под формата на епизоди на делириум.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал

Тези вещества не трябва да бъдат използвани едновременно със стирипентол при лечение на синдрома на Dravet. Дневната доза клобазам и/или валпроат трябва да се намали, в зависимост от появата на нежелани ефекти, докато се провежда лечението със стирипентол (вж. точка 4.2).

##### Скорост на растеж при децата

Поради висока честота на гастроинтестиналните нежелани реакции при лечение със стирипентол и валпроат (анорексия, загуба на апетит, гадене, повръщане), трябва внимателно да се проследява скоростта на растеж на децата, приемащи тази комбинация от лекарства.

##### Кръвна картина

Приложението на стирипентол, клобазам и валпроат може да бъде свързано с неутропения. Преди започване на лечение със стирипентол, трябва да се изследва кръвната картина. Ако няма други клинични показания, кръвната картина трябва да се изследва на всеки 6 месеца.

##### Чернодробна функция

Преди започване на лечение със стирипентол трябва да се изследва чернодробната функция. Ако няма други клинични показания, чернодробната функция трябва да се изследва на всеки 6 месеца.

##### Чернодробно или бъбречно увреждане

Поради липса на конкретни клинични данни при пациенти с увредена чернодробна или бъбречна функция, стирипентол не се препоръчва за употреба при такива пациенти (вж. точка 4.2).

##### Вещества, които взаимодействат със CYP ензими

Стирипентол е инхибитор на ензимите CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 и може значително да повиши плазмените концентрации на веществата, метаболизиращи чрез тези ензими, и да повиши риска от появата на нежелани реакции (вж. точка 4.5). Проучванията *in vitro* предполагат, че фаза 1 на метаболизма на стирипентол се катализира от CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4, и вероятно от други ензими. Препоръчва се внимание при комбинирането на

стирипентол с други вещества, които подтискат или активират действието на един или повече от тези ензими.

### Педиатрична популация

Основните клинични проучвания не включват деца под 3-годишна възраст. Поради това се препоръчва децата между 6-месечна и 3-годишна възраст да се проследяват внимателно, докато са на лечение със стирипентол.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. по същество „не съдържа натрий“.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Възможни лекарствени взаимодействия, които въздействат върху стирипентол

Влиянието на други антиепилептични лекарствени продукти върху фармакокинетиката на стирипентол не е добре установено.

Не е известно какво е влиянието на макролидите и азоловите противогъбични средства, които са познати като инхибитори на CYP3A4 и субстрати на същия ензим, върху метаболизма на стирипентол. Също така, не е известен ефектът на стирипентол върху техния метаболизъм.

Проучванията *in vitro* предполагат, че фаза 1 на метаболизма на стирипентол се катализира от CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4, и вероятно от други ензими. Препоръчва се внимание при комбинирането на стирипентол с други вещества, които подтискат или активират действието на един или повече от тези ензими.

### Въздействие на стирипентол върху цитохром P450 ензимите

Много от тези взаимодействия са частично потвърдени *in vitro* проучвания и в клинични изпитвания. Повишаването на плазмените концентрации в стационарно състояние при комбинираната употреба на стирипентол, валпроат и клобазам е подобно при възрастни и деца, въпреки че е отбелязана интериндивидуална вариабилност.

В терапевтични концентрации стирипентол значително инхибира няколко CYP450 изоензима: например CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. В резултат могат да се очакват фармакокинетични взаимодействия от метаболитен характер с други лекарства. Тези взаимодействия могат да доведат до повишени системни нива на тези активни вещества, което може да доведе до повишаване на фармакологичните ефекти и увеличаване на нежеланите реакции.

Трябва да се прояви внимание, ако клиничните обстоятелства изискват комбинирането на стирипентол с вещества, метаболизиращи чрез CYP2C19 (напр. циталопрам, омепразол) или CYP3A4 (напр. HIV протеазни инхибитори, антихистамини като астемизол и хлорфенирамин, блокери на калциеви канали, статини, перорални контрацептиви, кодеин) поради повишения риск от нежелани реакции (вж. по-нататък в тази част за антиепилептични лекарства). Препоръчва се проследяване на плазмените концентрации или на нежеланите реакции. Може да се наложи адаптиране на дозата.

Едновременното приложение със субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс трябва да се избягва, поради подчертано повишения риск от тежки нежелани реакции.

Данните относно потенциала за инхибиране на CYP1A2 са ограничени и поради това не могат да бъдат изключени взаимодействия с теофилин и кофеин, защото повишаването на плазмените нива на теофилина и кофеина, чрез инхибиране на чернодробния им метаболизъм, потенциално води до токсичност. Не се препоръчва употребата им в комбинация със стирипентол. Това предупреждение не се ограничава само до лекарствените продукти, но и до значителен брой храни (например: кола, шоколад, кафе, чай и енергийни напитки) и хранителни продукти,

давани на деца: пациентите не трябва да пият кола, която съдържа значителни количества кофеин или шоколад, който съдържа малко количество теофилин (вж. точка 4.2).

Тъй като *in vitro* стирипентолът инхибира CYP2D6 в концентрации, които клинично се достигат в плазмата, веществата, които се метаболизират от този изоензим, като: бета-блокери (пропранолол, карведилол, тимолол), антидепресанти (флуоксетин, пароксетин, сертралин, имипрамин, кломипрамин), антипсихотици (халоперидол), аналгетици (кодеин, декстрометорфан, трамадол), могат да бъдат обект на метаболитни взаимодействия със стирипентола. За веществата, които се метаболизират чрез CYP2D6 и при които титрирането на дозата е постигнато при самостоятелното им приложение, може да е необходима корекция на дозата.

#### Потенциал на стирипентола да взаимодейства с други лекарствени продукти

Поради липсата на клинични данни, трябва да се подхожда с повишено внимание при следните клинично значими взаимодействия на стирипентол:

*Нежелани комбинации (да се избягват, освен ако не са изключително необходими)*

- Алкалоиди на моравото рогче (ерготамин, дихидроерготамин)

Ерготизъм с възможност за некроза на крайниците (потискане на чернодробното елиминиране на моравото рогче).

- Цизаприд, халофантрин, пимозид, хинидин, бепридил

Повишен риск от сърдечни аритмии и torsades de pointes/внезапна аритмия в частност.

- Имуносупресори (такролимус, циклоспорин, сиролимус)

Повишени плазмени нива на имуносупресорите (понижен чернодробен метаболизъм).

- Статини (аторвастатин, симвастатин и др.)

Повишен риск от дозозависими нежелани реакции като рабдомиолиза (понижен чернодробен метаболизъм на холестерол-понижаващо лекарство).

#### Комбинации, изискващи предпазни мерки

- *Мидазолам, триазолам, алпразолам*

Посредством понижаване на чернодробния им метаболизъм, плазмените нива на бензодиазепините могат да се повишат, което да доведе до прекомерна седация.

- *Хлорпромазин*

Стирипентол повишава централните депресивни ефекти на хлорпромазина.

- *Ефекти върху другите антиепилептични лекарства (АЕЛ)*

Инхибирането на CYP450 изоензимите CYP2C19 и CYP3A4 може да предизвика фармакокинетични взаимодействия (инхибиране на техния чернодробен метаболизъм) с фенобарбитал, примидон, фенитоин, карбамазепин, клобазам (вж. точка 4.2), валпроат (вж. точка 4.2), диазепам (повишена миорелаксация), етосуксимид и тиагабин. Последниците са повишени плазмени нива на тези антиконвулсанти с потенциален риск от предозиране. Препоръчва се клинично проследяване на плазмените нива на другите антиконвулсанти при комбинация със стирипентол, с възможно адаптиране на дозата.

- *Топирамат*

При използване на стирипентол в програма за състрадателна употреба във Франция, топирамат е бил добавен към стирипентол, клобазам и валпроат при 41% от 230 случая. Въз основа на клиничните наблюдения при тази група пациенти, няма доказателства, според които да се налага промяна в дозата и схемата на прилагане на топирамат при едновременната му употреба със стирипентол.

По отношение на топирамат се смята, че потенциална конкуренция за потискането на CYP2C19 не би трябвало да възникне, тъй като за нея вероятно са необходими плазмени концентрации 5-15 пъти по-високи от плазмените концентрации, получавани при стандартните препоръчителни дози и схема на прилагане на топирамата.

- Леветирацетам

Леветирацетам не претърпява чернодробен метаболизъм в голяма степен. В резултат на това не се очаква фармакокинетично метаболитно лекарствено взаимодействие между стирипентол и леветирацетам.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

*Риск, свързан с епилепсията и антиепилептичните лекарствени продукти като цяло*

Доказано е, че при потомството на жени с епилепсия, честотата на малформациите е два до три пъти по-голяма от приблизителната честота от 3% в общата популация. Въпреки че други фактори, например епилепсията, могат да имат принос, наличните данни сочат, че това повишаване се дължи до голяма степен на лечението. В лекуваната популация, при политерапия се отбелязва повишаване на малформациите.

Все пак ефективната антиепилептична терапия не трябва да се прекъсва по време на бременността, тъй като влошаването на заболяването може да бъде вредно както за майката, така и за плода.

*Риск, свързан със стирипентол*

Няма налични данни за експозиция по време на бременност. Проучванията върху животни не посочват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на бременността, феталното развитие, раждането или постнаталното развитие при дози, които не са токсични за майката (вж. точка 5.3). От гледна точка на показанията, не би трябвало да се очаква прилагане на стирипентол по време на бременност и при жени с детероден потенциал. Клиничното решение за употреба на стирипентол по време на бременност трябва да бъде взето индивидуално за всеки пациент, като се имат предвид потенциалните клинични ползи и рискове. Трябва да се подхожда с повишено внимание при предписването му на бременни жени и използването на ефикасни методи на контрацепция е препоръчително.

##### Кърмене

Тъй като липсват проучвания при хора за отделянето в кърмата и е известно, че стирипентол преминава свободно от плазмата в млякото при кози, кърменето не се препоръчва по време на лечението. В случай, че лечението със стирипентол продължи по време на кърменето, кърмачето трябва да бъде наблюдавано внимателно за възможни нежелани ефекти.

##### Фертилитет

При проучванията върху животни не е открито въздействие върху фертилитета (вж. точка 5.3). Липсват клинични данни, потенциалният риск при хора не е известен.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Стирипентол оказва голямо влияние върху способността за шофиране и работа с машини, тъй като може да причини замаяване и атаксия. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират или работят с машини, докато не натрупат достатъчно опит, за да преценят дали това се отразява неблагоприятно на техните способности (вж. точка 4.8).

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции от стирипентол са анорексия, загуба на тегло, безсъние, сънливост, атаксия, хипотония и дистония.

Таблица с нежелани реакции

Нежеланите реакции се представят най-често както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ), нечести ( $< 1/1\ 000$  до  $\geq 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $<1/1\ 000$ ), много редки ( $<1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни). При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас (терминология по MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на кръвта и лимфната система		Неутропения		Тромбоцитопения*
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия, загуба на апетит, загуба на тегло			
Психични нарушения	Безсъние	Агресивност, раздразнителност, разстройства на поведението, враждебно поведение, свръхвъзбудимост, нарушения на съня		
Нарушения на нервната система	Сънливост, атаксия, хипотония, дистония	Хиперкинезия		
Нарушения на очите			Диплопия	
Стомашно-чревни нарушения		Гадене, повръщане		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Фоточувствителност, обрив, кожна алергия, уртикария	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Умора	
Изследвания		Повишен $\gamma$ -GT		Отклонения в чернодробните функционални показатели

\* Данните за тромбоцитопения са получени от клинични изпитвания и постмаркетингов опит.



## Описание на избрани нежелани реакции

Много от горните нежелани реакции, често са в резултат на повишени плазмени нива на други антиконвулсанти (вж. точка 4.4 и 4.5) и могат да регресират при редукция на дозата на тези лекарствени продукти.

## Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават за всякакви съмнения за нежелани реакции чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

Няма данни за клинично предозиране. Лечението е поддържащо (симптоматични мерки в отделенията за интензивни грижи).

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антиепилептични средства, други антиепилептични средства, АТС код: N03AX17

### Механизъм на действие

При животински модели, стирипентол противодейства на гърчовете, индуцирани от електрошок, пентетразол и бикугулин. При модели на гризачи, стирипентол изглежда повишава нивата в мозъка на гама-аминомаслената киселина (ГАМК) – основният инхибиторен невротрансмитер в мозъка на бозайниците. Това би могло да стане чрез потискане на поемането от синаптозомите на ГАМК и/или потискане на ГАМК трансминазата. Доказано е също, че стирипентол повишава ГАМКА рецептор-медираната трансмисия в хипокампуса при недостигнали полово зрелост пълхове и удължава средната продължителност на отваряне (но не честотата на отваряне) на ГАМКА-рецепторните хлорни канали по барбитуратоподобен механизъм. В резултат на фармакокинетичните взаимодействия, стирипентол повишава ефикасността на другите антиконвулсанти, като карбамазепин, натриев валпроат, фенитоин, фенобарбитал и много бензодиазепини. Вторият ефект на стирипентол се дължи главно на метаболитно инхибиране на някои изоензими, по-специално на CYP450 3A4 и 2C19, включени в чернодробния метаболизъм на другите антиепилептични лекарства.

### Клинична ефикасност и безопасност

Основната клинична оценка на стирипентол е направена при деца на и над 3-годишна възраст с ТМЕРДВ.

При използването на Diasomit в програмата за състрадателна употреба във Франция са включени деца на 6-месечна възраст, защото при някои пациенти диагнозата синдром на Dravet може да бъде поставена със сигурност на тази възраст. Клиничното решение за употреба на Diasomit при деца с ТМЕРДВ, на възраст под 3 години, трябва да се взема индивидуално за всеки пациент, като се имат предвид потенциалните клинични ползи и рискове (вж. точка 4.2).

41 деца с ТМЕРДВ са включени в рандомизирано, плацебо-контролирано, допълнително проучване. След начален период от 1 месец са добавени плацебо (n=20) или стирипентол (n=21) към валпроат и клобазам за двойнослеп период от 2 месеца. След това пациентите са приемали стирипентол открито. Като респондери са определени тези, при които има намаляване на

честотата на клоничните (или тонично-клоничните) пристъпи с повече от 50% през втория месец от двойнослепия период, в сравнение с изходното ниво. 15 (71%) от пациентите са били респондери на стирипентол (в това число девет без клонични или тонично-клонични пристъпи), докато само един (5%) на плацебо (нико един без пристъпи; стирипентол 95% CI 52,1-90,7 срещу плацебо 0-14,6). 95% CI за разликата е 42,2-85,7. Процентът на промяна в сравнение с изходното ниво е по-висок за стирипентол (69%), отколкото за плацебо (+7%),  $p < 0,0001$ . 21 от пациентите на стирипентол са имали умерени нежелани реакции (сънливост, загуба на апетит), в сравнение с осем на плацебо, като нежеланите реакции са изчезнали при намаляване на дозата на комедикацията в 12 от тези 21 случая (Chiron и сътр., Lancet, 2000).

Няма данни от клинични проучвания, които да подкрепят клиничната безопасност на стирипентол, прилаган с дневна доза, по-висока от 50 mg/kg/ден. Няма данни от клинични проучвания, които да подкрепят употребата на стирипентол като монотерапия при синдром на Dravet.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Съобщени са следните фармакокинетични свойства на стирипентол от проучванията при здрави възрастни доброволци и възрастни пациенти.

### Абсорбция

Стирипентол се абсорбира бързо, като времето за достигане на пиковата плазмена концентрация е около 1,5 часа. Абсолютната бионаличност на стирипентол не е известна, тъй като няма налична интравенозна форма за изпитване. При перорално приложение се абсорбира добре, тъй като основната част от пероралната доза се отделя с урината.

Относителната бионаличност на капсулите и праха за перорална суспензия в саше е проучена при здрави мъже доброволци след еднократен перорален прием на 1 000 mg. Двете форми са биоеквивалентни по отношение на AUC, но не и по отношение на  $C_{max}$ .  $C_{max}$  на сашето е малко по-висока (23%) в сравнение с тази на капсулата и не покрива критерия за биоеквивалентност.  $T_{max}$  е подобно за двете форми. Препоръчва се клинично наблюдение при преминаване от стирипентол капсула към прах за перорална суспензия в саше.

### Разпределение

Стирипентол се свързва в висока степен с циркулиращите плазмени протеини (около 99%).

### Елиминиране

Системната експозиция на стирипентол се повишава значително повече от пропорционално на дозата. Плазменият клирънс намалява значително при високи дози; той спада от приблизително 40 l/kg/ден при доза от 600 mg/ден до около 8 l/kg/ден при доза от 2 400 mg. Клирънсът намалява след повторно приложение на стирипентол, вероятно поради инхибирането на цитохром P450 изоензимите, отговорни за неговия метаболизъм. Елиминационният полуживот е в граници от 4,5 часа до 13 часа, като се повишава с дозата.

### Биотрансформация

Стирипентолът се метаболизира в голяма степен, в урината са установени 13 различни метаболита. Главните метаболитни процеси са деметилиране и глюкурониране, въпреки че прецизно определяне на участващите ензими все още не е направено. Въз основа на *in vitro* проучвания се счита, че основните чернодробни цитохром P450 изоензими, които участват във фаза 1 на метаболизма, са CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4.

## Екскреция

По-голямата част стирипентол се отделя чрез бъбреците.

Метаболитите на стирипентол в урината общо представляват по-голямата част (73%) от пероралната доза, а останалите 13-24% се откриват в изпражненията като непроменено вещество.

## Педиатрично популационно фармакокинетично проучване

Проведено е популационно фармакокинетично проучване при 35 деца със синдром на Dravet, лекувани със стирипентол и две вещества, за които не е известно да повлияват фармакокинетиката на стирипентол, валпроат и клобазам. Медианата на възрастта е била 7,3 години (от 1 до 17,6 години) и медианата на дневната доза на стирипентол е била 45,4 mg/kg/дневно (от 27,1 до 89,3 mg/kg/дневно), приемана на два или три отделни приема.

Данните съответстват най-добре на еднокомпартиментен модел с процеси на абсорбция и елиминиране от първи порядък. Популационната оценка за скоростната константа на абсорбция  $K_a$  е била  $2,08 \text{ h}^{-1}$  (стандартно отклонение от случаен ефект = 122%). Клирънсът и обемът на разпределение са свързани с телесното тегло чрез алометричен модел със съответни показатели 0,433 и 1: при повишаване на теглото от 10 на 60 kg, привидният клирънс при перорално приложение се повишава от 2,60 на 5,65 l/h и привидният обем на разпределение се увеличава от 32,0 на 191,8 l. В резултат на това елиминационният полуживот се удължава от 8,5 h (за 10 kg) на 23,5 h (за 60 kg).

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Проучванията за токсичност при животни (плъхове, маймуни, мишки) не са показали никакъв постоянен модел на токсичност, освен увеличаване на черния дроб, свързано с хепатоцелуларна хипертрофия, която се появява при прием на високи дози стирипентол, както при гризачи, така и при други животни. Този резултат се смята за адаптивен отговор към високото метаболитно натоварване на черния дроб.

Стирипентол не е тератогенен при изпитване при плъхове и зайци; при едно проучване при мишки, но не и в някои други подобни проучвания, при токсични дози за майката (800 mg/kg/ден) е наблюдавана ниска честота на цепка на небцето. Тези проучвания при мишки и зайци са проведени преди въвеждането на изискванията за добра лабораторна практика. При проучванията при плъхове за фертилитет и общи репродуктивни функции, както и върху пре- и постнаталното развитие, не се наблюдават събития, освен незначително намаление на преживяемостта на малките, кърмени от майки, показващи токсични отговори към стирипентол при доза 800 mg/kg/ден (вж. точка 4.6).

Проучванията за генотоксичност не са открили мутагенна или кластогенна активност. Проучванията за канцерогенност са дали отрицателни резултати при плъхове. При мишки е имало само леко повишение на честотата на чернодробните аденоми и карциноми при животни, третирани с 200 или 600 mg/kg/ден за период от 78 седмици, но не и при тези, на които са прилагани 60 mg/kg/ден. Предвид липсата на генотоксичност на стирипентол и добре известната, специална податливост на мишия черен дроб към развитието на тумори, при наличие на индукция на чернодробните ензими, тази находка не се счита за показателна за риск от туморогенност при пациентите.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

Повидон  
Натриев нишестен глюколат  
Магнезиев стеарат (E470b)

#### Състав на капсулата

Желатин  
Титанов диоксид (E171)  
Еритрозин (E127)  
Индигодин (E132)

#### Печатно мастило

Шеллак (E904)  
Черен железен оксид (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилка от полиетилен с полипропиленова, защитена от отваряне и защитена от деца капачка на винт.  
Бутилка със 100 капсули в картонени кутии.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните разпоредби.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Biocodex, 7 Avenue Gallieni 94250 Gentilly, Франция.

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/06/367/013

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 04 януари 2007 г.

Дата на последно актуализиране на текста: 20 септември 2018 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Diacomit 250 mg твърди капсули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 250 mg стирипентол (stiripentol).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди капсули

Размер 2, розова капсула с отпечатан надпис „Diacomit 250 mg”.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Diacomit е показан за употреба едновременно с клобазам и валпроат, като допълнителна терапия при упорити генерализирани тонично-клонични гърчове, при пациенти с тежка миоклонична епилепсия в ранната детска възраст (ТМЕРДВ, синдром на Dravet), при които не е постигнат адекватен контрол на гърчовете с клобазам и валпроат.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Diacomit трябва да се прилага само под наблюдение на педиатър/детски невролог, с опит в диагнозата и лечението на епилепсията в кърмаческа и детска възраст.

#### Дозировка

##### *Педиатрична популация*

Дозата на стирипентол се изчислява на базата на mg/kg телесно тегло.

Дневната доза може бъде приложена на 2 или 3 приема.

Започването на допълнителна терапия със стирипентол трябва да става постепенно, като се използват покачващи се дози до достигане на препоръчителната доза от 50 mg/kg/ден, приемана съвместно с клобазам и валпроат.

