

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Diacomit 100 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 100 mg στιριπεντόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, δείτε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο

Μέγεθος 4, ροζ και λευκό καψάκιο, με την ένδειξη «Diacomit 100 mg», μήκους 14 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Diacomit ενδείκνυται για χρήση σε συνδυασμό με κλοβαζάμη και βαλπροϊκό οξύ ως συμπληρωματική θεραπεία για γενικευμένους τονικοκλονικούς σπασμούς ανθεκτικούς στη θεραπεία σε ασθενείς με σοβαρή μυοκλονική επιληψία της βρεφικής ηλικίας (SMEI, Σύνδρομο Dravet), οι οποίοι δεν μπορούν να ελεγχθούν επαρκώς με κλοβαζάμη και βαλπροϊκό οξύ.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Diacomit θα πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη παιδίατρο / παιδονευρολόγου με εμπειρία στη διάγνωση και την αντιμετώπιση της επιληψίας σε βρέφη και παιδιά.

Δοσολογία

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δόση στιριπεντόλης υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος σε mg/kg.

Η ημερήσια δόση μπορεί να χορηγηθεί σε 2 ή 3 επιμέρους δόσεις.

Η έναρξη της συμπληρωματικής θεραπείας με στιριπεντόλη θα πρέπει να γίνεται σταδιακά, με σταδιακή κλιμάκωση της δόσης μέχρι τη συνιστώμενη δόση των 50 mg/kg/ημέρα, χορηγούμενης σε συνδυασμό με κλοβαζάμη και βαλπροϊκό οξύ.

Η κλιμάκωση της δόσης της στιριπεντόλης θα πρέπει να είναι σταδιακή, αρχίζοντας με 20mg/kg/ημέρα για 1 εβδομάδα, και στη συνέχεια 30mg/kg/ημέρα για 1 εβδομάδα. Η περαιτέρω αύξηση της δόσης εξαρτάται από την ηλικία:

- τα παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών θα πρέπει να λαμβάνουν επιπλέον 20mg/kg/ημέρα κατά την τρίτη εβδομάδα, επιτυγχάνοντας τη συνιστώμενη δόση των 50mg/kg/ημέρα μέσα σε τρεις εβδομάδες,
- τα παιδιά ηλικίας από 6 ετών και κάτω των 12 ετών θα πρέπει να λαμβάνουν επιπλέον 10 mg/kg/ημέρα κάθε εβδομάδα, επιτυγχάνοντας τη συνιστώμενη δόση των 50mg/kg/ημέρα μέσα σε τέσσερις εβδομάδες,
- τα παιδιά και οι έφηβοι από 12 ετών και άνω θα πρέπει να λαμβάνουν επιπλέον 5 mg/kg/ημέρα κάθε εβδομάδα μέχρι την επίτευξη της βέλτιστης δόσης βάσει κλινικής εκτίμησης.

Η συνιστώμενη δόση των 50 mg/kg/ημέρα βασίζεται στα διαθέσιμα ευρήματα της κλινικής μελέτης και ήταν η μόνη δόση του Diacomit που αξιολογήθηκε στις κρίσιμες μελέτες (δείτε παράγραφο 5.1).

Η στιριπεντόλη πρέπει να λαμβάνεται πάντα με τροφή καθώς διασπάται ταχέως σε όξινο περιβάλλον (π.χ. έκθεση σε γαστρικό οξύ σε άδειο στομάχι).

Η στιριπεντόλη δεν πρέπει να λαμβάνεται με γάλα ή γαλακτοκομικά προϊόντα (γιαούρτι, μαλακά τυριά κρέμα, κ.λπ.), ανθρακούχα ποτά, χυμούς φρούτων ή τροφές και ποτά που περιέχουν καφεΐνη ή θεοφυλλίνη.

Παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών

Η κρίσιμη κλινική αξιολόγηση της στιριπεντόλης πραγματοποιήθηκε σε παιδιά 3 ετών και άνω με SMEI. Η κλινική απόφαση για τη χρήση στιριπεντόλης σε παιδιά με SMEI ηλικίας κάτω των 3 ετών θα πρέπει να πραγματοποιηθεί επί τη βάση μεμονωμένου ασθενή λαμβάνοντας υπόψη τα δυνητικά κλινικά οφέλη και τους κινδύνους. Σε αυτή τη νεαρότερη ομάδα ασθενών, θα πρέπει να ξεκινάει η συμπληρωματική θεραπεία με στιριπεντόλη μόνο εφόσον επιβεβαιωθεί κλινικά η διάγνωση της SMEI (δείτε παράγραφο 5.1). Τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση στιριπεντόλης σε βρέφη κάτω των 12 μηνών είναι περιορισμένα. Για αυτά τα παιδιά η χρήση στιριπεντόλης γίνεται υπό τη στενή παρακολούθηση ιατρού.

Ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών

Δεν έχουν συλλεχθεί δεδομένα μακρόχρονης χρήσης σε επαρκή αριθμό ενηλίκων ικανό να επιβεβαιώσει τη συνέχιση της δράσης για το συγκεκριμένο πληθυσμό. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται όσο είναι αποτελεσματική.

Προσαρμογές δόσης άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με στιριπεντόλη

Παρά την απουσία ολοκληρωμένων δεδομένων φαρμακολογίας σχετικά με πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, οι ακόλουθες συστάσεις σχετικά με την τροποποίηση της δόσης και των προγραμμάτων δοσολογίας άλλων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται σε συνδυασμό με στιριπεντόλη παρέχονται με βάση την κλινική εμπειρία.

- Κλοβαζάμη

Στις βασικές μελέτες, κατά την έναρξη της χρήσης στιριπεντόλης, η ημερήσια δόση κλοβαζάμης ήταν 0,5 mg/kg/ημέρα και χορηγείτο συνήθως σε επιμέρους δόσεις, δύο φορές ημερησίως. Σε περίπτωση κλινικών ενδείξεων ανεπιθύμητων ενεργειών ή υπερδοσολογίας κλοβαζάμης (δηλαδή, νωθρότητα, υποτονία και ευερεθιστότητα στα μικρά παιδιά), η συγκεκριμένη ημερήσια δόση μειωνόταν κατά 25% κάθε εβδομάδα. Κατά την συγχρόνηση στιριπεντόλης σε συνδυασμό με κλοβαζάμη και νορκλοβαζάμη σε παιδιά με σύνδρομο Dravet, έχει αναφερθεί αύξηση των επιπέδων των ουσιών αυτών στο πλάσμα δύο έως τρεις και πέντε φορές αντίστοιχα.

- Βαλπροϊκό οξύ

Η πιθανότητα για μεταβολική αλληλεπίδραση μεταξύ στιριπεντόλης και βαλπροϊκού οξέος θεωρείται μέτρια και συνεπώς δεν είναι απαραίτητη η τροποποίηση της δοσολογίας του βαλπροϊκού οξέος κατά την προσθήκη στιριπεντόλης, εκτός εάν συντρέχουν λόγοι κλινικής ασφάλειας. Στις βασικές μελέτες, σε περίπτωση γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως απώλεια της όρεξης ή απώλεια σωματικού βάρους, η ημερήσια δόση βαλπροϊκού οξέος μειωνόταν κατά 30% περίπου κάθε εβδομάδα.

Μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα

Σε περίπτωση μη φυσιολογικών ευρημάτων στις εξετάσεις αίματος ή ηπατικής λειτουργίας, η κλινική απόφαση για τη συνέχιση της χρήσης ή την προσαρμογή της δόσης στιριπεντόλης σε συνδυασμό με την προσαρμογή των δόσεων κλοβαζάμης και βαλπροϊκού οξέος πρέπει να λαμβάνεται με βάση τον εκάστοτε ασθενή μετά από εξέταση των πιθανών κλινικών οφελών και κινδύνων (δείτε παράγραφο 4.4).

Επίδραση του σκευάσματος

Η σύνθεση του φακελίσκου έχει ελαφρώς υψηλότερο C_{max} από τις κάψουλες και επομένως οι συνθέσεις δεν είναι βιοϊσοδύναμες. Σε περίπτωση που απαιτείται εναλλαγή συνθέσεων συστήνεται

όπως πραγματοποιείται υπό κλινική παρακολούθηση, λόγω ενδεχομένων προβλημάτων ανεκτικότητας (δείτε παράγραφο 5.2).

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Η στιριπεντόλη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με διαταραχές της ηπατικής ή και της νεφρικής λειτουργίας (δείτε παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

Το καψάκιο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό.

Για να εξασφαλιστεί η λήψη όλης της ποσότητας κόνεως από τον ασθενή, το καψάκιο δεν θα πρέπει να ανοιχτεί. Για την αλληλεπίδραση της στιριπεντόλης με τροφές, δείτε παράγραφο 4.5.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που απαριθμούνται στην παράγραφο 6.1.

Ιστορικό ψυχώσεων με μορφή επεισοδίων παραληρήματος.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη και φαινοβαρβιτάλη

Αυτές οι ουσίες δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με στιριπεντόλη για την αντιμετώπιση του συνδρόμου Dravet. Η καθημερινή δόση κλοβαζάμης ή και βαλπροϊκού οξέος θα πρέπει να μειώνεται σύμφωνα με την εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με στιριπεντόλη (δείτε παράγραφο 4.2).

Ρυθμός ανάπτυξης παιδιών

Λόγω της συχνότητας γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών στη θεραπεία με στιριπεντόλη και βαλπροϊκό οξύ (ανορεξία, απώλεια όρεξης, ναυτία, έμετος), ο ρυθμός ανάπτυξης των παιδιών που λαμβάνουν το συγκεκριμένο συνδυασμό θεραπείας θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά.

Σύνθεση αίματος

Η ουδετεροπενία ενδέχεται να σχετίζεται με τη χορήγηση στιριπεντόλης, κλοβαζάμης και βαλπροϊκού οξέος. Οι εξετάσεις αίματος θα πρέπει να αξιολογούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με στιριπεντόλη. Οι εξετάσεις αίματος θα πρέπει να επαναλαμβάνονται κάθε 6 μήνες, εκτός εάν υπάρχουν διαφορετικές κλινικές ενδείξεις.

Ηπατική λειτουργία

Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη της θεραπείας με στιριπεντόλη. Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να ελέγχεται κάθε 6 μήνες, εκτός εάν υπάρχουν διαφορετικές κλινικές ενδείξεις.

Ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία

Λόγω απουσίας ειδικών κλινικών δεδομένων για ασθενείς με διαταραχές στην ηπατική ή στη νεφρική λειτουργία, η στιριπεντόλη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με διαταραχές στην ηπατική ή και στη νεφρική λειτουργία (δείτε παράγραφο 4.2).

Ουσίες που επηρεάζουν τα ένζυμα CYP

Η σιτριπεντόλη είναι ένας αναστολέας των ενζύμων CYP2C19, CYP3A4 και CYP2D6 και ενδέχεται να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις των ουσιών στο πλάσμα που μεταβολίζονται από τα συγκεκριμένα ένζυμα, καθώς και να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (δείτε παράγραφο 4.5.). *In vitro* μελέτες κατέδειξαν ότι κατά τη φάση 1 του μεταβολισμού η σιτριπεντόλη καταλύεται με τα CYP1A2, CYP2C19 και CYP3A4 και ενδεχομένως και άλλα ένζυμα. Απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις κατά το συνδυασμό της σιτριπεντόλης με άλλες ουσίες που καταστέλλουν ή επηρεάζουν ένα ή περισσότερα από αυτά τα ένζυμα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι βασικές κλινικές μελέτες δεν περιλάμβαναν παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών. Συνεπώς, κατά τη θεραπεία με σιτριπεντόλη συστήνεται προσεκτική παρακολούθηση των παιδιών ηλικίας μεταξύ 6 μηνών και 3 ετών.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά καψάκιο, που σημαίνει ότι είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν τη σιτριπεντόλη

Η επίδραση άλλων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της σιτριπεντόλης δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς.

Η επίδραση των μακρολιδίων και των αζολικών αντιμυκητιασικών φαρμακευτικών παραγόντων στο μεταβολισμό της σιτριπεντόλης, οι οποίοι είναι γνωστοί αναστολείς του CYP3A4 και υποστρωμάτων του ίδιου ενζύμου, δεν είναι γνωστή. Ομοίως, η επίδραση της σιτριπεντόλης στο μεταβολισμό τους δεν είναι γνωστή.

In vitro μελέτες κατέδειξαν ότι κατά τη φάση 1 του μεταβολισμού η σιτριπεντόλη καταλύεται με τα CYP1A2, CYP2C19 και CYP3A4 και ενδεχομένως και άλλα ένζυμα. Απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις κατά το συνδυασμό της σιτριπεντόλης με άλλες ουσίες που καταστέλλουν ή επηρεάζουν ένα ή περισσότερα από αυτά τα ένζυμα.

Επίδραση της σιτριπεντόλης στα ένζυμα του κυτοχρώματος P450

Πολλές από αυτές τις αλληλεπιδράσεις έχουν επιβεβαιωθεί εν μέρει από *in vitro* μελέτες και κλινικές δοκιμές. Η αύξηση των επιπέδων σε σταθερή κατάσταση με τη συνδυασμένη χρήση σιτριπεντόλης, βαλπροϊκού οξέος και κλοβαζάμης είναι παρόμοια σε ενήλικες και παιδιά. Ωστόσο, η δι-ατομική μεταβλητότητα είναι σημαντική.

Σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις, η σιτριπεντόλη αναστέλλει σημαντικά πολλά ισοένζυμα CYP450, π.χ. CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4. Συνεπώς, ενδέχεται να παρατηρηθούν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταβολικής προέλευσης με άλλα φάρμακα. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές μπορεί να οδηγήσουν στην αύξηση των συστηματικών επιπέδων των συγκεκριμένων δραστικών ουσιών με αποτέλεσμα την αύξηση των φαρμακολογικών επιδράσεων και των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Χρειάζεται προσοχή εάν οι κλινικές περιστάσεις απαιτούν τον συνδυασμό της σιτριπεντόλης με ουσίες που μεταβολίζονται με το ένζυμο CYP2C19 (π.χ. σιταλοπράμη, ομεπραζόλη) ή το CYP3A4 (π.χ. αναστολείς προτεάσης του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, αντισταμινικά όπως αστεμιζόλη και χλωροφαινιραμίνη, αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, στατίνες, από του στόματος αντισυλληπτικά, κωδεΐνη) λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών (για τα αντιεπιληπτικά φάρμακα, δείτε παρακάτω σε αυτήν την παράγραφο). Συστήνεται η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα ή των ανεπιθύμητων ενεργειών. Ενδέχεται να απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Η συγχορήγηση υποστρωμάτων του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό δείκτη θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του σημαντικά αυξημένου κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Τα δεδομένα σχετικά με την πιθανότητα αναστολής του CYP1A2 είναι περιορισμένα και συνεπώς οι αλληλεπιδράσεις με θεοφυλλίνη και καφεΐνη δεν μπορούν να αποκλειστούν λόγω των αυξημένων επιπέδων θεοφυλλίνης και καφεΐνης στο πλάσμα που ενδέχεται να συμβεί μέσω αναστολής του ηπατικού τους μεταβολισμού, με πιθανό αποτέλεσμα την τοξικότητα. Δεν συνιστάται η χρήση σε συνδυασμό με στριπεντόλη. Η προειδοποίηση αυτή δεν αφορά μόνο στα φαρμακευτικά προϊόντα, αλλά και σε σημαντικό αριθμό τροφίμων (π.χ. κόλα, σοκολάτα, καφές, τσάι και ενεργειακά ποτά) και διατροφικών προϊόντων που απευθύνονται σε παιδιά. Ο ασθενής δεν πρέπει να πίνει ποτά τύπου κόλας, που περιέχουν σημαντικές ποσότητες καφεΐνης ή σοκολάτα που περιέχει ιχνοποσότητες θεοφυλλίνης (δείτε παράγραφο 4.2).

Καθώς η στριπεντόλη αναστέλλει το CYP2D6 *in vitro* σε συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται κλινικά στο πλάσμα, οι ουσίες που μεταβολίζονται από αυτό το ισοένζυμο, όπως οι β-αποκλειστές (προπρανόλη, καρβεδιλόλη, τιμολόλη), τα αντικαταθλιπτικά (φλουοξετίνη, παροξετίνη, σετραλίνη, ιμιπραμίνη, χλωμιπραμίνη), τα αντιψυχωσικά (αλοπεριδόλη), τα αναλγητικά (κωδεΐνη, δεξτρομεθορφάνη, τραμαδόλη) ενδέχεται να εμφανίσουν μεταβολικές αλληλεπιδράσεις με την στριπεντόλη. Για ουσίες που μεταβολίζονται από το CYP2D6 και που η δόση τους τιτλοποιείται εξατομικευμένα ενδέχεται να απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Πιθανότητα αλληλεπίδρασης της στριπεντόλης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ελλείψει διαθέσιμων κλινικών δεδομένων, θα πρέπει να δίδεται προσοχή στις ακόλουθες κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις με την στριπεντόλη:

Ανεπιθύμητοι συνδυασμοί (θα πρέπει να αποφεύγονται, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητοι)

- Αλκαλοειδή ερυσιβώδους όλυρας (εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη)

Εργοτισμός με πιθανότητα νέκρωσης των άκρων (αναστολή της αποβολής της ερυσιβώδους όλυρας από το ήπαρ).

- Σιζαπρίδη, αλοφαντρίνη, πιμοζίδη, κινιδίνη, βεπριδίλη

Αυξημένος κίνδυνος καρδιακών αρρυθμιών και ειδικότερα ριπιδοειδούς ταχυκαρδίας.

- Ανοσοκατασταλτικά (τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους)

Υψηλά επίπεδα ανοσοκατασταλτικών στο αίμα (μειωμένος ηπατικός μεταβολισμός).

- Στατίνες (ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη, κλπ.)

Αυξημένος κίνδυνος δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως ραβδομύλυση (μειωμένος ηπατικός μεταβολισμός του φαρμακευτικού προϊόντος μείωσης της χοληστερόλης).

Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις

- Μιδαζολάμη, τριαζολάμη, αλπραζολάμη

Ενδέχεται να εμφανιστούν αυξημένα επίπεδα βενζοδιαζεπίνης στο πλάσμα λόγω μειωμένου ηπατικού μεταβολισμού με αποτέλεσμα την υπερβολική καταστολή.

- Χλωροπρομαζίνη

Η στριπεντόλη ενισχύει την κεντρική κατασταλτική δράση της χλωροπρομαζίνης.

- Επιδράσεις σε άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα (AED)

Η αναστολή των ισοενζύμων CYP2C19 και CYP3A4 του CYP450 μπορεί να προκαλέσει φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις (αναστολή του ηπατικού μεταβολισμού τους) με τις ουσίες φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, κλοβαζάμη (δείτε παράγραφο 4.2), βαλπροϊκό οξύ (δείτε παράγραφο 4.2), διαζεπάμη (ενισχυμένη μυοχαλάρωση), αιθοσουξιμίδη και τιαγαβίνη. Οι συνέπειες είναι αύξηση των επιπέδων των συγκεκριμένων αντισπασμωδικών στο πλάσμα με πιθανό κίνδυνο υπερδοσολογίας. Κατά το συνδυασμό άλλων αντισπασμωδικών με στριπεντόλη συνιστάται κλινική παρακολούθηση των επιπέδων τους στο πλάσμα και ενδεχομένως προσαρμογή της δόσης.

- Τοπιραμάτη

Σε ένα γαλλικό πρόγραμμα παρηγορητικής χρήσης για την στριπεντόλη, προστέθηκε τοπιραμάτη, κλοβαζάμη και βαλπροϊκό οξύ στην στριπεντόλη στο 41% 230 περιπτώσεων. Με βάση κλινικές παρατηρήσεις στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών, δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι απαιτείται τροποποίηση της δόσης και του προγράμματος δοσολογίας τοπιραμάτης κατά τη συγχορήγηση με στριπεντόλη.

Όσον αφορά την τοπιραμάτη, δεν θεωρείται πιθανός ο ανταγωνισμός της αναστολής στο CYP2C19 καθώς απαιτούνται συγκεντρώσεις πλάσματος 515 φορές μεγαλύτερες από εκείνες που προκύπτουν από την τυπική συνιστώμενη δόση και το πρόγραμμα δοσολογίας της τοπιραμάτης.

- Λεβετιρακετάμη

Η λεβετιρακετάμη δεν υφίσταται ηπατικό μεταβολισμό σε μεγάλο βαθμό. Ως εκ τούτου, δεν αναμένεται φαρμακοκινητική μεταβολική αλληλεπίδραση μεταξύ στριπεντόλης και λεβετιρακετάμης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Κίνδυνος σχετικά με την επιληψία και τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα γενικότερα

Έχει αποδειχτεί ότι στους απογόνους γυναικών με επιληψία, ο επιπολασμός δυσπλασιών είναι δύο έως τρεις φορές μεγαλύτερος σε σχέση με το ποσοστό 3% περίπου στο γενικό πληθυσμό. Παρόλο που στην αύξηση αυτή μπορεί να συμβάλλουν και άλλοι παράγοντες, π.χ. η επιληψία, τα διαθέσιμα στοιχεία υποδεικνύουν ότι αυτή η αύξηση οφείλεται, σε μεγάλο βαθμό, στη θεραπεία. Στον πληθυσμό που υποβάλλεται σε πολυθεραπεία, παρατηρήθηκε αύξηση των δυσπλασιών.

Ωστόσο, η αποτελεσματική αντιεπιληπτική θεραπεία δεν θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς η επιδείνωση της νόσου μπορεί να είναι επιβλαβής τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο.

Κίνδυνος σχετικά με την στριπεντόλη

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με την έκθεση κατά την εγκυμοσύνη. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες βλαβερές επιπτώσεις στην κύηση, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη σε μη τοξικές για τη μητέρα δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.3). Σύμφωνα με την ένδειξη, η χορήγηση στριπεντόλης κατά την εγκυμοσύνη και σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία δεν είναι αναμενόμενη. Η κλινική απόφαση για χρήση στριπεντόλης σε έγκυες γυναίκες πρέπει να λαμβάνεται κατά περίπτωση μετά από εξέταση των πιθανών κλινικών οφελών και κινδύνων. Απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του φαρμάκου σε έγκυες γυναίκες και συνιστάται η χρήση αποτελεσματικών μεθόδων αντισύλληψης.

Θηλασμός

Ελλείψει μελετών σε ανθρώπους σχετικά με την απέκκριση στο μητρικό γάλα και δεδομένου ότι στις κατσίκες η στριπεντόλη περνάει ελεύθερα από το πλάσμα στο γάλα, κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν συνιστάται θηλασμός. Σε περίπτωση που η θεραπεία με στριπεντόλη συνεχιστεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το βρέφος που θηλάζει θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Γονιμότητα

Σε μελέτες με ζώα (δείτε παράγραφο 5.3), δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα. Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα και ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η στριπεντόλη έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων επειδή ενδέχεται να προκαλέσει ζάλη και αταξία. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται να μην

οδηγούν ή χρησιμοποιούν μηχανήματα μέχρι να αποκτήσουν επαρκή εμπειρία που να τους επιτρέπει να αξιολογήσουν εάν έχει αρνητικές επιδράσεις στις ικανότητές τους (δείτε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη προφίλ ασφάλειας

Οι πιο κοινές παρενέργειες με την στιριπεντόλη είναι ανορεξία, απώλεια βάρους, αϋπνία, υπνηλία, αταξία, υποτονία και δυστονία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα (Ορολογία MedDRA)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Ουδετεροπενία		Θρομβοκυτταροπενία*
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία, απώλεια όρεξης, απώλεια βάρους			
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Επιθετικότητα, ευερεθιστότητα, διαταραχές της συμπεριφοράς, αντιφατική συμπεριφορά, υπερευερεθιστικότητα, διαταραχές του ύπνου		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Νωθρότητα, αταξία, υποτονία, δυστονία	Υπερκινησία		
Οφθαλμικές διαταραχές			Διπλωπία	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ναυτία, έμετος		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Φωτοευαισθησία, εξάνθημα, δερματική αλλεργία, κνίδωση	

Γενικές διαταραχές και συνθήκες σημείου χορήγησης			Κόπωση	
Παρακλινικές εξετάσεις		Αύξηση του γ-GT		Αποτέλεσμα εξέτασης ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικό

* Τα στοιχεία που αφορούν στην θρομβοκυτοπενία προέρχονται τόσο από κλινικές δοκιμές όσο και από την εμπειρία από την κυκλοφορία στην αγορά.

Περιγραφή ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Πολλές από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες οφείλονται συχνά στην αύξηση των επιπέδων άλλων αντισπασμωδικών φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα (δείτε παραγράφους 4.4 και 4.5) και ενδέχεται να υποχωρήσουν όταν μειωθεί η δόση των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την κλινική υπερδοσολογία. Η θεραπεία είναι υποστηρικτική (συμπτωματικά μέτρα σε μονάδες εντατικής θεραπείας).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεπιληπτικά, λοιπά αντιεπιληπτικά, κωδικός ATC: N03AX17

Μηχανισμός δράσης

Σε ζωικά μοντέλα, η στιριπεντόλη ανταγωνίζεται τους σπασμούς που προκαλούνται από ηλεκτροπληξία, πεντεταζόλη και βικουκουλίνη. Σε μοντέλα τρωκτικών, η στιριπεντόλη φαίνεται ότι αυξάνει τα επίπεδα γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) στον εγκέφαλο. Το GABA είναι ο βασικός ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής στον εγκέφαλο των θηλαστικών. Αυτό θα μπορούσε να συμβεί λόγω αναστολής της συναπτοσωμικής πρόσληψης GABA ή και αναστολής της GABA τρανσαμινάσης. Έχει αποδειχθεί επίσης ότι στιριπεντόλη ενισχύει τη διαβίβαση μέσω του υποδοχέα GABAA στον ιππόκαμπο μη ώριμων αρουραίων και αυξάνει το μέσο διάστημα (αλλά όχι τη συχνότητα) κατά το οποίο οι δίαυλοι χλωρίου του υποδοχέα GABAA είναι ανοικτοί με ένα μηχανισμό όμοιο με εκείνο των βαρβιτουρικών. Η στιριπεντόλη ενισχύει την αποτελεσματικότητα άλλων αντισπασμωδικών, όπως καρβαμαζεπίνη, βαλπροϊκό νάτριο, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη και πολλών βενζοδιαζεπινών ως αποτέλεσμα των φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων. Η δεύτερη επίδραση της στιριπεντόλης βασίζεται κυρίως στη μεταβολική αναστολή διαφόρων ισοενζύμων, ιδιαίτερα των CYP 450 3A4 και 2C19, που συμμετέχουν στον ηπατικό μεταβολισμό άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η βασική κλινική αξιολόγηση της στιριπεντόλης πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω με SMEI.

Ένα γαλλικό πρόγραμμα παρηγορητικής χρήσης περιελάμβανε παιδιά ηλικίας από 6 μηνών και άνω, καθώς η διάγνωση του συνδρόμου Dravet είναι πιο αξιόπιστη στη συγκεκριμένη ηλικία σε ορισμένους ασθενείς. Η κλινική απόφαση για χρήση του Diacomit σε παιδιά με SMEI ηλικίας κάτω των 3 ετών πρέπει να λαμβάνεται με βάση τον εκάστοτε ασθενή μετά από εξέταση των πιθανών κλινικών οφελών και κινδύνων (δείτε παράγραφο 4.2).