Повишаването на дозата на стирипентол трябва да става постепенно, като се започне с 20 mg/kg/ден за 1 седмица, след това – 30 mg/kg/ден за 1 седмица. По-нататъшното повишаване на дозата зависи от възрастта:

- деца на възраст под 6 години трябва да получат допълнителна доза от 20 mg/kg/ден през третата седмица, като по този начин се достига препоръчителната доза от 50 mg/kg/ден за три седмици;
- деца на възраст от 6 до 12 години трябва да получават допълнителна доза от 10 mg/kg/ден всяка седмица, като по този начин се достига препоръчителната доза от 50 mg/kg/ден за четири седмици;
- деца и юноши над 12 години трябва да получават допълнителна доза от 5 mg/kg/ден всяка седмица до достигане на оптималната доза, определена на базата на клинична преценка.

Препоръчителната доза от 50 мг/кг/ден се основава на резултатите от наличните клинични проучвания и е единствената доза Diacomit, оценена при основните проучвания (вж. точка 5.1).

Стирипентол трябва винаги да се приема с храна, тъй като се разгражда бързо в кисела среда (напр., експозиция на стомашен сок при прием на гладно).

Стирипентол не трябва да се приема с мляко или млечни продукти (кисело мляко, меко крема сирене и др.), газирани напитки, плодов сок или храни и напитки, съдържащи кофеин или теофилин.

#### *Деца на възраст под 3 години*

Основната клинична оценка на стирипентол е направена при деца на 3- и над 3-годишна възраст с ТМЕРДВ. Клиничното решение за употреба на стирипентол при деца с ТМЕРДВ под 3 години трябва да се вземе индивидуално за всеки пациент, като се имат предвид потенциалните клинични ползи и рискове. В тази група от по-малки пациенти, допълнителната терапия със стирипентол трябва да се започне само когато диагнозата ТМЕРДВ е клинично потвърдена (вж. точка 5.1). Данните за употреба на стирипентол под 12-месечна възраст са ограничени. При тези деца използването на стирипентол ще се извършва под прякото наблюдение на лекаря.

#### *Пациенти на възраст $\geq 18$ години*

Няма дългосрочни данни, събрани от достатъчен брой възрастни, за да се потвърди поддържането на ефекта при тази популация. Лечението трябва да продължи докато се наблюдава ефикасност.

*Коригиране на дозата на другите антиепилептици, използвани в комбинация със стирипентол*  
Въпреки липсата на подробни фармакологични данни за възможните лекарствени взаимодействия, въз основа на клиничния опит се предоставят следните препоръки относно промяната на дозата и схемата на прилагане на другите антиепилептични лекарствени продукти, прилагани едновременно със стирипентол.

#### *- Клобазам*

В основните проучвания, при започването на терапията със стирипентол, дневната доза на клобазам е била 0,5 mg/kg/ден, прилагана обикновено разделена на два приема дневно. В случай на клинични признаци на нежелани реакции или предозирание на клобазам (т.е., сънливост, хипотония и раздразнителност при малки деца), тази дневна доза е била намалявана с 25% всяка седмица. Има съобщения за приблизително дву- до трикратно повишаване на плазмените нива на клобазам и съответно петкратно повишаване на норклобазам при едновременната употреба на стирипентол при деца със синдром на Dravet.

#### *- Валпроат*

Потенциалът за метаболитно взаимодействие между стирипентол и валпроат се счита за незначителен и затова не се налага промяна в дозата на валпроата, при добавянето на стирипентол, освен по причини за клинична безопасност. В основните проучвания, в случай на гастроинтестинални нежелани реакции като загуба на апетит, загуба на тегло, дневната доза на валпроат е била намалявана с около 30% на седмица.

#### *Абнормни лабораторни резултати*

В случай на абнормна кръвна картина или резултати от изследванията на чернодробната функция, клиничното решение за продължаване на употребата или коригиране на дозата на стирипентол, едновременно с коригиране на дозите на клобазам и валпроат, трябва да се вземе индивидуално за всеки пациент, като се имат предвид потенциалните клинични ползи и рискове (вж. точка 4.4).

#### *Ефект на лекарствената форма*

Лекарствената форма саше има малко по-висока  $C_{max}$  от капсулите и следователно формите не са биоеквивалентни. Ако се налага преминаване от една форма към друга се препоръчва това да се извършва под клинично наблюдение, в случай на проблеми с поносимостта (вж. точка 5.2).

#### *Бъбречно и чернодробно увреждане*

Стирипентол не се препоръчва за употреба при пациенти с увредена чернодробна и/или бъбречна функция (вж. точка 4.4).

#### Начин на приложение

Перорално приложение

Капсулата трябва да се глътне цяла, с чаша вода.

За да се гарантира, че цялото количество прах се приема от пациента, капсулата не трябва да се отваря.

За взаимодействието на стирипентол с храна, вж. точка 4.5.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Анамнеза за психози под формата на делирни епизоди.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал

Тези вещества не трябва да бъдат употребявани едновременно със стирипентол при лечение на синдрома на Dravet. Дневната доза на клобазама и/или валпроата трябва да се намали, в зависимост от появата на нежелани ефекти, докато се провежда лечението със стирипентол (вж. точка 4.2).

#### Скорост на растеж при децата

Поради висока честота на гастроинтестиналните нежелани реакции при лечение със стирипентол и валпроат (анорексия, загуба на апетит, гадене, повръщане), трябва внимателно да се проследява скоростта на растеж на децата, приемащи тази комбинация от лекарства.

#### Кръвна картина

Приложението на стирипентол, клобазам и валпроат може да бъде свързано с неутропения. Преди започване на лечение със стирипентол, трябва да се изследва кръвната картина. Ако няма други клинични показания, кръвната картина трябва да се изследва на всеки 6 месеца.

#### Чернодробна функция

Преди започване на лечение със стирипентол трябва да се изследва чернодробната функция. Ако няма други клинични показания, чернодробната функция трябва да се изследва на всеки 6 месеца.

#### Чернодробно или бъбречно увреждане

Поради липса на конкретни клинични данни при пациенти с увредена чернодробна или бъбречна функция, стирипентол не се препоръчва за употреба при такива пациенти (вж. точка 4.2).

#### Вещества, които взаимодействат със CYP ензими

Стирипентол е инхибитор на ензимите CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 и може значително да повиши плазмените концентрации на веществата, метаболизирани чрез тези ензими, и да



повиши риска от появата на нежелани реакции (вж. точка 4.5). Проучванията *in vitro* предполагат, че фаза 1 на метаболизма на стирипентол се катализира от CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4, и вероятно от други ензими. Препоръчва се внимание при комбинирането на стирипентол с други вещества, които подтискат или активират действието на един или повече от тези ензими.

#### Педиатрична популация

Основните клинични проучвания не включват деца под 3-годишна възраст. Поради това се препоръчва децата между 6-месечна и 3-годишна възраст да се проследяват внимателно, докато са на лечение със стирипентол.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. по същество „не съдържа натрий“.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Възможни лекарствени взаимодействия, които въздействат върху стирипентол

Влиянието на други антиепилептични лекарствени продукти върху фармакокинетиката на стирипентол не е добре установено.

Не е известно какво е влиянието на макролидите и азоловите противогъбични средства, които са познати като инхибитори на CYP 3A4 и субстрати на същия ензим, върху метаболизма на стирипентол. Също така, не е известен ефектът на стирипентол върху техния метаболизъм.

Проучванията *in vitro* предполагат, че фаза 1 на метаболизма на стирипентол се катализира от CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4, и вероятно от други ензими. Препоръчва се внимание при комбинирането на стирипентол с други вещества, които подтискат или активират действието на един или повече от тези ензими.

#### Въздействие на стирипентол върху цитохром P450 ензимите

Много от тези взаимодействия са частично потвърдени с *in vitro* проучвания и в клинични изпитвания. Повишаването на плазмените концентрации в стационарно състояние при комбинираната употреба на стирипентол, валпроат и клобазам е подобно при възрастни и деца, въпреки че е отбелязана интериндивидуална вариабилност.

В терапевтични концентрации, стирипентол значително инхибира няколко CYP450 изоензима: например CYP2C19, CYPD6 и CYP3A4. В резултат могат да се очакват фармакокинетични взаимодействия от метаболитен характер с други лекарства. Тези взаимодействия могат да доведат до повишени системни нива на тези активни вещества, което може да доведе до повишаване на фармакологичните ефекти и увеличаване на нежеланите реакции.

Трябва да се прояви внимание, ако клиничните обстоятелства изискват комбинирането на стирипентол с вещества, метаболизирани чрез CYP2C19 (напр. циталопрам, омепразол) или CYP3A4 (напр. HIV протеазни инхибитори, антихистамини като астемизол и хлорфенирамин, блокери на калциеви канали, статини, перорални контрацептиви, кодеин) поради повишения риск от нежелани реакции (вж. по-нататък в тази част за антиепилептични лекарства). Препоръчва се проследяване на плазмените концентрации или на нежеланите реакции. Може да се наложи адаптиране на дозата.

Едновременното приложение със субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс трябва да се избягва, поради подчертано повишения риск от тежки нежелани реакции.

Данните относно потенциала за инхибиране на CYP1A2 са ограничени и поради това не могат да бъдат изключени взаимодействия с теофилин и кофеин, защото повишаването на плазмените

нива на теофилина и кофеина, чрез инхибиране на чернодробния им метаболизъм, потенциално води до токсичност. Не се препоръчва употребата им в комбинация със стирипентол. Това предупреждение не се ограничава само до лекарствените продукти, но и до значителен брой храни и хранителни продукти, давани на деца: пациентите не трябва да пият кола, която съдържа значителни количества кофеин, и шоколад, който съдържа малко количество теофилин (вж. точка 4.2).

Тъй като *in vitro* стирипентолът инхибира CYP2D6 в концентрации, които клинично се достигат в плазмата, веществата, които се метаболизират от този изоензим, като: бета-блокери (пропранолол, карведилол, тимолол), антидепресанти (флуоксетин, пароксетин, сертралин, имипрамин, клонипрамин), антипсихотици (халоперидол), аналгетици (кодеин, декстрометорфан, трамадол), могат да бъдат обект на метаболитни взаимодействия със стирипентола. За веществата, които се метаболизират чрез CYP2D6 и при които титрирането на дозата е постигнато при самостоятелното им приложение, може да е необходима корекция на дозата.

#### Потенциал на стирипентола да взаимодейства с други лекарствени продукти

Поради липсата на клинични данни, трябва да се подхожда с повишено внимание при следните клинично значими взаимодействия на стирипентол:

*Нежелани комбинации (да се избягват, освен ако не са изключително необходими)*

- Алкалоиди на моравото рогче (ерготамин, дихидроерготамин)

Ерготизъм с възможност за некроза на крайниците (потискане на чернодробното елиминиране на моравото рогче).

- Цизаприд, халофантрин, пимозид, хинидин, бепридил

Повишен риск от сърдечни аритмии и torsades de pointes/внезапна аритмия в частност.

- Имуносупресори (такролимус, циклоспорин, сиролимус)

Повишени плазмени нива на имуносупресорите (понижен чернодробен метаболизъм).

- Статини (аторвастатин, симвастатин и др.)

Повишен риск от дозозависими нежелани реакции като рабдомиолиза (понижен чернодробен метаболизъм на холестерол-понижаващо лекарство).

#### Комбинации, изискващи предпазни мерки

- Мидазолам, триазолам, алпразолам

Посредством понижаване на чернодробния им метаболизъм, плазмените нива на бензодиазепините могат да се повишат, което да доведе до прекомерна седация.

- Хлорпромазин

Стирипентол повишава централните депресивни ефекти на хлорпромазина.

- Ефекти върху другите антиепилептични лекарства (АЕЛ)

Инхибирането на CYP450 изоензимите CYP2C19 и CYP3A4 може да предизвика фармакокинетични взаимодействия (инхибиране на техния чернодробен метаболизъм) с фенобарбитал, примидон, фенитоин, карбамазепин, клобазам (вж. точка 4.2), валпроат (вж. точка 4.2), диазепам (повишена миорелаксация), етосуксимид и тиагабин. Последниците са повишени плазмени нива на тези антиконвулсанти с потенциален риск от предозиране. Препоръчва се клинично проследяване на плазмените нива на другите антиконвулсанти при комбинация със стирипентол, с възможно адаптиране на дозата.

- Топирамат

При използване на стирипентол в програма състрадателна употреба във Франция, топирамат е бил добавен към стирипентол, клобазам и валпроат при 41% от 230 случая. Въз основа на

клиничните наблюдения при тази група пациенти, няма доказателства, според които да се налага промяна в дозата и схемата на прилагане на топирамат при едновременната му употреба със стирипентол.

По отношение на топирамат се смята, че потенциална конкуренция за потискането на CYP2C19 не би трябвало да възникне, тъй като за нея вероятно са необходими плазмени концентрации 5-15 пъти по-високи от плазмените концентрации, получавани при стандартните препоръчителни дози и схема на прилагане на топирамата.

- Леветирацетам

Леветирацетам не претърпява чернодробен метаболизъм в голяма степен. В резултат на това не се очаква фармакокинетично метаболитно лекарствено взаимодействие между стирипентол и леветирацетам.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

*Риск, свързан с епилепсията и антиепилептичните лекарствени продукти като цяло*

Доказано е, че при потомството на жени с епилепсия, честотата на малформациите е два до три пъти по-голяма от приблизителната честота от 3% в общата популация. Въпреки че други фактори, например епилепсията, могат да имат принос, наличните данни сочат, че това повишаване се дължи до голяма степен на лечението. В лекуваната популация, при политерапия се отбелязва повишаване на малформациите.

Все пак, ефективната антиепилептична терапия не трябва да се прекъсва по време на бременността, тъй като влошаването на заболяването може да бъде вредно както за майката, така и за плода.

*Риск, свързан със стирипентол*

Няма налични данни за експозиция по време на бременност. Проучванията върху животни не посочват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на бременността, феталното развитие, раждането или постнаталното развитие при дози, които не са токсични за майката (вж. точка 5.3). От гледна точка на показанията, не би трябвало да се очаква прилагане на стирипентол по време на бременност и при жени с детороден потенциал. Клиничното решение за употреба на стирипентол по време на бременност трябва да бъде взето индивидуално за всеки пациент, като се имат предвид потенциалните клинични ползи и рискове. Трябва да се подхожда с повишено внимание при предписването му на бременни жени и използването на ефикасни методи на контрацепция е препоръчително.

##### Кърмене

Тъй като липсват проучвания при хора за отделянето в кърмата и е известно, че стирипентол преминава свободно от плазмата в млякото при кози, кърменето не се препоръчва по време на лечението. В случай, че лечението със стирипентол продължи по време на кърменето, кърмачето трябва да бъде наблюдавано внимателно за възможни нежелани ефекти.

##### Фертилитет

При проучванията върху животни не е открито въздействие върху фертилитета (вж. точка 5.3). Липсват клинични данни, потенциалният риск при хора не е известен.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Стирипентол оказва голямо влияние върху способността за шофиране и работа с машини, тъй като може да причини замаяване и атаксия. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират или работят с машини, докато не натрупат достатъчно опит, за да преценят дали това се отразява неблагоприятно на техните способности (вж. точка 4.8).

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

## Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции от стирипентол са анорексия, загуба на тегло, безсъние, сънливост, атаксия, хипотония и дистония.

### Таблица с нежелани реакции

Нежеланите реакции се представят най-често както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни). При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо- органен клас (терминология по MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на кръвта и лимфната система		Неутропения		Тромбоцитопения*
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия, загуба на апетит, загуба на тегло			
Психични нарушения	Безсъние	Агресивност, раздразнителност, разстройства на поведението, враждебно поведение, свръхвъзбудимост, нарушения на съня		
Нарушения на нервната система	Сънливост, атаксия, хипотония, дистония	Хиперкинезия		
Нарушения на очите			Диплопия	
Стомашно- чревни нарушения		Гадене, повръщане		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Фоточувствителност, обрив, кожна алергия, уртикария	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Умора	

Системо- органен клас (терминология по MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Изследвания		Повишен $\gamma$ -GT		Отклонения в чернодробните функционални показатели

\* Данните за тромбоцитопения са получени от клинични изпитвания и постмаркетингов опит.

#### Описание на избрани нежелани реакции

Много от горните нежелани реакции, често са в резултат на повишени плазмени нива на други антиконвулсанти (вж. точки 4.4 и 4.5) и могат да регресират при редукция на дозата на тези лекарствени продукти.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт.

От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

Няма данни за клинично предозиране. Лечението е поддържащо (симптоматични мерки в отделенията за интензивни грижи).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиепилептични средства, други антиепилептични средства, АТС код: N03AX17

#### Механизъм на действие

При животински модели, стирипентол противодейства на гърчовете, индуцирани от електрошок, пентетразол и бикуклин. При модели на гризачи, стирипентол изглежда повишава нивата в мозъка на гама-аминомаслената киселина (ГАМК) – основният инхибиторен невротрансмитер в мозъка на бозайниците. Това би могло да стане чрез потискане на поемането от синаптозомите на ГАМК и/или потискане на ГАМК трансминазата. Доказано е също, че стирипентол повишава ГАМКА рецептор-медираната трансмисия в хипокампуса при недостигнали полово зрелост плъхове и удължава средната продължителност на отваряне (но не честотата на отваряне) на ГАМКА-рецепторните хлорни канали по барбитуратоподобен механизъм. В резултат на фармакокинетичните взаимодействия, стирипентол повишава ефикасността на другите антиконвулсанти, като карбамазепин, натриев валпроат, фенитоин, фенобарбитал и много бензодиазепини. Вторият ефект на стирипентол се дължи главно на метаболитно инхибиране на някои изоензими, по-специално на CYP-450 3A4 и 2C19, включени в чернодробния метаболизъм на другите антиепилептични лекарства.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Основната клинична оценка на стирипентол е направена при деца на и над 3-годишна възраст с ТМЕРДВ.

При използването на Diasomit в програмата за състрадателна употреба във Франция са включени деца на 6-месечна възраст, защото при някои пациенти диагнозата синдром на Dravet може да бъде поставена със сигурност на тази възраст. Клиничното решение за употреба на Diasomit при деца с ТМЕРДВ, на възраст под 3 години, трябва да се взема индивидуално за всеки пациент, като се имат предвид потенциалните клинични ползи и рискове (вж. точка 4.2).

41 деца с ТМЕРДВ са включени в рандомизирано, плацебо-контролирано, допълнително проучване. След начален период от 1 месец са добавени плацебо (n=20) или стирипентол (n=21) към валпроат и клобазам за двойнослеп период от 2 месеца. След това пациентите са приемали стирипентол открито. Като респондери са определени тези, при които има намаляване на честотата на клоничните (или тонично-клоничните) пристъпи с повече от 50% през втория месец от двойнослепия период, в сравнение с изходното ниво. 15 (71%) от пациентите са били респондери на стирипентол (в това число девет без клонични или тонично-клонични пристъпи), докато само един (5%) на плацебо (ниито един без пристъпи; стирипентол 95% CI 52,1-90,7 срещу плацебо 0-14,6). 95% CI за разликата е 42,2-85,7. Процентът на промяна в сравнение с изходното ниво е по-висок за стирипентол (-69%), отколкото за плацебо (+7%),  $p < 0,0001$ . 21 от пациентите на стирипентол са имали умерени нежелани реакции (сънливост, загуба на апетит), в сравнение с осем на плацебо, като нежеланите реакции са изчезнали при намаляване на дозата на комедикацията в 12 от тези 21 случая (Chiron и сътр., Lancet, 2000).

Няма данни от клинични проучвания, които да подкрепят клиничната безопасност на стирипентол, прилаган с дневна доза, по-висока от 50 mg/kg/ден.

Няма данни от клинични проучвания, които да подкрепят употребата на стирипентол като монотерапия при синдром на Dravet.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Съобщени са следните фармакокинетични свойства на стирипентол от проучванията при здрави възрастни доброволци и възрастни пациенти.

### Абсорбция

Стирипентол се абсорбира бързо, като времето за достигане на пиковата плазмена концентрация е около 1,5 часа. Абсолютната бионаличност на стирипентол не е известна, тъй като няма налична интравенозна форма за изпитване. При перорално приложение се абсорбира добре, тъй като основната част от пероралната доза се отделя с урината.

Относителната бионаличност на капсулите и праха за перорална суспензия в саше е проучена при здрави мъже доброволци след еднократен перорален прием на 1 000 mg. Двете форми са биоеквивалентни по отношение на AUC, но не и по отношение на  $C_{max}$ .  $C_{max}$  на сашето е малко по-висока (23%) в сравнение с тази на капсулата и не покрива критерия за биоеквивалентност.  $T_{max}$  е подобно за двете форми. Препоръчва се клинично наблюдение при преминаване от стирипентол капсула към прах за перорална суспензия в саше.

### Разпределение

Стирипентол се свързва в висока степен с циркулиращите плазмени протеини (около 99%).

### Елиминиране

Системната експозиция на стирипентол се повишава значително повече от пропорционално на дозата. Плазменият клирънс намалява значително при високи дози; той спада от приблизително 40 l/kg/ден при доза от 600 mg/ден до около 8 l/kg/ден при доза от 2 400 mg. Клирънсът намалява след повторно приложение на стирипентол, вероятно поради инхибирането на

цитохром P450 изоензимите, отговорни за неговия метаболизъм. Елиминационният полуживот е в граници от 4.5 часа до 13 часа, като се повишава с дозата.

### Биотрансформация

Стирипентолът се метаболизира в голяма степен, в урината са установени 13 различни метаболита. Главните метаболитни процеси са деметилиране и глюкурониране, въпреки че прецизно определяне на участващите ензими все още не е направено.

Въз основа на *in vitro* проучвания се счита, че основните чернодробни цитохром P450 изоензими, които участват във фаза 1 на метаболизма, са CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4.

### Екскреция

По-голямата част стирипентол се отделя чрез бъбреците.

Метаболитите на стирипентол в урината общо представляват по-голямата част (73%) от пероралната доза, а останалите 13-24% се откриват в изпражненията като непроменено вещество.