41 παιδιά με SMEI συμπεριλήφθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο πρόσθετη δοκιμή. Μετά από μια αρχική περίοδο ενός μηνός, το εικονικό φάρμακο (n=20) ή η στιριπεντόλη (n=21) προστέθηκε στο βαλπροϊκό οξύ και στην κλοβαζάμη κατά τη διάρκεια διπλής τυφλής περιόδου 2 μηνών. Στη συνέχεια, χορηγήθηκε στους ασθενείς στιριπεντόλη με τη μέθοδο ανοικτής μελέτης. Άτομα που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ορίστηκαν ως αυτά στα οποία παρατηρήθηκε μείωση άνω του 50% στη συχνότητα των κλονικών (ή τονικοκλονικών) σπασμών κατά τη διάρκεια του δεύτερου μήνα της διπλής τυφλής περιόδου σε σύγκριση με την αρχική περίοδο. 15 ασθενείς (71%) ανταποκρίθηκαν στη στιριπεντόλη (συμπεριλαμβανομένων εννέα ασθενών χωρίς κλονικούς ή τονικοκλονικούς σπασμούς), ενώ μόνο ένας ασθενής (5%) ανταποκρίθηκε στο εικονικό φάρμακο (κανένας χωρίς σπασμούς - στιριπεντόλη 95% CI 52,1 - 90,7 έναντι εικονικού φαρμάκου 0 - 14,6). Το 95% CI της διαφοράς ήταν 42,2 - 85,7. Το ποσοστό αλλαγής σε σύγκριση με την αρχική περίοδο ήταν υψηλότερο στην περίπτωση της στιριπεντόλης (69%) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (+7%), $p < 0,0001$. 21 ασθενείς που λάμβαναν στιριπεντόλη εμφάνισαν μέτριες ανεπιθύμητες ενέργειες (νωθρότητα, απώλεια όρεξης) σε σύγκριση με 8 ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εξαφανίστηκαν όταν η δόση του συγχορηγούμενου φαρμάκου μειώθηκε στις 12 από τις 21 περιπτώσεις (Chiron et al., Lancet, 2000).

Δεν υπάρχουν δεδομένα κλινικών μελετών που να υποστηρίζουν την κλινική ασφάλεια της στιριπεντόλης όταν χορηγείται σε ημερήσιες δόσεις άνω των 50 mg/kg/ημέρα. Δεν υπάρχουν δεδομένα κλινικών μελετών που να υποστηρίζουν τη χρήση της στιριπεντόλης ως μονοθεραπεία για το σύνδρομο Dravet.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Από μελέτες σε ενήλικες υγιείς εθελοντές και ενήλικες ασθενείς αναφέρθηκαν οι ακόλουθες φαρμακοκινητικές ιδιότητες της στιριπεντόλης.

Απορρόφηση

Η στιριπεντόλη απορροφάται ταχέως, με χρόνο έως την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης πλάσματος 1,5 ώρες περίπου. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της στιριπεντόλης δεν είναι γνωστή, καθώς δεν υπάρχει ενδοφλέβιο σκεύασμα για εξέταση. Απορροφάται ικανοποιητικά δια της στοματικής οδού, καθώς το μεγαλύτερο τμήμα της από του στόματος δόσης απεκκρίνεται στα ούρα.

Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα μεταξύ κάψουλας και κόνεως για πόσιμο εναιώρημα σε συνθέσεις φακελίσκου έχουν μελετηθεί σε υγιείς άρρενες εθελοντές μετά από χορήγηση μοναδικής δόσης 1.000 mg από του στόματος. Οι δύο συνθέσεις ήταν βιοϊσοδύναμες σε ό,τι αφορά την AUC αλλά όχι σε ό,τι αφορά το C_{max} . Το C_{max} για το φακελίσκο ήταν ελαφρώς υψηλότερο (23%) σε σύγκριση με την κάψουλα και δεν πληρούσε τα κριτήρια βιοϊσοδυναμίας. Το T_{max} ήταν παρόμοιο και για τις δύο συνθέσεις. Σε περίπτωση εναλλαγής μεταξύ κάψουλας στιριπεντόλης και κόνεως για πόσιμο εναιώρημα σε συνθέσεις φακελίσκου, συστήνεται κλινική παρακολούθηση.

Κατανομή

Η στιριπεντόλη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό σε κυκλοφορούσες πρωτεΐνες του πλάσματος (περίπου 99%).

Αποβολή

Η συστηματική έκθεση στη στιριπεντόλη αυξάνεται σημαντικά σε σύγκριση με την αναλογικότητα της δόσης. Η κάθαρση πλάσματος μειώνεται σημαντικά σε υψηλές δόσεις, από περίπου 40 l/kg/ημέρα στη δόση των 600 mg/ημέρα σε περίπου 8 l/kg/ημέρα στη δόση των 2.400 mg. Η κάθαρση μειώνεται μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση στιριπεντόλης, πιθανότατα λόγω αναστολής των ισοένζυμων του κυτοχρώματος P450 που είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό της. Η ημιπερίοδος αποβολής κυμαίνεται από 4,5 ώρες έως 13 ώρες και αυξάνεται ανάλογα με τη δόση.

Βιομεταμετασχηματισμός

Η στιριπεντόλη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό. Έχουν βρεθεί 13 διαφορετικοί μεταβολίτες στα ούρα. Οι κύριες μεταβολικές διαδικασίες είναι η απομεθυλευνίωση και η γλυκουρονίδωση, παρόλο που δεν έχει ακόμη επιτευχθεί η ακριβής αναγνώριση των ενζύμων που συμμετέχουν στη διαδικασία.

Σύμφωνα με *in vitro* μελέτες, τα κύρια ηπατικά ισοένζυμα του κυτόχρωματος P450 που συμμετέχουν στη φάση 1 του μεταβολισμού θεωρείται ότι είναι τα CYP1A2, CYP2C19 και CYP3A4.

Απέκκριση

Το μεγαλύτερο τμήμα της στιριπεντόλης απεκκρίνεται μέσω των νεφρών. Για το μεγαλύτερο τμήμα (73%) της από του στόματος ισχυρής δόσης ευθύνονται όλοι οι μεταβολίτες της στιριπεντόλης στα ούρα, ενώ ένα επιπλέον 13 - 24% εντοπίστηκε στα κόπρανα αναλλοίωτο.

Φαρμακοκινητική μελέτη παιδιατρικού πληθυσμού

Πραγματοποιήθηκε πληθυσμιακή φαρμακοκινητική μελέτη σε 35 παιδιά με Σύνδρομο Dravet στα οποία χορηγήθηκε στιριπεντόλη και δύο ουσίες για τις οποίες δεν είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική της στιριπεντόλης, τα βαλπροϊκό οξύ και κλοβαζάμη. Η διάμεση ηλικία ήταν 7,3 έτη (εύρος: 1 έως 17,6 έτη) και η διάμεση ημερήσια δόση στιριπεντόλης ήταν 45,4 mg/kg/ημέρα (εύρος: 27,1 έως 89,3 mg/kg/ημέρα), ενώ χορηγήθηκε σε δύο ή τρεις τμηματικές δόσεις.

Τα δεδομένα παρουσίασαν τη βέλτιστη εφαρμογή με ένα μονού θαλάμου μοντέλο, με πρώτης τάξης διαδικασίες απορρόφησης και εξάλειψης. Για τη σταθερά του ρυθμού απορρόφησης K_a , η πληθυσμιακή εκτίμηση ήταν 2,08 ώρες⁻¹ (σταθερή απόκλιση τυχαίας επίδρασης = 122%). Η κάθαρση και η κατανομή όγκου συσχετίστηκαν με το σωματικό βάρος, εφαρμόζοντας ένα αλλομετρικό μοντέλο με εκθέτες 0,433 και 1, αντίστοιχα: καθώς αυξάνεται το σωματικό βάρος από 10 έως 60 kg, η φαινόμενη στοματική κάθαρση αυξάνεται από 2,60 σε 5,65 L/ώρα ενώ ο φαινόμενος όγκος κατανομής αυξάνεται από 32,0 σε 191,8 L. Ως αποτέλεσμα, η ημι-ζωή εξάλειψης αυξήθηκε από 8,5 ώρες (για 10 kg) σε 23,5 ώρες (για 60 kg).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες τοξικότητας σε ζώα (αρουραίος, πίθηκος, ποντικός) δεν κατέδειξαν σταθερό μοτίβο τοξικότητας, εκτός από τη μεγέθυνση του ήπατος που σχετίζεται με την ηπατοκυτταρική υπερτροφία, η οποία εμφανίστηκε μετά τη χορήγηση υψηλών δόσεων στιριπεντόλης σε τρωκτικά και μη τρωκτικά. Το συγκεκριμένο εύρημα θεωρήθηκε προσαρμοστική απόκριση σε υψηλό μεταβολικό φορτίο του ήπατος.

Η στιριπεντόλη δεν βρέθηκε τερατογόνος κατά την εξέταση σε αρουραίους και κουνέλια. Σε μία μελέτη σε ποντικούς, αλλά όχι σε πολλές άλλες παρόμοιες μελέτες, παρατηρήθηκε μικρό ποσοστό σχηματισμού λυκοστόματος σε τοξική για τη μητέρα δόση (800 mg/kg/ημέρα). Οι μελέτες αυτές σε ποντικούς και κουνέλια διεξήχθησαν πριν από την υιοθέτηση των απαιτήσεων των Ορθών Εργαστηριακών Πρακτικών. Οι μελέτες σε αρουραίους σχετικά με τη γονιμότητα και τη γενικότερη αναπαραγωγική ικανότητα καθώς και την προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη δεν οδήγησαν σε σημαντικά ευρήματα, εκτός από μια μικρή μείωση στην επιβίωση των νεογνών που θήλαζαν από μητέρες με τοξική απόκριση στη στιριπεντόλη, σε δόση 800 mg/kg/ημέρα (δείτε παράγραφο 4.6).

Οι μελέτες γονοτοξικότητας δεν εντόπισαν δραστηριότητες μετάλλαξης ή κλαστογόνου δράσης. Οι μελέτες καρκινογένεσης είχαν αρνητικά αποτελέσματα στους αρουραίους. Στους ποντικούς παρατηρήθηκε μόνο μια μικρή αύξηση στον επιπολασμό ηπατικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων σε ζώα που λάμβαναν 200 ή 600 mg/kg/ημέρα για 78 εβδομάδες, αλλά όχι στα ζώα που λάμβαναν 60 mg/kg/ημέρα. Λόγω της απουσίας γονοτοξικότητας της στιριπεντόλης και της ευρέως γνωστής ευπάθειας του ήπατος των ποντικών στο σχηματισμό όγκων παρουσία επαγωγής ηπατικών ενζύμων, το εύρημα αυτό δεν θεωρήθηκε ενδεικτικό κινδύνου ογκογένεσης για τους ασθενείς.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας καψακίου

Ποβιδόνη
Νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο
Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

Περίβλημα καψακίου

Ζελατίνη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Ερυθροσίνη (E127)
Ινδικοκαρμίνιο (E132)

Τυπογραφικό μελάνι

Σελάκ (E904)
Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες διατήρησης.

6.5 Φύση και περιεχόμενο του περιέκτη

Φιάλη πολυαιθυλενίου με πάμα ασφαλείας και βιδωτό πάμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο.
Φιάλες των 100 καψακίων σε χαρτοκιβώτια.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Γαλλία.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/367/013

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 04 Ιανουαρίου 2007

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Σεπτεμβρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Diacomit 250 mg καψάκια σκληρά

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 250 mg στιριπεντόλη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ.παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκια σκληρά
Μέγεθος 2, ροζ καψάκιο, με την ένδειξη «Diacomit 250 mg».

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Diacomit ενδείκνυται για χρήση σε συνδυασμό με κλοβαζάμη και βαλπροϊκό οξύ ως συμπληρωματική θεραπεία για γενικευμένους τονικοκλονικούς σπασμούς ανθεκτικούς στη θεραπεία σε ασθενείς με σοβαρή μυοκλονική επιληψία της βρεφικής ηλικίας (SMEI, Σύνδρομο Dravet), οι οποίοι δεν μπορούν να ελεγχθούν επαρκώς με κλοβαζάμη και βαλπροϊκό οξύ.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Diacomit θα πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη παιδίατρο / παιδονευρολόγου με εμπειρία στη διάγνωση και την αντιμετώπιση της επιληψίας σε βρέφη και παιδιά.

Δοσολογία

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Η δόση στιριπεντόλης υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος σε mg/kg.

Η ημερήσια δόση μπορεί να χορηγηθεί σε 2 ή 3 επιμέρους δόσεις.

Η έναρξη της πρόσθετης θεραπείας με στιριπεντόλη θα πρέπει να γίνεται σταδιακά, με σταδιακή κλιμάκωση της δόσης μέχρι τη συνιστώμενη δόση των 50 mg/kg/ημέρα, χορηγούμενης σε συνδυασμό με κλοβαζάμη και βαλπροάτ.

Η κλιμάκωση της δόσης της στιριπεντόλης θα πρέπει να είναι σταδιακή, αρχίζοντας με 20mg/kg/ημέρα για 1 εβδομάδα, και στη συνέχεια 30mg/kg/ημέρα για 1 εβδομάδα. Η περαιτέρω αύξηση της δόσης εξαρτάται από την ηλικία:

- τα παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών θα πρέπει να λαμβάνουν επιπλέον 20mg/kg/ημέρα κατά την τρίτη εβδομάδα, επιτυγχάνοντας τη συνιστώμενη δόση των 50mg/kg/ημέρα μέσα σε τρεις εβδομάδες,
- τα παιδιά ηλικίας από 6 ετών και κάτω των 12 ετών θα πρέπει να λαμβάνουν επιπλέον 10 mg/kg/ημέρα κάθε εβδομάδα, επιτυγχάνοντας τη συνιστώμενη δόση των 50mg/kg/ημέρα μέσα σε τέσσερις εβδομάδες,
- τα παιδιά και οι έφηβοι από 12 ετών και άνω θα πρέπει να λαμβάνουν επιπλέον 5 mg/kg/ημέρα κάθε εβδομάδα μέχρι την επίτευξη της βέλτιστης δόσης βάσει κλινικής εκτίμησης.

Η συνιστώμενη δόση των 50 mg/kg/ημέρα βασίζεται στα διαθέσιμα ευρήματα της κλινικής μελέτης και ήταν η μόνη δόση του Diacomit που αξιολογήθηκε στις κρίσιμες μελέτες (δείτε παράγραφο 5.1).

Η στιριπεντόλη πρέπει να λαμβάνεται πάντα με τροφή καθώς διασπάται ταχέως σε όξινο περιβάλλον (π.χ. έκθεση σε γαστρικό οξύ σε άδειο στομάχι).

Η στιριπεντόλη δεν πρέπει να λαμβάνεται με γάλα ή γαλακτοκομικά προϊόντα (γιαούρτι, μαλακά τυριά κρέμα, κ.λπ.), ανθρακούχα ποτά, χυμούς φρούτων ή τροφές και ποτά που περιέχουν καφεΐνη ή θεοφυλλίνη.

Παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών

Η κρίσιμη κλινική αξιολόγηση της στιριπεντόλης πραγματοποιήθηκε σε παιδιά 3 ετών και άνω με SMEI. Η κλινική απόφαση για τη χρήση στιριπεντόλης σε παιδιά με SMEI ηλικίας κάτω των 3 ετών θα πρέπει να πραγματοποιηθεί επί τη βάση μεμονωμένου ασθενή λαμβάνοντας υπόψη τα δυνητικά κλινικά οφέλη και τους κινδύνους. Σε αυτή τη νεαρότερη ομάδα ασθενών, θα πρέπει να ξεκινάει η συμπληρωματική θεραπεία με στιριπεντόλη μόνο εφόσον επιβεβαιωθεί κλινικά η διάγνωση της SMEI (δείτε παράγραφο 5.1). Τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση στιριπεντόλης σε βρέφη κάτω των 12 μηνών είναι περιορισμένα. Για αυτά τα παιδιά η χρήση στιριπεντόλης γίνεται υπό τη στενή παρακολούθηση ιατρού.

Ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών

Δεν έχουν συλλεχθεί δεδομένα μακρόχρονης χρήσης σε επαρκή αριθμό ενηλίκων ικανό να επιβεβαιώσει τη συνέχιση της δράσης για το συγκεκριμένο πληθυσμό. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται όσο είναι αποτελεσματική.

Προσαρμογές δόσης άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με στιριπεντόλη

Παρά την απουσία ολοκληρωμένων δεδομένων φαρμακολογίας σχετικά με πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, οι ακόλουθες συστάσεις σχετικά με την τροποποίηση της δόσης και των προγραμμάτων δοσολογίας άλλων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται σε συνδυασμό με στιριπεντόλη παρέχονται με βάση την κλινική εμπειρία.

- Κλοβαζάμη

Στις βασικές μελέτες, κατά την έναρξη της χρήσης στιριπεντόλης, η ημερήσια δόση κλοβαζάμης ήταν 0,5 mg/kg/ημέρα και χορηγούνταν συνήθως σε επιμέρους δόσεις, δύο φορές ημερησίως. Σε περίπτωση κλινικών ενδείξεων ανεπιθύμητων ενεργειών ή υπερδοσολογίας κλοβαζάμης (π.χ. νωθρότητα, υποτονία και ευερεθιστότητα στα μικρά παιδιά), η συγκεκριμένη ημερήσια δόση μειωνόταν κατά 25% κάθε εβδομάδα. Κατά τη χορήγηση στιριπεντόλης σε συνδυασμό με κλοβαζάμη και νορκλοβαζάμη σε παιδιά με σύνδρομο Dravet, έχει αναφερθεί αύξηση των επιπέδων των ουσιών αυτών στο πλάσμα δύο έως τρεις και πέντε φορές αντίστοιχα.

- Βαλπροϊκό οξύ

Η πιθανότητα για μεταβολική αλληλεπίδραση μεταξύ στιριπεντόλης και βαλπροϊκού οξέος θεωρείται μέτρια και συνεπώς δεν είναι απαραίτητη η τροποποίηση της δοσολογίας του βαλπροϊκού οξέος κατά την προσθήκη στιριπεντόλης, εκτός εάν συντρέχουν λόγοι κλινικής ασφάλειας. Στις βασικές μελέτες, σε περίπτωση γαστρεντερικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων, όπως απώλεια της όρεξης ή απώλεια σωματικού βάρους, η ημερήσια δόση βαλπροϊκού οξέος μειωνόταν κατά 30% περίπου κάθε εβδομάδα.

Μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα

Σε περίπτωση μη φυσιολογικών ευρημάτων στις εξετάσεις αίματος ή ηπατικής λειτουργίας, η κλινική απόφαση για τη συνέχιση της χρήσης ή την προσαρμογή της δόσης στιριπεντόλης σε συνδυασμό με την προσαρμογή των δόσεων κλοβαζάμης και βαλπροϊκού οξέος πρέπει να λαμβάνεται με βάση τον εκάστοτε ασθενή μετά από εξέταση των πιθανών κλινικών οφελών και κινδύνων (δείτε παράγραφο 4.4).

Επίδραση του σκευάσματος

Η σύνθεση του φακελίσκου έχει ελαφρώς υψηλότερο C_{max} από για τις κάψουλες και επομένως οι συνθέσεις δεν είναι βιοϊσοδύναμες. Σε περίπτωση που απαιτείται εναλλαγή συνθέσεων συστήνεται

όπως πραγματοποιείται υπό κλινική παρακολούθηση, λόγω ενδεχομένων προβλημάτων ανεκτικότητας (δείτε παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Η σιριπεντόλη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με διαταραχές της ηπατικής και/ή της νεφρικής λειτουργίας (δείτε παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

Το καψάκιο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό.

Για να εξασφαλιστεί η λήψη όλης της ποσότητας κόνεως από τον ασθενή, το καψάκιο δεν θα πρέπει να ανοιχτεί. Για την αλληλεπίδραση της σιριπεντόλης με τροφές, δείτε παράγραφο 4.5.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που απαριθμούνται στην παράγραφο 6.1.

Ιστορικό ψυχώσεων με μορφή επεισοδίων παραληρήματος.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη και φαινοβαρβιτάλη

Αυτές οι ουσίες δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με σιριπεντόλη για την αντιμετώπιση του συνδρόμου Dravet. Η καθημερινή δόση κλοβαζάμης και/ή βαλπροϊκού οξέος θα πρέπει να μειώνεται σύμφωνα με την εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιριπεντόλη (δείτε παράγραφο 4.2).

Ρυθμός ανάπτυξης παιδιών

Λόγω της συχνότητας γαστρεντερικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων στη θεραπεία με σιριπεντόλη και βαλπροϊκό οξύ (ανορεξία, απώλεια όρεξης, ναυτία, έμετος), ο ρυθμός ανάπτυξης των παιδιών που λαμβάνουν το συγκεκριμένο συνδυασμό θεραπειάς θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά.

Σύνθεση αίματος

Η ουδετεροπενία ενδέχεται να σχετίζεται με τη χορήγηση σιριπεντόλης, κλοβαζάμης και βαλπροϊκού οξέος. Οι εξετάσεις αίματος θα πρέπει να αξιολογούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με σιριπεντόλη. Οι εξετάσεις αίματος θα πρέπει να επαναλαμβάνονται κάθε 6 μήνες, εκτός εάν υπάρχουν διαφορετικές κλινικές ενδείξεις. .

Ηπατική λειτουργία

Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη της θεραπείας με σιριπεντόλη. Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να ελέγχεται κάθε 6 μήνες, εκτός εάν υπάρχουν διαφορετικές κλινικές ενδείξεις.

Ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία

Λόγω απουσίας ειδικών κλινικών δεδομένων για ασθενείς με διαταραχές στην ηπατική ή στη νεφρική λειτουργία, η σιριπεντόλη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με διαταραχές στην ηπατική και/ή στη νεφρική λειτουργία (δείτε παράγραφο 4.2).

Ουσίες που επηρεάζουν τα ένζυμα CYP

Η στριπεντόλη είναι ένας αναστολέας των ενζύμων CYP2C19, CYP3A4 και CYP2D6 και ενδέχεται να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις των ουσιών στο πλάσμα που μεταβολίζονται από τα συγκεκριμένα ένζυμα, καθώς και να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (δείτε παράγραφο 4.5.). *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι κατά τη φάση 1 του μεταβολισμού η στριπεντόλη καταλύεται με τα CYP1A2, CYP2C19 και CYP3A4 και ενδεχομένως και άλλα ένζυμα. Απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις κατά το συνδυασμό της στριπεντόλης με άλλες ουσίες που καταστέλλουν ή ερεθίζουν ένα ή περισσότερα από αυτά τα ένζυμα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι βασικές κλινικές μελέτες δεν περιλάμβαναν παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών. Συνεπώς, κατά τη θεραπεία με στριπεντόλη συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των παιδιών ηλικίας μεταξύ 6 μηνών και 3 ετών.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά καψάκιο, που σημαίνει ότι είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν τη στριπεντόλη

Η επίδραση άλλων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της στριπεντόλης δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς.

Η επίδραση των μακρολιδίων και των αζολικών αντιμυκητιασικών φαρμακευτικών παραγόντων στο μεταβολισμό της στριπεντόλης, οι οποίοι είναι γνωστοί αναστολείς του CYP3A4 και υποστρώματα του ίδιου ενζύμου, δεν είναι γνωστή. Ομοίως, η επίδραση της στριπεντόλης στο μεταβολισμό τους δεν είναι γνωστή.

In vitro μελέτες δείχνουν ότι κατά τη φάση 1 του μεταβολισμού η στριπεντόλη καταλύεται με τα CYP1A2, CYP2C19 και CYP3A4 και ενδεχομένως και άλλα ένζυμα. Απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις κατά το συνδυασμό της στριπεντόλης με άλλες ουσίες που καταστέλλουν ή ερεθίζουν ένα ή περισσότερα από αυτά τα ένζυμα.

Επίδραση της στριπεντόλης στα ένζυμα του κυτοχρώματος P450

Πολλές από αυτές τις αλληλεπιδράσεις έχουν επιβεβαιωθεί εν μέρει από *in vitro* μελέτες και κλινικές δοκιμές. Η αύξηση των επιπέδων σε σταθερή κατάσταση με τη συνδυασμένη χρήση στριπεντόλης, βαλπροϊκού οξέος και κλοβαζάμης είναι παρόμοια σε ενήλικες και παιδιά. Ωστόσο, η διακύμανση μεταξύ των ατόμων είναι σημαντική.

Σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις, η στριπεντόλη αναστέλλει σημαντικά πολλά ισοένζυμα CYP450: για παράδειγμα, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4. Συνεπώς, ενδέχεται να αναμένονται φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταβολικής προέλευσης με άλλα φάρμακα. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές μπορεί να οδηγήσουν στην αύξηση των συστηματικών επιπέδων των συγκεκριμένων δραστικών ουσιών με αποτέλεσμα την αύξηση των φαρμακολογικών επιδράσεων και των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Χρειάζεται προσοχή εάν οι κλινικές περιστάσεις απαιτούν τον συνδυασμό της στριπεντόλης με ουσίες που μεταβολίζονται με το ένζυμο CYP2C19 (π.χ. σιταλοπράμη, ομεπραζόλη) ή το CYP3A4 (π.χ. αναστολείς προτεάσης του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, αντισταμινικά όπως αστεμιζόλη και χλωροφαινιραμίνη, αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, στατίνες, δια στόματος αντισυλληπτικά, κωδεΐνη) λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών (για τα αντιεπιληπτικά φάρμακα, δείτε παρακάτω σε αυτήν την ενότητα). Συνιστάται η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του πλάσματος ή των ανεπιθύμητων ενεργειών. Ενδέχεται να απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Η συγχωρήγηση με υποστρώματα CYP3A4 με στενό θεραπευτικό δείκτη θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του σημαντικά αυξημένου κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Τα δεδομένα σχετικά με την πιθανότητα αναστολής του CYP1A2 είναι περιορισμένα και συνεπώς οι αλληλεπιδράσεις με θεοφυλλίνη και καφεΐνη δεν μπορούν να αποκλειστούν λόγω των αυξημένων επιπέδων θεοφυλλίνης και καφεΐνης στο πλάσμα λόγω αναστολής του ηπατικού τους μεταβολισμού με πιθανό αποτέλεσμα τοξικότητα. Δεν συνιστάται η χρήση σε συνδυασμό με στριπεντόλη. Η προειδοποίηση αυτή δεν αφορά μόνο τα φαρμακευτικά προϊόντα, αλλά και ένα σημαντικό αριθμό τροφών (π.χ. κόλα, σοκολάτα, καφές, τσάι και ενεργειακά ποτά) και διατροφικών προϊόντων που απευθύνονται σε παιδιά. Ο ασθενής δεν πρέπει να πίνει ποτά τύπου κόλα, που περιέχουν σημαντικές ποσότητες καφεΐνης ή η σοκολάτα που περιέχει ιχνοποσότητες θεοφυλλίνης (δείτε παράγραφο 4.2).