### Педиатрично популационно фармакокинетично проучване

Проведено е популационно фармакокинетично проучване при 35 деца със синдром на Dravet, лекувани със стирипентол и две вещества, за които не е известно да повлияват фармакокинетиката на стирипентол, валпроат и клобазам. Медианата на възрастта е била 7,3 години (от 1 до 17,6 години) и медианата на дневната доза на стирипентол е била 45,4 mg/kg/дневно (от 27,1 до 89,3 mg/kg/дневно), приемана на два или три отделни приема.

Данните съответстват най-добре на еднокомпартиментен модел с процеси на абсорбция и елиминиране от първи порядък. Популационната оценка за скоростната константа на абсорбция  $K_a$  е била 2,08 h.<sup>-1</sup> (стандартно отклонение от случаен ефект = 122%). Клирънсът и обемът на разпределение са свързани с телесното тегло чрез алометричен модел със съответни показатели 0,433 and 1: при повишаване на теглото от 10 на 60 kg, привидният клирънс при перорално приложение се повишава от 2,60 на 5,65 l/h и привидният обем на разпределение се увеличава от 32,0 на 191,8 l. В резултат на това елиминационният полуживот се удължава от 8,5 h. (за 10 kg) на 23,5 h. (за 60 kg).

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Проучванията за токсичност при животни (плъхове, маймунаи, мишки) не са показали никакъв постоянен модел на токсичност, освен увеличаване на черния дроб, свързано с хепатоцелуларна хипертрофия, която се появява при прием на високи дози стирипентол, както при гризачи, така и при други животни. Този резултат се смята за адаптивен отговор към високото метаболитно натоварване на черния дроб.

Стирипентол не е тератогенен при изпитване при плъхове и зайци; при едно проучване при мишки, но не и в някои други подобни проучвания, при токсични дози за майката (800 mg/kg/ден) е наблюдавана ниска честота на цепка на небцето. Тези проучвания при мишки и зайци са проведени преди въвеждането на изискванията за добра лабораторна практика. При проучванията при плъхове за фертилитет и общи репродуктивни функции, както и върху пре- и постнаталното развитие, не се наблюдават събития, освен незначително намаление на преживяемостта на малките, кърмени от майки, показващи токсични отговори към стирипентол при доза 800 mg/kg/ден (вж. точка 4.6).

Проучванията за генотоксичност не са открили мутагенна или кластогенна активност. Проучванията за канцерогенност са дали отрицателни резултати при плъхове. При мишки е имало само леко повишение на честотата на чернодробните аденоми и карциноми при животни, третирани с 200 или 600 mg/kg/ден за период от 78 седмици, но не и при тези, на които са прилагани 60 mg/kg/ден. Предвид липсата на генотоксичност на стирипентол и добре известната, специална податливост на мишия черен дроб към развитието на тумори, при

наличие на индукция на чернодробните ензими, тази находка не се счита за показателна за риск от туморогенност при пациентите.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

Повидон  
Натриев нишестен глюколат  
Магнезиев стеарат (E470b)

#### Състав на капсулата

Желатин  
Титанов диоксид (E171)  
Еритрозин (E127)  
Индигодин (E132)

#### Печатно мастило

Шеллак (E904)  
Черен железен оксид (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Полипропиленова бутилка с бандерол и полиетиленова капачка с винт, съдържаща 30 и 90 капсули.

Непрозрачна полиетиленова бутилка с полипропиленова капачка с винт със защита за отваряне от деца, съдържаща 60 капсули.

Бутилките са опаковани в картонени кутии.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Biocodex, 7 Avenue Gallieni 94250 Gentilly, Франция.



**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/06/367/001-3

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 04 януари 2007 г.

Дата на последно подновяване: 20 септември 2018 г

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Diacomit 500 mg твърди капсули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 500 mg стирипентол (stiripentol).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди капсули

Размер 0, бяла капсула с отпечатан надпис „Diacomit 500 mg”.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Diacomit е показан за употреба едновременно с клобазам и валпроат, като допълнителна терапия при упорити генерализирани тонично-клонични гърчове, при пациенти с тежка миоклонична епилепсия в ранната детска възраст (ТМЕРДВ, синдром на Dravet), при които не е постигнат адекватен контрол на гърчовете с клобазам и валпроат.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Diacomit трябва да се прилага само под наблюдение на педиатър/детски невролог, с опит в диагнозата и лечението на епилепсията в кърмаческа и детска възраст.

#### Дозировка

##### *Педиатрична популация*

Дозата на стирипентол се изчислява на базата на mg/kg телесно тегло.

Дневната доза може бъде приложена на 2 или 3 приема.

Започването на допълнителна терапия със стирипентол трябва да става постепенно, като се използват покачващи се дози до достигане на препоръчителната доза от 50 mg/kg/ден, приемана съвместно с клобазам и валпроат.

Повишаването на дозата на стирипентол трябва да става постепенно, като се започне с 20 mg/kg/ден за 1 седмица, след това – 30 mg/kg/ден за 1 седмица. По-нататъшното повишаване на дозата зависи от възрастта:

- деца на възраст под 6 години трябва да получат допълнителна доза от 20 mg/kg/ден през третата седмица, като по този начин се достига препоръчителната доза от 50 mg/kg/ден за три седмици;
- деца на възраст от 6 до 12 години трябва да получават допълнителна доза от 10 mg/kg/ден всяка седмица, като по този начин се достига препоръчителната доза от 50 mg/kg/ден за четири седмици;
- деца и юноши над 12 години трябва да получават допълнителна доза от 5 mg/kg/ден всяка седмица до достигане на оптималната доза, определена на базата на клинична преценка.

Препоръчителната доза от 50 mg/kg/ден се основава на резултатите от наличните клинични проучвания и е единствената доза Diacomit, оценена при основните проучвания (вж. точка 5.1).

Стирипентол трябва винаги да се приема с храна, тъй като се разгражда бързо в кисела среда (напр., експозиция на стомашен сок при прием на гладно).

Стирипентол не трябва да се приема с мляко или млечни продукти (кисело мляко, меко крема сирене и др.), газирани напитки, плодов сок или храни и напитки, съдържащи кофеин или теофилин.

#### *Деца на възраст под 3 години*

Основната клинична оценка на стирипентол е направена при деца на 3- и над 3-годишна възраст с ТМЕРДВ. Клиничното решение за употреба на стирипентол при деца с ТМЕРДВ под 3 години трябва да се вземе индивидуално за всеки пациент, като се имат предвид потенциалните клинични ползи и рискове. В тази група от по-малки пациенти, допълнителната терапия със стирипентол трябва да се започне само когато диагнозата ТМЕРДВ е клинично потвърдена (вж. точка 5.1). Данните за употреба на стирипентол под 12-месечна възраст са ограничени. При тези деца използването на стирипентол ще се извършва под прякото наблюдение на лекаря.

#### *Пациенти на възраст $\geq 18$ години*

Няма дългосрочни данни, събрани от достатъчен брой възрастни, за да се потвърди поддържането на ефекта при тази популация. Лечението трябва да продължи докато се наблюдава ефикасност.

#### *Коригиране на дозата на другите антиепилептици, използвани в комбинация със стирипентол*

Въпреки липсата на подробни фармакологични данни за възможните лекарствени взаимодействия, въз основа на клиничния опит се предоставят следните препоръки относно промяната на дозата и схемата на прилагане на другите антиепилептични лекарствени продукти, прилагани едновременно със стирипентол.

#### *- Клобазам*

В основните проучвания, при започването на терапията със стирипентол, дневната доза на клобазам е била 0,5 mg/kg/ден, прилагана обикновено разделена на два приема дневно. В случай на клинични признаци на нежелани реакции или предозиране на клобазам (т.е., сънливост, хипотония и раздразнителност при малки деца), тази дневна доза е била намалявана с 25% всяка седмица. Има съобщения за приблизително дву- до трикратно повишаване на плазмените нива на клобазам и съответно петкратно повишаване на норклобазам при едновременната употреба на стирипентол при деца със синдром на Dravet.

#### *- Валпроат*

Потенциалът за метаболитно взаимодействие между стирипентол и валпроат се счита за незначителен и затова не се налага промяна в дозата на валпроата, при добавянето на стирипентол, освен по причини за клинична безопасност. В основните проучвания, в случай на гастроинтестинални нежелани реакции като загуба на апетит, загуба на тегло, дневната доза на валпроат е била намалявана с около 30% на седмица.

#### *Абнормни лабораторни резултати*

В случай на абнормна кръвна картина или резултати от изследванията на чернодробната функция, клиничното решение за продължаване на употребата или коригиране на дозата на стирипентол, едновременно с коригиране на дозите на клобазам и валпроат, трябва да се вземе индивидуално за всеки пациент, като се имат предвид потенциалните клинични ползи и рискове (вж. точка 4.4).

#### *Ефект на лекарствената форма*

Лекарствената форма саше има малко по-висока  $C_{max}$  от капсулите и следователно формите не са биоеквивалентни. Ако се налага преминаване от една форма към друга се препоръчва това да се извършва под клинично наблюдение, в случай на проблеми с поносимостта (вж. точка 5.2).

#### *Бъбречно и чернодробно увреждане*

Стирипентол не се препоръчва за употреба при пациенти с увредена чернодробна и/или бъбречна функция (вж. точка 4.4).

#### Начин на приложение

##### Перорално приложение

Капсулата трябва да се глътне цяла, с чаша вода.

За да се гарантира, че цялото количество прах се приема от пациента, капсулата не трябва да се отваря.

За взаимодействието на стирипентол с храна, вж. точка 4.5.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Анамнеза за психози под формата на делирни епизоди.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал

Тези вещества не трябва да бъдат употребявани едновременно със стирипентол при лечение на синдрома на Dravet. Дневната доза на клобазама и/или валпроата трябва да се намали, в зависимост от появата на нежелани ефекти, докато се провежда лечението със стирипентол (вж. точка 4.2).

#### Скорост на растеж при децата

Поради висока честота на гастроинтестиналните нежелани реакции при лечение със стирипентол и валпроат (анорексия, загуба на апетит, гадене, повръщане), трябва внимателно да се проследява скоростта на растеж на децата, приемащи тази комбинация от лекарства.

#### Кръвна картина

Приложението на стирипентол, клобазам и валпроат може да бъде свързано с неутропения. Преди започване на лечение със стирипентол, трябва да се изследва кръвната картина. Ако няма други клинични показания, кръвната картина трябва да се изследва на всеки 6 месеца.

#### Чернодробна функция

Преди започване на лечение със стирипентол трябва да се изследва чернодробната функция. Ако няма други клинични показания, чернодробната функция трябва да се изследва на всеки 6 месеца.

#### Чернодробно или бъбречно увреждане

Поради липса на конкретни клинични данни при пациенти с увредена чернодробна или бъбречна функция, стирипентол не се препоръчва за употреба при такива пациенти (вж. точка 4.2).

## Вещества, които взаимодействат със CYP ензими

Стирипентол е инхибитор на ензимите CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 и може значително да повиши плазмените концентрации на веществата, метаболизиращи чрез тези ензими, и да повиши риска от появата на нежелани реакции (вж. точка 4.5). Проучванията *in vitro* предполагат, че фаза 1 на метаболизма на стирипентол се катализира от CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4, и вероятно от други ензими. Препоръчва се внимание при комбинирането на стирипентол с други вещества, които подтискат или активират действието на един или повече от тези ензими.

## Педиатрична популация

Основните клинични проучвания не включват деца под 3-годишна възраст. Поради това се препоръчва децата между 6-месечна и 3-годишна възраст да се проследяват внимателно, докато са на лечение със стирипентол.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. по същество „не съдържа натрий“.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Възможни лекарствени взаимодействия, които въздействат върху стирипентол

Влиянието на други антиепилептични лекарствени продукти върху фармакокинетиката на стирипентол не е добре установено.

Не е известно какво е влиянието на макролидите и азоловите противогъбични средства, които са познати като инхибитори на CYP 3A4 и субстрати на същия ензим, върху метаболизма на стирипентол. Също така, не е известен ефектът на стирипентол върху техния метаболизъм.

Проучванията *in vitro* предполагат, че фаза 1 на метаболизма на стирипентол се катализира от CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4, и вероятно от други ензими. Препоръчва се внимание при комбинирането на стирипентол с други вещества, които подтискат или активират действието на един или повече от тези ензими.

### Въздействие на стирипентол върху цитохром P450 ензимите

Много от тези взаимодействия са частично потвърдени с *in vitro* проучвания и в клинични изпитвания. Повишаването на плазмените концентрации в стационарно състояние при комбинираната употреба на стирипентол, валпроат и клобазам е подобно при възрастни и деца, въпреки че е отбелязана интериндивидуална вариабилност.

В терапевтични концентрации, стирипентол значително инхибира няколко CYP450 изоензима: например CYP2C19, CYPD6 и CYP3A4. В резултат могат да се очакват фармакокинетични взаимодействия от метаболитен характер с други лекарства. Тези взаимодействия могат да доведат до повишени системни нива на тези активни вещества, което може да доведе до повишаване на фармакологичните ефекти и увеличаване на нежеланите реакции.

Трябва да се прояви внимание, ако клиничните обстоятелства изискват комбинирането на стирипентол с вещества, метаболизиращи чрез CYP2C19 (напр. циталопрам, омепразол) или CYP3A4 (напр. HIV протеазни инхибитори, антихистамини като астемизол и хлорфенирамин, блокери на калциеви канали, статини, перорални контрацептиви, кодеин) поради повишения риск от нежелани реакции (вж. по-нататък в тази част за антиепилептични лекарства). Препоръчва се проследяване на плазмените концентрации или на нежеланите реакции. Може да се наложи адаптиране на дозата.

Едновременното приложение със субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс трябва да се избягва, поради подчертано повишения риск от тежки нежелани реакции.

Данните относно потенциала за инхибиране на CYP1A2 са ограничени и поради това не могат да бъдат изключени взаимодействия с теофилин и кофеин, защото повишаването на плазмените нива на теофилина и кофеина, чрез инхибиране на чернодробния им метаболизъм, потенциално води до токсичност. Не се препоръчва употребата им в комбинация със стирипентол. Това предупреждение не се ограничава само до лекарствените продукти, но и до значителен брой храни и хранителни продукти, давани на деца: пациентите не трябва да пият кола, която съдържа значителни количества кофеин, и шоколад, който съдържа малко количество теофилин (вж. точка 4.2).

Тъй като *in vitro* стирипентолът инхибира CYP2D6 в концентрации, които клинично се достигат в плазмата, веществата, които се метаболизират от този изоензим, като: бета-блокери (пропранолол, карведилол, тимолол), антидепресанти (флуоксетин, пароксетин, сертралин, имипрамин, кломипрамин), антипсихотици (халоперидол), аналгетици (кодеин, декстрометорфан, трамадол), могат да бъдат обект на метаболитни взаимодействия със стирипентола. За веществата, които се метаболизират чрез CYP2D6 и при които титрирането на дозата е постигнато при самостоятелното им приложение, може да е необходима корекция на дозата.

#### Потенциал на стирипентола да взаимодейства с други лекарствени продукти

Поради липсата на клинични данни, трябва да се подхожда с повишено внимание при следните клинично значими взаимодействия на стирипентол:

*Нежелани комбинации (да се избягват, освен ако не са изключително необходими)*

- Алкалоиди на моравото рогче (ерготамин, дихидроерготамин)

Ерготизъм с възможност за некроза на крайниците (потискане на чернодробното елиминиране на моравото рогче).

- Цизаприд, халофантрин, пимозид, хинидин, бепридил

Повишен риск от сърдечни аритмии и torsades de pointes/внезапна аритмия в частност.

- Имуносупресори (такролимус, циклоспорин, сиролимус)

Повишени плазмени нива на имуносупресорите (понижен чернодробен метаболизъм).

- Статини (аторвастатин, симвастатин и др.)

Повишен риск от дозозависими нежелани реакции като рабдомиолиза (понижен чернодробен метаболизъм на холестерол-понижаващо лекарство).

#### Комбинации, изискващи предпазни мерки

- *Мидазолам, триазолам, алпразолам*

Посредством понижаване на чернодробния им метаболизъм, плазмените нива на бензодиазепините могат да се повишат, което да доведе до прекомерна седация.

- *Хлорпромазин*

Стирипентол повишава централните депресивни ефекти на хлорпромазина.

- *Ефекти върху другите антиепилептични лекарства (АЕЛ)*

Инхибирането на CYP450 изоензимите CYP2C19 и CYP3A4 може да предизвика фармакокинетични взаимодействия (инхибиране на техния чернодробен метаболизъм) с фенобарбитал, примидон, фенитоин, карбамазепин, клобазам (вж. точка 4.2), валпроат (вж. точка 4.2), диазепам (повишена миорелаксация), етосуксимид и тиагабин. Последниците са повишени плазмени нива на тези антиконвулсанти с потенциален риск от предозиране. Препоръчва се клинично проследяване на плазмените нива на другите антиконвулсанти при комбинация със стирипентол, с възможно адаптиране на дозата.

- Топирамат

При използване на стирипентол в програмата състрадателна употреба във Франция, топирамат е бил добавен към стирипентол, клобазам и валпроат при 41% от 230 случая. Въз основа на клиничните наблюдения при тази група пациенти, няма доказателства, според които да се налага промяна в дозата и схемата на прилагане на топирамат при едновременната му употреба със стирипентол.

По отношение на топирамат се смята, че потенциална конкуренция за потискането на CYP2C19 не би трябвало да възникне, тъй като за нея вероятно са необходими плазмени концентрации 5-15 пъти по-високи от плазмените концентрации, получавани при стандартните препоръчителни дози и схема на прилагане на топирамата.

- Леветирацетам

Леветирацетам не претърпява чернодробен метаболизъм в голяма степен. В резултат на това не се очаква фармакокинетично метаболитно лекарствено взаимодействие между стирипентол и леветирацетам.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

*Риск, свързан с епилепсията и антиепилептичните лекарствени продукти като цяло*  
Доказано е, че при потомството на жени с епилепсия, честотата на малформациите е два до три пъти по-голяма от приблизителната честота от 3% в общата популация. Въпреки че други фактори, например епилепсията, могат да имат принос, наличните данни сочат, че това повишаване се дължи до голяма степен на лечението. В лекуваната популация, при политерапия се отбелязва повишаване на малформациите.

Все пак, ефективната антиепилептична терапия не трябва да се прекъсва по време на бременността, тъй като влошаването на заболяването може да бъде вредно както за майката, така и за плода.

### *Риск, свързан със стирипентол*

Няма налични данни за експозиция по време на бременност. Проучванията върху животни не посочват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на бременността, феталното развитие, раждането или постнаталното развитие при дози, които не са токсични за майката (вж. точка 5.3). От гледна точка на показанията, не би трябвало да се очаква прилагане на стирипентол по време на бременност и при жени с детороден потенциал. Клиничното решение за употреба на стирипентол по време на бременност трябва да бъде взето индивидуално за всеки пациент, като се имат предвид потенциалните клинични ползи и рискове. Трябва да се подхожда с повишено внимание при предписването му на бременни жени и използването на ефикасни методи на контрацепция е препоръчително.

### Кърмене

Тъй като липсват проучвания при хора за отделянето в кърмата и е известно, че стирипентол преминава свободно от плазмата в млякото при кози, кърменето не се препоръчва по време на лечението. В случай, че лечението със стирипентол продължи по време на кърменето, кърмачето трябва да бъде наблюдавано внимателно за възможни нежелани ефекти.

### Фертилитет

При проучванията върху животни не е открито въздействие върху фертилитета (вж. точка 5.3). Липсват клинични данни, потенциалният риск при хора не е известен.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Стирипентол оказва голямо влияние върху способността за шофиране и работа с машини, тъй като може да причини замаяване и атаксия. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не

шофират или работят с машини, докато не натрупат достатъчно опит, за да преценят дали това се отразява неблагоприятно на техните способности (вж. точка 4.8).

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции от стирипентол са анорексия, загуба на тегло, безсъние, сънливост, атаксия, хипотония и дистония.

##### Таблица с нежелани реакции

Нежеланите реакции се представят най-често както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10000$ ), с неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни). При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо- органен клас (терминология по MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на кръвта и лимфната система		Неутропения		Тромбоцитопения*
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия, загуба на апетит, загуба на тегло			
Психични нарушения	Безсъние	Агресивност, раздразнителност, разстройства на поведението, враждебно поведение, свръхвъзбудимост, нарушения на съня		
Нарушения на нервната система	Сънливост, атаксия, хипотония, дистония	Хиперкинезия		
Нарушения на очите			Диплопия	
Стомашно- чревни нарушения		Гадене, повръщане		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Фоточувствителност, обрив, кожна алергия, уртикария	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Умора	



Системо- органен клас (терминология по MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Изследвания		Повишен $\gamma$ -GT		Отклонения в чернодробните функционални показатели

\* Данните за тромбоцитопения са получени от клинични изпитвания и постмаркетингов опит.

#### Описание на избрани нежелани реакции

Много от горните нежелани реакции, често са в резултат на повишени плазмени нива на други антиконвулсанти (вж. точки 4.4 и 4.5) и могат да регресират при редукция на дозата на тези лекарствени продукти.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт.

От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

### 4.9 Предозиране

Няма данни за клинично предозиране. Лечението е поддържащо (симптоматични мерки в отделенията за интензивни грижи).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиепилептични средства, други антиепилептични средства, АТС код: N03AX17

#### Механизъм на действие

При животински модели, стирипентол противодейства на гърчовете, индуцирани от електрошок, пентетразол и биксулин. При модели на гризачи, стирипентол изглежда повишава нивата в мозъка на гама-аминомаслената киселина (ГАМК) – основният инхибиторен невротрансмитер в мозъка на бозайниците. Това би могло да стане чрез потискане на поемането от синаптозомите на ГАМК и/или потискане на ГАМК трансминазата. Доказано е също, че стирипентол повишава ГАМКА рецептор-медираната трансмисия в хипокампуса при недостигнали полова зрелост плъхове и удължава средната продължителност на отваряне (но не честотата на отваряне) на ГАМКА-рецепторните хлорни канали по барбитуратоподобен механизъм. В резултат на фармакокинетичните взаимодействия, стирипентол повишава ефикасността на другите антиконвулсанти, като карбамазепин, натриев валпроат, фенитоин, фенобарбитал и много бензодиазепини. Вторият ефект на стирипентол се дължи главно на метаболитно инхибиране на някои изоензими, по-специално на CYP-450 3A4 и 2C19, включени в чернодробния метаболизъм на другите антиепилептични лекарства.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Основната клинична оценка на стирипентол е направена при деца на и над 3-годишна възраст с ТМЕРДВ.