Καθώς η στριπεντόλη αναστέλλει το CYP2D6 *in vitro* σε συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται κλινικά στο πλάσμα, οι ουσίες που μεταβολίζονται από αυτό το ισοένζυμο, όπως β-αποκλειστές (προπρανόλη, καρβεδιλόλη, τιμολόλη), αντικαταθλιπτικά (φλουοξετίνη, παροξετίνη, σερατραλίνη, ιμιπραμίνη, χλωμιπραμίνη), αντιψυχωσικά (αλοπεριδόλη), αναλγητικά (κωδεΐνη, δεξτρομεθορφάνη, τραμαδόλη) ενδέχεται να εμφανίσουν μεταβολικές αλληλεπιδράσεις με τη στριπεντόλη. Για ουσίες που μεταβολίζονται από το CYP2D6 και η δόση τους τιτλοποιείται εξατομικευμένα ενδέχεται να απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Πιθανότητα αλληλεπίδρασης της στριπεντόλης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ελλείψει διαθέσιμων κλινικών δεδομένων, θα πρέπει να δίδεται προσοχή στις ακόλουθες κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις με τη στριπεντόλη:

Ανεπιθύμητοι συνδυασμοί (θα πρέπει να αποφεύγονται, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητοι)

- Αλκαλοειδή ερυσιβώδους όλυρας (εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη)

Εργοτισμός με πιθανότητα νέκρωσης των άκρων (αναστολή της αποβολής της ερυσιβώδους όλυρας από το ήπαρ).

- Σιζαπρίδη, αλοφαντρίνη, πιμοζίδη, κινιδίνη, βεπριδίλη

Αυξημένος κίνδυνος καρδιακών αρρυθμιών και ειδικά κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes).

- Ανοσοκατασταλτικά (τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους)

Υψηλά επίπεδα ανοσοκατασταλτικών στο αίμα (μειωμένος ηπατικός μεταβολισμός).

- Στατίνες (ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη κλπ.)

Αυξημένος κίνδυνος δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως ραβδομυόλυση (μειωμένος ηπατικός μεταβολισμός του φαρμακευτικού προϊόντος μείωσης της χοληστερόλης).

Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις

- Μιδαζολάμη, τριαζολάμη, αλπραζολάμη

Ενδέχεται να εμφανιστούν αυξημένα επίπεδα βενζοδιαζεπίνης στο πλάσμα λόγω μειωμένου ηπατικού μεταβολισμού με αποτέλεσμα υπερβολική καταστολή.

- Χλωροπρομαζίνη

Η στριπεντόλη ενισχύει την κεντρική κατασταλτική δράση της χλωροπρομαζίνης.

- Επιδράσεις σε άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα (AED)

Η αναστολή των ισοενζύμων CYP2C19 και CYP3A4 του CYP450 μπορεί να προκαλέσει φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις (αναστολή του ηπατικού τους μεταβολισμού) με τις ουσίες φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, κλοβαζάμη (δείτε παράγραφο 4.2), βαλπροϊκό οξύ (δείτε παράγραφο 4.2), διαζεπάμη (ενισχυμένη μυοχαλάρωση), αιθοσουξιμίδη και τιαγαβίνη. Οι συνέπειες είναι αύξηση των επιπέδων των συγκεκριμένων αντιεπιληπτικών στο πλάσμα με πιθανό κίνδυνο υπερδοσολογίας. Κατά το συνδυασμό άλλων αντιεπιληπτικών με στριπεντόλη

συνιστάται κλινική παρακολούθηση των επιπέδων τους στο πλάσμα και ενδεχομένως προσαρμογή της δόσης.

- Τοπιραμάτη

Σε ένα γαλλικό πρόγραμμα παρηγορητικής χρήσης για την στιριπεντόλη, προστέθηκε τοπιραμάτη, κλοβαζάμη και βαλπροϊκό οξύ στην στιριπεντόλη στο 41 % 230 περιπτώσεων. Με βάση κλινικές παρατηρήσεις στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών, δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι απαιτείται τροποποίηση της δόσης και του προγράμματος δοσολογίας τοπιραμάτης κατά τη συγχορήγηση με στιριπεντόλη.

Όσον αφορά την τοπιραμάτη, δεν θεωρείται πιθανός ο ανταγωνισμός της αναστολής στο CYP2C19 καθώς απαιτούνται συγκεντρώσεις πλάσματος 5 – 15 φορές μεγαλύτερες από εκείνες που προκύπτουν από την τυπική συνιστώμενη δόση και το πρόγραμμα δοσολογίας της τοπιραμάτης.

- Λεβετιρακετάμη

Η λεβετιρακετάμη δεν υποβάλλεται σε ηπατικό μεταβολισμό σε μεγάλο βαθμό. Ως εκ τούτου, δεν αναμένεται φαρμακοκινητική μεταβολική αλληλεπίδραση μεταξύ στιριπεντόλης και λεβετιρακετάμης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Κίνδυνος σχετικά με την επιληψία και τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα γενικότερα

Έχει αποδειχτεί ότι στους απογόνους γυναικών με επιληψία, ο επιπολασμός δυσπλασιών είναι δύο έως τρεις φορές μεγαλύτερος σε σχέση με το ποσοστό 3% περίπου στο γενικό πληθυσμό. Παρόλο που στην αύξηση αυτή συμβάλλουν και άλλοι παράγοντες, π.χ. η επιληψία, τα διαθέσιμα στοιχεία υποδεικνύουν ότι οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στη θεραπεία. Στον πληθυσμό που υποβάλλεται σε πολυθεραπεία, παρατηρήθηκε αύξηση των δυσπλασιών.

Ωστόσο, η αποτελεσματική αντιεπιληπτική θεραπεία δεν θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς η επιδείνωση της νόσου μπορεί να είναι επιβλαβής τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβryo.

Κίνδυνος σχετικά με την στιριπεντόλη

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη σε μη τοξικές για τη μητέρα δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.3). Σύμφωνα με την ένδειξη, η χορήγηση στιριπεντόλης κατά την εγκυμοσύνη και σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία δεν είναι αναμενόμενη. Η κλινική απόφαση για χρήση στιριπεντόλης σε έγκυες γυναίκες πρέπει να λαμβάνεται με βάση τον εκάστοτε ασθενή μετά από εξέταση των πιθανών κλινικών οφελών και κινδύνων. Απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του φαρμάκου σε έγκυες γυναίκες και συνιστάται η χρήση αποτελεσματικών μεθόδων αντισύλληψης.

Θηλασμός

Ελλείψει μελετών σε ανθρώπους σχετικά με την απέκκριση στο μητρικό γάλα και δεδομένου ότι στις κατσίκες η στιριπεντόλη περνάει ελεύθερα από το πλάσμα στο γάλα, κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν συνιστάται θηλασμός. Σε περίπτωση που η θεραπεία με στιριπεντόλη συνεχιστεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το βρέφος που θηλάζει θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Γονιμότητα

Σε μελέτες με ζώα (δείτε παράγραφο 5.3), δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα. Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα και ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η στριπεντόλη έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων επειδή ενδέχεται να προκαλέσει ζάλη και αταξία. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να μην οδηγούν ή χρησιμοποιούν μηχανήματα μέχρι να αποκτήσουν επαρκή εμπειρία που να τους επιτρέπει να αξιολογήσουν εάν έχει αρνητικές επιδράσεις στις ικανότητές τους (δείτε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη προφίλ ασφάλειας

Οι πιο κοινές παρενέργειες με την στριπεντόλη είναι ανορεξία, απώλεια βάρους, αϋπνία, υπνηλία, Αταξία, υποτονία και δυστονία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητα εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα (Ορολογία MedDRA)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Ουδετεροπενία		Θρομβοκυτοπενία*
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία, απώλεια όρεξης, απώλεια βάρους			
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Επιθετικότητα, ευερεθιστότητα, διαταραχές της συμπεριφοράς, αντιφατική συμπεριφορά, υπερευερεθιστικότητα, διαταραχές του ύπνου		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Νωθρότητα, αταξία, υποτονία, δυστονία	Υπερκινησία		
Οφθαλμικές διαταραχές			Διπλωπία	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ναυτία, έμετος		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Φωτοευαισθησία, εξάνθημα, δερματική αλλεργία, κνίδωση	

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα (Ορολογία MedDRA)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Γενικές διαταραχές και συνθήκες σημείου χορήγησης			Κόπωση	
Παρακλινικές εξετάσεις		Αύξηση του γGT		Αποτέλεσμα εξέτασης ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικό

* Τα στοιχεία που αφορούν στην θρομβοκυτοπενία προέρχονται τόσο από κλινικές δοκιμές όσο και από την εμπειρία από την κυκλοφορία στην αγορά.

Περιγραφή ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Πολλές από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες οφείλονται συχνά στην αύξηση των επιπέδων άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων στο πλάσμα (δείτε παραγράφους 4.4 και 4.5) και ενδέχεται να υποχωρήσουν όταν μειωθεί η δόση των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την κλινική υπερδοσολογία. Η θεραπεία είναι υποστηρικτική (συμπτωματικά μέτρα σε μονάδες εντατικής θεραπείας).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεπιληπτικά, λοιπά αντιεπιληπτικά, κωδικός ATC: N03AX17

Μηχανισμός δράσης

Σε ζωικά μοντέλα, η στριπεντόλη ανταγωνίζεται τους σπασμούς που προκαλούνται από ηλεκτροπληξία, πεντεταζόλη και βικουκουλίνη. Σε μοντέλα τρωκτικών, η στριπεντόλη φαίνεται ότι αυξάνει τα επίπεδα γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) στον εγκέφαλο. Το GABA είναι ο βασικός ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής στον εγκέφαλο των θηλαστικών. Αυτό θα μπορούσε να συμβεί λόγω αναστολής της συναπτοσωμικής πρόσληψης GABA και/ή αναστολής της GABA τρσανσαμίνωσης. Έχει αποδειχθεί επίσης ότι στριπεντόλη ενισχύει τη διαβίβαση μέσω του υποδοχέα GABAA στον ιπτόκαμπο μη ώριμων αρουραίων και αυξάνει το μέσο διάστημα (αλλά όχι τη συχνότητα) κατά το οποίο οι δίαυλοι χλωρίου του υποδοχέα GABAA είναι ανοικτοί με ένα μηχανισμό όμοιο με εκείνο των βαρβιτουρικών. Η στριπεντόλη ενισχύει την αποτελεσματικότητα άλλων αντιεπιληπτικών, όπως καρβαμαζεπίνη, βαλπροϊκό νάτριο, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη και πολλών βενζοδιαζεπινών ως αποτέλεσμα των φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων. Η δεύτερη επίδραση της στριπεντόλης

βασίζεται κυρίως στη μεταβολική αναστολή διαφόρων ισοενζύμων, ιδιαίτερα των CYP 450 3A4 και 2C19, που συμμετέχουν στον ηπατικό μεταβολισμό άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η βασική κλινική αξιολόγηση της στριπεντόλης πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω με SMEI.

Ένα γαλλικό πρόγραμμα παρηγορητικής χρήσης περιελάμβανε παιδιά ηλικίας από 6 μηνών και άνω, καθώς η διάγνωση του συνδρόμου Dravet είναι πιο αξιόπιστη στη συγκεκριμένη ηλικία σε ορισμένους ασθενείς. Η κλινική απόφαση για χρήση του Diacomit σε παιδιά με SMEI ηλικίας κάτω των 3 ετών πρέπει να λαμβάνεται με βάση τον εκάστοτε ασθενή μετά από εξέταση των πιθανών κλινικών οφελών και κινδύνων (βλέπε παράγραφο 4.2).

41 παιδιά με SMEI συμπεριλήφθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο πρόσθετη δοκιμή. Μετά από μια αρχική περίοδο ενός μηνός, το εικονικό φάρμακο (n=20) ή η στριπεντόλη (n=21) προστέθηκε στο βαλπροϊκό οξύ και στην κλοβαζάμη κατά τη διάρκεια διπλής τυφλής περιόδου 2 μηνών. Στη συνέχεια, χορηγήθηκε στους ασθενείς στριπεντόλη με τη μέθοδο ανοικτής μελέτης. Άτομα που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ορίστηκαν ως αυτά στα οποία παρατηρήθηκε μείωση άνω του 50% στη συχνότητα των κλονικών (ή τονικοκλονικών) σπασμών κατά τη διάρκεια του δεύτερου μήνα της διπλής τυφλής περιόδου σε σύγκριση με την αρχική περίοδο. 15 ασθενείς (71%) ανταποκρίθηκαν στη στριπεντόλη (συμπεριλαμβανομένων εννέα ασθενών χωρίς κλονικούς ή τονικοκλονικούς σπασμούς), ενώ μόνο ένας ασθενής (5%) ανταποκρίθηκε στο εικονικό φάρμακο (κανένας χωρίς σπασμούς - στριπεντόλη 95% CI 52,1-90,7 έναντι εικονικού φαρμάκου 0-14,6). Το 95% CI της διαφοράς ήταν 42,2-85,7. Το ποσοστό αλλαγής σε σύγκριση με την αρχική περίοδο ήταν υψηλότερο στην περίπτωση της στριπεντόλης (-69%) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (+7%), $p < 0,0001$. 21 ασθενείς που λάμβαναν στριπεντόλη εμφάνισαν μέτριες ανεπιθύμητες ενέργειες (νωθρότητα, απώλεια όρεξης) σε σύγκριση με 8 ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εξαφανίστηκαν όταν η δόση του συγχωρηγούμενου φαρμάκου μειώθηκε στις 12 από τις 21 περιπτώσεις (Chiron et al, Lancet, 2000).

Δεν υπάρχουν δεδομένα κλινικών μελετών που να υποστηρίζουν την κλινική ασφάλεια της στριπεντόλης όταν χορηγείται σε ημερήσιες δόσεις άνω των 50 mg/kg/ημέρα.

Δεν υπάρχουν δεδομένα κλινικών μελετών που να υποστηρίζουν τη χρήση της στριπεντόλης ως μονοθεραπεία για το σύνδρομο Dravet.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Από μελέτες σε ενήλικες υγιείς εθελοντές και ενήλικες ασθενείς αναφέρθηκαν οι ακόλουθες φαρμακοκινητικές ιδιότητες της στριπεντόλης.

Απορρόφηση

Η στριπεντόλη απορροφάται ταχέως, με χρόνο έως την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης πλάσματος 1,5 ώρες περίπου. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της στριπεντόλης δεν είναι γνωστή, καθώς δεν υπάρχει ενδοφλέβιο σκεύασμα για εξέταση. Απορροφάται ικανοποιητικά δια της στοματικής οδού, καθώς το μεγαλύτερο τμήμα της από του στόματος δόσης απεκκρίνεται στα ούρα.

Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα μεταξύ κάψουλας και κόνεως για πόσιμο εναιώρημα σε συνθέσεις φακελίσκου έχουν μελετηθεί σε υγιείς άρρενες εθελοντές μετά από χορήγηση μοναδικής δόσης 1.000 mg από του στόματος. Οι δύο συνθέσεις ήταν βιοϊσοδύναμες σε ό,τι αφορά την AUC αλλά όχι σε ό,τι αφορά το C_{max} . Το C_{max} για το φακελίσκο ήταν ελαφρώς υψηλότερο (23%) σε σύγκριση με την κάψουλα και δεν πληρούσε τα κριτήρια βιοϊσοδυναμίας. Το T_{max} ήταν παρόμοιο και για τις δύο συνθέσεις. Σε περίπτωση εναλλαγής μεταξύ κάψουλας στριπεντόλης και κόνεως για πόσιμο εναιώρημα σε συνθέσεις φακελίσκου, συστήνεται κλινική παρακολούθηση.

Κατανομή

Η στριπεντόλη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό σε κυκλοφορούσες πρωτεΐνες του πλάσματος (περίπου 99%).

Αποβολή

Η συστηματική έκθεση στη στριπεντόλη αυξάνεται σημαντικά σε σύγκριση με την αναλογικότητα της δόσης. Η κάθαρση πλάσματος μειώνεται σημαντικά σε υψηλές δόσεις, από περίπου 40 l/kg/ημέρα στη δόση των 600 mg/ημέρα σε περίπου 8 l/kg/ημέρα στη δόση των 2.400 mg. Η κάθαρση μειώνεται μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση στριπεντόλης, πιθανότατα λόγω αναστολής των ισοένζυμων του κυτοχρώματος P450 που είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό της. Η ημιπερίοδος αποβολής κυμαίνεται από 4,5 έως 13 ώρες και αυξάνεται ανάλογα με τη δόση.

Βιομεταμετασχηματισμός

Η στριπεντόλη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό. Έχουν βρεθεί 13 διαφορετικοί μεταβολίτες στα ούρα. Οι κύριες μεταβολικές διαδικασίες είναι η απομεθυλευνίωση και η γλυκουρονίδωση, παρόλο που δεν έχει ακόμη επιτευχθεί η ακριβής αναγνώριση των ενζύμων που συμμετέχουν στη διαδικασία. Σύμφωνα με *in vitro* μελέτες, τα κύρια ηπατικά ισοένζυμα του κυτόχρωματος P450 που συμμετέχουν στη φάση 1 του μεταβολισμού θεωρείται ότι είναι τα CYP1A2, CYP2C19 και CYP3A4.

Απέκκριση

Το μεγαλύτερο τμήμα της στριπεντόλης απεκκρίνεται μέσω των νεφρών. Για το μεγαλύτερο τμήμα (73%) της από του στόματος ισχυρής δόσης ευθύνονται όλοι οι μεταβολίτες της στριπεντόλης στα ούρα, ενώ ένα επιπλέον 13-24% εντοπίστηκε στα κόπρανα αναλλοίωτο.

Φαρμακοκινητική μελέτη παιδιατρικού πληθυσμού

Πραγματοποιήθηκε πληθυσμιακή φαρμακοκινητική μελέτη σε 35 παιδιά με Σύνδρομο Dravet στα οποία χορηγήθηκε στριπεντόλη και δύο ουσίες για τις οποίες δεν είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική της στριπεντόλης, τα valproate και clobazam. Η διάμεση ηλικία ήταν 7,3 έτη (εύρος: 1 έως 17,6 έτη) και η διάμεση ημερήσια δόση στριπεντόλης ήταν 45,4 mg/kg/ημέρα (εύρος: 27,1 έως 89,3 mg/kg/ημέρα), ενώ χορηγήθηκε σε δύο ή τρεις τμηματικές δόσεις.

Τα δεδομένα παρουσίασαν τη βέλτιστη εφαρμογή με ένα μονού θαλάμου μοντέλο, με πρώτης τάξης διαδικασίες απορρόφησης και εξάλειψης. Για τη σταθερά του ρυθμού απορρόφησης K_a , η πληθυσμιακή εκτίμηση ήταν 2,08 ώρες⁻¹ (σταθερή απόκλιση τυχαίας επίδρασης = 122%). Η κάθαρση και η κατανομή όγκου συσχετίστηκαν με το σωματικό βάρος, εφαρμόζοντας ένα αλλομετρικό μοντέλο με εκθέτες 0,433 και 1, αντίστοιχα. καθώς αυξάνεται το σωματικό βάρος από 10 έως 60 kg, η φαινόμενη στοματική κάθαρση αυξάνεται από 2,60 σε 5,65 L/hr ενώ ο φαινόμενος όγκος κατανομής αυξάνεται από 32,0 σε 191,8 L. Ως αποτέλεσμα, η ημι-ζωή εξάλειψης αυξήθηκε από 8,5 ώρες (για 10 kg) σε 23,5 ώρες (για 60 kg).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες τοξικότητας σε ζώα (αρουραίος, πύθικος, ποντικός) δεν κατέδειξαν σταθερό μοτίβο τοξικότητας, εκτός από τη μεγέθυνση του ήπατος που σχετίζεται με την ηπατοκυτταρική υπερτροφία, η οποία εμφανίστηκε μετά τη χορήγηση υψηλών δόσεων στριπεντόλης σε τρωκτικά και μη τρωκτικά. Το συγκεκριμένο εύρημα θεωρήθηκε προσαρμοστική απόκριση σε υψηλό μεταβολικό φορτίο του ήπατος.

Η στριπεντόλη δεν βρέθηκε τερατογόνος κατά την εξέταση σε αρουραίους και κουνέλια. Σε μία μελέτη σε ποντικούς, αλλά όχι σε πολλές άλλες παρόμοιες μελέτες, παρατηρήθηκε μικρό ποσοστό σχηματισμού λυκοστόματος σε τοξική για τη μητέρα δόση (800 mg/kg/ημέρα). Οι μελέτες αυτές σε ποντικούς και κουνέλια διεξήχθησαν πριν από την υιοθέτηση των απαιτήσεων των Ορθών Εργαστηριακών Πρακτικών. Οι μελέτες σε αρουραίους σχετικά με τη γονιμότητα και τη γενικότερη

αναπαραγωγική ικανότητα καθώς και την προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη δεν οδήγησαν σε σημαντικά ευρήματα, εκτός από μια μικρή μείωση στην επιβίωση των νεογνών που θήλαζαν από μητέρες με τοξική απόκριση στη στριπεντόλη, σε δόση 800 mg/kg/ημέρα (δείτε παράγραφο 4.6). Οι μελέτες γονοτοξικότητας δεν εντόπισαν δραστηριότητες μετάλλαξης ή ρήξης χρωμοσωμάτων. Οι μελέτες καρκινογένεσης είχαν αρνητικά αποτελέσματα στους αρουραίους. Στους ποντικούς παρατηρήθηκε μόνο μια μικρή αύξηση στον επιπολασμό ηπατικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων σε ζώα που λάμβαναν 200 ή 600 mg/kg/ημέρα για 78 εβδομάδες, αλλά στα ζώα που λάμβαναν 60 mg/kg/ημέρα. Λόγω της απουσίας γονοτοξικότητας της στριπεντόλης και της ευρέως γνωστής ευπάθειας του ήπατος των ποντικών στο σχηματισμό όγκων παρουσία επαγωγής ηπατικών ενζύμων, το εύρημα αυτό δεν θεωρήθηκε ενδεικτικό κινδύνου ογκογένεσης για τους ασθενείς.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας καψακίου

Ποβιδόνη
Νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο
Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

Περίβλημα καψακίου

Ζελατίνη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Ερυθροσίνη (E127)
Ινδικοκαρμίνιο (E132)

Τυπογραφικό μελάνι

Σελάκ (E904)
Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη πολυπροπυλενίου με σφραγίδα ασφαλείας και βιδωτό πάμα πολυαιθυλενίου, που περιέχει 30 και 90 κάψουλες.

Αδιαφανής φιάλη πολυαιθυλενίου που κλείνει με βιδωτό πάμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο, και περιέχει 60 κάψουλες.

Οι φιάλες περιέχονται σε χαρτοκιβώτια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Γαλλία.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/367/001-003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 04/01/2007

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Σεπτεμβρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Diacomit 500 mg καψάκια σκληρά

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 500 mg στιριπεντόλη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκια σκληρά

Μέγεθος 0, λευκό καψάκιο, με την ένδειξη «Diacomit 500 mg».

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Diacomit ενδείκνυται για χρήση σε συνδυασμό με κλοβαζάμη και βαλπροϊκό οξύ ως συμπληρωματική θεραπεία για γενικευμένους τονικοκλονικούς σπασμούς ανθεκτικούς στη θεραπεία σε ασθενείς με σοβαρή μυοκλονική επιληψία της βρεφικής ηλικίας (SMEI, Σύνδρομο Dravet), οι οποίοι δεν μπορούν να ελεγχθούν επαρκώς με κλοβαζάμη και βαλπροϊκό οξύ.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Diacomit θα πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη παιδίατρου / παιδονευρολόγου με εμπειρία στη διάγνωση και την αντιμετώπιση της επιληψίας σε βρέφη και παιδιά.

Δοσολογία

Η δόση της στιριπεντόλης υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος σε mg/kg.

Η ημερήσια δόση μπορεί να χορηγηθεί σε 2 ή 3 επιμέρους δόσεις.

Η έναρξη της πρόσθετης θεραπείας με στιριπεντόλη θα πρέπει να γίνεται σταδιακά, με σταδιακή κλιμάκωση της δόσης μέχρι τη συνιστώμενη δόση των 50 mg/kg/ημέρα, χορηγούμενης σε συνδυασμό με κλοβαζάμη και βαλπροάτ.

Η κλιμάκωση της δόσης της στιριπεντόλης θα πρέπει να είναι σταδιακή, αρχίζοντας με 20mg/kg/ημέρα για 1 εβδομάδα, και στη συνέχεια 30mg/kg/ημέρα για 1 εβδομάδα. Η περαιτέρω αύξηση της δόσης εξαρτάται από την ηλικία:

- τα παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών θα πρέπει να λαμβάνουν επιπλέον 20mg/kg/ημέρα κατά την τρίτη εβδομάδα, επιτυγχάνοντας τη συνιστώμενη δόση των 50mg/kg/ημέρα μέσα σε τρεις εβδομάδες,
- τα παιδιά ηλικίας από 6 ετών και κάτω των 12 ετών θα πρέπει να λαμβάνουν επιπλέον 10 mg/kg/ημέρα κάθε εβδομάδα, επιτυγχάνοντας τη συνιστώμενη δόση των 50mg/kg/ημέρα μέσα σε τέσσερις εβδομάδες,
- τα παιδιά και οι έφηβοι από 12 ετών και άνω θα πρέπει να λαμβάνουν επιπλέον 5 mg/kg/ημέρα κάθε εβδομάδα μέχρι την επίτευξη της βέλτιστης δόσης βάσει κλινικής εκτίμησης.

Η συνιστώμενη δόση των 50 mg/kg/ημέρα βασίζεται στα διαθέσιμα ευρήματα της κλινικής μελέτης και ήταν η μόνη δόση του Diacomit που αξιολογήθηκε στις κρίσιμες μελέτες (δείτε παράγραφο 5.1).

Η στριπεντόλη πρέπει να λαμβάνεται πάντα με τροφή καθώς διασπάται ταχέως σε όξινο περιβάλλον (π.χ. έκθεση σε γαστρικό οξύ σε άδειο στομάχι).

Η στριπεντόλη δεν πρέπει να λαμβάνεται με γάλα ή γαλακτοκομικά προϊόντα (γιαούρτι, μαλακά τυριά κρέμα, κ.λπ.), ανθρακούχα ποτά, χυμούς φρούτων ή τροφές και ποτά που περιέχουν καφεΐνη ή θεοφυλλίνη.

Παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών

Η κρίσιμη κλινική αξιολόγηση της στριπεντόλης πραγματοποιήθηκε σε παιδιά 3 ετών και άνω με SMEI. Η κλινική απόφαση για τη χρήση στριπεντόλης σε παιδιά με SMEI ηλικίας κάτω των 3 ετών θα πρέπει να πραγματοποιηθεί επί τη βάση μεμονωμένου ασθενή λαμβάνοντας υπόψη τα δυνητικά κλινικά οφέλη και τους κινδύνους. Σε αυτή τη νεαρότερη ομάδα ασθενών, θα πρέπει να ξεκινάει η συμπληρωματική θεραπεία με στριπεντόλη μόνο εφόσον επιβεβαιωθεί κλινικά η διάγνωση της SMEI (δείτε παράγραφο 5.1). Τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση στριπεντόλης σε βρέφη κάτω των 12 μηνών είναι περιορισμένα. Για αυτά τα παιδιά η χρήση στριπεντόλης γίνεται υπό τη στενή παρακολούθηση ιατρού.

Ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών

Δεν έχουν συλλεχθεί δεδομένα μακρόχρονης χρήσης σε επαρκή αριθμό ενηλίκων ικανό να επιβεβαιώσει τη συνέχιση της δράσης για το συγκεκριμένο πληθυσμό. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται όσο είναι αποτελεσματική.