При използването на Diasomit в програмата за състрадателна употреба във Франция са включени деца на 6-месечна възраст, защото при някои пациенти диагнозата синдром на Dravet може да бъде поставена със сигурност на тази възраст. Клиничното решение за употреба на Diasomit при деца с ТМЕРДВ, на възраст под 3 години, трябва да се взема индивидуално за всеки пациент, като се имат предвид потенциалните клинични ползи и рискове (вж. точка 4.2).

41 деца с ТМЕРДВ са включени в рандомизирано, плацебо-контролирано, допълнително проучване. След начален период от 1 месец са добавени плацебо (n=20) или стирипентол (n=21) към валпроат и клобазам за двойнослеп период от 2 месеца. След това пациентите са приемали стирипентол открито. Като респондери са определени тези, при които има намаляване на честотата на клоничните (или тонично-клоничните) пристъпи с повече от 50% през втория месец от двойнослепия период, в сравнение с изходното ниво. 15 (71%) от пациентите са били респондери на стирипентол (в това число девет без клонични или тонично-клонични пристъпи), докато само един (5%) на плацебо (ниито един без пристъпи; стирипентол 95% CI 52,1-90,7 срещу плацебо 0-14,6). 95% CI за разликата е 42,2-85,7. Процентът на промяна в сравнение с изходното ниво е по-висок за стирипентол (-69%), отколкото за плацебо (+7%),  $p < 0,0001$ . 21 от пациентите на стирипентол са имали умерени нежелани реакции (сънливост, загуба на апетит), в сравнение с осем на плацебо, като нежеланите реакции са изчезнали при намаляване на дозата на комедикацията в 12 от тези 21 случая (Chiron и сътр., Lancet, 2000).

Няма данни от клинични проучвания, които да подкрепят клиничната безопасност на стирипентол, прилаган с дневна доза, по-висока от 50 mg/kg/ден.

Няма данни от клинични проучвания, които да подкрепят употребата на стирипентол като монотерапия при синдром на Dravet.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Съобщени са следните фармакокинетични свойства на стирипентол от проучванията при здрави възрастни доброволци и възрастни пациенти.

### Абсорбция

Стирипентол се абсорбира бързо, като времето за достигане на пиковата плазмена концентрация е около 1,5 часа. Абсолютната бионаличност на стирипентол не е известна, тъй като няма налична интравенозна форма за изпитване. При перорално приложение се абсорбира добре, тъй като основната част от пероралната доза се отделя с урината.

Относителната бионаличност на капсулите и праха за перорална суспензия в саше е проучена при здрави мъже доброволци след еднократен перорален прием на 1 000 mg. Двете форми са биоеквивалентни по отношение на AUC, но не и по отношение на  $C_{max}$ .  $C_{max}$  на сашето е малко по-висока (23%) в сравнение с тази на капсулата и не покрива критерия за биоеквивалентност.  $T_{max}$  е подобно за двете форми. Препоръчва се клинично наблюдение при преминаване от стирипентол капсула към прах за перорална суспензия в саше.

### Разпределение

Стирипентол се свързва в висока степен с циркулиращите плазмени протеини (около 99%).

### Елиминиране

Системната експозиция на стирипентол се повишава значително повече от пропорционално на дозата. Плазменият клирънс намалява значително при високи дози; той спада от приблизително 40 l/kg/ден при доза от 600 mg/ден до около 8 l/kg/ден при доза от 2 400 mg. Клирънсът намалява след повторно приложение на стирипентол, вероятно поради инхибирането на

цитохром Р450 изоензимите, отговорни за неговия метаболизъм. Елиминационният полуживот е в граници от 4.5 часа до 13 часа, като се повишава с дозата.

### Биотрансформация

Стирипентолът се метаболизира в голяма степен, в урината са установени 13 различни метаболита. Главните метаболитни процеси са деметилиране и глюкурониране, въпреки че прецизно определяне на участващите ензими все още не е направено.

Въз основа на *in vitro* проучвания се счита, че основните чернодробни цитохром Р450 изоензими, които участват във фаза 1 на метаболизма, са СYP1A2, СYP2C19 и СYP3A4.

### Екскреция

По-голямата част стирипентол се отделя чрез бъбреците.

Метаболитите на стирипентол в урината общо представляват по-голямата част (73%) от пероралната доза, а останалите 13-24% се откриват в изпражненията като непроменено вещество.

### Педиатрично популационно фармакокинетично проучване

Проведено е популационно фармакокинетично проучване при 35 деца със синдром на Dravet, лекувани със стирипентол и две вещества, за които не е известно да повлияват фармакокинетиката на стирипентол, валпроат и клобазам. Медианата на възрастта е била 7,3 години (от 1 до 17,6 години) и медианата на дневната доза на стирипентол е била 45,4 mg/kg/дневно (от 27,1 до 89,3 mg/kg/дневно), приемана на два или три отделни приема.

Данните съответстват най-добре на еднокомпартиментен модел с процеси на абсорбция и елиминиране от първи порядък. Популационната оценка за скоростната константа на абсорбция Ка е била 2,08 h.<sup>-1</sup> (стандартно отклонение от случаен ефект = 122%). Клирънсът и обемът на разпределение са свързани с телесното тегло чрез алометричен модел със съответни показатели 0,433 and 1: при повишаване на теглото от 10 на 60 kg, привидният клирънс при перорално приложение се повишава от 2,60 на 5,65 l/h и привидният обем на разпределение се увеличава от 32,0 на 191,8 l. В резултат на това елиминационният полуживот се удължава от 8,5 h. (за 10 kg) на 23,5 h. (за 60 kg).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Проучванията за токсичност при животни (плъхове, маймунаи, мишки) не са показали никакъв постоянен модел на токсичност, освен увеличаване на черния дроб, свързано с хепатоцелуларна хипертрофия, която се появява при прием на високи дози стирипентол, както при гризачи, така и при други животни. Този резултат се смята за адаптивен отговор към високото метаболитно натоварване на черния дроб.

Стирипентол не е тератогенен при изпитване при плъхове и зайци; при едно проучване при мишки, но не и в някои други подобни проучвания, при токсични дози за майката (800 mg/kg/ден) е наблюдавана ниска честота на цепка на небцето. Тези проучвания при мишки и зайци са проведени преди въвеждането на изискванията за добра лабораторна практика. При проучванията при плъхове за фертилитет и общи репродуктивни функции, както и върху пре- и постнаталното развитие, не се наблюдават събития, освен незначително намаление на преживяемостта на малките, кърмени от майки, показващи токсични отговори към стирипентол при доза 800 mg/kg/ден (вж. точка 4.6).

Проучванията за генотоксичност не са открили мутагенна или кластогенна активност.

Проучванията за канцерогенност са дали отрицателни резултати при плъхове. При мишки е имало само леко повишение на честотата на чернодробните аденоми и карциноми при животни, третирани с 200 или 600 mg/kg/ден за период от 78 седмици, но не и при тези, на които са прилагани 60 mg/kg/ден. Предвид липсата на генотоксичност на стирипентол и добре известната, специална податливост на мишия черен дроб към развитието на тумори, при

наличие на индукция на чернодробните ензими, тази находка не се счита за показателна за риск от туморогенност при пациентите.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

Повидон  
Натриев нишестен глюколат  
Магнезиев стеарат (E470b)

#### Състав на капсулата

Желатин  
Титанов диоксид (E171)

#### Печатно мастило

Шеллак (E904)  
Черен железен оксид (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Полипропиленова бутилка с бандерол и полиетиленова капачка с винт, съдържаща 30 и 90 капсули.

Непрозрачна полиетиленова бутилка с полипропиленова капачка с винт със защита за отваряне от деца, съдържаща 60 капсули.

Бутилките са опаковани в картонени кутии.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Biocodex, 7 Avenue Gallieni 94250 Gentilly, Франция.

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/06/367/004-6

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първото разрешаване: 04 януари 2007 г.

Дата на последното подновяване: 20 септември 2018 г

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Diacomit 250 mg прах за перорална суспензия в саше

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяко саше съдържа 250 mg стирипентол (stiripentol).

### Помощни вещества с известен ефект

Всяко саше съдържа 2,5 mg аспартам с пригодени за тази форма 500 mg глюкоза, течна, изсушена чрез разпрашаване и 2,4 mg сорбитол.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорална суспензия  
Бледорозов кристален прах

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Diacomit е показан за употреба едновременно с клобазам и валпроат, като допълнителна терапия при упорити генерализирани тонично-клонични гърчове, при пациенти с тежка миоклонична епилепсия в ранната детска възраст (ТМЕРДВ, синдром на Dravet), при които не е постигнат адекватен контрол на гърчовете с клобазам и валпроат.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Diacomit трябва да се прилага само под наблюдение на педиатър/детски невролог, с опит в диагнозата и лечението на епилепсията в кърмаческа и детска възраст.

#### Дозировка

##### *Педиатрична популация*

Дозата на стирипентол се изчислява на базата на mg/kg телесно тегло.

Дневната доза може бъде приложена на 2 или 3 приема.

Започването на допълнителна терапия със стирипентол трябва да става постепенно, като се използват покачващи се дози до достигане на препоръчителната доза от 50 mg/kg/ден, приемана съвместно с клобазам и валпроат.

Повишаването на дозата на стирипентол трябва да става постепенно, като се започне с 20 mg/kg/ден за 1 седмица, след това – 30 mg/kg/ден за 1 седмица. По-нататъшното повишаване на дозата зависи от възрастта:

- деца на възраст под 6 години трябва да получат допълнителна доза от 20 mg/kg/ден през третата седмица, като по този начин се достига препоръчителната доза от 50 mg/kg/ден за три седмици;

- деца на възраст от 6 до 12 години трябва да получават допълнителна доза от 10 mg/kg/ден всяка седмица, като по този начин се достига препоръчителната доза от 50 mg/kg/ден за четири седмици;

- деца и юноши над 12 години трябва да получават допълнителна доза от 5 мг/кг/ден всяка седмица до достигане на оптималната доза, определена на базата на клинична преценка.

Препоръчителната доза от 50 мг/кг/ден се основава на резултатите от наличните клинични проучвания и е единствената доза Diacomit, оценена при основните проучвания (вж. точка 5.1).

Стирипентол трябва винаги да се приема с храна, тъй като се разгражда бързо в кисела среда (напр., експозиция на стомашен сок при прием на гладно).

Стирипентол не трябва да се приема с мляко или млечни продукти (кисело мляко, меко крема сирене и др.), газирани напитки, плодов сок или храни и напитки, съдържащи кофеин или теофилин.

#### *Деца на възраст под 3 години*

Основната клинична оценка на стирипентол е направена при деца на 3- и над 3-годишна възраст с ТМЕРДВ. Клиничното решение за употреба на стирипентол при деца с ТМЕРДВ под 3 години трябва да се вземе индивидуално за всеки пациент, като се имат предвид потенциалните клинични ползи и рискове. В тази група от по-малки пациенти, допълнителната терапия със стирипентол трябва да се започне само когато диагнозата ТМЕРДВ е клинично потвърдена (вж. точка 5.1). Данните за употреба на стирипентол под 12-месечна възраст са ограничени. При тези деца използването на стирипентол ще се извършва под прякото наблюдение на лекаря.

#### *Пациенти на възраст $\geq 18$ години*

Няма дългосрочни данни, събрани от достатъчен брой възрастни, за да се потвърди поддържането на ефекта при тази популация. Лечението трябва да продължи докато се наблюдава ефикасност.

#### *Коригиране на дозата на другите антиепилептици, използвани в комбинация със стирипентол*

Въпреки липсата на подробни фармакологични данни за възможните лекарствени взаимодействия, въз основа на клиничния опит се предоставят следните препоръки относно промяната на дозата и схемата на прилагане на другите антиепилептични лекарствени продукти, прилагани едновременно със стирипентол.

#### *- Клобазам*

В основните проучвания, при започването на терапията със стирипентол, дневната доза на клобазам е била 0,5 mg/kg/ден, прилагана обикновено разделена на два приема дневно. В случай на клинични признаци на нежелани реакции или предозиране на клобазам (т.е., сънливост, хипотония и раздразнителност при малки деца), тази дневна доза е била намалявана с 25% всяка седмица. Има съобщения за приблизително дву- до трикратно повишаване на плазмените нива на клобазам и съответно петкратно повишаване на норклобазам при едновременната употреба на стирипентол при деца със синдром на Dravet.

#### *- Валпроат*

Потенциалът за метаболитно взаимодействие между стирипентол и валпроат се счита за незначителен и затова не се налага промяна в дозата на валпроата, при добавянето на стирипентол, освен по причини за клинична безопасност. В основните проучвания, в случай на гастроинтестинални нежелани реакции като загуба на апетит, загуба на тегло, дневната доза на валпроат е била намалявана с около 30% на седмица.

#### *Абнормни лабораторни резултати*

В случай на абнормна кръвна картина или резултати от изследванията на чернодробната функция, клиничното решение за продължаване на употребата или коригиране на дозата на стирипентол, едновременно с коригиране на дозите на клобазам и валпроат, трябва да се вземе индивидуално за всеки пациент, като се имат предвид потенциалните клинични ползи и рискове (вж. точка 4.4).

### *Ефект на лекарствената форма*

Лекарствената форма саше има малко по-висока  $C_{max}$  от капсулите и следователно формите не са биоеквивалентни. Ако се налага преминаване от една форма към друга се препоръчва това да се извършва под клинично наблюдение, в случай на проблеми с поносимостта (вж. точка 5.2).

### *Бъбречно и чернодробно увреждане*

Стирипентол не се препоръчва за употреба при пациенти с увредена чернодробна и/или бъбречна функция (вж. точка 4.4).

### Начин на приложение

#### Перорално приложение

Капсулата трябва да се глътне цяла, с чаша вода.

За взаимодействието на стирипентол с храна, вж. точка 4.5.

### **4.3 Противопоказания**

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Анамнеза за психози под формата на делирни епизоди.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал

Тези вещества не трябва да бъдат употребявани едновременно със стирипентол при лечение на синдрома на Dravet. Дневната доза на клобазама и/или валпроата трябва да се намали, в зависимост от появата на нежелани ефекти, докато се провежда лечението със стирипентол (вж. точка 4.2).

#### Скорост на растеж при децата

Поради висока честота на гастроинтестиналните нежелани реакции при лечение със стирипентол и валпроат (анорексия, загуба на апетит, гадене, повръщане), трябва внимателно да се проследява скоростта на растеж на децата, приемащи тази комбинация от лекарства.

#### Кръвна картина

Приложението на стирипентол, клобазам и валпроат може да бъде свързано с неутропения. Преди започване на лечение със стирипентол, трябва да се изследва кръвната картина. Ако няма други клинични показания, кръвната картина трябва да се изследва на всеки 6 месеца.

#### Чернодробна функция

Преди започване на лечение със стирипентол трябва да се изследва чернодробната функция. Ако няма други клинични показания, чернодробната функция трябва да се изследва на всеки 6 месеца.

#### Чернодробно или бъбречно увреждане

Поради липса на конкретни клинични данни при пациенти с увредена чернодробна или бъбречна функция, стирипентол не се препоръчва за употреба при такива пациенти (вж. точка 4.2).



## Вещества, които взаимодействат със CYP ензими

Стирипентол е инхибитор на ензимите CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 и може значително да повиши плазмените концентрации на веществата, метаболизирани чрез тези ензими, и да повиши риска от появата на нежелани реакции (вж. точка 4.5). Проучванията *in vitro* предполагат, че фаза 1 на метаболизма на стирипентол се катализира от CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4, и вероятно от други ензими. Препоръчва се внимание при комбинирането на стирипентол с други вещества, които подтискат или активират действието на един или повече от тези ензими.

## Педиатрична популация

Основните клинични проучвания не включват деца под 3-годишна възраст. Поради това се препоръчва децата между 6-месечна и 3-годишна възраст да се проследяват внимателно, докато са на лечение със стирипентол.

Стирипентол прах за перорална суспензия в саше съдържа аспартам, източник на фенилаланин. Не са налице нито неклинични, нито клинични данни за оценка на употребата на аспартам при кърмачета на възраст под 12 месеца. Поради това може да бъде вреден за хора с фенилкетонурия. Пациентите с рядката форма на глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат лекарството, тъй като тази форма съдържа глюкоза. Тъй като ароматизиращият компонент съдържа малки количества сорбитол, пациентите с наследствена фруктозна непоносимост не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на саше, т.е. по същество „не съдържа натрий“.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Възможни лекарствени взаимодействия, които въздействат върху стирипентол

Влиянието на други антиепилептични лекарствени продукти върху фармакокинетиката на стирипентол не е добре установено.

Не е известно какво е влиянието на макролидите и азоловите противогъбични средства, които са познати като инхибитори на CYP 3A4 и субстрати на същия ензим, върху метаболизма на стирипентол. Също така, не е известен ефектът на стирипентол върху техния метаболизъм.

Проучванията *in vitro* предполагат, че фаза 1 на метаболизма на стирипентол се катализира от CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4, и вероятно от други ензими. Препоръчва се внимание при комбинирането на стирипентол с други вещества, които подтискат или активират действието на един или повече от тези ензими.

### Въздействие на стирипентол върху цитохром P450 ензимите

Много от тези взаимодействия са частично потвърдени с *in vitro* проучвания и в клинични изпитвания. Повишаването на плазмените концентрации в стационарно състояние при комбинираната употреба на стирипентол, валпроат и клобазам е подобно при възрастни и деца, въпреки че е отбелязана интериндивидуална вариабилност.

В терапевтични концентрации, стирипентол значително инхибира няколко CYP450 изоензима: например CYP2C19, CYPD6 и CYP3A4. В резултат могат да се очакват фармакокинетични взаимодействия от метаболитен характер с други лекарства. Тези взаимодействия могат да доведат до повишени системни нива на тези активни вещества, което може да доведе до повишаване на фармакологичните ефекти и увеличаване на нежеланите реакции.

Трябва да се прояви внимание, ако клиничните обстоятелства изискват комбинирането на стирипентол с вещества, метаболизиращи чрез CYP2C19 (напр. циталопрам, омепразол) или CYP3A4 (напр. HIV протеазни инхибитори, антихистамини като астемизол и хлорфенирамин, блокери на калциеви канали, статини, перорални контрацептиви, кодеин) поради повишения риск от нежелани реакции (вж. по-нататък в тази част за антиепилептични лекарства). Препоръчва се проследяване на плазмените концентрации или на нежеланите реакции. Може да се наложи адаптиране на дозата.

Едновременното приложение със субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс трябва да се избягва, поради подчертано повишения риск от тежки нежелани реакции.

Данните относно потенциала за инхибиране на CYP1A2 са ограничени и поради това не могат да бъдат изключени взаимодействия с теофилин и кофеин, защото повишаването на плазмените нива на теофилина и кофеина, чрез инхибиране на чернодробния им метаболизъм, потенциално води до токсичност. Не се препоръчва употребата им в комбинация със стирипентол. Това предупреждение не се ограничава само до лекарствени продукти, но и до значителен брой храни и хранителни продукти, давани на деца: пациентите не трябва да пият кола, която съдържа значителни количества кофеин, и шоколад, който съдържа малко количество теофилин (вж. точка 4.2).

Тъй като *in vitro* стирипентолът инхибира CYP2D6 в концентрации, които клинично се достигат в плазмата, веществата, които се метаболизират от този изоензим, като: бета-блокери (пропранолол, карведилол, тимолол), антидепресанти (флуоксетин, пароксетин, сертралин, имипрамин, кломипрамин), антипсихотици (халоперидол), аналгетици (кодеин, декстрометорфан, трамадол), могат да бъдат обект на метаболитни взаимодействия със стирипентола. За веществата, които се метаболизират чрез CYP2D6 и при които титрирането на дозата е постигнато при самостоятелното им приложение, може да е необходима корекция на дозата.

#### Потенциал на стирипентола да взаимодейства с други лекарствени продукти

Поради липсата на клинични данни, трябва да се подхожда с повишено внимание при следните клинично значими взаимодействия на стирипентол:

*Нежелани комбинации (да се избягват, освен ако не са изключително необходими)*

- Алкалоиди на моравото рогче (ерготамин, дихидроерготамин)

Ерготизъм с възможност за некроза на крайниците (потискане на чернодробното елиминиране на моравото рогче).

- Цизаприд, халофантрин, пимозид, хинидин, бепридил

Повишен риск от сърдечни аритмии и torsades de pointes/внезапна аритмия в частност.

- Имуносупресори (такролимус, циклоспорин, сиролимус)

Повишени плазмени нива на имуносупресорите (понижен чернодробен метаболизъм).

- Статини (аторвастатин, симвастатин и др.)

Повишен риск от дозозависими нежелани реакции като рабдомиолиза (понижен чернодробен метаболизъм на холестерол-понижаващо лекарство средство).

#### Комбинации, изискващи предпазни мерки

- Мидазолам, триаололам, алпразолам

Посредством понижаване на чернодробния им метаболизъм, плазмените нива на бензодиазепините могат да се повишат, което да доведе до прекомерна седация.

- Хлорпромазин

Стирипентол повишава централните депресивни ефекти на хлорпромазина.

- *Ефекти върху другите антиепилептични лекарства (АЕЛ)*

Инхибирането на CYP450 изоензимите CYP2C19 и CYP3A4 може да предизвика фармакокинетични взаимодействия (инхибиране на техния чернодробен метаболизъм) с фенобарбитал, примидон, фенитоин, карбамазепин, клобазам (вж. точка 4.2), валпроат (вж. точка 4.2), диазепам (повишена миорелаксация), етосуксимид и тиагабин. Последниците са повишени плазмени нива на тези антиконвулсанти с потенциален риск от предозиране. Препоръчва се клинично проследяване на плазмените нива на другите антиконвулсанти при комбинация със стирипентол, с възможно адаптиране на дозата.