Προσαρμογές δόσης άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με στριπεντόλη

Παρά την απουσία ολοκληρωμένων δεδομένων φαρμακολογίας σχετικά με πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, οι ακόλουθες συστάσεις σχετικά με την τροποποίηση της δόσης και των προγραμμάτων δοσολογίας άλλων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται σε συνδυασμό με στριπεντόλη παρέχονται με βάση την κλινική εμπειρία.

- Κλοβαζάμη

Στις βασικές μελέτες, κατά την έναρξη της χρήσης στριπεντόλης, η ημερήσια δόση κλοβαζάμης ήταν 0,5 mg/kg/ημέρα και χορηγούνταν συνήθως σε επιμέρους δόσεις, δύο φορές ημερησίως. Σε περίπτωση κλινικών ενδείξεων ανεπιθύμητων ενεργειών ή υπερδοσολογίας κλοβαζάμης (π.χ. νωθρότητα, υποτονία και ευερεθιστότητα στα μικρά παιδιά), η συγκεκριμένη ημερήσια δόση μειωνόταν κατά 25% κάθε εβδομάδα. Κατά τη χορήγηση στριπεντόλης σε συνδυασμό με κλοβαζάμη και νορκλοβαζάμη σε παιδιά με σύνδρομο Dravet, έχει αναφερθεί αύξηση των επιπέδων των ουσιών αυτών στο πλάσμα δύο έως τρεις και πέντε φορές αντίστοιχα.

- Βαλπροϊκό οξύ

Η πιθανότητα για μεταβολική αλληλεπίδραση μεταξύ στριπεντόλης και βαλπροϊκού οξέος θεωρείται μέτρια και συνεπώς δεν είναι απαραίτητη η τροποποίηση της δοσολογίας του βαλπροϊκού οξέος κατά την προσθήκη στριπεντόλης, εκτός εάν συντρέχουν λόγοι κλινικής ασφάλειας. Στις βασικές μελέτες, σε περίπτωση γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως απώλεια της όρεξης ή απώλεια σωματικού βάρους, η ημερήσια δόση βαλπροϊκού οξέος μειωνόταν κατά 30% περίπου κάθε εβδομάδα.

Μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα

Σε περίπτωση μη φυσιολογικών ευρημάτων στις εξετάσεις αίματος ή ηπατικής λειτουργίας, η κλινική απόφαση για τη συνέχιση της χρήσης ή την προσαρμογή της δόσης στριπεντόλης σε συνδυασμό με την προσαρμογή των δόσεων κλοβαζάμης και βαλπροϊκού οξέος πρέπει να λαμβάνεται με βάση τον εκάστοτε ασθενή μετά από εξέταση των πιθανών κλινικών οφελών και κινδύνων (δείτε παράγραφο 4.4).

Επίδραση του σκευάσματος

Η σύνθεση του φακελίσκου έχει ελαφρώς υψηλότερο C_{max} από για τις κάψουλες και επομένως οι συνθέσεις δεν είναι βιοϊσοδύναμες. Σε περίπτωση που απαιτείται εναλλαγή συνθέσεων συστήνεται

όπως πραγματοποιείται υπό κλινική παρακολούθηση, λόγω ενδεχομένων προβλημάτων ανεκτικότητας (δείτε παράγραφο 5.2).

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Η σιριπεντόλη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με διαταραχές της ηπατικής και/ή της νεφρικής λειτουργίας (δείτε παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

Το καψάκιο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό.

Για να εξασφαλιστεί η λήψη όλης της ποσότητας κόνεως από τον ασθενή, το καψάκιο δεν θα πρέπει να ανοιχτεί. Για την αλληλεπίδραση της σιριπεντόλης με τροφή, δείτε την παράγραφο 4.5.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που απαριθμούνται στην παράγραφο 6.1.

Ιστορικό ψυχώσεων με μορφή επεισοδίων παραληρήματος.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καρβαμαζεπίνη, φαιντοϊνη και φαινοβαρβιτάλη

Αυτές οι ουσίες δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με σιριπεντόλη για την αντιμετώπιση του συνδρόμου Dravet. Η καθημερινή δόση κλοβαζάμης και/ή βαλπροϊκού οξέος θα πρέπει να μειώνεται σύμφωνα με την εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιριπεντόλη (δείτε παράγραφο 4.2).

Ρυθμός ανάπτυξης παιδιών

Λόγω της συχνότητας γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών στη θεραπεία με Diacomit και βαλπροϊκό οξύ (ανορεξία, απώλεια όρεξης, ναυτία, έμετος), ο ρυθμός ανάπτυξης των παιδιών που λαμβάνουν το συγκεκριμένο συνδυασμό θεραπειών θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά.

Σύνθεση αίματος

Η ουδετεροπενία ενδέχεται να σχετίζεται με τη χορήγηση σιριπεντόλης, κλοβαζάμης και βαλπροϊκού οξέος. Οι εξετάσεις αίματος θα πρέπει να αξιολογούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με σιριπεντόλη. Οι εξετάσεις αίματος θα πρέπει να επαναλαμβάνονται κάθε 6 μήνες, εκτός εάν υπάρχουν διαφορετικές κλινικές ενδείξεις.

Ηπατική λειτουργία

Θα πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη της θεραπείας με σιριπεντόλη. Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να ελέγχεται κάθε 6 μήνες, εκτός εάν υπάρχουν διαφορετικές κλινικές ενδείξεις.

Ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία

Λόγω απουσίας ειδικών κλινικών δεδομένων για ασθενείς με διαταραχές στην ηπατική ή στη νεφρική λειτουργία, το Diacomit δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με διαταραχές στην ηπατική και/ή στη νεφρική λειτουργία (δείτε παράγραφο 4.2).

Ουσίες που επηρεάζουν τα ένζυμα CYP

Η σιριπεντόλη είναι ένας αναστολέας των ενζύμων CYP2C19, CYP3A4 και CYP2D6 και ενδέχεται να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις των ουσιών στο πλάσμα που μεταβολίζονται από τα συγκεκριμένα ένζυμα, καθώς και να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (δείτε

παράγραφο 4.5.). *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι κατά τη φάση 1 του μεταβολισμού η σιριπεντόλη καταλύεται με τα CYP1A2, CYP2C19 και CYP3A4 και ενδεχομένως και άλλα ένζυμα. Απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις κατά το συνδυασμό της σιριπεντόλης με άλλα φάρμακα που καταστέλλουν ή ερεθίζουν ένα ή περισσότερα από αυτά τα ένζυμα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι βασικές κλινικές μελέτες δεν περιλάμβαναν παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών. Συνεπώς, κατά τη θεραπεία με σιριπεντόλη συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των παιδιών ηλικίας μεταξύ 6 μηνών και 3 ετών.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά καψάκιο, που σημαίνει ότι είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν τη σιριπεντόλη

Η επίδραση άλλων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της σιριπεντόλης δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς.

Η επίδραση των μακρολιδίων και των αζολικών αντιμυκητιασικών φαρμακευτικών προϊόντων στο μεταβολισμό της σιριπεντόλης, οι οποίοι είναι γνωστοί αναστολείς του CYP3A4 και υποστρώματα του ίδιου ενζύμου, δεν είναι γνωστή. Ομοίως, η επίδραση της σιριπεντόλης στο μεταβολισμό τους δεν είναι γνωστή.

In vitro μελέτες δείχνουν ότι κατά τη φάση 1 του μεταβολισμού η σιριπεντόλη καταλύεται με τα CYP1A2, CYP2C19 και CYP3A4 και ενδεχομένως και άλλα ένζυμα. Απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις κατά το συνδυασμό της σιριπεντόλης με άλλες ουσίες που καταστέλλουν ή ερεθίζουν ένα ή περισσότερα από αυτά τα ένζυμα.

Επίδραση της σιριπεντόλης στα ένζυμα του κυτοχρώματος P450

Πολλές από αυτές τις αλληλεπιδράσεις έχουν επιβεβαιωθεί εν μέρει από *in vitro* μελέτες και κλινικές δοκιμές. Η αύξηση των επιπέδων σε σταθερή κατάσταση με τη συνδυασμένη χρήση σιριπεντόλης, βαλπροϊκού οξέος και κλοβαζάμης είναι παρόμοια σε ενήλικες και παιδιά. Ωστόσο, η διακύμανση μεταξύ των ατόμων είναι σημαντική.

Σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις, η σιριπεντόλη αναστέλλει σημαντικά πολλά ισοένζυμα CYP450: για παράδειγμα, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4. Συνεπώς, ενδέχεται να αναμένονται φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταβολικής προέλευσης με άλλα φάρμακα. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές μπορεί να οδηγήσουν στην αύξηση των συστηματικών επιπέδων των συγκεκριμένων δραστικών ουσιών με αποτέλεσμα την αύξηση των φαρμακολογικών επιδράσεων και των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Χρειάζεται προσοχή εάν οι κλινικές περιστάσεις απαιτούν τον συνδυασμό της σιριπεντόλης με ουσίες που μεταβολίζονται με το ένζυμο CYP2C19 (π.χ. σιταλοπράμη, ομεπραζόλη) ή το CYP3A4 (π.χ. αναστολείς προτεάσης του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, αντισταμινικά όπως αστεμιζόλη και χλωροφαινιραμίνη, αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, στατίνες, δια στόματος αντισυλληπτικά, κωδεΐνη) λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών (για τα αντιεπιληπτικά φάρμακα, δείτε παρακάτω σε αυτήν την ενότητα).. Συνιστάται η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του πλάσματος ή των ανεπιθύμητων ενεργειών. Ενδέχεται να απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Η συγχορήγηση με υποστρώματα CYP3A4 με στενό θεραπευτικό δείκτη θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του σημαντικά αυξημένου κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Τα δεδομένα σχετικά με την πιθανότητα αναστολής του CYP1A2 είναι περιορισμένα και συνεπώς οι αλληλεπιδράσεις με θεοφυλλίνη και καφεΐνη δεν μπορούν να αποκλειστούν λόγω των αυξημένων

επιπέδων θεοφυλλίνης και καφεΐνης στο πλάσμα λόγω αναστολής του ηπατικού τους μεταβολισμού με πιθανό αποτέλεσμα τοξικότητα. Δεν συνιστάται η χρήση σε συνδυασμό με στριπεντόλη. Η προειδοποίηση αυτή δεν αφορά μόνο τα φαρμακευτικά προϊόντα, αλλά και ένα σημαντικό αριθμό τροφών (π.χ. κόλα, σοκολάτα, καφές, τσάι και ενεργειακά ποτά) και διατροφικών προϊόντων που απευθύνονται σε παιδιά: Ο ασθενής δεν πρέπει να πίνει ποτά τύπου κόλα, που περιέχουν σημαντικές ποσότητες καφεΐνης ή η σοκολάτα που περιέχει ιχνοποσότητες θεοφυλλίνης (δείτε παράγραφο 4.2).

Καθώς η στριπεντόλη αναστέλλει το CYP2D6 *in vitro* σε συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται κλινικά στο πλάσμα, οι ουσίες που μεταβολίζονται από αυτό το ισοένζυμο, όπως β-αποκλειστές (προπρανόλη, καρβεδιλόλη, τιμολόλη), αντικαταθλιπτικά (φλουοξετίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη, μιπραμίνη, χλωμιπραμίνη), αντιψυχωσικά (αλοπεριδόλη), αναλγητικά (κωδεΐνη, δεξτρομεθορφάνη, τραμαδόλη) ενδέχεται να εμφανίσουν μεταβολικές αλληλεπιδράσεις με τη στριπεντόλη. Για ουσίες που μεταβολίζονται από το CYP2D6 και η δόση τους τιτλοποιείται εξατομικευμένα ενδέχεται να απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Πιθανότητα αλληλεπίδρασης της στριπεντόλης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ελλείψει διαθέσιμων κλινικών δεδομένων, θα πρέπει να δίδεται προσοχή στις ακόλουθες κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις με τη στριπεντόλη:

Ανεπιθύμητοι συνδυασμοί (θα πρέπει να αποφεύγονται, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητοι)

- Αλκαλοειδή ερυσιβώδους όλυρας (εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη)

Εργοτισμός με πιθανότητα νέκρωσης των άκρων (αναστολή της αποβολής της ερυσιβώδους όλυρας από το ήπαρ).

- Σιζαπρίδη, αλοφαντρίνη, πιμοζίδη, κινιδίνη, βεπριδΐλη

Αυξημένος κίνδυνος καρδιακών αρρυθμιών και ειδικά κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes).

- Ανοσοκατασταλτικά (τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους)

Υψηλά επίπεδα ανοσοκατασταλτικών στο αίμα (μειωμένος ηπατικός μεταβολισμός).

- Στατίνες (ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη κλπ.)

Αυξημένος κίνδυνος δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως ραβδομύλυση (μειωμένος ηπατικός μεταβολισμός του φαρμακευτικού προϊόντος μείωσης της χοληστερόλης).

Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις

- Μιδαζολάμη, τριαζολάμη, αλπραζολάμη

Ενδέχεται να εμφανιστούν αυξημένα επίπεδα βενζοδιαζεπίνης στο πλάσμα λόγω μειωμένου ηπατικού μεταβολισμού με αποτέλεσμα υπερβολική καταστολή.

- Χλωροπρομαζίνη

Η στριπεντόλη ενισχύει την κεντρική κατασταλτική δράση της χλωροπρομαζίνης.

- *Επιδράσεις σε άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα (AED)*

Η αναστολή των ισοενζύμων CYP2C19 και CYP3A4 του CYP450 μπορεί να προκαλέσει φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις (αναστολή του ηπατικού τους μεταβολισμού) με τις ουσίες φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, κλοβαζάμη (δείτε παράγραφο 4.2), βαλπροϊκό οξύ (δείτε παράγραφο 4.2), διαζεπάμη (ενισχυμένη μυοχαλάρωση), αιθοσουξιμίδη και τιαγαβίνη. Οι συνέπειες είναι αύξηση των επιπέδων των συγκεκριμένων αντιεπιληπτικών στο πλάσμα με πιθανό κίνδυνο υπερδοσολογίας. Κατά το συνδυασμό άλλων αντιεπιληπτικών με στριπεντόλη συνιστάται κλινική παρακολούθηση των επιπέδων τους στο πλάσμα και ενδεχομένως προσαρμογή της δόσης.

- Τοπιραμάτη

Σε ένα γαλλικό πρόγραμμα παρηγορητικής χρήσης για την στριπεντόλη, προστέθηκε τοπιραμάτη, κλοβαζάμη και βαλπροϊκό οξύ στην στριπεντόλη στο 41 % 230 περιπτώσεων. Με βάση κλινικές παρατηρήσεις στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών, δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι απαιτείται τροποποίηση της δόσης και του προγράμματος δοσολογίας τοπιραμάτης κατά τη συγχορήγηση με στριπεντόλη.

Όσον αφορά την τοπιραμάτη, δεν θεωρείται πιθανός ο ανταγωνισμός της αναστολής στο CYP2C19 καθώς απαιτούνται συγκεντρώσεις πλάσματος 5 – 15 φορές μεγαλύτερες από εκείνες που προκύπτουν από την τυπική συνιστώμενη δόση και το πρόγραμμα δοσολογίας της τοπιραμάτης.

- Λεβετιρακετάμη

Η λεβετιρακετάμη δεν υποβάλλεται σε ηπατικό μεταβολισμό σε μεγάλο βαθμό. Ως εκ τούτου, δεν αναμένεται φαρμακοκινητική μεταβολική αλληλεπίδραση μεταξύ στριπεντόλης και λεβετιρακετάμης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Κίνδυνος σχετικά με την επιληψία και τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα γενικότερα

Έχει αποδειχτεί ότι στους απογόνους γυναικών με επιληψία, ο επιπολασμός δυσπλασιών είναι δύο έως τρεις φορές μεγαλύτερος σε σχέση με το ποσοστό 3% περίπου στο γενικό πληθυσμό. Παρόλο που στην αύξηση αυτή συμβάλλουν και άλλοι παράγοντες, π.χ. η επιληψία, τα διαθέσιμα στοιχεία υποδεικνύουν ότι οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στη θεραπεία. Στον πληθυσμό που υποβάλλεται σε πολυθεραπεία, παρατηρήθηκε αύξηση των δυσπλασιών.

Ωστόσο, η αποτελεσματική αντιεπιληπτική θεραπεία δεν θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς η επιδείνωση της νόσου μπορεί να είναι επιβλαβής τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβryo.

Κίνδυνος σχετικά με την στριπεντόλη

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη σε μη τοξικές για τη μητέρα δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.3). Σύμφωνα με την ένδειξη, η χορήγηση στριπεντόλης κατά την εγκυμοσύνη και σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία δεν είναι αναμενόμενη. Η κλινική απόφαση για χρήση στριπεντόλης σε έγκυες γυναίκες πρέπει να λαμβάνεται με βάση τον εκάστοτε ασθενή μετά από εξέταση των πιθανών κλινικών οφελών και κινδύνων. Απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του φαρμάκου σε έγκυες γυναίκες και συνιστάται η χρήση αποτελεσματικών μεθόδων αντισύλληψης.

Θηλασμός

Ελλείπει μελετών σε ανθρώπους σχετικά με την απέκκριση στο μητρικό γάλα και δεδομένου ότι στις κατσίκες η στριπεντόλη περνάει ελεύθερα από το πλάσμα στο γάλα, κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν συνιστάται θηλασμός. Σε περίπτωση που η θεραπεία με στριπεντόλη συνεχιστεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το βρέφος που θηλάζει θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Γονιμότητα

Σε μελέτες με ζώα, δεν παρατηρήθηκαν επιπτώσεις στη γονιμότητα (δείτε παράγραφο 5.3). Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα, ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η στριπεντόλη έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων επειδή ενδέχεται να προκαλέσει ζάλη και αταξία. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να μην οδηγούν ή χρησιμοποιούν μηχανήματα μέχρι να αποκτήσουν επαρκή εμπειρία που να τους επιτρέπει να αξιολογήσουν εάν έχει αρνητικές επιδράσεις στις ικανότητές τους (δείτε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο κοινές παρενέργειες της σιριπεντόλης είναι ανορεξία, απώλεια βάρους, αϋπνία, υπνηλία, αταξία, υποτονία και δυστονία.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητα εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα (Ορολογία MedDRA)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Ουδετεροπενία		Θρομβοκυτοπενία*
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία, απώλεια όρεξης, απώλεια βάρους			
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Επιθετικότητα, ευερεθιστότητα, διαταραχές της συμπεριφοράς, αντιφατική συμπεριφορά, υπερευερεθιστικότητα, διαταραχές του ύπνου		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Νωθρότητα, αταξία, υποτονία, δυστονία	Υπερκινησία		
Οφθαλμικές διαταραχές			Διπλωπία	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ναυτία, έμετος		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Φωτοευαισθησία, εξάνθημα, δερματική αλλεργία, κνίδωση	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις σημείου χορήγησης			Κόπωση	

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα (Ορολογία MedDRA)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Παρακλινικές εξετάσεις		Αύξηση του γGT		Αποτέλεσμα εξέτασης ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικό

*Τα στοιχεία που αφορούν στην θρομβοκυτοπενία προέρχονται τόσο από κλινικές δοκιμές όσο και την εμπειρία από την κυκλοφορία στην αγορά.

Περιγραφή ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Πολλές από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες οφείλονται συχνά στην αύξηση των επιπέδων άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων στο πλάσμα (δείτε παραγράφους 4.4 και 4.5) και ενδέχεται να υποχωρήσουν όταν μειωθεί η δόση των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την κλινική υπερδοσολογία. Η θεραπεία είναι υποστηρικτική (συμπτωματικά μέτρα σε μονάδες εντατικής θεραπείας).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεπιληπτικά, λοιπά αντιεπιληπτικά, κωδικός ATC: N03AX17

Μηχανισμός δράσης

Σε ζωικά μοντέλα, η στριπεπεντόλη ανταγωνίζεται τους σπασμούς που προκαλούνται από ηλεκτροπληξία, πεντετραζόλη και βικουκουλίνη. Σε μοντέλα τρωκτικών, η στριπεπεντόλη φαίνεται ότι αυξάνει τα επίπεδα γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) στον εγκέφαλο. Το GABA είναι ο βασικός ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής στον εγκέφαλο των θηλαστικών. Αυτό θα μπορούσε να συμβεί λόγω αναστολής της συναπτοσωμικής πρόσληψης GABA και/ή αναστολής της GABA τρανσαμινάσης. Έχει αποδειχθεί επίσης ότι στριπεπεντόλη ενισχύει τη διαβίβαση μέσω του υποδοχέα GABAA στον υπόκαμπο μη ώριμων αρουραίων και αυξάνει το μέσο διάστημα (αλλά όχι τη συχνότητα) κατά το οποίο οι δίαυλοι χλωρίου του υποδοχέα GABAA είναι ανοικτοί με ένα μηχανισμό όμοιο με εκείνο των βαρβιτουρικών. Η στριπεπεντόλη ενισχύει την αποτελεσματικότητα άλλων αντιεπιληπτικών, όπως καρβαμαζεπίνη, βαλπροϊκό νάτριο, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη και πολλών βενζοδιαζεπινών ως αποτέλεσμα των φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων. Η δεύτερη επίδραση της στριπεπεντόλης βασίζεται κυρίως στη μεταβολική αναστολή διαφόρων ισοενζύμων, ιδιαίτερα των CYP 450 3A4 και 2C19, που συμμετέχουν στον ηπατικό μεταβολισμό άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η βασική κλινική αξιολόγηση της στριπεντόλης πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω με SMEI.

Ένα γαλλικό πρόγραμμα παρηγορητικής χρήσης περιελάμβανε παιδιά ηλικίας από 6 μηνών και άνω, καθώς η διάγνωση του συνδρόμου Dravet είναι πιο αξιόπιστη στη συγκεκριμένη ηλικία σε ορισμένους ασθενείς. Η κλινική απόφαση για χρήση του Diacomit σε παιδιά με SMEI ηλικίας κάτω των 3 ετών πρέπει να λαμβάνεται με βάση τον εκάστοτε ασθενή μετά από εξέταση των πιθανών κλινικών οφελών και κινδύνων (βλέπε παράγραφο 4.2).

41 παιδιά με SMEI συμπεριλήφθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο πρόσθετη δοκιμή. Μετά από μια αρχική περίοδο ενός μηνός, το εικονικό φάρμακο (n=20) ή η στριπεντόλη (n=21) προστέθηκε στο βαλπροϊκό οξύ και στην κλοβαζάμη κατά τη διάρκεια διπλής τυφλής περιόδου 2 μηνών. Στη συνέχεια, χορηγήθηκε στους ασθενείς στριπεντόλη με τη μέθοδο ανοικτής μελέτης. Άτομα που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ορίστηκαν ως αυτά στα οποία παρατηρήθηκε μείωση άνω του 50% στη συχνότητα των κλονικών (ή τονικοκλονικών) σπασμών κατά τη διάρκεια του δεύτερου μήνα της διπλής τυφλής περιόδου σε σύγκριση με την αρχική περίοδο. 15 ασθενείς (71%) ανταποκρίθηκαν στη στριπεντόλη (συμπεριλαμβανομένων εννέα ασθενών χωρίς κλονικούς ή τονικοκλονικούς σπασμούς), ενώ μόνο ένας ασθενής (5%) ανταποκρίθηκε στο εικονικό φάρμακο (κανένας χωρίς σπασμούς - στριπεντόλη 95% CI 52,1-90,7 έναντι εικονικού φαρμάκου 0-14,6). Το 95% CI της διαφοράς ήταν 42,2-85,7. Το ποσοστό αλλαγής σε σύγκριση με την αρχική περίοδο ήταν υψηλότερο στην περίπτωση της στριπεντόλης (-69%) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (+7%), $p < 0,0001$. 21 ασθενείς που λάμβαναν στριπεντόλη εμφάνισαν μέτριες ανεπιθύμητες ενέργειες (νωθρότητα, απώλεια όρεξης) σε σύγκριση με 8 ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εξαφανίστηκαν όταν η δόση του συγχωρηγούμενου φαρμάκου μειώθηκε στις 12 από τις 21 περιπτώσεις (Chiron et al, Lancet, 2000).

Δεν υπάρχουν δεδομένα κλινικών μελετών που να υποστηρίζουν την κλινική ασφάλεια της στριπεντόλης όταν χορηγείται σε ημερήσιες δόσεις άνω των 50 mg/kg/ημέρα.

Δεν υπάρχουν δεδομένα κλινικών μελετών που να υποστηρίζουν τη χρήση στριπεντόλης ως μονοθεραπεία για το σύνδρομο Dravet.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Από μελέτες σε ενήλικες υγιείς εθελοντές και ενήλικες ασθενείς αναφέρθηκαν οι ακόλουθες φαρμακοκινητικές ιδιότητες της στριπεντόλης.

Απορρόφηση

Η στριπεντόλη απορροφάται ταχέως, με χρόνο έως την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης πλάσματος 1,5 ώρες περίπου. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της στριπεντόλης δεν είναι γνωστή, καθώς δεν υπάρχει ενδοφλέβιο σκεύασμα για εξέταση. Απορροφάται ικανοποιητικά δια της στοματικής οδού, καθώς το μεγαλύτερο τμήμα της από του στόματος δόσης απεκκρίνεται στα ούρα..

Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα μεταξύ κάψουλας και κόνεως για πόσιμο εναιώρημα σε συνθέσεις φακελίσκου έχουν μελετηθεί σε υγιείς άρρενες εθελοντές μετά από χορήγηση μοναδικής δόσης 1.000 mg από του στόματος. Οι δύο συνθέσεις ήταν βιοϊσοδύναμες σε ό,τι αφορά την AUC αλλά όχι σε ό,τι αφορά το C_{max} . Το C_{max} για το φακελίσκο ήταν ελαφρώς υψηλότερο (23%) σε σύγκριση με την κάψουλα και δεν πληρούσε τα κριτήρια βιοϊσοδυναμίας. Το T_{max} ήταν παρόμοιο και για τις δύο συνθέσεις. Σε περίπτωση εναλλαγής μεταξύ κάψουλας στριπεντόλης και κόνεως για πόσιμο εναιώρημα σε συνθέσεις φακελίσκου, συστήνεται κλινική παρακολούθηση.

Κατανομή

Η στριπεντόλη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό σε κυκλοφορούσες πρωτεΐνες του πλάσματος (περίπου 99%).

Αποβολή

Η συστηματική έκθεση στη στιριπεντόλη αυξάνεται σημαντικά σε σύγκριση με την αναλογικότητα της δόσης. Η κάθαρση πλάσματος μειώνεται σημαντικά σε υψηλές δόσεις, από περίπου 40 l/kg/ημέρα στη δόση των 600 mg/ημέρα σε περίπου 8 l/kg/ημέρα στη δόση των 2.400 mg. Η κάθαρση μειώνεται μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση στιριπεντόλης, πιθανότατα λόγω αναστολής των ισοένζυμων του κυτοχρώματος P450 που είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό της. Η ημιπερίοδος αποβολής κυμαίνεται από 4,5 έως 13 ώρες και αυξάνεται ανάλογα με τη δόση.

Βιομετασχηματισμός

Η στιριπεντόλη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό. Έχουν βρεθεί 13 διαφορετικοί μεταβολίτες στα ούρα. Οι κύριες μεταβολικές διαδικασίες είναι η απομεθυλευνίωση και η γλυκουρονίδωση, παρόλο που δεν έχει ακόμη επιτευχθεί η ακριβής αναγνώριση των ενζύμων που συμμετέχουν στη διαδικασία. Σύμφωνα με *in vitro* μελέτες, τα κύρια ηπατικά ισοένζυμα του κυτόχρωματος P450 που συμμετέχουν στη φάση 1 του μεταβολισμού θεωρείται ότι είναι τα CYP1A2, CYP2C19 και CYP3A4.

Απέκκριση

Το μεγαλύτερο τμήμα της στιριπεντόλης απεκκρίνεται μέσω των νεφρών. Για το μεγαλύτερο τμήμα (73%) της από του στόματος ισχυρής δόσης ευθύνονται όλοι οι μεταβολίτες της στιριπεντόλης στα ούρα, ενώ ένα επιπλέον 13-24% εντοπίστηκε στα κόπρανα αναλλοίωτο.

Φαρμακοκινητική μελέτη παιδιατρικού πληθυσμού

Πραγματοποιήθηκε πληθυσμιακή φαρμακοκινητική μελέτη σε 35 παιδιά με Σύνδρομο Dravet στα οποία χορηγήθηκε στιριπεντόλη και δύο ουσίες για τις οποίες δεν είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική της στιριπεντόλης, τα valproate και clobazam. Η διάμεση ηλικία ήταν 7,3 έτη (εύρος: 1 έως 17,6 έτη) και η διάμεση ημερήσια δόση στιριπεντόλης ήταν 45,4 mg/kg/ημέρα (εύρος: 27,1 έως 89,3 mg/kg/ημέρα), ενώ χορηγήθηκε σε δύο ή τρεις τμηματικές δόσεις.

Τα δεδομένα παρουσίασαν τη βέλτιστη εφαρμογή με ένα μονού θαλάμου μοντέλο, με πρώτης τάξης διαδικασίες απορρόφησης και εξάλειψης. Για τη σταθερά του ρυθμού απορρόφησης K_a , η πληθυσμιακή εκτίμηση ήταν 2,08 ώρες⁻¹ (σταθερή απόκλιση τυχαίας επίδρασης = 122%). Η κάθαρση και η κατανομή όγκου συσχετίστηκαν με το σωματικό βάρος, εφαρμόζοντας ένα αλλομετρικό μοντέλο με εκθέτες 0,433 και 1, αντίστοιχα. καθώς αυξάνεται το σωματικό βάρος από 10 έως 60 kg, η φαινόμενη στοματική κάθαρση αυξάνεται από 2,60 σε 5,65 L/hr ενώ ο φαινόμενος όγκος κατανομής αυξάνεται από 32,0 σε 191,8 L. Ως αποτέλεσμα, η ημι-ζωή εξάλειψης αυξήθηκε από 8,5 ώρες (για 10 kg) σε 23,5 ώρες (για 60 kg).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες τοξικότητας σε ζώα (αρουραίος, πίθηκος, ποντικός) δεν κατέδειξαν σταθερό μοτίβο τοξικότητας, εκτός από τη μεγέθυνση του ήπατος που σχετίζεται με την ηπατοκυτταρική υπερτροφία, η οποία εμφανίστηκε μετά τη χορήγηση υψηλών δόσεων στιριπεντόλης σε τρωκτικά και μη τρωκτικά. Το συγκεκριμένο εύρημα θεωρήθηκε προσαρμοστική απόκριση σε υψηλό μεταβολικό φορτίο του ήπατος.

Η στιριπεντόλη δεν βρέθηκε τερατογόνος κατά την εξέταση σε αρουραίους και κουνέλια. Σε μία μελέτη σε ποντικούς, αλλά όχι σε πολλές άλλες παρόμοιες μελέτες, παρατηρήθηκε μικρό ποσοστό σχηματισμού λυκοστόματος σε τοξική για τη μητέρα δόση (800 mg/kg/ημέρα). Οι μελέτες αυτές σε ποντικούς και κουνέλια διεξήχθησαν πριν από την υιοθέτηση των απαιτήσεων των Ορθών Εργαστηριακών Πρακτικών. Οι μελέτες σε αρουραίους σχετικά με τη γονιμότητα και τη γενικότερη αναπαραγωγική ικανότητα καθώς και την προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη δεν οδήγησαν σε σημαντικά ευρήματα, εκτός από μια μικρή μείωση στην επιβίωση των νεογνών που θήλαζαν από μητέρες με τοξική απόκριση στη στιριπεντόλη, σε δόση 800 mg/kg/ημέρα (δείτε παράγραφο 4.6). Οι μελέτες γονοτοξικότητας δεν εντόπισαν δραστηριότητες μετάλλαξης ή ρήξης χρωμοσωμάτων.

Οι μελέτες καρκινογένεσης είχαν αρνητικά αποτελέσματα στους αρουραίους. Στους ποντικούς παρατηρήθηκε μόνο μια μικρή αύξηση στον επιπολασμό ηπατικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων σε ζώα που λάμβαναν 200 ή 600 mg/kg/ημέρα για 78 εβδομάδες, αλλά στα ζώα που λάμβαναν 60 mg/kg/ημέρα. Λόγω της απουσίας γονοτοξικότητας της στιριπεντόλης και της ευρέως γνωστής ευπάθειας του ήπατος των ποντικών στο σχηματισμό όγκων παρουσία επαγωγής ηπατικών ενζύμων, το εύρημα αυτό δεν θεωρήθηκε ενδεικτικό κινδύνου ογκογένεσης για τους ασθενείς.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας καψακίου

Ποβιδόνη
Νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο
Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

Περίβλημα καψακίου

Ζελατίνη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Τυπογραφικό μελάνι

Σελάκ (E904)
Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη πολυπροπυλενίου με σφραγίδα ασφαλείας και βιδωτό πώμα πολυαιθυλενίου, που περιέχει 30 και 90 κάψουλες.

Αδιαφανής φιάλη πολυαιθυλενίου που κλείνει με βιδωτό πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο, και περιέχει 60 κάψουλες.

Οι φιάλες περιέχονται σε χαρτοκιβώτια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Γαλλία.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/367/004-006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 04/01/2007

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: Δευτέρα, 20 Σεπτεμβρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Diacomit 250 mg κόνις για πόσιμο εναιώρημα σε φακελίσκο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φακελίσκος περιέχει 250 mg στιριπεντόλη.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε φακελίσκος περιέχει 2,5 mg ασπαρτάμη, 500 mg εκνέφωμα υγρής γλυκόζης, και 2,4 mg σορβιτόλη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα
Ανοιχτή ροζ κρυσταλλική κόνις

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Diacomit ενδείκνυται για χρήση σε συνδυασμό με κλοβαζάμη και βαλπροϊκό οξύ ως συμπληρωματική θεραπεία για γενικευμένους τονικοκλονικούς σπασμούς ανθεκτικούς στη θεραπεία σε ασθενείς με σοβαρή μυοκλονική επιληψία της βρεφικής ηλικίας (SMEI, Σύνδρομο Dravet), οι οποίοι δεν μπορούν να ελεγχθούν επαρκώς με κλοβαζάμη και βαλπροϊκό οξύ.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Diacomit θα πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη παιδίατρου / παιδονευρολόγου με εμπειρία στη διάγνωση και την αντιμετώπιση της επιληψίας σε βρέφη και παιδιά.

Δοσολογία

Η δόση της στιριπεντόλης υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος σε mg/kg.

Η ημερήσια δόση μπορεί να χορηγηθεί σε 2 ή 3 επιμέρους δόσεις.

Η έναρξη της πρόσθετης θεραπείας με στιριπεντόλη θα πρέπει να γίνεται σταδιακά, με σταδιακή κλιμάκωση της δόσης μέχρι τη συνιστώμενη δόση των 50 mg/kg/ημέρα, χορηγούμενης σε συνδυασμό με κλοβαζάμη και βαλπροάτ.

Η κλιμάκωση της δόσης της στιριπεντόλης θα πρέπει να είναι σταδιακή, αρχίζοντας με 20mg/kg/ημέρα για 1 εβδομάδα, και στη συνέχεια 30mg/kg/ημέρα για 1 εβδομάδα. Η περαιτέρω αύξηση της δόσης εξαρτάται από την ηλικία:

- τα παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών θα πρέπει να λαμβάνουν επιπλέον 20mg/kg/ημέρα κατά την τρίτη εβδομάδα, επιτυγχάνοντας τη συνιστώμενη δόση των 50mg/kg/ημέρα μέσα σε τρεις εβδομάδες,
- τα παιδιά ηλικίας από 6 ετών και κάτω των 12 ετών θα πρέπει να λαμβάνουν επιπλέον 10 mg/kg/ημέρα κάθε εβδομάδα, επιτυγχάνοντας τη συνιστώμενη δόση των 50mg/kg/ημέρα μέσα σε τέσσερις εβδομάδες,
- τα παιδιά και οι έφηβοι από 12 ετών και άνω θα πρέπει να λαμβάνουν επιπλέον 5 mg/kg/ημέρα κάθε εβδομάδα μέχρι την επίτευξη της βέλτιστης δόσης βάσει κλινικής εκτίμησης.

Η συνιστώμενη δόση των 50 mg/kg/ημέρα βασίζεται στα διαθέσιμα ευρήματα της κλινικής μελέτης και ήταν η μόνη δόση του Diacomit που αξιολογήθηκε στις κρίσιμες μελέτες (δείτε παράγραφο 5.1).

Η στριπεντόλη πρέπει να λαμβάνεται πάντα μαζί με τροφή, καθώς διασπάται ταχέως σε όξινο περιβάλλον (π.χ. έκθεση σε γαστρικό οξύ σε άδειο στομάχι).

Η στριπεντόλη δεν θα πρέπει να λαμβάνεται με γάλα ή γαλακτοκομικά προϊόντα (γιαούρτι, μαλακά τυριά κρέμα κλπ.), ανθρακούχα ποτά, χυμούς φρούτων ή τροφές και ποτά που περιέχουν καφεΐνη ή θεοφυλλίνη.

Παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών

Η βασική κλινική αξιολόγηση της στριπεντόλης πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω με SMEI. Η κλινική απόφαση για χρήση στριπεντόλης σε παιδιά με SMEI ηλικίας κάτω των 3 ετών πρέπει να ληφθεί ανάλογα με την περίπτωση του κάθε ασθενή λαμβάνοντας υπόψη τα πιθανά κλινικά οφέλη και τους κινδύνους. Στη συγκεκριμένη ομάδα νεότερων ασθενών, η συμπληρωματική θεραπεία με στριπεντόλη θα πρέπει να ξεκινάει μόνο μετά την κλινική επιβεβαίωση της διάγνωσης SMEI. (δείτε παράγραφο 5.1). Τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση στριπεντόλης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 μηνών είναι περιορισμένα. Για τα παιδιά αυτά η χορήγηση στριπεντόλης γίνεται υπό τη στενή παρακολούθηση ιατρού.

Ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών

Δεν έχουν συλλεχθεί δεδομένα μακρόχρονης χρήσης σε επαρκή αριθμό ενηλίκων ικανό να επιβεβαιώσει τη συνέχιση της δράσης για το συγκεκριμένο πληθυσμό. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται όσο είναι αποτελεσματική.

Προσαρμογές δόσης άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το στριπεντόλη

Παρά την απουσία ολοκληρωμένων δεδομένων φαρμακολογίας σχετικά με πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, οι ακόλουθες συστάσεις σχετικά με την τροποποίηση της δόσης και των προγραμμάτων δοσολογίας άλλων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται σε συνδυασμό με το στριπεντόλη παρέχονται με βάση την κλινική εμπειρία.

- Κλοβαζάμη

Στις βασικές μελέτες, κατά την έναρξη της χρήσης στριπεντόλης, η ημερήσια δόση κλοβαζάμης ήταν 0,5 mg/kg/ημέρα και χορηγούνταν συνήθως σε επιμέρους δόσεις, δύο φορές ημερησίως. Σε περίπτωση κλινικών ενδείξεων ανεπιθύμητων ενεργειών ή υπερδοσολογίας κλοβαζάμης (π.χ. νωθρότητα, υποτονία και ευερεθιστότητα στα μικρά παιδιά), η συγκεκριμένη ημερήσια δόση μειωνόταν κατά 25% κάθε εβδομάδα. Κατά τη χορήγηση στριπεντόλης σε συνδυασμό με κλοβαζάμη και νορκλοβαζάμη σε παιδιά με σύνδρομο Dravet, έχει αναφερθεί αύξηση των επιπέδων των ουσιών αυτών στο πλάσμα δύο έως τρεις και πέντε φορές αντίστοιχα.

- Βαλπροϊκό οξύ

Η πιθανότητα για μεταβολική αλληλεπίδραση μεταξύ στριπεντόλης και βαλπροϊκού οξέος θεωρείται μέτρια και συνεπώς δεν είναι απαραίτητη η τροποποίηση της δοσολογίας του βαλπροϊκού οξέος κατά την προσθήκη στριπεντόλης, εκτός εάν συντρέχουν λόγοι κλινικής ασφάλειας. Στις βασικές μελέτες, σε περίπτωση γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως απώλεια της όρεξης ή απώλεια σωματικού βάρους, η ημερήσια δόση βαλπροϊκού οξέος μειωνόταν κατά 30% περίπου κάθε εβδομάδα.

Μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα

Σε περίπτωση μη φυσιολογικών ευρημάτων στις εξετάσεις αίματος ή ηπατικής λειτουργίας, η κλινική απόφαση για τη συνέχιση της χρήσης ή την προσαρμογή της δόσης στριπεντόλης σε συνδυασμό με την προσαρμογή των δόσεων κλοβαζάμης και βαλπροϊκού οξέος πρέπει να λαμβάνεται με βάση τον εκάστοτε ασθενή μετά από εξέταση των πιθανών κλινικών οφελών και κινδύνων (δείτε παράγραφο 4.4).

Επίδραση του σκευάσματος

Η σύνθεση του φακελίσκου έχει ελαφρώς υψηλότερο C_{max} από για τις κάψουλες και επομένως οι συνθέσεις δεν είναι βιοϊσοδύναμες. Σε περίπτωση που απαιτείται εναλλαγή συνθέσεων συστήνεται όπως πραγματοποιείται υπό κλινική παρακολούθηση, λόγω ενδεχομένων προβλημάτων ανεκτικότητας (δείτε παράγραφο 5.2).

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Η στιριπεντόλη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με διαταραχές της ηπατικής και/ή της νεφρικής λειτουργίας (δείτε παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

Η κόνις θα πρέπει να αναμιγνύεται σε ένα ποτήρι νερό και θα πρέπει να λαμβάνεται αμέσως μετά την ανάμιξη.

Για την αλληλεπίδραση της στιριπεντόλης με τροφή, δείτε παράγραφο 4.5.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που απαριθμούνται στην παράγραφο 6.1.

Ιστορικό ψυχώσεων με μορφή επεισοδίων παραληρήματος.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη και φαινοβαρβιτάλη

Αυτές οι ουσίες δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με στιριπεντόλη για την αντιμετώπιση του συνδρόμου Dravet. Η καθημερινή δόση κλοβαζάμης και/ή βαλπροϊκού οξέος θα πρέπει να μειώνεται σύμφωνα με την εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με στιριπεντόλη (δείτε παράγραφο 4.2).

Ρυθμός ανάπτυξης παιδιών

Λόγω της συχνότητας γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών στη θεραπεία με Diacomit και βαλπροϊκό οξύ (ανορεξία, απώλεια όρεξης, ναυτία, έμετος), ο ρυθμός ανάπτυξης των παιδιών που λαμβάνουν το συγκεκριμένο συνδυασμό θεραπείας θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά.

Σύνθεση αίματος

Η ουδετεροπενία ενδέχεται να σχετίζεται με τη χορήγηση στιριπεντόλης, κλοβαζάμης και βαλπροϊκού οξέος. Οι εξετάσεις αίματος θα πρέπει να αξιολογούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με στιριπεντόλη. Οι εξετάσεις αίματος θα πρέπει να επαναλαμβάνονται κάθε 6 μήνες, εκτός εάν υπάρχουν διαφορετικές κλινικές ενδείξεις. .

Ηπατική λειτουργία

Θα πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη της θεραπείας με στιριπεντόλη. Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να ελέγχεται κάθε 6 μήνες, εκτός εάν υπάρχουν διαφορετικές κλινικές ενδείξεις.

Ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία

Λόγω απουσίας ειδικών κλινικών δεδομένων για ασθενείς με διαταραχές στην ηπατική ή στη νεφρική λειτουργία, η στιριπεντόλη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με διαταραχές στην ηπατική και/ή στη νεφρική λειτουργία (δείτε παράγραφο 4.2).

Ουσίες που επηρεάζουν τα ένζυμα CYP

Η σιτριπεντόλη είναι ένας αναστολέας των ενζύμων CYP2C19, CYP3A4 και CYP2D6 και ενδέχεται να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις των φαρμάκων στο πλάσμα που μεταβολίζονται από τα συγκεκριμένα ένζυμα, καθώς και να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (δείτε παράγραφο 4.5.). *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι κατά τη φάση 1 του μεταβολισμού η σιτριπεντόλη καταλύεται με τα CYP1A2, CYP2C19 και CYP3A4 και ενδεχομένως και άλλα ένζυμα. Απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις κατά το συνδυασμό της σιτριπεντόλης με άλλα φάρμακα που καταστέλλουν ή ερεθίζουν ένα ή περισσότερα από αυτά τα ένζυμα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι βασικές κλινικές μελέτες δεν περιλάμβαναν παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών. Συνεπώς, κατά τη θεραπεία με σιτριπεντόλη συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των παιδιών ηλικίας μεταξύ 6 μηνών και 3 ετών.

Η κόνις σιτριπεντόλης για πόσιμο εναιώρημα σε φακελίσκους περιέχει ασπαρτάμη, πηγή φαινυλαλανίνης. Δεν υπάρχουν ούτε μη κλινικά ούτε και κλινικά δεδομένα για την αξιολόγηση της χρήσης της ασπαρτάμης σε βρέφη ηλικίας κάτω των 12 εβδομάδων. Συνεπώς, μπορεί να είναι επιβλαβής για άτομα με φαινυλκετονουρία. Οι ασθενείς με σπάνια δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν το φάρμακο αυτό, καθώς το σκεύασμα περιέχει γλυκόζη. Οι ασθενείς με κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας φρουκτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν το φάρμακο αυτό, καθώς το αρωματικό συστατικό περιέχει μικρή ποσότητα σορβιτόλης. Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά φακελίσκο, που σημαίνει ότι είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν τη σιτριπεντόλη

Η επίδραση άλλων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της σιτριπεντόλης δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς.

Η επίδραση των μακρολιδίων και των αζολικών αντιμυκητιασικών φαρμακευτικών προϊόντων στο μεταβολισμό της σιτριπεντόλης, οι οποίοι είναι γνωστοί αναστολείς του CYP3A4 και υποστρώματα του ίδιου ενζύμου, δεν είναι γνωστή. Ομοίως, η επίδραση της σιτριπεντόλης στο μεταβολισμό τους δεν είναι γνωστή.

In vitro μελέτες δείχνουν ότι κατά τη φάση 1 του μεταβολισμού η σιτριπεντόλη καταλύεται με τα CYP1A2, CYP2C19 και CYP3A4 και ενδεχομένως και άλλα ένζυμα. Απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις κατά το συνδυασμό της σιτριπεντόλης με άλλες ουσίες που καταστέλλουν ή ερεθίζουν ένα ή περισσότερα από αυτά τα ένζυμα.

Επίδραση της σιτριπεντόλης στα ένζυμα του κυτοχρώματος P450

Πολλές από αυτές τις αλληλεπιδράσεις έχουν επιβεβαιωθεί εν μέρει από *in vitro* μελέτες και κλινικές δοκιμές. Η αύξηση των επιπέδων σε σταθερή κατάσταση με τη συνδυασμένη χρήση σιτριπεντόλης, βαλπροϊκού οξέος και κλοβαζάμης είναι παρόμοια σε ενήλικες και παιδιά. Ωστόσο, η διακύμανση μεταξύ των ατόμων είναι σημαντική.

Σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις, η σιτριπεντόλη αναστέλλει σημαντικά πολλά ισοένζυμα CYP450: για παράδειγμα, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4. Συνεπώς, ενδέχεται να αναμένονται φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταβολικής προέλευσης με άλλα φάρμακα. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές μπορεί να οδηγήσουν στην αύξηση των συστηματικών επιπέδων των συγκεκριμένων δραστικών ουσιών με αποτέλεσμα την αύξηση των φαρμακολογικών επιδράσεων και των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Χρειάζεται προσοχή εάν οι κλινικές περιστάσεις απαιτούν τον συνδυασμό της σιτριπεντόλης με ουσίες που μεταβολίζονται με το ένζυμο CYP2C19 (π.χ. σιταλοπράμη, ομεπραζόλη) ή το CYP3A4

(π.χ.αρκετοί αναστολείς προτεάσης του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, αντισταμινικά όπως αστεμιζόλη και χλωροφαιριραμίνη, αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, στατίνες, δια στόματος αντισυλληπτικά, κωδεΐνη) λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών (για τα αντιεπιληπτικά φάρμακα, δείτε παρακάτω σε αυτήν την ενότητα). Συνιστάται η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του πλάσματος ή των ανεπιθύμητων ενεργειών. Ενδέχεται να απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Η συγχορήγηση με υποστρώματα CYP3A4 με στενό θεραπευτικό δείκτη θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του σημαντικά αυξημένου κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Τα δεδομένα σχετικά με την πιθανότητα αναστολής του CYP1A2 είναι περιορισμένα και συνεπώς οι αλληλεπιδράσεις με θεοφυλλίνη και καφεΐνη δεν μπορούν να αποκλειστούν λόγω των αυξημένων επιπέδων θεοφυλλίνης και καφεΐνης στο πλάσμα λόγω αναστολής του ηπατικού τους μεταβολισμού με πιθανό αποτέλεσμα τοξικότητα. Δεν συνιστάται η χρήση σε συνδυασμό με στριπεντόλη. Η προειδοποίηση αυτή δεν αφορά μόνο τα φαρμακευτικά προϊόντα, αλλά και ένα σημαντικό αριθμό τροφών (π.χ. κόλα, σοκολάτα, καφές, τσάι και ενεργειακά ποτά) και διατροφικών προϊόντων που απευθύνονται σε παιδιά: ο ασθενής δεν πρέπει να πίνει ποτά τύπου κόλα, που περιέχουν σημαντικές ποσότητες καφεΐνης ή η σοκολάτα που περιέχει ιχνοποσότητες θεοφυλλίνης (δείτε παράγραφο 4.2).

Καθώς η στριπεντόλη αναστέλλει το CYP2D6 *in vitro* σε συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται κλινικά στο πλάσμα, οι ουσίες που μεταβολίζονται από αυτό το ισοένζυμο, όπως β-αποκλειστές (προπρανόλη, καρβεδιλόλη, τιμολόλη), αντικαταθλιπτικά (φλουοξετίνη, παροξετίνη, σερατραλίνη, ιμιπραμίνη, χλωμιπραμίνη), αντιψυχωσικά (αλοπεριδόλη), αναλγητικά (κωδεΐνη, δεξτρομεθορφάνη, τραμαδόλη) ενδέχεται να εμφανίσουν μεταβολικές αλληλεπιδράσεις με τη στριπεντόλη. Για ουσίες που μεταβολίζονται από το CYP2D6 και η δόση τους τιτλοποιείται εξατομικευμένα ενδέχεται να απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Πιθανότητα αλληλεπίδρασης της στριπεντόλης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ελλείψει διαθέσιμων κλινικών δεδομένων, θα πρέπει να δίδεται προσοχή στις ακόλουθες κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις με τη στριπεντόλη:

Ανεπιθύμητοι συνδυασμοί (θα πρέπει να αποφεύγονται, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητοι)

- Αλκαλοειδή ερυσιβώδους όλυρας (εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη)

Εργοτισμός με πιθανότητα νέκρωσης των άκρων (αναστολή της αποβολής της ερυσιβώδους όλυρας από το ήπαρ).

- Σιζαπρίδη, αλοφαντρίνη, πιμοζίδη, κινιδίνη, βεπριδίλη

Αυξημένος κίνδυνος καρδιακών αρρυθμιών και ειδικά κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes).

- Ανοσοκατασταλτικά (τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους)

Υψηλά επίπεδα ανοσοκατασταλτικών στο αίμα (μειωμένος ηπατικός μεταβολισμός).

- Στατίνες (ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη κλπ.)

Αυξημένος κίνδυνος δόσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως ραβδομύωση (μειωμένος ηπατικός μεταβολισμός του φαρμακευτικού προϊόντος μείωσης της χοληστερόλης).

Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις

- Μιδαζολάμη, τριαζολάμη, αλπραζολάμη

Ενδέχεται να εμφανιστούν αυξημένα επίπεδα βενζοδιαζεπίνης στο πλάσμα λόγω μειωμένου ηπατικού μεταβολισμού με αποτέλεσμα υπερβολική καταστολή.

- Χλωροπρομαζίνη

Η στριπεντόλη ενισχύει την κεντρική κατασταλτική δράση της χλωροπρομαζίνης.

- *Επιδράσεις σε άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα (AED)*

Η αναστολή των ισοενζύμων CYP2C19 και CYP3A4 του CYP450 μπορεί να προκαλέσει φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις (αναστολή του ηπατικού τους μεταβολισμού) με τις ουσίες φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, κλοβαζάμη (δείτε παράγραφο 4.2), βαλπροϊκό οξύ (δείτε παράγραφο 4.2), διαζεπάμη (ενισχυμένη μυοχαλάρωση), αιθοσουξιμίδη και τιαγαβίνη. Οι συνέπειες είναι αύξηση των επιπέδων των συγκεκριμένων αντιεπιληπτικών στο πλάσμα με πιθανό κίνδυνο υπερδοσολογίας. Κατά το συνδυασμό άλλων αντιεπιληπτικών με σιριπεντόλη συνιστάται κλινική παρακολούθηση των επιπέδων τους στο πλάσμα και ενδεχομένως προσαρμογή της δόσης.

- Τοπιραμάτη

Σε ένα γαλλικό πρόγραμμα παρηγορητικής χρήσης για την σιριπεντόλη, προστέθηκε τοπιραμάτη, κλοβαζάμη και βαλπροϊκό οξύ στην σιριπεντόλη στο 41 % 230 περιπτώσεων. Με βάση κλινικές παρατηρήσεις στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών, δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι απαιτείται τροποποίηση της δόσης και του προγράμματος δοσολογίας τοπιραμάτης κατά τη συγχορήγηση με σιριπεντόλη.

Όσον αφορά την τοπιραμάτη, δεν θεωρείται πιθανός ο ανταγωνισμός της αναστολής στο CYP2C19 καθώς απαιτούνται συγκεντρώσεις πλάσματος 5 – 15 φορές μεγαλύτερες από εκείνες που προκύπτουν από την τυπική συνιστώμενη δόση και το πρόγραμμα δοσολογίας της τοπιραμάτης.