- *Топирамат*

При използване на стирипентол в програма състрадателна употреба във Франция, топирамат е бил добавен към стирипентол, клобазам и валпроат при 41% от 230 случая. Въз основа на клиничните наблюдения при тази група пациенти, няма доказателства, според които да се налага промяна в дозата и схемата на прилагане на топирамат при едновременната му употреба със стирипентол.

По отношение на топирамат се смята, че потенциална конкуренция за потискането на CYP2C19 не би трябвало да възникне, тъй като за нея вероятно са необходими плазмени концентрации 5-15 пъти по-високи от плазмените концентрации, получавани при стандартните препоръчителни дози и схема на прилагане на топирамата.

- *Леветирацетам*

Леветирацетам не претърпява чернодробен метаболизъм в голяма степен. В резултат на това не се очаква фармакокинетично метаболитно лекарствено взаимодействие между стирипентол и леветирацетам.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

*Риск, свързан с епилепсията и антиепилептичните лекарствени продукти като цяло*

Доказано е, че при потомството на жени с епилепсия, честотата на малформациите е два до три пъти по-голяма от приблизителната честота от 3% в общата популация. Въпреки че други фактори, например епилепсията, могат да имат принос, наличните данни сочат, че това повишаване се дължи до голяма степен на лечението. В лекуваната популация, при политерапия се отбелязва повишаване на малформациите.

Все пак, ефективната антиепилептична терапия не трябва да се прекъсва по време на бременността, тъй като влошаването на заболяването може да бъде вредно както за майката, така и за плода.

*Риск, свързан със стирипентол*

Няма налични данни за експозиция по време на бременност. Проучванията върху животни не посочват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на бременността, феталното развитие, раждането или постнаталното развитие при дози, които не са токсични за майката (вж. точка 5.3). От гледна точка на показанията, не би трябвало да се очаква прилагане на стирипентол по време на бременност и при жени с детероден потенциал. Клиничното решение за употреба на стирипентол по време на бременност трябва да бъде взето индивидуално за всеки пациент, като се имат предвид потенциалните клинични ползи и рискове. Трябва да се подхожда с повишено внимание при предписването му на бременни жени и използването на ефикасни методи на контрацепция е препоръчително.

## Кърмене

Тъй като липсват проучвания при хора за отделянето в кърмата и е известно, че стирипентол преминава свободно от плазмата в млякото при кози, кърменето не се препоръчва по време на лечението. В случай, че лечението със стирипентол продължи по време на кърменето, кърмачето трябва да бъде наблюдавано внимателно за възможни нежелани ефекти.

## Фертилитет

При проучванията върху животни не е открито въздействие върху фертилитета (вж. точка 5.3). Липсват клинични данни, потенциалният риск при хора не е известен.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Стирипентол оказва голямо влияние върху способността за шофиране и работа с машини, тъй като може да причини замаяване и атаксия. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират или работят с машини, докато не натрупат достатъчно опит, за да преценят дали това се отразява неблагоприятно на техните способности (вж. точка 4.8).

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции от стирипентол са анорексия, загуба на тегло, безсъние, сънливост, атаксия, хипотония и дистония.

#### Таблица с нежелани реакции

Нежеланите реакции се представят най-често както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни). При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо- органен клас (терминология по MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести	Редки
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>		Неутропения		Тромбоцитопения*
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	Анорексия, загуба на апетит, загуба на тегло			
<b>Психични нарушения</b>	Безсъние	Агресивност, раздразнителност, разстройства на поведението, враждебно поведение, свръхвъзбудимост, нарушения на съня		

Системо-органен клас (терминология по MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на нервната система	Сънливост, атаксия, хипотония, дистония	Хиперкинезия		
Нарушения на очите			Диплопия	
Стомашно-чревни нарушения		Гадене, повръщане		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Фоточувствителност, обрив, кожна алергия, уртикария	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Умора	
Изследвания		Повишен $\gamma$ -GT		Отклонения в чернодробните функционални показатели

\* Данните за тромбоцитопения са получени от клинични изпитвания и постмаркетингов опит.

#### Описание на избрани нежелани реакции

Много от горните нежелани реакции, често са в резултат на повишени плазмени нива на други антиконвулсанти (вж. точки 4.4 и 4.5) и могат да регресират при редукция на дозата на тези лекарствени продукти.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт.

От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

Няма данни за клинично предозиране. Лечението е поддържащо (симптоматични мерки в отделенията за интензивни грижи).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиепилептични средства, други антиепилептични средства, АТС код: N03AX17

#### Механизъм на действие

При животински модели, стирипентол противодейства на гърчовете, индуцирани от електрошок, пентетразол и биквукулин. При модели на гризачи, стирипентол изглежда повишава нивата в мозъка на гама-аминомаслената киселина (ГАМК) – основният инхибиторен невротрансмитер в мозъка на бозайниците. Това би могло да стане чрез потискане на поемането от синаптозомите на ГАМК и/или потискане на ГАМК трансминазата. Доказано е също, че стирипентол повишава ГАМКА рецептор-медираната трансмисия в хипокампуса при недостигнали полова зрелост плъхове и удължава средната продължителност на отваряне (но не честотата на отваряне) на ГАМКА-рецепторните хлорни канали по барбитуратоподобен механизъм. В резултат на фармакокинетичните взаимодействия, стирипентол повишава ефикасността на другите антиконвулсанти, като карбамазепин, натриев валпроат, фенитоин, фенобарбитал и много бензодиазепини. Вторият ефект на стирипентол се дължи главно на метаболитно инхибиране на някои изоензими, по-специално на CYP-450 3A4 и 2C19, включени в чернодробния метаболизъм на другите антиепилептични лекарства.

### Клинична ефикасност и безопасност

Основната клинична оценка на стирипентол е направена при деца на и над 3-годишна възраст с ТМЕРДВ.

При използването на Diasomit в програмата за състрадателна употреба във Франция са включени деца на 6-месечна възраст, защото при някои пациенти диагнозата синдром на Dravet може да бъде поставена със сигурност на тази възраст. Клиничното решение за употреба на Diasomit при деца с ТМЕРДВ, на възраст под 3 години, трябва да се взема индивидуално за всеки пациент, като се имат предвид потенциалните клинични ползи и рискове (вж. точка 4.2).

41 деца с ТМЕРДВ са включени в рандомизирано, плацебо-контролирано, допълнително проучване. След начален период от 1 месец са добавени плацебо (n=20) или стирипентол (n=21) към валпроат и клобазам за двойнослеп период от 2 месеца. След това пациентите са приемали стирипентол открито. Като респондери са определени тези, при които има намаляване на честотата на клоничните (или тонично-клоничните) пристъпи с повече от 50% през втория месец от двойнослепия период, в сравнение с изходното ниво. 15 (71%) от пациентите са били респондери на стирипентол (в това число девет без клонични или тонично-клонични пристъпи), докато само един (5%) на плацебо (ниито един без пристъпи; стирипентол 95% CI 52,1-90,7 срещу плацебо 0-14,6). 95% CI за разликата е 42,2-85,7. Процентът на промяна в сравнение с изходното ниво е по-висок за стирипентол (-69%), отколкото за плацебо (+7%), p<0,0001. 21 от пациентите на стирипентол са имали умерени нежелани реакции (сънливост, загуба на апетит), в сравнение с осем на плацебо, като нежеланите реакции са изчезнали при намаляване на дозата на комедикацията в 12 от тези 21 случая (Chiron и сътр., Lancet, 2000).

Няма данни от клинични проучвания, които да подкрепят клиничната безопасност на стирипентол, прилаган с дневна доза, по-висока от 50 mg/kg/ден.

Няма данни от клинични проучвания, които да подкрепят употребата на стирипентол като монотерапия при синдром на Dravet.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Съобщени са следните фармакокинетични свойства на стирипентол от проучванията при здрави възрастни доброволци и възрастни пациенти.

### Абсорбция

Стирипентол се абсорбира бързо, като времето за достигане на пиковата плазмена концентрация е около 1,5 часа. Абсолютната бионаличност на стирипентол не е известна, тъй като няма налична интравенозна форма за изпитване. При перорално приложение се абсорбира добре, тъй като основната част от пероралната доза се отделя с урината.

Относителната бионаличност на капсулите и праха за перорална суспензия в саше е проучена при здрави мъже доброволци след еднократен перорален прием на 1 000 mg. Двете форми са биоеквивалентни по отношение на AUC, но не и по отношение на  $C_{max}$ .  $C_{max}$  на сашето е малко по-висока (23%) в сравнение с тази на капсулата и не покрива критерия за биоеквивалентност.  $T_{max}$  е подобно за двете форми. Препоръчва се клинично наблюдение при преминаване от стирипентол капсула към прах за перорална суспензия в саше.

#### Разпределение

Стирипентол се свързва в висока степен с циркулиращите плазмени протеини (около 99%).

#### Елиминиране

Системната експозиция на стирипентол се повишава значително повече от пропорционално на дозата. Плазменият клирънс намалява значително при високи дози; той спада от приблизително 40 l/kg/ден при доза от 600 mg/ден до около 8 l/kg/ден при доза от 2 400 mg. Клирънсът намалява след повторно приложение на стирипентол, вероятно поради инхибирането на цитохром P450 изоензимите, отговорни за неговия метаболизъм. Елиминационният полуживот е в граници от 4.5 часа до 13 часа, като се повишава с дозата.

#### Биотрансформация

Стирипентолът се метаболизира в голяма степен, в урината са установени 13 различни метаболита. Главните метаболитни процеси са деметилиране и глюкурониране, въпреки че прецизно определяне на участващите ензими все още не е направено.

Въз основа на *in vitro* проучвания се счита, че основните чернодробни цитохром P450 изоензими, които участват във фаза 1 на метаболизма, са CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4.

#### Екскреция

По-голямата част стирипентол се отделя чрез бъбреците.

Метаболитите на стирипентол в урината общо представляват по-голямата част (73%) от пероралната доза, а останалите 13-24% се откриват в изпражненията като непроменено вещество.

#### Педиатрично популационно фармакокинетично проучване

Проведено е популационно фармакокинетично проучване при 35 деца със синдром на Dravet, лекувани със стирипентол и две вещества, за които не е известно да повлияват фармакокинетиката на стирипентол, валпроат и клобазам. Медианата на възрастта е била 7,3 години (от 1 до 17,6 години) и медианата на дневната доза на стирипентол е била 45,4 mg/kg/дневно (от 27,1 до 89,3 mg/kg/дневно), приемана на два или три отделни приема.

Данните съответстват най-добре на еднокомпартиментен модел с процеси на абсорбция и елиминиране от първи порядък. Популационната оценка за скоростната константа на абсорбция  $K_a$  е била 2,08 h.<sup>-1</sup> (стандартно отклонение от случаен ефект = 122%). Клирънсът и обемът на разпределение са свързани с телесното тегло чрез алометричен модел със съответни показатели 0,433 and 1: при повишаване на теглото от 10 на 60 kg, привидният клирънс при перорално приложение се повишава от 2,60 на 5,65 l/h и привидният обем на разпределение се увеличава от 32,0 на 191,8 l. В резултат на това елиминационният полуживот се удължава от 8,5 h. (за 10 kg) на 23,5 h. (за 60 kg).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Проучванията за токсичност при животни (плъхове, маймунаи, мишки) не са показали някакъв постоянен модел на токсичност, освен увеличаване на черния дроб, свързано с хепатоцелуларна хипертрофия, която се появява при прием на високи дози стирипентол, както при гризачи, така

и при други животни. Този резултат се смята за адаптивен отговор към високото метаболитно натоварване на черния дроб.

Стирипентол не е тератогенен при изпитване при плъхове и зайци; при едно проучване при мишки, но не и в някои други подобни проучвания, при токсични дози за майката (800 mg/kg/ден) е наблюдавана ниска честота на цепка на небцето. Тези проучвания при мишки и зайци са проведени преди въвеждането на изискванията за добра лабораторна практика. При проучванията при плъхове за фертилитет и общи репродуктивни функции, както и върху пре- и постнаталното развитие, не се наблюдават събития, освен незначително намаление на преживяемостта на малките, кърмени от майки, показващи токсични отговори към стирипентол при доза 800 mg/kg/ден (вж. точка 4.6).

Проучванията за генотоксичност не са открили мутагенна или кластогенна активност. Проучванията за канцерогенност са дали отрицателни резултати при плъхове. При мишки е имало само леко повишение на честотата на чернодробните аденоми и карциноми при животни, третирани с 200 или 600 mg/kg/ден за период от 78 седмици, но не и при тези, на които са прилагани 60 mg/kg/ден. Предвид липсата на генотоксичност на стирипентол и добре известната, специална податливост на мишия черен дроб към развитието на тумори, при наличие на индукция на чернодробните ензими, тази находка не се счита за показателна за риск от туморогенност при пациентите.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Повидон  
Натриев нишестен глюколат  
Глюкоза, течна, изсушена чрез разпрашаване  
Еритрозин (E127)  
Титанов диоксид (E171)  
Аспартам (E951)  
Аромат тути фрути (съдържа сорбитол)  
Кармелоза натрий  
Хидроксиетилцелулоза

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Сашетата са направени от фолио, съставено от хартия/алуминий/полиетилен.  
Кутии с 30, 60 и 90 сашета.  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.  
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Biocodex, 7 Avenue Gallieni 94250 Gentilly, France

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/06/367/007-9

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първото разрешаване: 04 януари 2007 г.

Дата на последното подновяване: 20 септември 2018 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Diacomit 500 mg прах за перорална суспензия в сашета.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяко саше съдържа 500 mg стирипентол.

### Помощни вещества с известен ефект

Всяко саше съдържа 5 mg аспартам с пригодени за тази форма 1 000 mg глюкоза, течна, изсушена чрез разпрашаване и 4,8 mg сорбитол

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорална суспензия  
Бледорозов кристален прах

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Diacomit е показан за употреба едновременно с клобазам и валпроат, като допълнителна терапия при упорити генерализирани тонично-клонични гърчове, при пациенти с тежка миоклонична епилепсия в ранната детска възраст (ТМЕРДВ, синдром на Dravet), при които не е постигнат адекватен контрол на гърчовете с клобазам и валпроат.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Diacomit трябва да се прилага само под наблюдение на педиатър/детски невролог, с опит в диагнозата и лечението на епилепсията в кърмаческа и детска възраст.

#### Дозировка

##### *Педиатрична популация*

Дозата на стирипентол се изчислява на базата на mg/kg телесно тегло.

Дневната доза може бъде приложена на 2 или 3 приема.

Започването на допълнителна терапия със стирипентол трябва да става постепенно, като се използват покачващи се дози до достигане на препоръчителната доза от 50 mg/kg/ден, приемана съвместно с клобазам и валпроат.

Повишаването на дозата на стирипентол трябва да става постепенно, като се започне с 20 mg/kg/ден за 1 седмица, след това – 30 mg/kg/ден за 1 седмица. По-нататъшното повишаване на дозата зависи от възрастта:

- деца на възраст под 6 години трябва да получат допълнителна доза от 20 mg/kg/ден през третата седмица, като по този начин се достига препоръчителната доза от 50 mg/kg/ден за три седмици;

- деца на възраст от 6 до 12 години трябва да получават допълнителна доза от 10 mg/kg/ден всяка седмица, като по този начин се достига препоръчителната доза от 50 mg/kg/ден за четири седмици;

- деца и юноши над 12 години трябва да получават допълнителна доза от 5 мг/кг/ден всяка седмица до достигане на оптималната доза, определена на базата на клинична преценка.

Препоръчителната доза от 50 мг/кг/ден се основава на резултатите от наличните клинични проучвания и е единствената доза Diacomit, оценена при основните проучвания (вж. точка 5.1).

Стирипентол трябва винаги да се приема с храна, тъй като се разгражда бързо в кисела среда (напр., експозиция на стомашен сок при прием на гладно).

Стирипентол не трябва да се приема с мляко или млечни продукти (кисело мляко, меко крема сирене и др.), газирани напитки, плодов сок или храни и напитки, съдържащи кофеин или теофилин.

#### *Деца на възраст под 3 години*

Основната клинична оценка на стирипентол е направена при деца на 3- и над 3-годишна възраст с ТМЕРДВ. Клиничното решение за употреба на стирипентол при деца с ТМЕРДВ под 3 години трябва да се вземе индивидуално за всеки пациент, като се имат предвид потенциалните клинични ползи и рискове. В тази група от по-малки пациенти, допълнителната терапия със стирипентол трябва да се започне само когато диагнозата ТМЕРДВ е клинично потвърдена (вж. точка 5.1). Данните за употреба на стирипентол под 12-месечна възраст са ограничени. При тези деца използването на стирипентол ще се извършва под прякото наблюдение на лекаря.

#### *Пациенти на възраст $\geq 18$ години*

Няма дългосрочни данни, събрани от достатъчен брой възрастни, за да се потвърди поддържането на ефекта при тази популация. Лечението трябва да продължи докато се наблюдава ефикасност.

#### *Коригиране на дозата на другите антиепилептици, използвани в комбинация със стирипентол*

Въпреки липсата на подробни фармакологични данни за възможните лекарствени взаимодействия, въз основа на клиничния опит се предоставят следните препоръки относно промяната на дозата и схемата на прилагане на другите антиепилептични лекарствени продукти, прилагани едновременно със стирипентол.

#### *- Клобазам*

В основните проучвания, при започването на терапията със стирипентол, дневната доза на клобазам е била 0,5 mg/kg/ден, прилагана обикновено разделена на два приема дневно. В случай на клинични признаци на нежелани реакции или предозиране на клобазам (т.е., сънливост, хипотония и раздразнителност при малки деца), тази дневна доза е била намалявана с 25% всяка седмица. Има съобщения за приблизително дву- до трикратно повишаване на плазмените нива на клобазам и съответно петкратно повишаване на норклобазам при едновременната употреба на стирипентол при деца със синдром на Dravet.

#### *- Валпроат*

Потенциалът за метаболитно взаимодействие между стирипентол и валпроат се счита за незначителен и затова не се налага промяна в дозата на валпроата, при добавянето на стирипентол, освен по причини за клинична безопасност. В основните проучвания, в случай на гастроинтестинални нежелани реакции като загуба на апетит, загуба на тегло, дневната доза на валпроат е била намалявана с около 30% на седмица.

#### *Абнормни лабораторни резултати*

В случай на абнормна кръвна картина или резултати от изследванията на чернодробната функция, клиничното решение за продължаване на употребата или коригиране на дозата на стирипентол, едновременно с коригиране на дозите на клобазам и валпроат, трябва да се вземе индивидуално за всеки пациент, като се имат предвид потенциалните клинични ползи и рискове (вж. точка 4.4).

#### *Ефект на лекарствената форма*

Лекарствената форма саше има малко по-висока  $C_{max}$  от капсулите и следователно формите не са биоеквивалентни. Ако се налага преминаване от една форма към друга се препоръчва това да се извършва под клинично наблюдение, в случай на проблеми с поносимостта (вж. точка 5.2).

#### *Бъбречно и чернодробно увреждане*

Стирипентол не се препоръчва за употреба при пациенти с увредена чернодробна и/или бъбречна функция (вж. точка 4.4).

#### Начин на приложение

##### Перорално приложение

Капсулата трябва да се глътне цяла, с чаша вода.

За взаимодействието на стирипентол с храна, вж. точка 4.5.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Анамнеза за психози под формата на делирни епизоди.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал

Тези вещества не трябва да бъдат употребявани едновременно със стирипентол при лечение на синдрома на Dravet. Дневната доза на клобазама и/или валпроата трябва да се намали, в зависимост от появата на нежелани ефекти, докато се провежда лечението със стирипентол (вж. точка 4.2).

#### Скорост на растеж при децата

Поради висока честота на гастроинтестиналните нежелани реакции при лечение със стирипентол и валпроат (анорексия, загуба на апетит, гадене, повръщане), трябва внимателно да се проследява скоростта на растеж на децата, приемащи тази комбинация от лекарства.

#### Кръвна картина

Приложението на стирипентол, клобазам и валпроат може да бъде свързано с неутропения. Преди започване на лечение със стирипентол, трябва да се изследва кръвната картина. Ако няма други клинични показания, кръвната картина трябва да се изследва на всеки 6 месеца.

#### Чернодробна функция

Преди започване на лечение със стирипентол трябва да се изследва чернодробната функция. Ако няма други клинични показания, чернодробната функция трябва да се изследва на всеки 6 месеца.

#### Чернодробно или бъбречно увреждане

Поради липса на конкретни клинични данни при пациенти с увредена чернодробна или бъбречна функция, стирипентол не се препоръчва за употреба при такива пациенти (вж. точка 4.2).

## Вещества, които взаимодействат със CYP ензими

Стирипентол е инхибитор на ензимите CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 и може значително да повиши плазмените концентрации на веществата, метаболизирани чрез тези ензими, и да повиши риска от появата на нежелани реакции (вж. точка 4.5). Проучванията *in vitro* предполагат, че фаза 1 на метаболизма на стирипентол се катализира от CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4, и вероятно от други ензими. Препоръчва се внимание при комбинирането на стирипентол с други вещества, които подтискат или активират действието на един или повече от тези ензими.

## Педиатрична популация

Основните клинични проучвания не включват деца под 3-годишна възраст. Поради това се препоръчва децата между 6-месечна и 3-годишна възраст да се проследяват внимателно, докато са на лечение със стирипентол.

Diasomit прах за перорална суспензия в саше съдържа аспартам, източник на фенилаланин. Не са налице нито неклинични, нито клинични данни за оценка на употребата на аспартам при кърмачета на възраст под 12 месеца. Поради това може да бъде вреден за хора с фенилкетонурия. Пациентите с рядката форма на глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат лекарството, тъй като тази форма съдържа глюкоза. Тъй като ароматизиращият компонент съдържа малки количества сорбитол, пациентите с наследствена фруктозна непоносимост не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на саше, т.е. по същество „не съдържа натрий“.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Възможни лекарствени взаимодействия, които въздействат върху стирипентол

Влиянието на други антиепилептични лекарствени продукти върху фармакокинетиката на стирипентол не е добре установено.

Не е известно какво е влиянието на макролидите и азоловите противогъбични средства, които са познати като инхибитори на CYP 3A4 и субстрати на същия ензим, върху метаболизма на стирипентол. Също така, не е известен ефектът на стирипентол върху техния метаболизъм.

Проучванията *in vitro* предполагат, че фаза 1 на метаболизма на стирипентол се катализира от CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4, и вероятно от други ензими. Препоръчва се внимание при комбинирането на стирипентол с други вещества, които подтискат или активират действието на един или повече от тези ензими.

### Въздействие на стирипентол върху цитохром P450 ензимите

Много от тези взаимодействия са частично потвърдени с *in vitro* проучвания и в клинични изпитвания. Повишаването на плазмените концентрации в стационарно състояние при комбинираната употреба на стирипентол, валпроат и клобазам е подобно при възрастни и деца, въпреки че е отбелязана интериндивидуална вариабилност.

В терапевтични концентрации, стирипентол значително инхибира няколко CYP450 изоензима: например CYP2C19, CYPD6 и CYP3A4. В резултат могат да се очакват фармакокинетични взаимодействия от метаболитен характер с други лекарства. Тези взаимодействия могат да доведат до повишени системни нива на тези активни вещества, което може да доведе до повишаване на фармакологичните ефекти и увеличаване на нежеланите реакции.

Трябва да се прояви внимание, ако клиничните обстоятелства изискват комбинирането на стирипентол с вещества, метаболизирани чрез CYP2C19 (напр. циталопрам, омепразол) или

CYP3A4 (напр. HIV протеазни инхибитори, антихистамини като астемизол и хлорфенирамин, блокери на калциеви канали, статини, перорални контрацептиви, кодеин) поради повишения риск от нежелани реакции (вж. по-нататък в тази част за антиепилептични лекарства). Препоръчва се проследяване на плазмените концентрации или на нежеланите реакции. Може да се наложи адаптиране на дозата.

Едновременното приложение със субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс трябва да се избягва, поради подчертано повишения риск от тежки нежелани реакции.

Данните относно потенциала за инхибиране на CYP1A2 са ограничени и поради това не могат да бъдат изключени взаимодействия с теофилин и кофеин, защото повишаването на плазмените нива на теофилина и кофеина, чрез инхибиране на чернодробния им метаболизъм, потенциално води до токсичност. Не се препоръчва употребата им в комбинация със стирипентол. Това предупреждение не се ограничава само до лекарствените продукти, но и до значителен брой храни и хранителни продукти, давани на деца: пациентите не трябва да пият кола, която съдържа значителни количества кофеин, и шоколад, който съдържа малко количество теофилин (вж. точка 4.2).

Тъй като *in vitro* стирипентолът инхибира CYP2D6 в концентрации, които клинично се достигат в плазмата, веществата, които се метаболизират от този изоензим, като: бета-блокери (пропранолол, карведилол, тимолол), антидепресанти (флуоксетин, пароксетин, сертралин, имипрамин, кломипрамин), антипсихотици (халоперидол), аналгетици (кодеин, декстрометорфан, трамадол), могат да бъдат обект на метаболитни взаимодействия със стирипентола. За веществата, които се метаболизират чрез CYP2D6 и при които титрирането на дозата е постигнато при самостоятелното им приложение, може да е необходима корекция на дозата.

#### Потенциал на стирипентола да взаимодейства с други лекарствени продукти

Поради липсата на клинични данни, трябва да се подхожда с повишено внимание при следните клинично значими взаимодействия на стирипентол:

*Нежелани комбинации (да се избягват, освен ако не са изключително необходими)*

- Алкалоиди на моравото рогче (ерготамин, дихидроерготамин)

Ерготизъм с възможност за некроза на крайниците (потискане на чернодробното елиминиране на моравото рогче).

- Цизаприд, халофантрин, пимозид, хинидин, бепридил

Повишен риск от сърдечни аритмии и torsades de pointes/внезапна аритмия в частност.

- Имуносупресори (такролимус, циклоспорин, сиролимус)

Повишени плазмени нива на имуносупресорите (понижен чернодробен метаболизъм).

- Статини (аторвастатин, симвастатин и др.)

Повишен риск от дозозависими нежелани реакции като рабдомиолиза (понижен чернодробен метаболизъм на холестерол-понижаващо лекарство средство).

#### Комбинации, изискващи предпазни мерки

- Мидазолам, триазолам, алпразолам

Посредством понижаване на чернодробния им метаболизъм, плазмените нива на бензодиазепините могат да се повишат, което да доведе до прекомерна седация.

- Хлорпромазин

Стирипентол повишава централните депресивни ефекти на хлорпромазина.

- *Ефекти върху другите антиепилептични лекарства (АЕЛ)*

Инхибирането на CYP450 изоензимите CYP2C19 и CYP3A4 може да предизвика фармакокинетични взаимодействия (инхибиране на техния чернодробен метаболизъм) с фенобарбитал, примидон, фенитоин, карбамазепин, клобазам (вж. точка 4.2), валпроат (вж. точка 4.2), диазепам (повишена миорелаксация), етосуксимид и тиагабин. Последниците са повишени плазмени нива на тези антиконвулсанти с потенциален риск от предозиране. Препоръчва се клинично проследяване на плазмените нива на другите антиконвулсанти при комбинация със стирипентол, с възможно адаптиране на дозата.

- *Топирамат*

При използване на стирипентол в програма състрадателна употреба във Франция, топирамат е бил добавен към стирипентол, клобазам и валпроат при 41% от 230 случая. Въз основа на клиничните наблюдения при тази група пациенти, няма доказателства, според които да се налага промяна в дозата и схемата на прилагане на топирамат при едновременната му употреба със стирипентол.

По отношение на топирамат се смята, че потенциална конкуренция за потискането на CYP2C19 не би трябвало да възникне, тъй като за нея вероятно са необходими плазмени концентрации 5-15 пъти по-високи от плазмените концентрации, получавани при стандартните препоръчителни дози и схема на прилагане на топирамата.

- *Леветирацетам*

Леветирацетам не претърпява чернодробен метаболизъм в голяма степен. В резултат на това не се очаква фармакокинетично метаболитно лекарствено взаимодействие между стирипентол и леветирацетам.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

*Риск, свързан с епилепсията и антиепилептичните лекарствени продукти като цяло*

Доказано е, че при потомството на жени с епилепсия, честотата на малформациите е два до три пъти по-голяма от приблизителната честота от 3% в общата популация. Въпреки че други фактори, например епилепсията, могат да имат принос, наличните данни сочат, че това повишаване се дължи до голяма степен на лечението. В лекуваната популация, при политерапия се отбелязва повишаване на малформациите.

Все пак, ефективната антиепилептична терапия не трябва да се прекъсва по време на бременността, тъй като влошаването на заболяването може да бъде вредно както за майката, така и за плода.

*Риск, свързан със стирипентол*

Няма налични данни за експозиция по време на бременност. Проучванията върху животни не посочват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на бременността, феталното развитие, раждането или постнаталното развитие при дози, които не са токсични за майката (вж. точка 5.3). От гледна точка на показанията, не би трябвало да се очаква прилагане на стирипентол по време на бременност и при жени с детероден потенциал. Клиничното решение за употреба на стирипентол по време на бременност трябва да бъде взето индивидуално за всеки пациент, като се имат предвид потенциалните клинични ползи и рискове. Трябва да се подхожда с повишено внимание при предписването му на бременни жени и използването на ефикасни методи на контрацепция е препоръчително.

## Кърмене

Тъй като липсват проучвания при хора за отделянето в кърмата и е известно, че стирипентол преминава свободно от плазмата в млякото при кози, кърменето не се препоръчва по време на лечението. В случай, че лечението със стирипентол продължи по време на кърменето, кърмачето трябва да бъде наблюдавано внимателно за възможни нежелани ефекти.

## Фертилитет

При проучванията върху животни не е открито въздействие върху фертилитета (вж. точка 5.3). Липсват клинични данни, потенциалният риск при хора не е известен.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Стирипентол оказва голямо влияние върху способността за шофиране и работа с машини, тъй като може да причини замаяване и атаксия. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират или работят с машини, докато не натрупат достатъчно опит, за да преценят дали това се отразява неблагоприятно на техните способности (вж. точка 4.8).

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции от стирипентол са анорексия, загуба на тегло, безсъние, сънливост, атаксия, хипотония и дистония.

#### Таблица с нежелани реакции

Нежеланите реакции се представят най-често както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни). При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо- органен клас (терминология по MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на кръвта и лимфната система		Неутропения		Тромбоцитопения*
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия, загуба на апетит, загуба на тегло			
Психични нарушения	Безсъние	Агресивност, раздразнителност, разстройства на поведението, враждебно поведение, свръхвъзбудимост, нарушения на съня		



Системо-органен клас (терминология по MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на нервната система	Сънливост, атаксия, хипотония, дистония	Хиперкинезия		
Нарушения на очите			Диплопия	
Стомашно-чревни нарушения		Гадене, повръщане		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Фоточувствителност, обрив, кожна алергия, уртикария	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Умора	
Изследвания		Повишен $\gamma$ -GT		Отклонения в чернодробните функционални показатели

\* Данните за тромбоцитопения са получени от клинични изпитвания и постмаркетингов опит.

#### Описание на избрани нежелани реакции

Много от горните нежелани реакции, често са в резултат на повишени плазмени нива на други антиконвулсанти (вж. точки 4.4 и 4.5) и могат да регресират при редукция на дозата на тези лекарствени продукти.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт.

От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

Няма данни за клинично предозиране. Лечението е поддържащо (симптоматични мерки в отделенията за интензивни грижи).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиепилептични средства, други антиепилептични средства, АТС код: N03AX17

#### Механизъм на действие

При животински модели, стирипентол противодейства на гърчовете, индуцирани от електрошок, пентетразол и бикркулин. При модели на грзачи, стирипентол изглежда повишава нивата в мозъка на гама-аминомаслената киселина (ГАМК) – основният инхибиторен невротрансмитер в мозъка на бозайниците. Това би могло да стане чрез потискане на поемането от синаптозомите на ГАМК и/или потискане на ГАМК трансминазата. Доказано е също, че стирипентол повишава ГАМКА рецептор-медираната трансмисия в хипокампуса при недостигнали полова зрелост плъхове и удължава средната продължителност на отваряне (но не честотата на отваряне) на ГАМКА-рецепторните хлорни канали по барбитуратоподобен механизъм. В резултат на фармакокинетичните взаимодействия, стирипентол повишава ефикасността на другите антиконвулсанти, като карбамазепин, натриев валпроат, фенитоин, фенобарбитал и много бензодиазепини. Вторият ефект на стирипентол се дължи главно на метаболитно инхибиране на някои изоензими, по-специално на CYP-450 3A4 и 2C19, включени в чернодробния метаболитизъм на другите антиепилептични лекарства.

### Клинична ефикасност и безопасност

Основната клинична оценка на стирипентол е направена при деца на и над 3-годишна възраст с ТМЕРДВ.

При използването на Diasomit в програмата за състрадателна употреба във Франция цел са включени деца на 6-месечна възраст, защото при някои пациенти диагнозата синдром на Dravet може да бъде поставена със сигурност на тази възраст. Клиничното решение за употреба на Diasomit при деца с ТМЕРДВ, на възраст под 3 години, трябва да се взема индивидуално за всеки пациент, като се имат предвид потенциалните клинични ползи и рискове (вж. точка 4.2).

41 деца с ТМЕРДВ са включени в рандомизирано, плацебо-контролирано, допълнително проучване. След начален период от 1 месец са добавени плацебо (n=20) или стирипентол (n=21) към валпроат и клобазам за двойнослеп период от 2 месеца. След това пациентите са приемали стирипентол открито. Като респондери са определени тези, при които има намаляване на честотата на клоничните (или тонично-клоничните) пристъпи с повече от 50% през втория месец от двойнослепия период, в сравнение с изходното ниво. 15 (71%) от пациентите са били респондери на стирипентол (в това число девет без клонични или тонично-клонични пристъпи), докато само един (5%) на плацебо (ниито един без пристъпи; стирипентол 95% CI 52,1-90,7 срещу плацебо 0-14,6). 95% CI за разликата е 42,2-85,7. Процентът на промяна в сравнение с изходното ниво е по-висок за стирипентол (-69%), отколкото за плацебо (+7%), p<0,0001. 21 от пациентите на стирипентол са имали умерени нежелани реакции (сънливост, загуба на апетит), в сравнение с осем на плацебо, като нежеланите реакции са изчезнали при намаляване на дозата на комедикацията в 12 от тези 21 случая (Chiron и сътр., Lancet, 2000).

Няма данни от клинични проучвания, които да подкрепят клиничната безопасност на стирипентол, прилаган с дневна доза, по-висока от 50 mg/kg/ден.

Няма данни от клинични проучвания, които да подкрепят употребата на стирипентол като монотерапия при синдром на Dravet.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Съобщени са следните фармакокинетични свойства на стирипентол от проучванията при здрави възрастни доброволци и възрастни пациенти.

### Абсорбция

Стирипентол се абсорбира бързо, като времето за достигане на пиковата плазмена концентрация е около 1,5 часа. Абсолютната бионаличност на стирипентол не е известна, тъй като няма налична интравенозна форма за изпитване. При перорално приложение се абсорбира добре, тъй като основната част от пероралната доза се отделя с урината.

Относителната бионаличност на капсулите и праха за перорална суспензия в саше е проучена при здрави мъже доброволци след еднократен перорален прием на 1 000 mg. Двете форми са биоеквивалентни по отношение на AUC, но не и по отношение на  $C_{max}$ .  $C_{max}$  на сашето е малко по-висока (23%) в сравнение с тази на капсулата и не покрива критерия за биоеквивалентност.  $T_{max}$  е подобно за двете форми. Препоръчва се клинично наблюдение при преминаване от стирипентол капсула към прах за перорална суспензия в саше.

#### Разпределение

Стирипентол се свързва в висока степен с циркулиращите плазмени протеини (около 99%).

#### Елиминиране

Системната експозиция на стирипентол се повишава значително повече от пропорционално на дозата. Плазменият клирънс намалява значително при високи дози; той спада от приблизително 40 l/kg/ден при доза от 600 mg/ден до около 8 l/kg/ден при доза от 2 400 mg. Клирънсът намалява след повторно приложение на стирипентол, вероятно поради инхибирането на цитохром P450 изоензимите, отговорни за неговия метаболизъм. Елиминационният полуживот е в граници от 4.5 часа до 13 часа, като се повишава с дозата.

#### Биотрансформация

Стирипентолът се метаболизира в голяма степен, в урината са установени 13 различни метаболита. Главните метаболитни процеси са деметилиране и глюкурониране, въпреки че прецизно определяне на участващите ензими все още не е направено.

Въз основа на *in vitro* проучвания се счита, че основните чернодробни цитохром P450 изоензими, които участват във фаза 1 на метаболизма, са CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4.

#### Екскреция

По-голямата част стирипентол се отделя чрез бъбреците.

Метаболитите на стирипентол в урината общо представляват по-голямата част (73%) от пероралната доза, а останалите 13-24% се откриват в изпражненията като непроменено вещество.

#### Педиатрично популационно фармакокинетично проучване

Проведено е популационно фармакокинетично проучване при 35 деца със синдром на Dravet, лекувани със стирипентол и две вещества, за които не е известно да повлияват фармакокинетиката на стирипентол, валпроат и клобазам. Медианата на възрастта е била 7,3 години (от 1 до 17,6 години) и медианата на дневната доза на стирипентол е била 45,4 mg/kg/дневно (от 27,1 до 89,3 mg/kg/дневно), приемана на два или три отделни приема.

Данните съответстват най-добре на еднокомпартиментен модел с процеси на абсорбция и елиминиране от първи порядък. Популационната оценка за скоростната константа на абсорбция  $K_a$  е била 2,08 h.<sup>-1</sup> (стандартно отклонение от случаен ефект = 122%). Клирънсът и обемът на разпределение са свързани с телесното тегло чрез алометричен модел със съответни показатели 0,433 and 1: при повишаване на теглото от 10 на 60 kg, привидният клирънс при перорално приложение се повишава от 2,60 на 5,65 l/h и привидният обем на разпределение се увеличава от 32,0 на 191,8 l. В резултат на това елиминационният полуживот се удължава от 8,5 h. (за 10 kg) на 23,5 h. (за 60 kg).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Проучванията за токсичност при животни (плъхове, маймунаи, мишки) не са показали никакъв постоянен модел на токсичност, освен увеличаване на черния дроб, свързано с хепатоцелуларна хипертрофия, която се появява при прием на високи дози стирипентол, както при гризачи, така

и при други животни. Този резултат се смята за адаптивен отговор към високото метаболитно натоварване на черния дроб.

Стирипентол не е тератогенен при изпитване при плъхове и зайци; при едно проучване при мишки, но не и в някои други подобни проучвания, при токсични дози за майката (800 mg/kg/ден) е наблюдавана ниска честота на цепка на небцето. Тези проучвания при мишки и зайци са проведени преди въвеждането на изискванията за добра лабораторна практика. При проучванията при плъхове за фертилитет и общи репродуктивни функции, както и върху пре- и постнаталното развитие, не се наблюдават събития, освен незначително намаление на преживяемостта на малките, кърмени от майки, показващи токсични отговори към стирипентол при доза 800 mg/kg/ден (вж. точка 4.6).

Проучванията за генотоксичност не са открили мутагенна или кластогенна активност. Проучванията за канцерогенност са дали отрицателни резултати при плъхове. При мишки е имало само леко повишение на честотата на чернодробните аденоми и карциноми при животни, третирани с 200 или 600 mg/kg/ден за период от 78 седмици, но не и при тези, на които са прилагани 60 mg/kg/ден. Предвид липсата на генотоксичност на стирипентол и добре известната, специална податливост на мишия черен дроб към развитието на тумори, при наличие на индукция на чернодробните ензими, тази находка не се счита за показателна за риск от туморогенност при пациентите.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Повидон  
Натриев нишестен глюколат  
Глюкоза, течна, изсушена чрез разпрашаване  
Еритрозин (E127)  
Титанов диоксид (E171)  
Аспартам (E951)  
Аромат тути фрути (съдържа сорбитол)  
Кармелоза натрий  
Хидроксиетилцелулоза

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Сашетата са направени от фолио, съставено от хартия/алуминий/полиетилен.  
Кутии с 30, 60 и 90 сашета.  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.  
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Biocodex, 7 Avenue Gallieni 94250 Gentilly, Франция.

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/06/367/010-12

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първото разрешаване: 04 януари 2007 г.

Дата на последното подновяване: 20 септември 2018 г

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ ЗА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

BIOCODEX  
1 avenue Blaise Pascal,  
60000 Beauvais  
ФРАНЦИЯ

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства..

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **План за Управление на Риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**



## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪНШНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Diasomit 100 mg твърди капсули  
стирипентол

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 капсула съдържа 100 mg стирипентол.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Вижте листовката за допълнителна информация

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И СЪДЪРЖАНИЕ В ЕДНА ОПАКОВКА**

100 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорална употреба.  
Тези капсули се гълтат цели с вода по време на хранене. Капсулите не трябва да се дъвчат.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

BIOCODEX  
7 avenue Gallieni  
94250 Gentilly  
Франция  
Тел: + 33 1 41 24 30 00  
имейл: medinfo@biocodex.com

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/06/367/013 100 твърди капсули

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Diasomit 100 mg твърди капсули

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

2D баркод, съдържащ уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Diasomit 100 mg твърди капсули  
стирипентол

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 капсула съдържа 100 mg стирипентол.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Вижте листовката за допълнителна информация

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И СЪДЪРЖАНИЕ В ЕДНА ОПАКОВКА**

100 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорална употреба.  
Тези капсули се гълтат цели с вода по време на хранене. Капсулите не трябва да се дъвчат.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

BIOCODEX  
7 avenue Gallieni  
94250 Gentilly  
Франция  
Тел: + 33 1 41 24 30 00  
имейл: medinfo@biocodex.com

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/06/367/013 100 твърди капсули

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Diasomit 250 mg твърди капсули  
стирипентол

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 капсула съдържа 250 mg стирипентол.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 твърди капсули  
60 твърди капсули  
90 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорално приложение.  
Тези капсули се поглъщат цели с вода. Капсулите не трябва да се дъвчат.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

BIOCODEX  
7 avenue Gallieni  
94250 Gentilly  
Франция  
Тел: + 33 1 41 24 30 00  
e-mail: medinfo@biocodex.com

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/06/367/001 30 твърди капсули  
EU/1/06/367/002 60 твърди капсули  
EU/1/06/367/003 90 твърди капсули

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

LOT:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Diasomit 250 mg твърди капсули

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC: {номер} [код на продукта]  
SN: {номер} [сериен номер]  
NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Diasomit 250 mg твърди капсули  
стирипентол

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 капсула съдържа 250 mg стирипентол.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И СЪДЪРЖАНИЕ В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 твърди капсули  
60 твърди капсули  
90 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката..  
За перорална употреба.  
Тези капсули се поглъщат цели с вода. Капсулите не трябва да се дъвчат.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца. деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

BIOCODEX  
7 avenue Gallieni  
94250 Gentilly  
Франция  
Тел: + 33 1 41 24 30 00  
e-mail: medinfo@biocodex.com

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/06/367/001 30 твърди капсули  
EU/1/06/367/002 60 твърди капсули  
EU/1/06/367/003 90 твърди капсули

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

LOT

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АБЗУКА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Diasomit 500 mg твърди капсули  
стирипентол

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 капсула съдържа 500 mg стирипентол.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

За допълнителна информация, вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 твърди капсули  
60 твърди капсули  
90 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорална употреба.  
Тези капсули се поглъщат цели с вода. Капсулите не трябва да се дъвчат.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца. деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

BIOCODEX  
7 avenue Gallieni  
94250 Gentilly  
Франция  
Тел: + 33 1 41 24 30 00  
e-mail: medinfo@biocodex.com

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/06/367/004 30 твърди капсули  
EU/1/06/367/005 60 твърди капсули  
EU/1/06/367/006 90 твърди капсули

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

LOT

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Diacomit 500 mg твърди капсули

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC: {номер} [код на продукта]  
SN: {номер} [сериен номер]  
NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Diasomit 500 mg твърди капсули  
стирипентол

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 капсула съдържа 500 mg стирипентол.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

За допълнителна информация, вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И СЪДЪРЖАНИЕ В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 твърди капсули

60 твърди капсули

90 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката..