- Λεβετιρακετάμη

Η λεβετιρακετάμη δεν υποβάλλεται σε ηπατικό μεταβολισμό σε μεγάλο βαθμό. Ως εκ τούτου, δεν αναμένεται φαρμακοκινητική μεταβολική αλληλεπίδραση μεταξύ σιριπεντόλης και λεβετιρακετάμης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Κίνδυνος σχετικά με την επιληψία και τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα γενικότερα

Έχει αποδειχτεί ότι στους απογόνους γυναικών με επιληψία, ο επιπολασμός δυσπλασιών είναι δύο έως τρεις φορές μεγαλύτερος σε σχέση με το ποσοστό 3% περίπου στο γενικό πληθυσμό. Παρόλο που στην αύξηση αυτή συμβάλλουν και άλλοι παράγοντες, π.χ. η επιληψία, τα διαθέσιμα στοιχεία υποδεικνύουν ότι οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στη θεραπεία. Στον πληθυσμό που υποβάλλεται σε πολυθεραπεία, παρατηρήθηκε αύξηση των δυσπλασιών.

Ωστόσο, η αποτελεσματική αντιεπιληπτική θεραπεία δεν θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς η επιδείνωση της νόσου μπορεί να είναι επιβλαβής τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο.

Κίνδυνος σχετικά με την σιριπεντόλη

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη σε μη τοξικές για τη μητέρα δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.3) Σύμφωνα με την ένδειξη, η χορήγηση σιριπεντόλης κατά την εγκυμοσύνη και σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία δεν είναι αναμενόμενη. Η κλινική απόφαση για χρήση σιριπεντόλης σε έγκυες γυναίκες πρέπει να λαμβάνεται με βάση τον εκάστοτε ασθενή μετά από εξέταση των πιθανών κλινικών οφελών και κινδύνων. Απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του φαρμάκου σε έγκυες γυναίκες και συνιστάται η χρήση αποτελεσματικών μεθόδων αντισύλληψης.

Θηλασμός

Ελλείψει μελετών σε ανθρώπους σχετικά με την απέκκριση στο μητρικό γάλα και δεδομένου ότι στις κατσίκες η σιριπεντόλη περνάει ελεύθερα από το πλάσμα στο γάλα, κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν συνιστάται θηλασμός. Σε περίπτωση που η θεραπεία με σιριπεντόλη συνεχιστεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το βρέφος που θηλάζει θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Γονιμότητα

Σε μελέτες με ζώα (δείτε παράγραφο 5.3), δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα. Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα και ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η στριπεντόλη έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων επειδή ενδέχεται να προκαλέσει ζάλη και αταξία. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται να μην οδηγούν ή χρησιμοποιούν μηχανήματα μέχρι να αποκτήσουν επαρκή εμπειρία που να τους επιτρέπει να αξιολογήσουν εάν έχει αρνητικές επιδράσεις στις ικανότητές τους (δείτε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη προφίλ ασφάλειας

Οι πιο κοινές παρενέργειες με την στριπεντόλη (παρατηρούνται σε περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς) είναι ανορεξία, απώλεια βάρους, αϋπνία, υπνηλία, αταξία, υποτονία και δυστονία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητα εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα MedDRA)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Ουδετεροπενία		Θρομβοκυτοπενία*
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία, απώλεια όρεξης, απώλεια βάρους			
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Επιθετικότητα, ευερεθιστότητα, διαταραχές της συμπεριφοράς, αντιφατική συμπεριφορά, υπερευερεθιστικότητα, διαταραχές του ύπνου		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Νωθρότητα, αταξία, υποτονία, δυστονία	Υπερκινησία		
Οφθαλμικές διαταραχές			Διπλωπία	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ναυτία, έμετος		

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα (MedDRA)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Φωτοευαισθησία, εξάνθημα, δερματική αλλεργία, κνίδωση	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στο σημείο χορήγησης			Κόπωση	
Παρακλινικές εξετάσεις		Αύξηση του γGT		Αποτέλεσμα εξέτασης ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικό

* Τα στοιχεία που αφορούν στην θρομβοκυτοπενία προέρχονται από τις δύο κλινικές δοκιμές και την εμπειρία από την κυκλοφορία στην αγορά.

Περιγραφή ορισμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Πολλές από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες οφείλονται συχνά στην αύξηση των επιπέδων άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων στο πλάσμα (δείτε παραγράφους 4.4 και 4.5) και ενδέχεται να υποχωρήσουν όταν μειωθεί η δόση των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την κλινική υπερδοσολογία. Η θεραπεία είναι υποστηρικτική (συμπτωματικά μέτρα σε μονάδες εντατικής θεραπείας).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεπιληπτικά, λοιπά αντιεπιληπτικά, κωδικός ATC: N03AX17

Μηχανισμός δράσης

Σε ζωικά μοντέλα, η στριπεντόλη ανταγωνίζεται τους σπασμούς που προκαλούνται από ηλεκτροπληξία, πεντεταζόλη και βικουκουλίνη. Σε μοντέλα τρωκτικών, η στριπεντόλη φαίνεται ότι αυξάνει τα επίπεδα γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) στον εγκέφαλο. Το GABA είναι ο βασικός ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής στον εγκέφαλο των θηλαστικών. Αυτό θα μπορούσε να συμβεί λόγω αναστολής της συναπτοσωμικής πρόσληψης GABA και/ή αναστολής της GABA τρυσσμινάσης. Έχει αποδειχθεί επίσης ότι στριπεντόλη ενισχύει τη διαβίβαση μέσω του υποδοχέα GABAA στον

ιππόκαμπο μη ώριμων αρουραίων και αυξάνει το μέσο διάστημα (αλλά όχι τη συχνότητα) κατά το οποίο οι δίαυλοι γλωρίου του υποδοχέα GABA_A είναι ανοικτοί με ένα μηχανισμό όμοιο με εκείνο των βαρβιτουρικών. Η στριπεντόλη ενισχύει την αποτελεσματικότητα άλλων αντιεπιληπτικών, όπως καρβαμαζεπίνη, βαλπροϊκό νάτριο, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη και πολλών βενζοδιαζεπινών ως αποτέλεσμα των φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων. Η δεύτερη επίδραση της στριπεντόλης βασίζεται κυρίως στη μεταβολική αναστολή διαφόρων ισοενζύμων, ιδιαίτερα των CYP 450 3A4 και 2C19, που συμμετέχουν στον ηπατικό μεταβολισμό άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η βασική κλινική αξιολόγηση της στριπεντόλης πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω με SMEI.

Ένα γαλλικό πρόγραμμα παρηγορητικής χρήσης περιελάμβανε παιδιά ηλικίας από 6 μηνών και άνω, καθώς η διάγνωση του συνδρόμου Dravet είναι πιο αξιόπιστη στη συγκεκριμένη ηλικία σε ορισμένους ασθενείς. Η κλινική απόφαση για χρήση του Diacomit σε παιδιά με SMEI ηλικίας κάτω των 3 ετών πρέπει να λαμβάνεται με βάση τον εκάστοτε ασθενή μετά από εξέταση των πιθανών κλινικών οφελών και κινδύνων (βλέπε παράγραφο 4.2).

41 παιδιά με SMEI συμπεριλήφθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο πρόσθετη δοκιμή. Μετά από μια αρχική περίοδο ενός μηνός, το εικονικό φάρμακο (n=20) ή η στριπεντόλη (n=21) προστέθηκε στο βαλπροϊκό οξύ και στην κλοβαζάμη κατά τη διάρκεια διπλής τυφλής περιόδου 2 μηνών. Στη συνέχεια, χορηγήθηκε στους ασθενείς στριπεντόλη με τη μέθοδο ανοικτής μελέτης. Άτομα που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ορίστηκαν ως αυτά στα οποία παρατηρήθηκε μείωση άνω του 50% στη συχνότητα των κλονικών (ή τονικοκλονικών) σπασμών κατά τη διάρκεια του δεύτερου μήνα της διπλής τυφλής περιόδου σε σύγκριση με την αρχική περίοδο. 15 ασθενείς (71%) ανταποκρίθηκαν στη στριπεντόλη (συμπεριλαμβανομένων εννέα ασθενών χωρίς κλονικούς ή τονικοκλονικούς σπασμούς), ενώ μόνο ένας ασθενής (5%) ανταποκρίθηκε στο εικονικό φάρμακο (κανένας χωρίς σπασμούς - στριπεντόλη 95% CI 52,1-90,7 έναντι εικονικού φαρμάκου 0-14,6). Το 95% CI της διαφοράς ήταν 42,2-85,7. Το ποσοστό αλλαγής σε σύγκριση με την αρχική περίοδο ήταν υψηλότερο στην περίπτωση της στριπεντόλης (-69%) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (+7%), p< 0,0001. 21 ασθενείς που λάμβαναν στριπεντόλη εμφάνισαν μέτριες ανεπιθύμητες ενέργειες (νωθρότητα, απώλεια όρεξης) σε σύγκριση με 8 ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εξαφανίστηκαν όταν η δόση του συγχορηγούμενου φαρμάκου μειώθηκε στις 12 από τις 21 περιπτώσεις (Chiron et al, Lancet, 2000).

Δεν υπάρχουν δεδομένα κλινικών μελετών που να υποστηρίζουν την κλινική ασφάλεια της στριπεντόλης όταν χορηγείται σε ημερήσιες δόσεις άνω των 50 mg/kg/ημέρα.

Δεν υπάρχουν δεδομένα κλινικών μελετών που να υποστηρίζουν τη χρήση στριπεντόλης ως μονοθεραπεία για το σύνδρομο Dravet.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Από μελέτες σε ενήλικες υγιείς εθελοντές και ενήλικες ασθενείς αναφέρθηκαν οι ακόλουθες φαρμακοκινητικές ιδιότητες της στριπεντόλης.

Απορρόφηση

Η στριπεντόλη απορροφάται ταχέως, με χρόνο έως την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης πλάσματος 1,5 ώρες περίπου. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της στριπεντόλης δεν είναι γνωστή, καθώς δεν υπάρχει ενδοφλέβιο σκεύασμα για εξέταση. Απορροφάται ικανοποιητικά δια της στοματικής οδού, καθώς το μεγαλύτερο τμήμα της από του στόματος δόσης απεκκρίνεται στα ούρα.

Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα μεταξύ κάψουλας και κόνεως για πόσιμο εναιώρημα σε συνθέσεις φακελίσκου έχουν μελετηθεί σε υγιείς άρρενες εθελοντές μετά από χορήγηση μοναδικής δόσης 1.000 mg από του στόματος. Οι δύο συνθέσεις ήταν βιοϊσοδύναμες σε ό,τι αφορά την AUC αλλά όχι σε ό,τι αφορά το C_{max}. Το C_{max} για το φακελίσκο ήταν ελαφρώς υψηλότερο (23%) σε σύγκριση με την

κάψουλα και δεν πληρούσε τα κριτήρια βιοϊσοδυναμίας. Το T_{max} ήταν παρόμοιο και για τις δύο συνθέσεις. Σε περίπτωση εναλλαγής μεταξύ κάψουλας στιριπεντόλης και κόνεως για πόσιμο εναιώρημα σε συνθέσεις φακελίσκου, συστήνεται κλινική παρακολούθηση.

Κατανομή

Η στιριπεντόλη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό σε κυκλοφορούσες πρωτεΐνες του πλάσματος (περίπου 99%).

Αποβολή

Η συστηματική έκθεση στη στιριπεντόλη αυξάνεται σημαντικά σε σύγκριση με την αναλογικότητα της δόσης. Η κάθαρση πλάσματος μειώνεται σημαντικά σε υψηλές δόσεις, από περίπου 40 l/kg/ημέρα στη δόση των 600 mg/ημέρα σε περίπου 8 l/kg/ημέρα στη δόση των 2.400 mg. Η κάθαρση μειώνεται μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση στιριπεντόλης, πιθανότατα λόγω αναστολής των ισοένζυμων του κυτόχρωματος P450 που είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό της. Η ημιπερίοδος αποβολής κυμαίνεται από 4,5 έως 13 ώρες και αυξάνεται ανάλογα με τη δόση.

Βιομετασχηματισμός

Η στιριπεντόλη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό. Έχουν βρεθεί 13 διαφορετικοί μεταβολίτες στα ούρα. Οι κύριες μεταβολικές διαδικασίες είναι η απομεθυλενίωση και η γλυκουρονίδωση, παρόλο που δεν έχει ακόμη επιτευχθεί η ακριβής αναγνώριση των ενζύμων που συμμετέχουν στη διαδικασία. Σύμφωνα με *in vitro* μελέτες, τα κύρια ηπατικά ισοένζυμα του κυτόχρωματος P450 που συμμετέχουν στη φάση 1 του μεταβολισμού θεωρείται ότι είναι τα CYP1A2, CYP2C19 και CYP3A4.

Απέκκριση

Το μεγαλύτερο τμήμα της στιριπεντόλης απεκκρίνεται μέσω των νεφρών. Για το μεγαλύτερο τμήμα (73%) της από του στόματος ισχυρής δόσης ευθύνονται όλοι οι μεταβολίτες της στιριπεντόλης στα ούρα, ενώ ένα επιπλέον 13-24% εντοπίστηκε στα κόπρανα αναλλοίωτο.

Φαρμακοκινητική μελέτη παιδιατρικού πληθυσμού

Πραγματοποιήθηκε πληθυσμιακή φαρμακοκινητική μελέτη σε 35 παιδιά με Σύνδρομο Dravet στα οποία χορηγήθηκε στιριπεντόλη και δύο ουσίες για τις οποίες δεν είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική της στιριπεντόλης, τα valproate και clobazam. Η διάμεση ηλικία ήταν 7,3 έτη (εύρος: 1 έως 17,6 έτη) και η διάμεση ημερήσια δόση στιριπεντόλης ήταν 45,4 mg/kg/ημέρα (εύρος: 27,1 έως 89,3 mg/kg/ημέρα), ενώ χορηγήθηκε σε δύο ή τρεις τμηματικές δόσεις.

Τα δεδομένα παρουσίασαν τη βέλτιστη εφαρμογή με ένα μονού θαλάμου μοντέλο, με πρώτης τάξης διαδικασίες απορρόφησης και εξάλειψης. Για τη σταθερά του ρυθμού απορρόφησης K_a , η πληθυσμιακή εκτίμηση ήταν 2,08 ώρες⁻¹ (σταθερή απόκλιση τυχαίας επίδρασης = 122%). Η κάθαρση και η κατανομή όγκου συσχετίστηκαν με το σωματικό βάρος, εφαρμόζοντας ένα αλλομετρικό μοντέλο με εκθέτες 0,433 και 1, αντίστοιχα. καθώς αυξάνεται το σωματικό βάρος από 10 έως 60 kg, η φαινόμενη στοματική κάθαρση αυξάνεται από 2,60 σε 5,65 L/hr ενώ ο φαινόμενος όγκος κατανομής αυξάνεται από 32,0 σε 191,8 L. Ως αποτέλεσμα, η ημι-ζωή εξάλειψης αυξήθηκε από 8,5 ώρες (για 10 kg) σε 23,5 ώρες (για 60 kg).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες τοξικότητας σε ζώα (αρουραίος, πίθηκος, ποντικός) δεν κατέδειξαν σταθερό μοτίβο τοξικότητας, εκτός από τη μεγέθυνση του ήπατος που σχετίζεται με την ηπατοκυτταρική υπερτροφία, η οποία εμφανίστηκε μετά τη χορήγηση υψηλών δόσεων στιριπεντόλης σε τρωκτικά και μη τρωκτικά. Το συγκεκριμένο εύρημα θεωρήθηκε προσαρμοστική απόκριση σε υψηλό μεταβολικό φορτίο του ήπατος.

Η στριπεντόλη δεν βρέθηκε τερατογόνος κατά την εξέταση σε αρουραίους και κουνέλια. Σε μία μελέτη σε ποντικούς, αλλά όχι σε πολλές άλλες παρόμοιες μελέτες, παρατηρήθηκε μικρό ποσοστό σχηματισμού λυκοστόματος σε τοξική για τη μητέρα δόση (800 mg/kg/ημέρα). Οι μελέτες αυτές σε ποντικούς και κουνέλια διεξήχθησαν πριν από την υιοθέτηση των απαιτήσεων των Ορθών Εργαστηριακών Πρακτικών. Οι μελέτες σε αρουραίους σχετικά με τη γονιμότητα και τη γενικότερη αναπαραγωγική ικανότητα καθώς και την προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη δεν οδήγησαν σε σημαντικά ευρήματα, εκτός από μια μικρή μείωση στην επιβίωση των νεογνών που θήλαζαν από μητέρες με τοξική απόκριση στη στριπεντόλη, σε δόση 800 mg/kg/ημέρα (δείτε παράγραφο 4.6). Οι μελέτες γονοτοξικότητας δεν εντόπισαν δραστηριότητες μετάλλαξης ή ρήξης χρωμοσωμάτων. Οι μελέτες καρκινογένεσης είχαν αρνητικά αποτελέσματα στους αρουραίους. Στους ποντικούς παρατηρήθηκε μόνο μια μικρή αύξηση στον επιπολασμό ηπατικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων σε ζώα που λάμβαναν 200 ή 600 mg/kg/ημέρα για 78 εβδομάδες, αλλά στα ζώα που λάμβαναν 60 mg/kg/ημέρα. Λόγω της απουσίας γονοτοξικότητας της στριπεντόλης και της ευρέως γνωστής ευπάθειας του ήπατος των ποντικών στο σχηματισμό όγκων παρουσία επαγωγής ηπατικών ενζύμων, το εύρημα αυτό δεν θεωρήθηκε ενδεικτικό κινδύνου ογκογένεσης για τους ασθενείς.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ποβιδόνη
Νατριούχο καρβοξυμεθυλωμένο άμυλο
Υγρή γλυκόζη, αποξηραμένη με εκνέφωμα
Ερυθροσίνη (E127)
Διοξειδίο του τιτανίου (E171)
Ασπαρτάμη (E951)
Άρωμα φρούτων (περιέχει σορβιτόλη)
Νατριούχος καρμελλόζη
Υδροξυαιθυλοκυτταρίνη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Οι φακελίσκοι κατασκευάζονται από σύνθετο φιλμ χαρτιού/αλουμινίου/πολυαιθυλενίου.
Κουτιά των 30, 60 και 90 φακελίσκων.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.
Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Γαλλία.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/367/007-009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 04/01/2007

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: Δευτέρα, 20 Σεπτεμβρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Diacomit 500 mg κόνις για πόσιμο εναιώρημα σε φακελίσκο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φακελίσκος περιέχει 500 mg στιριπεντόλη.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε φακελίσκος περιέχει 5 mg ασπαρτάμη, 1.000 mg εκνέφωμα υγρής γλυκόζης, και 4,8 mg σορβιτόλη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα
Ανοιχτή ροζ κρυσταλλική κόνις

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Diacomit ενδείκνυται για χρήση σε συνδυασμό με κλοβαζάμη και βαλπροϊκό οξύ ως συμπληρωματική θεραπεία για γενικευμένους τονικοκλονικούς σπασμούς ανθεκτικούς στη θεραπεία σε ασθενείς με σοβαρή μυοκλονική επιληψία της βρεφικής ηλικίας (SMEI, Σύνδρομο Dravet), οι οποίοι δεν μπορούν να ελεγχθούν επαρκώς με κλοβαζάμη και βαλπροϊκό οξύ.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Diacomit θα πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη παιδίατρου / παιδονευρολόγου με εμπειρία στη διάγνωση και την αντιμετώπιση της επιληψίας σε βρέφη και παιδιά.

Δοσολογία

Η δόση της στιριπεντόλης υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος σε mg/kg.

Η ημερήσια δόση μπορεί να χορηγηθεί σε 2 ή 3 επιμέρους δόσεις.

Η έναρξη της πρόσθετης θεραπείας με στιριπεντόλη θα πρέπει να γίνεται σταδιακά, με σταδιακή κλιμάκωση της δόσης μέχρι τη συνιστώμενη δόση των 50 mg/kg/ημέρα, χορηγούμενης σε συνδυασμό με κλοβαζάμη και βαλπροάτ.

Η κλιμάκωση της δόσης της στιριπεντόλης θα πρέπει να είναι σταδιακή, αρχίζοντας με 20mg/kg/ημέρα για 1 εβδομάδα, και στη συνέχεια 30mg/kg/ημέρα για 1 εβδομάδα. Η περαιτέρω αύξηση της δόσης εξαρτάται από την ηλικία:

- τα παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών θα πρέπει να λαμβάνουν επιπλέον 20mg/kg/ημέρα κατά την τρίτη εβδομάδα, επιτυγχάνοντας τη συνιστώμενη δόση των 50mg/kg/ημέρα μέσα σε τρεις εβδομάδες,
- τα παιδιά ηλικίας από 6 ετών και κάτω των 12 ετών θα πρέπει να λαμβάνουν επιπλέον 10 mg/kg/ημέρα κάθε εβδομάδα, επιτυγχάνοντας τη συνιστώμενη δόση των 50mg/kg/ημέρα μέσα σε τέσσερις εβδομάδες,
- τα παιδιά και οι έφηβοι από 12 ετών και άνω θα πρέπει να λαμβάνουν επιπλέον 5 mg/kg/ημέρα κάθε εβδομάδα μέχρι την επίτευξη της βέλτιστης δόσης βάσει κλινικής εκτίμησης.

Η συνιστώμενη δόση των 50 mg/kg/ημέρα βασίζεται στα διαθέσιμα ευρήματα της κλινικής μελέτης και ήταν η μόνη δόση του Diacomit που αξιολογήθηκε στις κρίσιμες μελέτες (δείτε παράγραφο 5.1).

Η στριπεντόλη πρέπει να λαμβάνεται πάντα με τροφή καθώς διασπάται ταχέως σε όξινο περιβάλλον (π.χ. έκθεση σε γαστρικό οξύ σε άδειο στομάχι).

Η στριπεντόλη δεν πρέπει να λαμβάνεται με γάλα ή γαλακτοκομικά προϊόντα (γιαούρτι, μαλακά τυριά κρέμα, κ.λπ.), ανθρακούχα ποτά, χυμούς φρούτων ή τροφές και ποτά που περιέχουν καφεΐνη ή θεοφυλλίνη.

Παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών:

Η βασική κλινική αξιολόγηση της στριπεντόλης πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω με SMEI. Η κλινική απόφαση για χρήση στριπεντόλης σε παιδιά με SMEI ηλικίας κάτω των 3 ετών πρέπει να ληφθεί ανάλογα με την περίπτωση του κάθε ασθενή λαμβάνοντας υπόψη τα πιθανά κλινικά οφέλη και τους κινδύνους. Στη συγκεκριμένη ομάδα νεότερων ασθενών, η συμπληρωματική θεραπεία με στριπεντόλη θα πρέπει να ξεκινάει μόνο μετά την κλινική επιβεβαίωση της διάγνωσης SMEI. (δείτε παράγραφο 5.1). Τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση στριπεντόλης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 μηνών είναι περιορισμένα.. Σε αυτά τα παιδιά η χρήση του στριπεντόλη γίνεται υπό τη στενή παρακολούθηση ιατρού.

Ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών

Δεν έχουν συλλεχθεί δεδομένα μακρόχρονης χρήσης σε επαρκή αριθμό ενηλίκων ικανό να επιβεβαιώσει τη συνέχιση της δράσης για το συγκεκριμένο πληθυσμό. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται όσο είναι αποτελεσματική.

Προσαρμογές δόσης άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με στριπεντόλη

Παρά την απουσία ολοκληρωμένων δεδομένων φαρμακολογίας σχετικά με πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, οι ακόλουθες συστάσεις σχετικά με την τροποποίηση της δόσης και των προγραμμάτων δοσολογίας άλλων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται σε συνδυασμό με στριπεντόλη παρέχονται με βάση την κλινική εμπειρία.

- Κλοβαζάμη

Στις βασικές μελέτες, κατά την έναρξη της χρήσης στριπεντόλης, η ημερήσια δόση κλοβαζάμης ήταν 0,5 mg/kg/ημέρα και χορηγούνταν συνήθως σε επιμέρους δόσεις, δύο φορές ημερησίως. Σε περίπτωση κλινικών ενδείξεων ανεπιθύμητων αντιδράσεων ή υπερδοσολογίας κλοβαζάμης (π.χ. νωθρότητα, υποτονία και ευερεθιστότητα στα μικρά παιδιά), η συγκεκριμένη ημερήσια δόση μειωνόταν κατά 25% κάθε εβδομάδα. Κατά τη χορήγηση στριπεντόλης σε συνδυασμό με κλοβαζάμη και νορκλοβαζάμη σε παιδιά με σύνδρομο Dravet, έχει αναφερθεί αύξηση των επιπέδων των ουσιών αυτών στο πλάσμα δύο έως τρεις και πέντε φορές αντίστοιχα.

- Βαλπροϊκό οξύ

Η πιθανότητα για μεταβολική αλληλεπίδραση μεταξύ στριπεντόλης και βαλπροϊκού οξέος θεωρείται μέτρια και συνεπώς δεν είναι απαραίτητη η τροποποίηση της δοσολογίας του βαλπροϊκού οξέος κατά την προσθήκη στριπεντόλης, εκτός εάν συντρέχουν λόγοι κλινικής ασφάλειας. Στις βασικές μελέτες, σε περίπτωση γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως απώλεια της όρεξης ή απώλεια σωματικού βάρους, η ημερήσια δόση βαλπροϊκού οξέος μειωνόταν κατά 30% περίπου κάθε εβδομάδα.

Μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα

Σε περίπτωση μη φυσιολογικών ευρημάτων στις εξετάσεις αίματος ή ηπατικής λειτουργίας, η κλινική απόφαση για τη συνέχιση της χρήσης ή την προσαρμογή της δόσης στριπεντόλης σε συνδυασμό με την προσαρμογή των δόσεων κλοβαζάμης και βαλπροϊκού οξέος πρέπει να λαμβάνεται με βάση τον εκάστοτε ασθενή μετά από εξέταση των πιθανών κλινικών οφελών και κινδύνων (δείτε παράγραφο 4.4).

Επίδραση του σκευάσματος

Η σύνθεση του φακελίσκου έχει ελαφρώς υψηλότερο C_{max} από για τις κάψουλες και επομένως οι συνθέσεις δεν είναι βιοϊσοδύναμες. Σε περίπτωση που απαιτείται εναλλαγή συνθέσεων συστήνεται όπως πραγματοποιείται υπό κλινική παρακολούθηση, λόγω ενδεχομένων προβλημάτων ανεκτικότητας (δείτε παράγραφο 5.2).

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Η στιριπεντόλη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με διαταραχές της ηπατικής και/ή της νεφρικής λειτουργίας (δείτε παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

Η κόνις θα πρέπει να αναμιγνύεται σε ένα ποτήρι νερό και θα πρέπει να λαμβάνεται αμέσως μετά την ανάμιξη.

Για την αλληλεπίδραση της στιριπεντόλης με τροφή, δείτε παράγραφο 4.5.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που απαριθμούνται στην παράγραφο 6.1.

Ιστορικό ψυχώσεων με μορφή επεισοδίων παραληρήματος.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη και φαινοβαρβιτάλη

Αυτές οι ουσίες δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με στιριπεντόλη για την αντιμετώπιση του συνδρόμου Dravet. Η καθημερινή δόση κλοβαζάμης και/ή βαλπροϊκού οξέος θα πρέπει να μειώνεται σύμφωνα με την εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με στιριπεντόλη (δείτε παράγραφο 4.2).

Ρυθμός ανάπτυξης των παιδιών

Λόγω της συχνότητας γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών στη θεραπεία με στιριπεντόλη και βαλπροϊκό οξύ (ανορεξία, απώλεια όρεξης, ναυτία, έμετος), ο ρυθμός ανάπτυξης των παιδιών που λαμβάνουν το συγκεκριμένο συνδυασμό θεραπείας θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά.