За перорална употреба.

Тези капсули се поглъщат цели с вода. Капсулите не трябва да се дъвчат.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца. деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

BIOCODEX  
7 avenue Gallieni  
94250 Gentilly  
Франция  
Тел: + 33 1 41 24 30 00  
e-mail: medinfo@biocodex.com

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/06/367/004 30 твърди капсули  
EU/1/06/367/005 60 твърди капсули  
EU/1/06/367/006 90 твърди капсули

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

LOT

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Diasomit 250 mg прах за перорална суспензия в саше  
стирипентол

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 саше съдържа 250 mg стирипентол.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Аспартам (E951)  
Сорбитол  
Глюкоза, течна, изсушена чрез разпрашаване

За допълнителна информация, вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за перорална суспензия в саше  
30 сашета  
60 сашета  
90 сашета

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорална употреба.  
Прахчето трябва да се разтвори в чаша с вода и да се приеме веднага след разтварянето по време на хранене.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

BIOCODEX  
7 avenue Gallieni  
94250 Gentilly  
Франция  
Тел: + 33 1 41 24 30 00  
e-mail: medinfo@biocodex.com

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

LOT

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Diasomit 250 mg прах за перорална суспензия

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

## 18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ТЕКСТ ВЪРХУ САШЕТО**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Diasomit 250 mg прах за перорална суспензия в саше  
стирипентол  
Перорална употреба

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

LOT

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

250 mg

**6. ДРУГИ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Diasomit 500 mg прах за перорална суспензия в саше  
стирипентол

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

1 саше съдържа 500 mg стирипентол.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Аспартам (E951)  
Сорбитол  
Глюкоза, течна, изсушена чрез разпрашаване

За допълнителна информация, прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за перорална суспензия в саше  
30 пакетчета,  
60 пакетчета  
90 пакетчета

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорална употреба.  
Прахчето трябва да се разтвори в чаша с вода и да се приеме веднага след разтварянето по време на хранене.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца. деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

BIOCODEX  
7 avenue Gallieni  
94250 Gentilly  
Франция  
Тел: + 33 1 41 24 30 00  
e-mail: medinfo@biocodex.com

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

LOT

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Diasomit 500 mg прах за перорална суспензия

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

## 18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА САШЕТО**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Diasomit 500 mg прах за перорална суспензия в саше  
стирипентол  
Перорална употреба

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

LOT

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

500 mg

**6. ДРУГИ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### **Diacomit 100 mg твърди капсули** стирипентол (stiripentol)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди детето Ви да започне да приема това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря на Вашето дете или фармацевта.
- Това лекарство е предписано единствено на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че техните симптоми са същите като на Вашето дете.
- Ако детето Ви получи някакви нежелани реакции, уведомете лекаря на Вашето дете или фармацевта. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Diacomit и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да приеме Diacomit
3. Как да се приема Diacomit
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Diacomit
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява Diacomit и за какво се използва**

Стирипентол, активната съставка на Diacomit, спада към група лекарства, наречени антиепилептици.

Използва се в комбинация с клобазам и валпроат (други антиепилептични лекарства) за лечение на определена форма на епилепсия, наречена тежка миоклонична епилепсия в ранна детска възраст (синдром на Драве), която засяга деца. Лекарят на Вашето дете е предписал това лекарство, за да подпомогне лечението на епилепсията на детето Ви.

#### **2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да приеме Diacomit**

##### **Вашето дете НЕ трябва да приема Diacomit**

- ако Вашето дете е алергично към стирипентол или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако някога е получавало пристъп на делир (психично състояние на обърканост, възбуда, безпокойство и халюцинации).

##### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с лекаря на Вашето дете или фармацевта преди употребата на Diacomit

- Ако Вашето дете има бъбречни или чернодробни проблеми.
- Чернодробната функция на детето Ви трябва да се изследва преди започване на приема на Diacomit и да се проверява на всеки 6 месеца.
- Кръвната картина на детето Ви трябва да се изследва преди започване на приема на Diacomit и да се проверява на всеки 6 месеца.
- Скоростта на растеж на Вашето дете трябва да се проследява внимателно поради честотата на стомашночревни нежелани реакции, като анорексия, загуба на апетит, повръщане, при приемане на Diacomit, клобазам и валпроат.

## Други лекарства и Diacomit

Трябва да кажете на лекаря на Вашето дете или фармацевта, ако детето Ви приема, наскоро е приемало или може да приема други лекарства.

Информирайте Вашия лекар, ако детето Ви приема следните лекарства:

- лекарства, които съдържат:
  - цизаприд (използва се за лечение на симптомите, свързани с нощните киселини);
  - пимозид (използва се за лечение на симптомите на синдрома на Турет, напр. издаване на звуци и неконтролирани, повтарящи се движения на тялото);
  - ерготамин (използва се за лечение на мигрена);
  - дихидроерготамин (използва за облекчаване на признаците и симптомите при намален умствен капацитет, дължащи се на процеса на стареене);
  - халофантрин (антималарийно лекарство);
  - хинидин (използва се за лечение на неравномерен сърдечен ритъм);
  - бепридил (използва се за контрол на болка в гръдния кош);
  - циклоспорин, такролимус, сиролимус (и трите се използват за предотвратяване на отхвърлянето на чернодробни, бъбречни и сърдечни трансплантати);
  - статини (симвастатин и аторвастатин, и двете се използват за намаляване на количеството на холестерола в кръвта).
- антиепилептични лекарства, които съдържат:
  - фенобарбитал, примидон, фенитоин, карбамазепин, диазепам.
- лекарства, които съдържат:
  - мидазолам или триазолам (лекарства, използвани за намаляване на тревожността и безсънието – в комбинация с Diacomit те могат да направят детето Ви много сънливо);
  - хлорпромазин (използва се при психични заболявания, като например психоза).
- Ако детето Ви приема лекарства, които съдържат:
  - кофеин (това вещество помага за възстановяване на будността на ума) или теофилин (това вещество се използва при астма). Комбинирането с Diacomit трябва да се избягва, тъй като това може да повиши техните кръвни нива и да доведе до храносмилателни смущения, сърцебиене и безсъние.
- Ако детето Ви приема лекарства, които се преработват от някои чернодробни ензими:
  - циталопрам (използва се за лечение на депресивни епизоди);
  - омепразол (използва се при стомашна язва);
  - ХИВ протеазни инхибитори (използват се за лечение на ХИВ);
  - астемизол, хлорфенирамин (антихистамини);
  - блокери на калциевите канали (използвани за лечение на чувство на силен страх или проблеми със сърдечния ритъм);
  - перорални контрацептиви;
  - пропранолол, карведилол, тимолол (използват се при лечение на високо кръвно налягане);
  - флуоксетин, пароксетин, сертралин, имипрамин, кломипрамин (антидепресанти);
  - халоперидол (антипсихотици);
  - кодеин, декстрометорфан, трамадол (използват се при лечение на болка).

## Дiacomit с храна и напитки

Diacomit НЕ трябва да се приема с мляко или млечни продукти (кисело мляко, меко крема сирене и др.), плодов сок, газирани напитки или храни и течности, които съдържат кофеин или теофилин (например кола, шоколад, кафе, чай или енергийни напитки).

## Бременност и кърмене

Ако дъщеря Ви е бременна или кърми, смятате, че може да е бременна или планира бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

По време на бременност, ефективното антиепилептично лечение НЕ трябва да бъде спирано.



Кърменето не се препоръчва по време на лечение с това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Това лекарство може да направи детето Ви сънливо.

Детето Ви не трябва да използва каквито и да е инструменти, машини, да кара колело или кола, ако лекарството му влияе по този начин. Консултирайте се с лекаря на Вашето дете.

### **Diacomit съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. по същество „не съдържа натрий“.

## **3. Как да се приема Diacomit**

Вашето дете винаги трябва да приема тези капсули точно както е указал лекарят му. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте лекаря на Вашето дете или фармацевта.

### **Дозировка**

Дозата се определя от лекаря в зависимост от възрастта, теглото и състоянието на Вашето дете, обикновено до 50 mg на kg телесно тегло на ден.

### **Кога се приема Diacomit**

Вашето дете трябва да приема това лекарство два или три пъти на ден на равни интервали, според указанията на лекаря: например сутрин – обед – преди лягане, за да се обхване цялото денонощие.

### **Определяне на дозата**

Повишаването на дозата трябва да става постепенно, в продължение на няколко седмици, като в същото време дозата(те) на другото(те) антиепилептично(и) лекарство(а) се намалява(т). Лекарят на Вашето дете ще определи новата доза на другото(те) антиепилептично(и) лекарство(а).

Ако имате впечатлението, че ефектът на това лекарство е твърде силен или твърде слаб, говорете с лекаря на Вашето дете или с фармацевта. Дозата ще бъде коригирана от лекаря в зависимост от състоянието на детето Ви.

Има малка разлика между Diacomit капсули и Diacomit прах за перорална суспензия. Ако детето Ви има някакви проблеми при преминаване от капсули към прах за перорална суспензия или *обратно* моля информирайте Вашия лекар. В случай на преминаване от капсули към прах, това трябва да се извърши под прякото наблюдение на лекаря на Вашето дете.

В случай на повръщане през първите няколко минути след приема се предполага, че лекарството не е усвоено от организма и трябва да се даде нова доза.

Ако обаче повръщането е след повече от един час след приема на лекарството, положението е различно, защото стирипентол се усвоява бързо.

В такъв случай се приема, че значителна част от приложената доза е усвоена от организма посредством храносмилателната система. Следователно няма нужда от нов прием или от корекция на следващата доза.

### **Как се приемат Diacomit капсули**

За да се гарантира, че цялото количество прах се приема от пациента, за предпочитане е капсулата да не се отваря, а да се гълта цяла. Вашето дете трябва да приема Diacomit с храна, Diacomit НЕ трябва да се приема на празен стомах. За храните и напитките, които трябва да се избягват, вижте раздел „*Diacomit с храна и напитки*“ по-горе.

### **Ако детето Ви е приело повече от необходимата доза Diacomit**

Свържете се с лекаря на Вашето дете, ако знаете или предполагате, че детето Ви е взело повече лекарство от необходимото

### **Ако детето Ви забрави да приеме Diacomit**

Важно е Вашето дете да приема това лекарство редовно, по едно и също време всеки ден. Ако детето Ви забрави да приеме доза, то трябва да я приеме веднага, след като се сетите, освен ако не е време за следващата доза. В този случай, продължете със следващата доза, както обикновено. Вашето дете не трябва да приема двойна доза, за да компенсира пропуснатата доза.

### **Ако детето Ви спре да приема Diacomit**

Детето Ви не трябва да спира приема на това лекарство, докато лекарят не Ви каже да го спрете. Внезапното спиране на лечението може да доведе до възобновяване на припадъците.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте лекаря или фармацевта на Вашето дете.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Много чести нежелани реакции** (може да засегнат повече от един на 10 пациенти):

- загуба на апетит, загуба на тегло (особено в комбинация с антиепилептичното лекарство натриев валпроат);
- инсомния (безсъние), сънливост;
- атаксия (невъзможност да се координират движенията на мускулите), хипотония (намалена мускулна сила), дистония (неволни мускулни съкращения).

**Чести нежелани реакции** (може да засегнат до един на 10 пациенти):

- повишени нива на чернодробните ензими, особено когато се дава с някое от антиепилептичните лекарства карбамазепин и натриев валпроат;
- агресивност, раздразнителност, възбуда, свръхвъзбудимост (състояние на необичайна възбудимост);
- нарушения на съня (проблеми със съня);
- хиперкинезия (прекомерни движения);
- гадене, повръщане;
- намален брой на определен вид бели кръвни клетки.

**Нечести нежелани реакции** (може да засегнат до един на 100 пациенти):

- двойно виждане, в случай на комбинация с антиепилептичното лекарство карбамазепин;
- чувствителност към светлина;
- обрив, кожна алергия, уртикария (розови, сърбящи подутини по кожата);
- умора (отпадналост).

**Редки нежелани реакции** (могат да засегнат до един на 1 000 пациенти)

- намаляване на нивото на тромбоцитите в кръвта;
- отклонения в чернодробните функционални показатели.

За да изчезнат тези нежелани реакции, може да се наложи лекарят на Вашето дете да промени дозата на Diacomit или някое от другите предписани на детето Ви лекарства.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите за нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате за нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Diacomit**

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Ако детето Ви получи някакви нежелани реакции, уведомете лекаря или фармацевта на Вашето дете. Вашето дете не трябва да приема Diacomit след изтичане на срока на годност, посочен върху опаковката след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарства в канализацията или в контейнера за домакински отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

#### **Какво съдържа Diacomit 100 mg**

- Активното вещество е стирипентол. Всяка твърда капсула съдържа 100 mg стирипентол.
- Другите съставки на капсулата са повидон, натриев нишестен гликолат и магнезиев стеарат (E572).
- Капсулата е направена от желатин, титанов диоксид (E171), еритрозин (E127), индиготин (E132).

Печатното мастило съдържа шеллак (E904), черен железен оксид (E172).

#### **Как изглежда Diacomit 100 mg и какво съдържа опаковката**

Diacomit 100 mg е твърда капсула, оцветена в бяло и розово, с отпечатан надпис „Diacomit 100 mg”.

Твърдите капсули се предлагат в пластмасови бутилки, които съдържат по 100 капсули, поместени в картонени кутии.

### **Притежател на разрешението за употреба**

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

Тел: + 33 1 41 24 30 00 – имейл: [medinfo@biocodex.com](mailto:medinfo@biocodex.com)

### **Производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**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

имейл: [medinfo@biocodex.com](mailto:medinfo@biocodex.com)

**CZ**

Desitin Pharma spol. s r.o  
Opletalova 25  
11121 Prague 1  
Czech Republic  
Тел: 00420-2-222 45 375  
имейл: [desitin@desitin.cz](mailto:desitin@desitin.cz)

**DE**

Desitin Arzneimittel GmbH  
Weg beim Jäger 214  
D-22335 Hamburg  
Germany  
Тел: +49 (0)40 59101 525  
имейл: [epi.info@desitin.de](mailto:epi.info@desitin.de)

**DK**

Biocodex Oy  
Metsänneidonkuja 8  
02130 Espoo  
Finland  
Тел: +358 9 329 59100  
имейл: [info@biocodex.fi](mailto:info@biocodex.fi)

**EE**

Biocodex OÜ  
Väike-Paala 1  
11415 Tallinn  
Estonia  
Тел: +372 605 6014  
имейл: [info@biocodex.ee](mailto:info@biocodex.ee)

**FI**

Biocodex Oy  
Metsänneidonkuja 8  
02130 Espoo  
Finland  
Тел: +358 9 329 59100  
имейл: [info@biocodex.fi](mailto:info@biocodex.fi)

**LT**

Biocodex UAB  
Savanorių av. 349  
LT-51480 Kaunas  
Lithuania  
Тел: +370 37 408681  
имейл: [info@biocodex.lt](mailto:info@biocodex.lt)

**LV**

Biocodex SIA  
Kalniņi A, Mārupes nov.,  
Mārupe, LV-2167  
Latvia  
Тел: +371 67 619365  
имейл: [info@biocodex.lv](mailto:info@biocodex.lv)

**RO**

Desitin Pharma s.r.l  
Sevastopol street, no 13-17  
Diplomat Business Centre, office 102  
Sector 1, 010991 Bucharest  
Romania  
Тел: 004021-252-3481  
имейл: [office@desitin.ro](mailto:office@desitin.ro)

**SK**

Desitin Pharma s.r.o.  
Trojicné námestie 13  
82106 Bratislava  
Slovakia  
Тел: 00421-2-5556 38 10  
имейл: [desitin@desitin.sk](mailto:desitin@desitin.sk)

**UK (NI)**

Alan Pharmaceuticals,  
Acre House, 11-15 William Road,  
London NW1 3ER,  
England  
Тел +44 (0) 20 7284 2887  
Имейл: [info@alanpharmaceuticals.com](mailto:info@alanpharmaceuticals.com).

**Дата на последно преразглеждане на листовката****Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

## Листовка: информация за потребителя

**Diacomit 250 mg твърди капсули**  
**Diacomit 500 mg твърди капсули**  
stiripentol (стирипентол)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди детето Ви да започне да приема това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря на Вашето дете или фармацевта.
- Това лекарство е предписано единствено на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че техните симптоми са същите като на Вашето дете.
- Ако детето Ви получи някакви нежелани реакции, уведомете лекаря на Вашето дете или фармацевта. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Diacomit и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да приеме Diacomit
3. Как да се приема Diacomit
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Diacomit
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Diacomit и за какво се използва

Стирипентол, активната съставка на Diacomit, спада към група лекарства, наречени антиепилептици.

Използва се в комбинация с клобазам и валпроат (други антиепилептични лекарства) за лечение на определена форма на епилепсия, наречена тежка миоклонична епилепсия в ранна детска възраст (синдром на Драве), която засяга деца. Лекарят на Вашето дете е предписал това лекарство, за да подпомогне лечението на епилепсията на детето Ви.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да приеме Diacomit

##### Вашето дете НЕ трябва да приема Diacomit

- Ако Вашето дете е алергични към {активното(ите) вещество(а)} или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако някога е получавало пристъп на делир (психично състояние на обърканост, възбуда, безпокойство и халюцинации).

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с лекаря на Вашето дете или фармацевт преди употребата на Diacomit

- Ако Вашето дете има бъбречни или чернодробни проблеми.
- Чернодробната функция на детето Ви трябва да се изследва преди започване на приема на Diacomit и да се проверява на всеки 6 месеца.
- Кръвната картина на детето Ви трябва да се изследва преди започване на приема на Diacomit и да се проверява на всеки 6 месеца.
- Скоростта на растеж на Вашето дете трябва да се проследява внимателно поради

честотата на стомашночревни нежелани реакции, като анорексия, загуба на апетит, повръщане, при приемане на Diacomit, клобазам и валпроат.

## Други лекарства и Diacomit

Трябва да кажете на лекаря на Вашето дете или фармацевта, ако детето Ви приема, наскоро е приемало или може да приема други лекарства.

Информирайте Вашия лекар, ако детето Ви приема следните лекарства:

- лекарства, които съдържат:
  - цизаприд (използва се за лечение на симптомите, свързани с нощните киселини);
  - пимозид (използва се за лечение на симптомите на синдрома на Турет, напр. издаване на звуци и неконтролирани, повтарящи се движения на тялото);
  - ерготамин (използва се за лечение на мигрена);
  - дихидроерготамин (използва за облекчаване на признаците и симптомите при намален умствен капацитет, дължащи се на процеса на стареене);
  - халофантрин (антималарийно лекарство);
  - хинидин (използва се за лечение на неравномерен сърдечен ритъм);
  - бепридил (използва се за контрол на болка в гръдния кош);
  - циклоспорин, такролимус, сиролимус (и трите се използват за предотвратяване на отхвърлянето на чернодробни, бъбречни и сърдечни трансплантати);
  - статини (симвастатин и аторвастатин, и двете се използват за намаляване на количеството на холестерола в кръвта).
- антиепилептични лекарства, които съдържат:
  - фенобарбитал, примидон, фенитоин, карбамазепин, диазепам.
- лекарства, които съдържат:
  - мидазолам или триазолам (лекарства, използвани за намаляване на тревожността и безсънието – в комбинация с Diacomit те могат да направят детето Ви много сънливо);
  - хлорпромазин (използва се при психични заболявания, като например психоза).
- Ако детето Ви приема лекарства, които съдържат:
  - кофеин (това вещество помага за възстановяване на будността на ума) или теофилин (това вещество се използва при астма). Комбинирането с Diacomit трябва да се избягва, тъй като това може да повиши техните кръвни нива и да доведе до храносмилателни смущения, сърцебиене и безсъние.
- Ако детето Ви приема лекарства, които се преработват от някои чернодробни ензими:
  - циталопрам (използва се за лечение на депресивни епизоди),
  - омепразол (използва се при стомашна язва)
  - ХИВ протеазни инхибитори (използват се за лечение на ХИВ)
  - астемизол, хлорфенирамин (антихистамини)
  - блокери на калциевите канали (използват се при лечение на шок или нарушения на сърдечния ритъм),
  - перорални контрацептиви,
  - пропранолол, карведилол, тимолол (използват се при лечение на високо кръвно налягане),
  - флуоксетин, пароксетин, сертралин, имипрамин, кломипрамин (антидепресанти),
  - халоперидол (антипсихотици),
  - кодеин, декстрометорфан, трамадол (използват се при лечение на болка)

## Дiacomit с храна и напитки

Дiacomit НЕ трябва да се приема с мляко или млечни продукти (кисело мляко, меко крема сирене и др.), плодов сок, газирани напитки или храни и течности, които съдържат кофеин или теофилин (например кола, шоколад, кафе, чай или енергийни напитки).

### **Бременност и кърмене**

Ако дъщеря Ви е бременна или кърми, смятате, че може да е бременна или планира бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. По време на бременност, ефективното антиепилептично лечение НЕ трябва да бъде спирано.

Кърменето не се препоръчва по време на лечение с това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Това лекарство може да направи детето Ви сънливо. Детето Ви не трябва да използва каквито и да е инструменти, машини, да кара колело или кола, ако лекарството му влияе по този начин. Консултирайте се с лекаря на Вашето дете.

### **DIACOMIT съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да се приема Diacomit**

Вашето дете винаги трябва да приема тези капсули точно както е указал лекарят му. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте лекаря на Вашето дете или фармацевта.

### **Дозировка**

Дозата се определя от лекаря в зависимост от възрастта, теглото и състоянието на Вашето дете, обикновено до 50 mg на kg телесно тегло на ден.

### **Кога се приема Diacomit**

Вашето дете трябва да приема това лекарство два или три пъти на ден на равни интервали, според указанията на лекаря: например сутрин – обед – преди лягане, за да се обхване цялото денонощие.

### **Определяне на дозата**

Повишаването на дозата трябва да става постепенно, в продължение на няколко седмици, като в същото време дозата(те) на другото(те) антиепилептично(и) лекарство(а) се намалява(т). Лекарят на Вашето дете ще определи новата доза на другото(те) антиепилептично(и) лекарство(а).

Ако имате впечатлението, че ефектът на това лекарство е твърде силен или твърде слаб, говорете с лекаря на Вашето дете или с фармацевта. Дозата ще бъде коригирана от лекаря в зависимост от състоянието на детето Ви.

Моля, консултирайте се с лекаря на Вашето дете в случай на поява на нежелани реакции, тъй като може да се наложи лекарят да коригира дозата на това лекарство и на другото(ите) антиепилептично(и) лекарство.

Има малка разлика между Diacomit капсули и Diacomit прах за перорална суспензия. Ако детето Ви има някакви проблеми при преминаване от капсули към прах за перорална суспензия или обратно, моля информирайте Вашия лекар. В случай на преминаване от капсули към прах или обратно, това трябва да се извърши под прякото наблюдение на лекаря на Вашето дете.

В случай на повръщане през първите няколко минути след приема се предполага, че лекарството не е усвоено от организма и трябва да се даде нова доза. Ако обаче повръщането е след повече от един час след приема на лекарството, положението е различно, защото стирипентол се усвоява бързо. В такъв случай се приема, че значителна част от приложената доза е усвоена от организма посредством храносмилателната система. Следователно няма нужда от нов прием или от корекция на следващата доза.



### **Как се приемат Diacomit капсули**

Тези капсули трябва да се поглъщат цели с вода. Капсулите не трябва да се дъвчат. Вашето дете трябва да приема Diacomit с храна, Diacomit HE трябва да се приема на празен стомах. За храните и напитките, които трябва да се избягват, вижте раздел «*Приемане на Diacomit с храна и напитки*» по-горе.

### **Ако детето Ви е приело повече от необходимата доза Diacomit**

Свържете се с лекаря на Вашето дете, ако знаете или предполагате, че детето Ви е взело повече лекарство от необходимото.

### **Ако детето Ви забрави да приеме Diacomit**

Важно е Вашето дете да приема това лекарство редовно, по едно и също време всеки ден. Ако детето Ви забрави да приеме доза, то трябва да я приеме веднага, след като се сетите, освен ако не е време за следващата доза. В този случай, продължете със следващата доза, както обикновено. Вашето дете не трябва да приема двойна доза, за да компенсира пропуснатата доза.

### **Ако детето Ви спре да приема Diacomit**

Детето Ви не трябва да спира приема на това лекарство, докато лекарят не Ви каже да го спрете. Внезапното спиране на лечението може да доведе до възобновяване на припадъците.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте лекаря на Вашето дете или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Много чести нежелани реакции** (може да засегнат повече от един на 10 пациенти):

- загуба на апетит, загуба на тегло (особено в комбинация с антиепилептичното лекарство натриев валпроат);
- инсомния (безсъние), сънливост;
- атаксия (невъзможност да се координират движенията на мускулите), хипотония (намалена мускулна сила), дистония (неволни мускулни съкращения).

**Чести нежелани реакции** (може да засегнат до един на 10 пациенти):

- повишени нива на чернодробните ензими, особено когато се дава с някое от антиепилептичните лекарства карбамазепин и натриев валпроат;
- агресивност, раздразнителност, възбуда, свръхвъзбудимост (състояние на необичайна възбудимост);
- нарушения на съня (проблеми със съня);
- хиперкинезия (прекомерни движения);
- гадене, повръщане;
- намален брой на определен вид бели кръвни клетки.

**Нечести нежелани реакции** (може да засегнат до един на 100 пациенти):

- двойно виждане, в случай на комбинация с антиепилептичното лекарство карбамазепин;
- чувствителност към светлина;
- обрив, кожна алергия, уртикария (розови, сърбящи подутини по кожата);
- умора (отпадналост).

**Редки нежелани реакции** (могат да засегнат до един на 1 000 пациенти)

- намаляване на нивото на тромбоцитите в кръвта;

- отклонения в чернодробните функционални показатели.

За да изчезнат тези нежелани реакции, може да се наложи лекарят на Вашето дете да промени дозата на *Diacomit* или някое от другите предписани на детето Ви лекарства.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите за нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате за нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате *Diacomit***

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

- .
- Вашето дете не трябва да приема *Diacomit* след изтичане на срока на годност, посочен върху опаковката след "EXP". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарства в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа *Diacomit* 250 mg**

- Активното вещество е стирипентол. Всяка твърда капсула съдържа 250 mg стирипентол.
- Другите съставки в съдържимото на капсулата са повидон K29/32, натриев нишестен глюколат тип А и магнезиев стеарат.
- Капсулата е направена от желатин, титанов диоксид (E171), еритрозин (E127), индиготин (E132), Печатарското мастило съдържа шеллак (E904), черен железен оксид (E172).

### **Какво съдържа *Diacomit* 500 mg**

- Активното вещество е стирипентол. Всяка твърда капсула съдържа 500 mg стирипентол.
- Другите съставки в съдържимото на капсулата са повидон K29/32, натриев нишестен глюколат тип А и магнезиев стеарат.
- Обвивката на капсулата е направена от желатин и титанов диоксид (E171), Печатарското мастило съдържа шеллак (E904), черен железен оксид (E172).

### **Как изглежда *Diacomit* 250 mg и какво съдържа опаковката**

Твърдите капсули *Diacomit* 250 mg са розови с отпечатан надпис „*Diacomit* 250 mg”.

Твърдите капсули се доставят в пластмасови бутилки, които съдържат 30, 60 или 90 капсули, в картонени кутии. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Как изглежда *Diacomit* 500 mg и какво съдържа опаковката**

Твърдите капсули *Diacomit* 500 mg са бели с отпечатан надпис „*Diacomit* 500 mg”.

Твърдите капсули се доставят в пластмасови бутилки, които съдържат 30, 60 или 90 капсули, в картонени кутии. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

*Diacomit* е също наличен и като 250 mg и 500 mg прах за перорална суспензия в сашета.

## **Притежател на разрешението за употреба**

Biocodex, 7 avenue Gallieni — F-94250 Gentilly – Франция  
Тел: + 33 1 41 24 30 00 – имейл: [medinfo@biocodex.com](mailto:medinfo@biocodex.com)

## **Производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

## **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](mailto: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](mailto: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](mailto:epi.info@desitin.de)

## **DK**

Biocodex Oy

Metsänneidonkuja 8

02130 Espoo

Finland

Tel: +358 9 329 59100

e-mail: [info@biocodex.fi](mailto:info@biocodex.fi)

## **EE**

Biocodex OÜ

Väike-Paala 1

11415 Tallinn

Estonia

Tel: +372 605 6014

e-mail: [info@biocodex.ee](mailto:info@biocodex.ee)

**FI**

Biocodex Oy  
Metsänneidonkuja 8  
02130 Espoo  
Finland  
Tel: +358 9 329 59100  
e-mail: [info@biocodex.fi](mailto:info@biocodex.fi)

**LT**

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

**LV**

Biocodex SIA  
Kalniņi A, Mārupes nov.,  
Mārupe, LV-2167  
Latvia  
Tel: +371 67 619365  
e-mail: [info@biocodex.lv](mailto: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](mailto: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](mailto:desitin@desitin.sk)

**UK (NI)**

Alan Pharmaceuticals,  
Acre House, 11-15 William Road,  
London NW1 3ER,  
England  
Тел +44 (0) 20 7284 2887  
Имейл: [info@alanpharmaceuticals.com](mailto:info@alanpharmaceuticals.com).

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

## Листовка: информация за потребителя

**Diacomit 250 mg прах за перорална суспензия в сашета**  
**Diacomit 500 mg прах за перорална суспензия в сашета**  
stiripentol (стирипентол)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди детето Ви да започне да приема това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря на Вашето дете или фармацевта.
- Това лекарство е предписано единствено на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че техните симптоми са същите като на Вашето дете.
- Ако детето Ви получи някакви нежелани реакции, уведомете лекаря на Вашето дете или фармацевта. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Diacomit и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да започне да приема Diacomit
3. Как да се приема Diacomit
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Diacomit
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### 1. Какво представлява Diacomit и за какво се използва

Стирипентол, активната съставка на Diacomit, спада към група лекарства, наречени антиепилептици.

Използва се в комбинация с клобазам и валпроат (други антиепилептични лекарства) за лечение на определена форма на епилепсия, наречена тежка миоклонична епилепсия в ранна детска възраст (синдром на Драве), която засяга деца. Лекарят на Вашето дете е предписал това лекарство, за да подпомогне лечението на епилепсията на детето Ви.

### 2. Какво трябва да знаете преди Вашето дете да приеме Diacomit

#### Вашето дете НЕ трябва да приема Diacomit

- Ако Вашето дете е алергични към {активното(ите) вещество(а)} или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б)ако някога е получавало пристъп на делир (психично състояние на обърканост, възбуда, безпокойство и халюцинации).

#### Предупреждения и предпазни мерки

Говерете с лекаря на Вашето дете или фармацевта преди употребата на Diacomit

- Ако Вашето дете има бъбречни или чернодробни проблеми.
- Чернодробната функция на детето Ви трябва да се изследва преди започване на приема на Diacomit и да се проверява на всеки 6 месеца.
- Кръвната картина на детето Ви трябва да се изследва преди да започване да приема на Diacomit и се проверява на всеки 6 месеца.
- Скоростта на растеж на Вашето дете трябва да се проследява внимателно, заради честотата на стомашночревни нежелани реакции, като анорексия, загуба на апетит, повръщане, при приема на Diacomit, клобазам и валпроат.

Ако детето Ви има проблеми с определени съставки на Diacomit (например аспартам, глюкоза, сорбитол), В този случай, моля погледнете по-надолу: « *Diacomit съдържа аспартам, глюкоза, сорбитол и натрий* ».

## Други лекарства и Diacomit

Трябва да кажете на лекаря на Вашето дете или фармацевта, ако детето Ви приема, наскоро е приемало или може да приема други лекарства.

Информирайте Вашия лекар, ако детето Ви приема следните лекарства:

- лекарства, които съдържат:
  - цизаприд (използва се за лечение на симптомите, свързани с нощните киселини);
  - пимозид (използва се за лечение на симптомите на синдрома на Турет, напр. издаване на звуци и неконтролирани, повтарящи се движения на тялото);
  - ерготамин (използва се за лечение на мигрена);
  - дихидроерготамин (използва за облекчаване на признаците и симптомите при намален умствен капацитет, дължащи се на процеса на стареене);
  - халопантрин (антималарийно лекарство);
  - хинидин (използва се за лечение на неравномерен сърдечен ритъм);
  - бепридил (използва се за контрол на болка в гръдния кош);
  - циклоспорин, такролимус, сиролимус (и трите се използват за предотвратяване на отхвърлянето на чернодробни, бъбречни и сърдечни трансплантати);
  - статини (симвастатин и аторвастатин, и двете се използват за намаляване на количеството на холестерола в кръвта).
- антиепилептични лекарства, които съдържат:
  - фенобарбитал, примидон, фенитоин, карбамазепин, диазепам.
- лекарства, които съдържат:
  - мидазолам или триазолам (лекарства, използвани за намаляване на тревожността и безсънието – в комбинация с Diacomit те могат да направят детето Ви много сънливо);
  - хлорпромазин (използва се при психични заболявания, като например психоза).
- Ако детето Ви приема лекарства, които съдържат:
  - кофеин (това вещество помага за възстановяване на будността на ума) или теофилин (това вещество се използва при астма). Комбинирането с Diacomit трябва да се избягва, тъй като това може да повиши техните кръвни нива и да доведе до храносмилателни смущения, сърцебиене и безсъние.
- Ако детето Ви приема лекарства, които се преработват от някои чернодробни ензими:
  - циталопрам (използва се за лечение на депресивни епизоди),
  - омепразол (използва се при стомашна язва)
  - ХИВ протеазни инхибитори (използват се за лечение на ХИВ)
  - астемизол, хлорфенирамин (антихистамини)
  - блокери на калциевите канали (използват се при лечение на шок или нарушения на сърдечния ритъм)
  - перорални контрацептиви,
  - пропранолол, карведилол, тимолол (използват се при лечение на високо кръвно налягане)
  - флуоксетин, пароксетин, сертралин, имипрамин, кломипрамин (антидепресанти)
  - халоперидол (антипсихотици)
  - кодеин, декстрометорфан, трамадол (използват се при лечение на болка).

## Diacomit с храна и напитки

Diacomit НЕ трябва да се приема с мляко или млечни продукти (кисело мляко, меко крема сирене и др.), плодов сок, газирани напитки или храни и течности, които съдържат кофеин или теофилин (например кола, шоколад, кафе, чай или енергийни напитки).

### **Бременност и кърмене**

Ако дъщеря Ви е бременна или кърми, смятате, че може да е бременна или планира бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

По време на бременност, ефективното антиепилептично лечение НЕ трябва да бъде спряно. По време на бременност ефективното антиепилептично лечение НЕ трябва да бъде спрано.

Кърменето не се препоръчва по време на лечение с това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Това лекарство може да направи детето Ви сънливо.

Детето Ви не трябва да използва каквито и да е инструменти, машини, да кара колело или кола, ако лекарството му влияе по този начин. Консултирайте се с лекаря на Вашето дете.

### **Diacomit съдържа аспартам, глюкоза, сорбитол и натрий**

Това лекарство съдържа 2,5 mg аспартам в саше от 250 mg и 5 mg в саше от 500 mg.

Аспартамът е източник на фенилаланин. Поради това може да бъде вредно за хора с фенилкетонурия (ПКК) - рядко генетично разстройство, при което фенилаланинът се натрупва, защото тялото не може да го разгражда правилно.

Това лекарство съдържа сорбитол: 2,4 mg в саше от 250 mg и 4,8 mg в саше от 500 mg.

Глюкозата може да е вредна за зъбите.

Ако лекарят на Вашето дете Ви е казал, че детето Ви има непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди детето Ви да вземе това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на саше, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да се приема Diacomit**

Вашето дете винаги трябва да приема съдържанието на всяко саше точно както е указал лекарят му. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте лекаря на Вашето дете или фармацевта.

### **Дозировка**

Дозата се определя от лекаря в зависимост от възрастта, теглото и състоянието на Вашето дете, обикновено до 50 mg на kg телесно тегло на ден.

### **Кога се приема Diacomit**

Вашето дете трябва да приема това лекарство два или три пъти на ден на равни интервали, според указанията на лекаря: например сутрин – обед – преди лягане, за да се обхване цялото денонощие.

### **Определяне на дозата**

Повишаването на дозата трябва да става постепенно, в продължение на няколко седмици, като в същото време дозата(те) на другото(те) антиепилептично(и) лекарство(а) се намалява(т).

Лекарят на Вашето дете ще определи новата доза на другото(те) антиепилептично(и) лекарство(а).

Ако имате впечатлението, че ефектът на това лекарство е твърде силен или твърде слаб, говорете с лекаря на Вашето дете или с фармацевта. Дозата ще бъде коригирана от лекаря в зависимост от състоянието на детето Ви.

Моля, консултирайте се с лекаря на Вашето дете, в случай на поява на нежелани реакции, тъй като може да се наложи лекарят да коригира дозата на това лекарство и на другото(ите) антиепилептично(и) лекарство(а).

Има малка разлика между Diacomit капсули и Diacomit прах за перорална суспензия. Ако детето Ви има някакви проблеми при преминаване от капсули към прах за перорална суспензия



или обратно, моля информирайте Вашия лекар. В случай на преминаване от капсули към прах или обратно, това трябва да се извърши под прякото наблюдение на лекаря на Вашето дете.

В случай на повръщане през първите няколко минути след приема се предполага, че лекарството не е усвоено от организма и трябва да се даде нова доза.

Ако обаче повръщането е след повече от един час след приема на лекарството, положението е различно, защото стирипентол се усвоява бързо.

В такъв случай се приема, че значителна част от приложената доза е усвоена от организма, посредством храносмилателната система. Следователно, няма нужда от нов прием или от корекция на следващата доза.

#### **Как се приема Diacomit прах за перорална суспензия**

Прахът трябва да се смеси в чаша с вода и трябва да се приема непосредствено след смесването по време на хранене. Вашето дете трябва да приема Diacomit с храна, Diacomit HE трябва да се приема на празен стомах. За храните и напитките, които трябва да се избягват, вижте раздел « Приемане на Diacomit с храна и напитки » по-горе.

#### **Ако детето Ви е приело повече от необходимата доза Diacomit**

Свържете се с лекаря на Вашето дете, ако знаете или предполагате, че детето Ви е взело повече лекарство от необходимото.

#### **Ако детето Ви забрави да приеме Diacomit**

Важно е Вашето дете да приема това лекарство редовно, по едно и също време всеки ден. Ако детето Ви забрави да приеме доза, то да я приеме веднага, след като се сетите, освен ако не е време за следващата доза. В този случай, продължете със следващата доза, както обикновено. Вашето дете не трябва да приема двойна доза, за да компенсира пропуснатата доза.

#### **Ако детето Ви спре да приема Diacomit**

Детето Ви не трябва да спира приема на това лекарство, докато лекарят не Ви каже да го спрете. Внезапното спиране на лечението може да доведе до възобновяване на припадъци.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте лекаря на Вашето дете или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Много чести нежелани реакции** (може да засегнат повече от един на 10 пациенти):

- загуба на апетит, загуба на тегло (особено в комбинация с антиепилептичното лекарство натриев валпроат);
- инсомния (безсъние), сънливост;
- атаксия (невъзможност да се координират движенията на мускулите), хипотония (намалена мускулна сила), дистония (неволни мускулни съкращения).

**Чести нежелани реакции** (може да засегнат до един на 10 пациенти):

- повишени нива на чернодробните ензими, особено когато се дава с някое от антиепилептичните лекарства карбамазепин и натриев валпроат;
- агресивност, раздразнителност, възбуда, свръхвъзбудимост (състояние на необичайна възбудимост);
- нарушения на съня (проблеми със съня);
- хиперкинезия (прекомерни движения);
- гадене, повръщане;
- намален брой на определен вид бели кръвни клетки.

**Нечести нежелани реакции** (могат да засегнат до един на 100 пациенти):

- двойно виждане, в случай на комбинация с антиепилептичното лекарство карбамазепин;
- чувствителност към светлина;
- обрив, кожна алергия, уртикария (розови, сърбящи подутини по кожата);
- умора (отпадналост).

**Редки нежелани реакции** (могат да засегнат до един на 1 000 пациенти):

- намаляване на нивото на тромбоцитите в кръвта;
- отклонения в чернодробните функционални показатели.

За да изчезнат тези нежелани реакции, може да се наложи лекарят на Вашето дете да промени дозата на Diacomit или някое от другите предписани на детето Ви лекарства.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите за нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате за нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Diacomit**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

- .
- Вашето дете не трябва да приема Diacomit след изтичане на срока на годност, посочен върху опаковката след "EXP". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте никакви лекарства в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Diacomit 250 mg**

- Активното вещество е стирипентол. Всяко саше съдържа 250 mg стирипентол.
- Другите съставки в сашето са повидон К29/32, натриев нишестен глюколат тип А, глюкоза, течна, изсушена чрез разпръскване, еритрозин (E127), титанов диоксид (E171), аспартам (E951), аромат тути фрути (съдържа сорбитол), кармелоза натрий и хидроксиетилцелулоза.

### **Какво съдържа Diacomit 500 mg**

- Активното вещество е стирипентол. Всяко саше съдържа 500 mg стирипентол.
- Другите съставки в сашето са повидон К29/32, натриев нишестен глюколат тип А, глюкоза, течна, изсушена чрез разпръскване, еритрозин (E127), титанов диоксид (E171), аспартам (E951), аромат тути фрути (съдържа сорбитол), кармелоза натрий и хидроксиетилцелулоза.

### **Как изглежда Diacomit 250 mg и какво съдържа опаковката**

Това лекарство е бледорозов прах, доставян в сашета.

Картонената кутия съдържа 30, 60 или 90 сашета. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**Как изглежда Diacomit 500 mg и какво съдържа опаковката**

Това лекарство е бледорозов прах, доставян в сашета.

Картонената кутия съдържа 30, 60 или 90 сашета. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**Притежател на разрешението за употреба**

Biocodex

7 avenue Gallieni – F-94250 Gentilly – Франция

Тел: + 33 1 41 24 30 00 – имейл: [medinfo@biocodex.com](mailto:medinfo@biocodex.com)

**Производител**

Biocodex

1 avenue Blaise Pascal – F-60000 Beauvais – Франция

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**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](mailto: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](mailto: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](mailto:epi.info@desitin.de)

**DK**

Biocodex Oy  
Metsänneidonkuja 8  
02130 Espoo  
Finland  
Tel: +358 9 329 59100  
e-mail: [info@biocodex.fi](mailto:info@biocodex.fi)

**EE**

Biocodex OÜ  
Väike-Paala 1  
11415 Tallinn  
Estonia  
Tel: +372 605 6014  
e-mail: [info@biocodex.ee](mailto:info@biocodex.ee)

**FI**

Biocodex Oy  
Metsänneidonkuja 8  
02130 Espoo  
Finland  
Tel: +358 9 329 59100  
e-mail: [info@biocodex.fi](mailto:info@biocodex.fi)

**LT**

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

**LV**

Biocodex SIA  
Kalniņi A, Mārupes nov.,  
Mārupe, LV-2167  
Latvia  
Tel: +371 67 619365  
e-mail: [info@biocodex.lv](mailto: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](mailto: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](mailto:desitin@desitin.sk)

**UK (NI)**

Alan Pharmaceuticals,  
Acre House, 11-15 William Road,  
London NW1 3ER,  
England  
Тел +44 (0) 20 7284 2887  
Имейл: [info@alanpharmaceuticals.com](mailto:info@alanpharmaceuticals.com).

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.