Σύνθεση αίματος

Η ουδετεροπενία ενδέχεται να σχετίζεται με τη χορήγηση στιριπεντόλης, κλοβαζάμης και βαλπροϊκού οξέος. Οι εξετάσεις αίματος θα πρέπει να αξιολογούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με στιριπεντόλη. Οι εξετάσεις αίματος θα πρέπει να επαναλαμβάνονται κάθε 6 μήνες, εκτός εάν υπάρχουν διαφορετικές κλινικές ενδείξεις. .

Ηπατική λειτουργία

Θα πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη της θεραπείας με στιριπεντόλη. Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να ελέγχεται κάθε 6 μήνες, εκτός εάν υπάρχουν διαφορετικές κλινικές ενδείξεις.

Ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία

Λόγω απουσίας ειδικών κλινικών δεδομένων για ασθενείς με διαταραχές στην ηπατική ή στη νεφρική λειτουργία, η στιριπεντόλη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με διαταραχές στην ηπατική και/ή στη νεφρική λειτουργία (δείτε παράγραφο 4.2).

Ουσίες που επηρεάζουν τα ένζυμα CYP

Η σιριπεντόλη είναι ένας αναστολέας των ενζύμων CYP2C19, CYP3A4 και CYP2D6 και ενδέχεται να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις των φαρμάκων στο πλάσμα που μεταβολίζονται από τα συγκεκριμένα ένζυμα, καθώς και να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (δείτε παράγραφο 4.5.). *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι κατά τη φάση 1 του μεταβολισμού η σιριπεντόλη καταλύεται με τα CYP1A2, CYP2C19 και CYP3A4 και ενδεχομένως και άλλα ένζυμα. Απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις κατά το συνδυασμό της σιριπεντόλης με άλλα φάρμακα που καταστέλλουν ή ερεθίζουν ένα ή περισσότερα από αυτά τα ένζυμα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι βασικές κλινικές μελέτες δεν περιλάμβαναν παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών. Συνεπώς, κατά τη θεραπεία με Diacomit συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των παιδιών ηλικίας μεταξύ 6 μηνών και 3 ετών.

Η κόνις Diacomit για πόσιμο εναιώρημα σε φακελίσκους περιέχει ασπαρτάμη, πηγή φαινυλαλανίνης. Δεν υπάρχουν ούτε μη κλινικά ούτε και κλινικά δεδομένα για την αξιολόγηση της χρήσης της ασπαρτάμης σε βρέφη ηλικίας κάτω των 12 εβδομάδων. Συνεπώς, μπορεί να είναι επιβλαβής για άτομα με φαινυλκετονουρία. Οι ασθενείς με σπάνια δυσασορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν το φάρμακο αυτό, καθώς το σκεύασμα περιέχει γλυκόζη. Οι ασθενείς με κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας φρουκτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν το φάρμακο αυτό, καθώς το αρωματικό συστατικό περιέχει μικρή ποσότητα σορβιτόλης. Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά φακελίσκο, που σημαίνει ότι είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν τη σιριπεντόλη

Η επίδραση άλλων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της σιριπεντόλης δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς.

Η επίδραση των μακρολιδίων και των αζολικών αντιμυκητιασικών φαρμακευτικών προϊόντων στο μεταβολισμό της σιριπεντόλης, οι οποίοι είναι γνωστοί αναστολείς του CYP3A4 και υποστρώματα του ίδιου ενζύμου, δεν είναι γνωστή. Ομοίως, η επίδραση της σιριπεντόλης στο μεταβολισμό τους δεν είναι γνωστή.

In vitro μελέτες δείχνουν ότι κατά τη φάση 1 του μεταβολισμού η σιριπεντόλη καταλύεται με τα CYP1A2, CYP2C19 και CYP3A4 και ενδεχομένως και άλλα ένζυμα. Απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις κατά το συνδυασμό της σιριπεντόλης με άλλες ουσίες που καταστέλλουν ή ερεθίζουν ένα ή περισσότερα από αυτά τα ένζυμα.

Επίδραση της σιριπεντόλης στα ένζυμα του κυτοχρώματος P450

Πολλές από αυτές τις αλληλεπιδράσεις έχουν επιβεβαιωθεί εν μέρει από *in vitro* μελέτες και κλινικές δοκιμές. Η αύξηση των επιπέδων σε σταθερή κατάσταση με τη συνδυασμένη χρήση σιριπεντόλης, βαλπροϊκού οξέος και κλοβαζάμης είναι παρόμοια σε ενήλικες και παιδιά. Ωστόσο, η διακύμανση μεταξύ των ατόμων είναι σημαντική.

Σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις, η σιριπεντόλη αναστέλλει σημαντικά πολλά ισοένζυμα CYP450: για παράδειγμα, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4. Συνεπώς, ενδέχεται να αναμένονται φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταβολικής προέλευσης με άλλα φάρμακα. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές μπορεί να οδηγήσουν στην αύξηση των συστηματικών επιπέδων των συγκεκριμένων δραστικών ουσιών με αποτέλεσμα την αύξηση των φαρμακολογικών επιδράσεων και των ανεπιθύμητων ενεργειών και αντιδράσεων.

Χρειάζεται προσοχή εάν οι κλινικές περιστάσεις απαιτούν τον συνδυασμό της σιριπεντόλης με ουσίες που μεταβολίζονται με το ένζυμο CYP2C19 (π.χ. σιταλοπράμη, ομεπραζόλη) ή το CYP3A4 (π.χ. αρκετοί αναστολείς προτεάσης του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, αντισταμινικά όπως αστεμιζόλη και χλωροφαιριραμίνη, αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, στατίνες, δια στόματος αντισυλληπτικά, κωδεΐνη) λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών (για τα αντιεπιληπτικά φάρμακα, δείτε παρακάτω σε αυτήν την ενότητα). Συνιστάται η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του πλάσματος ή των ανεπιθύμητων ενεργειών. Ενδέχεται να απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Η συγχορήγηση με υποστρώματα CYP3A4 με στενό θεραπευτικό δείκτη θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του σημαντικά αυξημένου κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Τα δεδομένα σχετικά με την πιθανότητα αναστολής του CYP1A2 είναι περιορισμένα και συνεπώς οι αλληλεπιδράσεις με θεοφυλλίνη και καφεΐνη δεν μπορούν να αποκλειστούν λόγω των αυξημένων επιπέδων θεοφυλλίνης και καφεΐνης στο πλάσμα λόγω αναστολής του ηπατικού τους μεταβολισμού με πιθανό αποτέλεσμα τοξικότητα. Δεν συνιστάται η χρήση σε συνδυασμό με σιριπεντόλη. Η προειδοποίηση αυτή δεν αφορά μόνο τα φαρμακευτικά προϊόντα, αλλά και ένα σημαντικό αριθμό τροφών (π.χ. κόλα, σοκολάτα, καφές, τσάι και ενεργειακά ποτά) και διατροφικών προϊόντων που απευθύνονται σε παιδιά. Ο ασθενής δεν πρέπει να πίνει ποτά τύπου κόλα, που περιέχουν σημαντικές ποσότητες καφεΐνης ή η σοκολάτα που περιέχει ιχνοποσότητες θεοφυλλίνης (δείτε παράγραφο 4.2).

Καθώς η σιριπεντόλη αναστέλλει το CYP2D6 *in vitro* σε συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται κλινικά στο πλάσμα, οι ουσίες που μεταβολίζονται από αυτό το ισοένζυμο, όπως β-αποκλειστές (προπρανόλη, καρβεδιλόλη, τιμολόλη), αντικαταθλιπτικά (φλουοξετίνη, παροξετίνη, σερατραλίνη, ιμιπραμίνη, χλωμιπραμίνη), αντιψυχωσικά (αλοπεριδόλη), αναλγητικά (κωδεΐνη, δεξτρομεθορφάνη, τραμαδόλη) ενδέχεται να εμφανίσουν μεταβολικές αλληλεπιδράσεις με τη σιριπεντόλη. Για ουσίες που μεταβολίζονται από το CYP2D6 και η δόση τους τιτλοποιείται εξατομικευμένα ενδέχεται να απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Πιθανότητα αλληλεπίδρασης της σιριπεντόλης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ελλείψει διαθέσιμων κλινικών δεδομένων, θα πρέπει να δίδεται προσοχή στις ακόλουθες κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις με τη σιριπεντόλη:

Ανεπιθύμητοι συνδυασμοί (θα πρέπει να αποφεύγονται, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητοι)

- Αλκαλοειδή ερυσιβόδους όλυρας (εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη)

Εργοτισμός με πιθανότητα νέκρωσης των άκρων (αναστολή της αποβολής της ερυσιβόδους όλυρας από το ήπαρ).

- Σιζαπρίδη, αλοφαντρίνη, πιμοζίδη, κινιδίνη, βεπριδίλη

Αυξημένος κίνδυνος καρδιακών αρρυθμιών και ειδικά κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes).

- Ανοσοκατασταλτικά (τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους)

Υψηλά επίπεδα ανοσοκατασταλτικών στο αίμα (μειωμένος ηπατικός μεταβολισμός).

- Στατίνες (ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη κλπ.)

Αυξημένος κίνδυνος δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως ραβδομύωση (μειωμένος ηπατικός μεταβολισμός του φαρμακευτικού προϊόντος μείωσης της χοληστερόλης).

Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις

- Μιδαζολάμη, τριαζολάμη, αλπραζολάμη

Ενδέχεται να εμφανιστούν αυξημένα επίπεδα βενζοδιαζεπίνης στο πλάσμα λόγω μειωμένου ηπατικού μεταβολισμού με αποτέλεσμα υπερβολική καταστολή.

- Χλωροπρομαζίνη

Η στιριπεντόλη ενισχύει την κεντρική κατασταλτική δράση της χλωροπρομαζίνης.

- Επιδράσεις σε άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα (AED)

Η αναστολή των ισοενζύμων CYP2C19 και CYP3A4 του CYP450 μπορεί να προκαλέσει φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις (αναστολή του ηπατικού τους μεταβολισμού) με τις ουσίες φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, κλοβαζάμη (δείτε παράγραφο 4.2), βαλπροϊκό οξύ (δείτε παράγραφο 4.2), διαζεπάμη (ενισχυμένη μυοχαλάρωση), αιθοσουξιμίδη και τιαγαβίνη. Οι συνέπειες είναι αύξηση των επιπέδων των συγκεκριμένων αντιεπιληπτικών στο πλάσμα με πιθανό κίνδυνο υπερδοσολογίας. Κατά το συνδυασμό άλλων αντιεπιληπτικών με στιριπεντόλη συνιστάται κλινική παρακολούθηση των επιπέδων τους στο πλάσμα και ενδεχομένως προσαρμογή της δόσης.

- Τοπιραμάτη

Σε ένα γαλλικό πρόγραμμα παρηγορητικής χρήσης για την στιριπεντόλη, προστέθηκε τοπιραμάτη, κλοβαζάμη και βαλπροϊκό οξύ στην στιριπεντόλη στο 41 % 230 περιπτώσεων. Με βάση κλινικές παρατηρήσεις στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών, δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι απαιτείται τροποποίηση της δόσης και του προγράμματος δοσολογίας τοπιραμάτης κατά τη συγχορήγηση με στιριπεντόλη.

Όσον αφορά την τοπιραμάτη, δεν θεωρείται πιθανός ο ανταγωνισμός της αναστολής στο CYP2C19 καθώς απαιτούνται συγκεντρώσεις πλάσματος 5 – 15 φορές μεγαλύτερες από εκείνες που προκύπτουν από την τυπική συνιστώμενη δόση και το πρόγραμμα δοσολογίας της τοπιραμάτης.

- Λεβετιρακετάμη

Η λεβετιρακετάμη δεν υποβάλλεται σε ηπατικό μεταβολισμό σε μεγάλο βαθμό. Ως εκ τούτου, δεν αναμένεται φαρμακοκινητική μεταβολική αλληλεπίδραση μεταξύ στιριπεντόλης και λεβετιρακετάμης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Κίνδυνος σχετικά με την επιληψία και τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα γενικότερα

Έχει αποδειχτεί ότι στους απογόνους γυναικών με επιληψία, ο επιπολασμός δυσπλασιών είναι δύο έως τρεις φορές μεγαλύτερος σε σχέση με το ποσοστό 3% περίπου στο γενικό πληθυσμό. Παρόλο που στην αύξηση αυτή συμβάλλουν και άλλοι παράγοντες, π.χ. η επιληψία, τα διαθέσιμα στοιχεία υποδεικνύουν ότι οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στη θεραπεία. Στον πληθυσμό που υποβάλλεται σε πολυθεραπεία, παρατηρήθηκε αύξηση των δυσπλασιών.

Ωστόσο, η αποτελεσματική αντιεπιληπτική θεραπεία δεν θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς η επιδείνωση της νόσου μπορεί να είναι επιβλαβής τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο.

Κίνδυνος σχετικά με την στιριπεντόλη

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη σε μη τοξικές για τη μητέρα δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.3) Σύμφωνα με την ένδειξη, η χορήγηση στιριπεντόλης κατά την εγκυμοσύνη και σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία δεν είναι αναμενόμενη. Η κλινική απόφαση για χρήση στιριπεντόλης σε έγκυες γυναίκες πρέπει να λαμβάνεται με βάση τον εκάστοτε ασθενή μετά από εξέταση των πιθανών κλινικών οφελών και κινδύνων. Απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του φαρμάκου σε έγκυες γυναίκες και συνιστάται η χρήση αποτελεσματικών μεθόδων αντισύλληψης.

Θηλασμός

Ελλείψει μελετών σε ανθρώπους σχετικά με την απέκκριση στο μητρικό γάλα και δεδομένου ότι στις κατώτερες η στιριπεντόλη περνάει ελεύθερα από το πλάσμα στο γάλα, κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν συνιστάται θηλασμός. Σε περίπτωση που η θεραπεία με στιριπεντόλη συνεχιστεί κατά τη διάρκεια

του θηλασμού, το βρέφος που θηλάζει θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Γονιμότητα

Σε μελέτες με ζώα (δείτε παράγραφο 5.3), δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα. Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα και ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η στριπεντόλη έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων επειδή ενδέχεται να προκαλέσει ζάλη και αταξία. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να μην οδηγούν ή χρησιμοποιούν μηχανήματα μέχρι να αποκτήσουν επαρκή εμπειρία που να τους επιτρέπει να αξιολογήσουν εάν έχει αρνητικές επιδράσεις στις ικανότητές τους (δείτε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι πιο κοινές παρενέργειες της στριπεντόλης είναι ανορεξία, απώλεια βάρους, αϋπνία, υπνηλία, αταξία, υποτονία και δυστονία.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητα εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα MedDRA)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Ουδετεροπενία		Θρομβοκυτοπενία*
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία, απώλεια όρεξης, απώλεια βάρους			
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Επιθετικότητα, ευερεθιστότητα, διαταραχές της συμπεριφοράς, αντιφατική συμπεριφορά, υπερευερεθιστικότητα, διαταραχές του ύπνου		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Νωθρότητα, αταξία, υποτονία, δυστονία	Υπερκινησία		

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα (MedDRA)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Οφθαλμικές διαταραχές			Διπλωπία	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ναυτία, έμετος		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Φωτοευαισθησία, εξάνθημα, δερματική αλλεργία, κνίδωση	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις σημείου χορήγησης			Κόπωση	
Παρακλινικές εξετάσεις		Αύξηση του γGT		Αποτέλεσμα εξέτασης ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικό

*Τα στοιχεία που αφορούν στην θρομβοκυτοπενία προέρχονται από τις δύο κλινικές δοκιμές και την εμπειρία από την κυκλοφορία στην αγορά.

Περιγραφή ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Πολλές από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες οφείλονται συχνά στην αύξηση των επιπέδων άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων στο πλάσμα (δείτε παραγράφους 4.4 και 4.5) και ενδέχεται να υποχωρήσουν όταν μειωθεί η δόση των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την κλινική υπερδοσολογία. Η θεραπεία είναι υποστηρικτική (συμπτωματικά μέτρα σε μονάδες εντατικής θεραπείας).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεπιληπτικά, λοιπά αντιεπιληπτικά, κωδικός ATC: N03AX17

Μηχανισμός δράσης

Σε ζωικά μοντέλα, η στριπεντόλη ανταγωνίζεται τους σπασμούς που προκαλούνται από ηλεκτροπληξία, πεντεταζόλη και βικουκουλίνη. Σε μοντέλα τρωκτικών, η στριπεντόλη φαίνεται ότι αυξάνει τα επίπεδα γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) στον εγκέφαλο. Το GABA είναι ο βασικός ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής στον εγκέφαλο των θηλαστικών. Αυτό θα μπορούσε να συμβεί λόγω

αναστολής της συναπτοσωμικής πρόσληψης GABA και/ή αναστολής της GABA τρανσαμινάσης. Έχει αποδειχθεί επίσης ότι στιριπεντόλη ενισχύει τη διαβίβαση μέσω του υποδοχέα GABAA στον ιππόκαμπο μη ώριμων αρουραίων και αυξάνει το μέσο διάστημα (αλλά όχι τη συχνότητα) κατά το οποίο οι δίαυλοι χλωρίου του υποδοχέα GABAA είναι ανοικτοί με ένα μηχανισμό όμοιο με εκείνο των βαρβιτουρικών. Η στιριπεντόλη ενισχύει την αποτελεσματικότητα άλλων αντιεπιληπτικών, όπως καρβαμαζεπίνη, βαλπροϊκό νάτριο, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη και πολλών βενζοδιαζεπινών ως αποτέλεσμα των φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων. Η δεύτερη επίδραση της στιριπεντόλης βασίζεται κυρίως στη μεταβολική αναστολή διαφόρων ισοενζύμων, ιδιαίτερα των CYP 450 3A4 και 2C19, που συμμετέχουν στον ηπατικό μεταβολισμό άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η βασική κλινική αξιολόγηση της στιριπεντόλης πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω με SMEI.

Ένα γαλλικό πρόγραμμα παρηγορητικής χρήσης περιελάμβανε παιδιά ηλικίας από 6 μηνών και άνω, καθώς η διάγνωση του συνδρόμου Dravet είναι πιο αξιόπιστη στη συγκεκριμένη ηλικία σε ορισμένους ασθενείς. Η κλινική απόφαση για χρήση του Diacomit σε παιδιά με SMEI ηλικίας κάτω των 3 ετών πρέπει να λαμβάνεται με βάση τον εκάστοτε ασθενή μετά από εξέταση των πιθανών κλινικών οφελών και κινδύνων (βλέπε παράγραφο 4.2).

41 παιδιά με SMEI συμπεριλήφθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο πρόσθετη δοκιμή. Μετά από μια αρχική περίοδο ενός μηνός, το εικονικό φάρμακο (n=20) ή η στιριπεντόλη (n=21) προστέθηκε στο βαλπροϊκό οξύ και στην κλοβαζάμη κατά τη διάρκεια διπλής τυφλής περιόδου 2 μηνών. Στη συνέχεια, χορηγήθηκε στους ασθενείς στιριπεντόλη με τη μέθοδο ανοικτής μελέτης. Άτομα που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ορίστηκαν ως αυτά στα οποία παρατηρήθηκε μείωση άνω του 50% στη συχνότητα των κλονικών (ή τονικοκλονικών) σπασμών κατά τη διάρκεια του δεύτερου μήνα της διπλής τυφλής περιόδου σε σύγκριση με την αρχική περίοδο. 15 ασθενείς (71%) ανταποκρίθηκαν στη στιριπεντόλη (συμπεριλαμβανομένων εννέα ασθενών χωρίς κλονικούς ή τονικοκλονικούς σπασμούς), ενώ μόνο ένας ασθενής (5%) ανταποκρίθηκε στο εικονικό φάρμακο (κανένας χωρίς σπασμούς - στιριπεντόλη 95% CI 52,1-90,7 έναντι εικονικού φαρμάκου 0-14,6). Το 95% CI της διαφοράς ήταν 42,2-85,7. Το ποσοστό αλλαγής σε σύγκριση με την αρχική περίοδο ήταν υψηλότερο στην περίπτωση της στιριπεντόλης (-69%) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (+7%), $p < 0,0001$. 21 ασθενείς που λάμβαναν στιριπεντόλη εμφάνισαν μέτριες ανεπιθύμητες ενέργειες (νωθρότητα, απώλεια όρεξης) σε σύγκριση με 8 ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εξαφανίστηκαν όταν η δόση του συγχωρηγούμενου φαρμάκου μειώθηκε στις 12 από τις 21 περιπτώσεις (Chiron et al, Lancet, 2000).

Δεν υπάρχουν δεδομένα κλινικών μελετών που να υποστηρίζουν την κλινική ασφάλεια της στιριπεντόλης όταν χορηγείται σε ημερήσιες δόσεις άνω των 50 mg/kg/ημέρα.

Δεν υπάρχουν δεδομένα κλινικών μελετών που να υποστηρίζουν τη χρήση της στιριπεντόλης ως μονοθεραπεία για το σύνδρομο Dravet.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Από μελέτες σε ενήλικες υγιείς εθελοντές και ενήλικες ασθενείς αναφέρθηκαν οι ακόλουθες φαρμακοκινητικές ιδιότητες της στιριπεντόλης.

Απορρόφηση

Η στιριπεντόλη απορροφάται ταχέως, με χρόνο έως την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης πλάσματος 1,5 ώρες περίπου. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της στιριπεντόλης δεν είναι γνωστή, καθώς δεν υπάρχει ενδοφλέβιο σκεύασμα για εξέταση. Απορροφάται ικανοποιητικά δια της στοματικής οδού, καθώς το μεγαλύτερο τμήμα της από του στόματος δόσης απεκκρίνεται στα ούρα.

Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα μεταξύ κάψουλας και κόνεως για πόσιμο εναιώρημα σε συνθέσεις φακελίσκου έχουν μελετηθεί σε υγιείς άρρενες εθελοντές μετά από χορήγηση μοναδικής δόσης 1.000

mg από του στόματος. Οι δύο συνθέσεις ήταν βιοϊσοδύναμες σε ό,τι αφορά την AUC αλλά όχι σε ό,τι αφορά το C_{max} . Το C_{max} για το φακελίσκο ήταν ελαφρώς υψηλότερο (23%) σε σύγκριση με την κάψουλα και δεν πληρούσε τα κριτήρια βιοϊσοδυναμίας. Το T_{max} ήταν παρόμοιο και για τις δύο συνθέσεις. Σε περίπτωση εναλλαγής μεταξύ κάψουλας στιριπεντόλης και κόνεως για πόσιμο εναιώρημα σε συνθέσεις φακελίσκου, συστήνεται κλινική παρακολούθηση.

Κατανομή

Η στιριπεντόλη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό σε κυκλοφορούσες πρωτεΐνες του πλάσματος (περίπου 99%).

Αποβολή

Η συστηματική έκθεση στη στιριπεντόλη αυξάνεται σημαντικά σε σύγκριση με την αναλογικότητα της δόσης. Η κάθαρση πλάσματος μειώνεται σημαντικά σε υψηλές δόσεις, από περίπου 40 l/kg/ημέρα στη δόση των 600 mg/ημέρα σε περίπου 8 l/kg/ημέρα στη δόση των 2.400 mg. Η κάθαρση μειώνεται μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση στιριπεντόλης, πιθανότατα λόγω αναστολής των ισοένζυμων του κυτοχρώματος P450 που είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό της. Η ημιπερίοδος αποβολής κυμαίνεται από 4,5 έως 13 ώρες και αυξάνεται ανάλογα με τη δόση.

Βιομετασχηματισμός

Η στιριπεντόλη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό. Έχουν βρεθεί 13 διαφορετικοί μεταβολίτες στα ούρα. Οι κύριες μεταβολικές διαδικασίες είναι η απομεθυλένωση και η γλυκουρονίδωση, παρόλο που δεν έχει ακόμη επιτευχθεί η ακριβής αναγνώριση των ενζύμων που συμμετέχουν στη διαδικασία. Σύμφωνα με *in vitro* μελέτες, τα κύρια ηπατικά ισοένζυμα του κυτόχρωματος P450 που συμμετέχουν στη φάση 1 του μεταβολισμού θεωρείται ότι είναι τα CYP1A2, CYP2C19 και CYP3A4.

Απέκκριση

Το μεγαλύτερο τμήμα της στιριπεντόλης απεκκρίνεται μέσω των νεφρών. Για το μεγαλύτερο τμήμα (73%) της από του στόματος ισχυρής δόσης ευθύνονται όλοι οι μεταβολίτες της στιριπεντόλης στα ούρα, ενώ ένα επιπλέον 13-24% εντοπίστηκε στα κόπρανα αναλλοίωτο.

Φαρμακοκινητική μελέτη παιδιατρικού πληθυσμού

Πραγματοποιήθηκε πληθυσμιακή φαρμακοκινητική μελέτη σε 35 παιδιά με Σύνδρομο Dravet στα οποία χορηγήθηκε στιριπεντόλη και δύο ουσίες για τις οποίες δεν είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική της στιριπεντόλης, τα valproate και clobazam. Η διάμεση ηλικία ήταν 7,3 έτη (εύρος: 1 έως 17,6 έτη) και η διάμεση ημερήσια δόση στιριπεντόλης ήταν 45,4 mg/kg/ημέρα (εύρος: 27,1 έως 89,3 mg/kg/ημέρα), ενώ χορηγήθηκε σε δύο ή τρεις τμηματικές δόσεις.

Τα δεδομένα παρουσίασαν τη βέλτιστη εφαρμογή με ένα μονού θαλάμου μοντέλο, με πρώτης τάξης διαδικασίες απορρόφησης και εξάλειψης. Για τη σταθερά του ρυθμού απορρόφησης K_a , η πληθυσμιακή εκτίμηση ήταν 2,08 ώρες⁻¹ (σταθερή απόκλιση τυχαίας επίδρασης = 122%). Η κάθαρση και η κατανομή όγκου συσχετίστηκαν με το σωματικό βάρος, εφαρμόζοντας ένα αλλομετρικό μοντέλο με εκθέτες 0,433 και 1, αντίστοιχα. καθώς αυξάνεται το σωματικό βάρος από 10 έως 60 kg, η φαινόμενη στοματική κάθαρση αυξάνεται από 2,60 σε 5,65 L/hr ενώ ο φαινόμενος όγκος κατανομής αυξάνεται από 32,0 σε 191,8 L. Ως αποτέλεσμα, η ημι-ζωή εξάλειψης αυξήθηκε από 8,5 ώρες (για 10 kg) σε 23,5 ώρες (για 60 kg).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες τοξικότητας σε ζώα (αρουραίος, πίθηκος, ποντικός) δεν κατέδειξαν σταθερό μοτίβο τοξικότητας, εκτός από τη μεγέθυνση του ήπατος που σχετίζεται με την ηπατοκυτταρική υπερτροφία, η οποία εμφανίστηκε μετά τη χορήγηση υψηλών δόσεων στιριπεντόλης σε τροφικά και μη τροφικά.

Το συγκεκριμένο εύρημα θεωρήθηκε προσαρμοστική απόκριση σε υψηλό μεταβολικό φορτίο του ήπατος.

Η στριπεντόλη δεν βρέθηκε τερατογόνος κατά την εξέταση σε αρουραίους και κουνέλια. Σε μία μελέτη σε ποντικούς, αλλά όχι σε πολλές άλλες παρόμοιες μελέτες, παρατηρήθηκε μικρό ποσοστό σχηματισμού λυκοστόματος σε τοξική για τη μητέρα δόση (800 mg/kg/ημέρα). Οι μελέτες αυτές σε ποντικούς και κουνέλια διεξήχθησαν πριν από την υιοθέτηση των απαιτήσεων των Ορθών Εργαστηριακών Πρακτικών. Οι μελέτες σε αρουραίους σχετικά με τη γονιμότητα και τη γενικότερη αναπαραγωγική ικανότητα καθώς και την προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη δεν οδήγησαν σε σημαντικά ευρήματα, εκτός από μια μικρή μείωση στην επιβίωση των νεογνών που θήλαζαν από μητέρες με τοξική απόκριση στη στριπεντόλη, σε δόση 800 mg/kg/ημέρα (δείτε παράγραφο 4.6). Οι μελέτες γονοτοξικότητας δεν εντόπισαν δραστηριότητες μετάλλαξης ή ρήξης χρωμοσωμάτων. Οι μελέτες καρκινογένεσης είχαν αρνητικά αποτελέσματα στους αρουραίους. Στους ποντικούς παρατηρήθηκε μόνο μια μικρή αύξηση στον επιπολασμό ηπατικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων σε ζώα που λάμβαναν 200 ή 600 mg/kg/ημέρα για 78 εβδομάδες, αλλά στα ζώα που λάμβαναν 60 mg/kg/ημέρα. Λόγω της απουσίας γονοτοξικότητας της στριπεντόλης και της ευρέως γνωστής ευπάθειας του ήπατος των ποντικών στο σχηματισμό όγκων παρουσία επαγωγής ηπατικών ενζύμων, το εύρημα αυτό δεν θεωρήθηκε ενδεικτικό κινδύνου ογκογένεσης για τους ασθενείς.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ποβιδόνη
Νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο
Υγρή γλυκόζη, αποξηραμένη με εκνέφωμα
Ερυθροσίνη (E127)
Διοξειδίο του τιτανίου (E171)
Ασπαρτάμη (E951)
Άρωμα φρούτων (περιέχει σορβιτόλη)
Νατριούχος καρμελλόζη
Υδροξυαιθυλοκυτταρίνη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Οι φακελίσκοι κατασκευάζονται από σύνθετο φιλμ χαρτιού/αλουμινίου/πολυαιθυλενίου.
Κουτιά των 30, 60 και 90 φακελίσκων.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.
Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Γαλλία.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/367/010-12

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 04/01/2007

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: Δευτέρα, 20 Σεπτεμβρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΧΡΗΣΗΣ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Επωνυμία και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

BIOCODEX
1 avenue Blaise Pascal,
60000 Beauvais
ΓΑΛΛΙΑ

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (δείτε Παράρτημα I: Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7 του άρθρου 107γ της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύονται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) υλοποιεί τις απαιτούμενες ενέργειες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρατίθεται στην Ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και σε τυχόν επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ. Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΧΑΡΤΟΚΙΒΩΤΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Diacomit 100 mg σκληρά καψάκια
στιριπεντόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 καψάκιο περιέχει 100 mg στιριπεντόλη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

100 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσεως πριν από την χορήγηση.
Από του στόματος χρήση.
Τα καψάκια αυτά θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό κατά τη διάρκεια γεύματος. Τα καψάκια δεν θα πρέπει να μασώνται.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/367/013 100 σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

LOT

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Diacomit 100 mg σκληρά καψάκια

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Diacomit 100 mg σκληρά καψάκια
στιριπεντόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 καψάκιο περιέχει 100 mg στιριπεντόλη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

100 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσεως πριν από την χορήγηση.
Από του στόματος χρήση.
Τα καψάκια αυτά θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό κατά τη διάρκεια γεύματος. Τα καψάκια δεν θα πρέπει να μασώνται.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/367/013 100 σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

LOT

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Diacomit 250 mg καψάκια σκληρά
στιριπεντόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 καψάκιο περιέχει 250 mg στιριπεντόλη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 καψάκια σκληρά
60 καψάκια σκληρά
90 καψάκια σκληρά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση
Από του στόματος χρήση.
Τα καψάκια αυτά θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό. Τα καψάκια δεν θα πρέπει να μασώνται.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/367/001 30 καψάκια σκληρά
EU/1/06/367/002 60 καψάκια σκληρά
EU/1/06/367/003 90 καψάκια σκληρά

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

LOT

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Diacomit 250 mg καψάκια σκληρά

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός} κωδικός προϊόντος]

SN: {αριθμός} [αριθμός σειράς]

NN: {αριθμός} [εθνικός αριθμός αποζημίωσης ή άλλος εθνικός αριθμός για τον προσδιορισμό του φαρμακευτικού προϊόντος]

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Diacomit 250 mg καψάκια σκληρά
στιριπεντόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 καψάκιο περιέχει 250 mg στιριπεντόλη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 καψάκια σκληρά
60 καψάκια σκληρά
90 καψάκια σκληρά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση
Από του στόματος χρήση.
Τα καψάκια αυτά θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό. Τα καψάκια δεν θα πρέπει να μασώνται.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/367/001 30 καψάκια σκληρά
EU/1/06/367/002 60 καψάκια σκληρά
EU/1/06/367/003 90 καψάκια σκληρά

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

LOT

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Diacomit 500 mg καψάκια σκληρά
στιριπεντόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 καψάκιο περιέχει 500 mg στιριπεντόλη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 καψάκια σκληρά
60 καψάκια σκληρά
90 καψάκια σκληρά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση
Από του στόματος χρήση.
Τα καψάκια αυτά θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό. Τα καψάκια δεν θα πρέπει να μασώνται.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/367/004 30 καψάκια σκληρά
EU/1/06/367/005 60 καψάκια σκληρά
EU/1/06/367/006 90 καψάκια σκληρά

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

LOT

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Diacomit 500 mg καψάκια σκληρά

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός} κωδικός προϊόντος]

SN: {αριθμός} [αριθμός σειράς]

NN: {αριθμός} [εθνικός αριθμός αποζημίωσης ή άλλος εθνικός αριθμός για τον προσδιορισμό του φαρμακευτικού προϊόντος]

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Diacomit 500 mg καψάκια σκληρά
στιριπεντόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 καψάκιο περιέχει 500 mg στιριπεντόλη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 καψάκια σκληρά
60 καψάκια σκληρά
90 καψάκια σκληρά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από του στόματος χρήση.
Τα καψάκια αυτά θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό. Τα καψάκια δεν θα πρέπει να μασώνται.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/367/004 30 καψάκια σκληρά
EU/1/06/367/005 60 καψάκια σκληρά
EU/1/06/367/006 90 καψάκια σκληρά

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

LOT

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Diacomit 250 mg κόνις για πόσιμο εναιώρημα σε φακελίσκο
στιριπεντόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φακελίσκος περιέχει 250 mg στιριπεντόλη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Ασπαρτάμη (E951)
Σορβιτόλη
Υγρή γλυκόζη, αποξηραμένη με εκνέφωμα

Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα σε φακελίσκο
30 φακελίσκοι
60 φακελίσκοι
90 φακελίσκοι

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από του στόματος χρήση.
Η κόνις θα πρέπει να αναμιγνύεται σε ένα ποτήρι νερό και να λαμβάνεται αμέσως μετά την ανάμιξη,
κατά τη διάρκεια γεύματος.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

LOT

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Diacomit 250 mg κόνις για πόσιμο εναιώρημα

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός} κωδικός προϊόντος]
SN: {αριθμός} [αριθμός σειράς]

NN: {αριθμός} [εθνικός αριθμός αποζημίωσης ή άλλος εθνικός αριθμός για τον προσδιορισμό του φαρμακευτικού προϊόντος]

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Diacomit 250 mg κόνις για πόσιμο εναιώρημα σε φακελίσκο
στιριπεντόλη
Από του στόματος χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

LOT

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

250 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Diacomit 500 mg κόνις για πόσιμο εναιώρημα σε φακελίσκο
στιριπεντόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φακελίσκος περιέχει 500 mg στιριπεντόλη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Ασπαρτάμη (E951)
Σορβιτόλη
Υγρή γλυκόζη, αποξηραμένη με εκνέφωμα

Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα σε φακελίσκο
30 φακελίσκοι
60 φακελίσκοι
90 φακελίσκοι

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από του στόματος χρήση.
Η κόνις θα πρέπει να αναμιγνύεται σε ένα ποτήρι νερό και να λαμβάνεται αμέσως μετά την ανάμιξη,
κατά τη διάρκεια γεύματος.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

LOT

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Diacomit 500 mg κόνις για πόσιμο εναιώρημα

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός} κωδικός προϊόντος]
SN: {αριθμός} [αριθμός σειράς]

NN: {αριθμός} [εθνικός αριθμός αποζημίωσης ή άλλος εθνικός αριθμός για τον προσδιορισμό του φαρμακευτικού προϊόντος]

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Diacomit 500 mg κόνις για πόσιμο εναιώρημα σε φακελίσκο
στιριπεντόλη
Από του στόματος χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

LOT

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

500 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Diacomit 100 mg σκληρά καψάκια στιριπεντόλη

Διαβάστε προσεκτικά αυτό το φυλλάδιο πριν το παιδί σας αρχίσει να παίρνει αυτό το φάρμακο επειδή περιέχει σημαντικές πληροφορίες.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό του παιδιού σας ή φαρμακοποιό.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για το παιδί σας μόνο. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με εκείνα του παιδιού σας.
- Εάν το παιδί σας παρουσιάσει κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας ή φαρμακοποιό. Αυτό περιλαμβάνει κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών. Δείτε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Diacomit και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρει το παιδί σας Diacomit
3. Πώς να πάρετε το Diacomit
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Diacomit
6. Περιεχόμενα συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Diacomit και ποια είναι η χρήση του

Η στιριπεντόλη, η δραστική ουσία του Diacomit, ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιεπιληπτικά.

Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την κλοβαζάμη και το βαλπροϊκό οξύ (άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα) για τη θεραπεία μιας συγκεκριμένης μορφής επιληψίας που ονομάζεται σοβαρή μυοκλονική επιληψία της βρεφικής ηλικίας (Σύνδρομο Dravet) και προσβάλλει τα παιδιά. Ο γιατρός του παιδιού σας χορήγησε αυτό το φάρμακο για να βοηθήσει στην αντιμετώπιση της επιληψίας του παιδιού σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρει το παιδί σας Diacomit

Το παιδί σας ΔΕΝ πρέπει να πάρει Diacomit

- εάν το παιδί σας είναι αλλεργικό στην στιριπεντόλη ή σε οποιοδήποτε από τα άλλα συστατικά αυτού του φαρμάκου (απαριθμούνται στην παράγραφο 6).
- εάν το παιδί σας έχει παρουσιάσει κρίσεις παραληρήματος (μια πνευματική κατάσταση με σύγχυση, διέγερση, νευρικότητα και παραισθήσεις).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Μιλήστε με τον γιατρό του παιδιού σας ή φαρμακοποιό πριν το παιδί σας πάρει Diacomit

- Εάν το παιδί σας έχει νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα.
- Η ηπατική λειτουργία του παιδιού σας θα πρέπει να εξετάζεται πριν από τη λήψη του Diacomit και να ελέγχεται κάθε 6 μήνες.
- Θα πρέπει να αξιολογείται η σύνθεση του αίματος του παιδιού σας πριν πάρει Diacomit, και να ελέγχεται κάθε 6 μήνες.
- Λόγω της συχνότητας των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών με Diacomit, κλοβαζάμη και βαλπροϊκό οξύ, όπως ανορεξία, απώλεια ορέξεως, έμετος, ο ρυθμός ανάπτυξης του παιδιού σας θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά.

Άλλα φάρμακα και Diacomit

Ενημερώσετε τον γιατρό του παιδιού σας ή φαρμακοποιό εάν το παιδί σας χρησιμοποιεί, έχει χρησιμοποιήσει πρόσφατα ή ενδέχεται να χρησιμοποιήσει άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε το γιατρό σας, εάν το παιδί σας χρησιμοποιεί κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:

- φάρμακα που περιέχουν:
 - σιζαπρίδη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων καψίματος στο στομάχι κατά τη νύχτα),
 - πιμοζίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των συμπτωμάτων του συνδρόμου Tourette, π.χ. φωνητικές εκδηλώσεις και ανεξέλεγκτες, επαναλαμβανόμενες κινήσεις του σώματος),
 - εργοταμίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ημικρανίας),
 - διυδροεργοταμίνη (χρησιμοποιείται για την ανακούφιση των ενδείξεων και των συμπτωμάτων μειωμένης πνευματικής ικανότητας που οφείλεται στη διαδικασία γήρανσης),
 - αλοφαντρίνη (ανθελονοσιακό φάρμακο),
 - κινιδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μη φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού),
 - βεπριδίλη (χρησιμοποιείται για τον έλεγχο πόνων στο στήθος),
 - κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους (και τα τρία χρησιμοποιούνται για την πρόληψη απόρριψης ηπατικών, νεφρικών και καρδιακών μοσχευμάτων),
 - στατίνες (σιμβαστατίνη και ατορβαστατίνη, και τα δύο χρησιμοποιούνται για την μείωση της ποσότητας χοληστερόλης στο αίμα).
- αντιεπιληπτικά φάρμακα που περιέχουν:
 - φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, διαζεπάμη.
- φάρμακα που περιέχουν:
 - μιδαζολάμη ή τριαζολάμη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση του άγχους και της αϋπνίας – σε συνδυασμό με το Diacomit μπορεί να προκαλέσουν στο παιδί σας έντονη υπνηλία),
 - χλωροπρομαζίνη (χρησιμοποιείται για νοητικές ασθένειες όπως η ψύχωση).
- Εάν το παιδί σας λαμβάνει φάρμακα που περιέχουν:
 - καφεΐνη (η ουσία αυτή βοηθάει στην αποκατάσταση της πνευματικής εγρήγορσης) ή θεοφυλλίνη (η ουσία αυτή χρησιμοποιείται σε περίπτωση άσθματος). Ο συνδυασμός με Diacomit θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα των ουσιών αυτών στο αίμα, με αποτέλεσμα να εμφανιστούν διαταραχές στην πέψη, ταχυκαρδία και αϋπνία.
- Εάν το παιδί σας παίρνει φάρμακα που μεταβολίζονται από ορισμένα ένζυμα του ήπατος:
 - κιταλοπράμη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία καταθλιπτικών επεισοδίων),
 - ομεπραζόλη (χρησιμοποιείται στην περίπτωση γαστρικού έλκους),
 - αναστολείς της προτεάσης HIV (χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του HIV),
 - αστεμιζόλη, χλωροφενιραμίνη (αντιισταμινικά),
 - αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου (χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του άγχους ή διαταραχών του καρδιακού ρυθμού),
 - στοματικά αντισυλληπτικά,
 - προπανολόλη, καρβεδιλόλη, τιμολόλη (χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της υπέρτασης),
 - φλουοξετίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη, μιπραμίνη, χλωμιπραμίνη (αντικαταθλιπτικά),
 - αλοπεριδόλη (αντιψυχωσικά),
 - κωδεΐνη, δεξτρομεθορφάνη, τραμαδόλη (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πόνου).

Χρήση του Diacomit με τροφές και ποτά

ΜΗΝ παίρνετε το Diacomit με γάλα ή γαλακτοκομικά προϊόντα (γιαούρτι, μαλακά τυριά κρέμα, κλπ.), χυμούς φρούτων, ανθρακούχα ποτά ή τροφές και ποτά που περιέχουν καφεΐνη ή θεοφυλλίνη (π.χ. ποτά τύπου κόλας, σοκολάτα, καφές, τσάι και ενεργειακά ποτά).

Κύηση και γαλουχία

Εάν το παιδί σας είναι έγκυος ή θηλάζει, πιστεύει ότι ίσως να είναι έγκυος ή σχεδιάζει να κάνει παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρει αυτό το φάρμακο.

Κατά τη διάρκεια της κύησης, η αποτελεσματική αντιεπιληπτική αγωγή ΔΕΝ πρέπει να διακόπτεται.

Ο θηλασμός δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει στο παιδί σας υπνηλία.

Το παιδί σας δεν θα πρέπει να χρησιμοποιεί εργαλεία, μηχανήματα ή να οδηγεί εάν εμφανίζει αυτά τα συμπτώματα. Ρωτήστε τον γιατρό του παιδιού σας.

Το DIACOMIT περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά καψάκιο, που σημαίνει ότι είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Diacomit

Το παιδί σας θα πρέπει να παίρνει πάντα τα καψάκια αυτά ακριβώς όπως σας έχει πει ο γιατρός του παιδιού. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό του παιδιού σας ή φαρμακοποιό.

Δοσολογία

Η δόση προσαρμόζεται από τον γιατρό σας ανάλογα με την ηλικία, το βάρος και την κατάσταση του παιδιού σας. Συνήθως είναι 50 mg ανά kg σωματικού βάρους ανά ημέρα.

Πότε να πάρετε το Diacomit

Το παιδί σας θα πρέπει να παίρνει το φάρμακο αυτό δύο ή τρεις φορές την ημέρα σε τακτά χρονικά διαστήματα σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού του, π.χ. πρωί, μεσημέρι και πριν από την κατάκλιση ώστε να καλύπτεται η περίοδος ημέρας και νύχτας.

Προσαρμογή δόσης

Οι αυξήσεις της δόσης θα πρέπει να είναι σταδιακές και να γίνονται σε διάστημα μερικών εβδομάδων, με ταυτόχρονη μείωση της δόσης ή των δόσεων του ή των άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Ο γιατρός του παιδιού σας θα σας ενημερώσει για τη νέα δοσολογία του ή των άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων.

Εάν έχετε την εντύπωση ότι η επίδραση του φαρμάκου αυτού είναι πολύ δυνατή ή πολύ αδύνατη, συμβουλευτείτε τον γιατρό του παιδιού σας ή φαρμακοποιό. Η δόση θα προσαρμοστεί από τον γιατρό σύμφωνα με την κατάσταση του παιδιού σας.

Υπάρχουν μικρές διαφορές μεταξύ του Diacomit σε κάψουλες και του Diacomit υπό μορφή κόνεως για πόσιμο εναιώρημα. Εάν το παιδί σας παρουσιάσει προβλήματα κατά τη μετάβαση από τις κάψουλες στο πόσιμο εναιώρημα ή αντίθετα ενημερώστε τον γιατρό σας. Σε περίπτωση μετάβασης από την κάψουλα στο φακελίσκο πόσιμου εναιωρήματος, αυτό θα πρέπει να γίνεται υπό τη στενή παρακολούθηση του γιατρού του παιδιού σας.

Σε περίπτωση έμετου εντός των πρώτων λίγων λεπτών λήψης, θεωρείται ότι δεν έχει απορροφηθεί το φάρμακο και θα πρέπει να χορηγείται νέα δόση.

Ωστόσο, η κατάσταση είναι διαφορετική εάν ο έμετος παρατηρηθεί περισσότερο από μία ώρα μετά τη λήψη του φαρμάκου επειδή η στιριπεντόλη απορροφάται γρήγορα.

Σε αυτή την περίπτωση, θεωρείται ότι ένα σημαντικό ποσοστό της χορηγούμενης δόσης έχει απορροφηθεί από το πεπτικό σύστημα. Συνεπώς, δεν απαιτείται νέα λήψη ή προσαρμογή της επόμενης δόσης.

Πώς να πάρετε τα καψάκια Diacomit

Για να εξασφαλιστεί η λήψη όλης της ποσότητας κόνεως από τον ασθενή, είναι προτιμότερο να μην ανοιχτεί το καψάκιο και να καταπίνεται ολόκληρο ως μία από του στόματος χορήγηση. Το παιδί σας θα πρέπει να πάρει το Diacomit με τροφή, ΔΕΝ πρέπει να λαμβάνεται με άδειο στομάχι. Σχετικά με

τις τροφές και τα ποτά που πρέπει να αποφεύγονται, δείτε την παράγραφο «Χρήση του Diacomit με τροφές και ποτά» παραπάνω.

Εάν το παιδί σας πάρει μεγαλύτερη ποσότητα Diacomit από την κανονική

Εάν γνωρίζετε ή υποψιάζεστε ότι το παιδί σας έχει πάρει μεγαλύτερη ποσότητα φαρμάκου από την κανονική, επικοινωνήστε με το γιατρό του παιδιού σας.

Εάν το παιδί σας ξεχάσει να πάρει Diacomit

Το παιδί σας πρέπει να παίρνει το φάρμακο αυτό τακτικά, την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Εάν το παιδί σας ξεχάσει να πάρει μια δόση, θα πρέπει να την πάρει αμέσως μόλις το θυμηθείτε, εκτός εάν είναι η ώρα για την επόμενη δόση. Στην περίπτωση αυτή, συνεχίστε με την επόμενη δόση όπως συνήθως. Το παιδί σας δεν θα πρέπει να πάρει διπλή δόση για να αναπληρώσει τη δόση που ξέχασε.

Εάν το παιδί σας σταματήσει να παίρνει Diacomit

Το παιδί σας δεν πρέπει να σταματήσει να παίρνει το φάρμακο αυτό, εκτός εάν το συστήσει ο γιατρός. Η ξαφνική διακοπή της θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση σπασμών.

Εάν έχετε περισσότερες απορίες σχετικά με την χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό του παιδιού σας ή φαρμακοποιό.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να παρατηρηθούν σε περισσότερα από ένα στα 10 άτομα):

- απώλεια όρεξης, απώλεια βάρους (ειδικά κατά το συνδυασμό με το αντιεπιληπτικό φάρμακο βαλπροϊκό νάτριο),
- αϋπνία (έλλειψη ύπνου), νωθρότητα,
- αταξία (ανικανότητα συντονισμού μυϊκών κινήσεων), υποτονία (μειωμένη μυϊκή δύναμη), δυστονία (ακούσιες μυϊκές συστολές).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να παρατηρηθούν σε έως 1 στα 10 άτομα):

- υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων, ειδικά όταν χορηγείται μαζί με κάποιο από τα αντιεπιληπτικά φάρμακα καρβαμαζεπίνη και βαλπροϊκό νάτριο,
- επιθετικότητα, ευερεθιστότητα, διέγερση, υπερδιέγερση (κατάσταση ασυνήθιστης διέγερσης),
- διαταραχές ύπνου (μη φυσιολογικός ύπνος),
- υπερκινησία (υπερβολική κίνηση),
- ναυτία, έμετος,
- χαμηλός αριθμός ενός τύπου λευκοκυττάρων.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να παρατηρηθούν σε έως 1 στα 100 άτομα):

- διπλωπία, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το αντιεπιληπτικό φάρμακο καρβαμαζεπίνη,
- ευαισθησία στο φως,
- εξάνθημα, δερματική αλλεργία, κνίδωση (δερματικά οιδήματα ροζ χρώματος που προκαλούν κνησμό),
- κόπωση (κούραση).

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορούν να επηρεάσουν έως 1 στα 1000 άτομα):

- Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα,
- εξέταση μη φυσιολογικής λειτουργίας ήπατος.

Για την εξάλειψη αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών, ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση του Diacomit ή τη δόση ενός από τα άλλα φάρμακα που έχουν συνταγογραφηθεί για το παιδί σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια στο παιδί σας, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Diacomit

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Το παιδί σας δεν πρέπει να πάρει το Diacomit μετά από την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην επισήμανση μετά την ένδειξη «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναγράφεται.

Μην πετάτε φάρμακα στην αποχέτευση ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Diacomit 100 mg

- Η δραστική ουσία είναι η στριπεντόλη. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg στριπεντόλη.
- Τα άλλα συστατικά του καψακίου είναι η ποβιδόνη, το νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο και το στεατικό μαγνήσιο (E470b).
- Το περίβλημα του καψακίου αποτελείται από ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), ερυθροσίνη (E127) και ινδικοκαρμίνιο (E132).

Το τυπογραφικό μελάνι περιέχει σελάκ (E904), μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του Diacomit 100 mg και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το σκληρό καψάκιο Diacomit 100 mg είναι λευκό και φέρει την ένδειξη «Diacomit 100 mg».

Τα σκληρά καψάκια παρέχονται σε πλαστικές φιάλες που περιέχουν 100 καψάκια σε χαρτοκιβώτια.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Biocodex, 7 avenue Gallieni - F-94250 Gentilly - Γαλλία
Τηλ.: + 33 1 41 24 30 00 - e-mail: medinfo@biocodex.com

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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/Сíми: + 33 (0)1 41 24 30 00

e-mail: medinfo@biocodex.com

CZ

Desitin Pharma spol. s r.o

Opletalova 25

11121 Prague 1

Δημοκρατία της Τσεχίας

Τηλ.: 00420-2-222 45 375

e-mail: desitin@desitin.cz

DE

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

D-22335 Hamburg

Γερμανία

Τηλ.: +49 (0)40 59101 525

e-mail: epi.info@desitin.de

DK

Biocodex Oy

Metsänneidonkuja 8

02130 Espoo

Φινλανδία

Τηλ.: +358 9 329 59100

e-mail: info@biocodex.fi

EE

Biocodex OÜ

Väike-Paala 1

11415 Tallinn

Εσθονία

Τηλ.: +372 605 6014

e-mail: info@biocodex.ee

FI

Biocodex Oy

Metsänneidonkuja 8

02130 Espoo

Φινλανδία

Τηλ.: +358 9 329 59100

e-mail: info@biocodex.fi

LT

Biocodex UAB

Savanorių av. 349

LT-51480 Kaunas

Λιθουανία

Τηλ.: +370 37 408681

e-mail: info@biocodex.lt

LV

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

RO

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

SK

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

UK (NI)

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι προς άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη

Diacomit 250 mg καψάκιο σκληρό
Diacomit 500 mg καψάκιο σκληρό
στιριπεντόλη

Διαβάστε προσεκτικά αυτό το φυλλάδιο πριν το παιδί σας αρχίσει να παίρνει αυτό το φάρμακο επειδή περιέχει σημαντικές πληροφορίες.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό του παιδιού σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για το παιδί σας μόνο. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με εκείνα του παιδιού σας.
- Εάν το παιδί σας παρουσιάσει κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό του παιδιού σας ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό περιλαμβάνει κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Diacomit και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρει το παιδί σας Diacomit
3. Πώς να πάρετε το Diacomit
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Diacomit
6. Περιεχόμενα συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Diacomit και ποια είναι η χρήση του

Η στιριπεντόλη, η δραστική ουσία του Diacomit, ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιεπιληπτικά.

Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την κλοβαζάμη και το βαλπροϊκό οξύ (άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα) για τη θεραπεία μιας συγκεκριμένης μορφής επιληψίας που ονομάζεται σοβαρή μυοκλονική επιληψία της βρεφικής ηλικίας (Σύνδρομο Dravet) και προσβάλλει τα παιδιά. Ο γιατρός του παιδιού σας χορήγησε αυτό το φάρμακο για να βοηθήσει στην αντιμετώπιση της επιληψίας του παιδιού σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρει το παιδί σας Diacomit

Το παιδί σας ΔΕΝ πρέπει να πάρει Diacomit

- εάν το παιδί σας είναι αλλεργικό στην στιριπεντόλη ή σε οποιοδήποτε από τα άλλα συστατικά αυτού του φαρμάκου (απαριθμούνται στην παράγραφο 6).
-
- εάν έχει παρουσιάσει κρίσεις παραληρήματος (μια πνευματική κατάσταση με σύγχυση, διέγερση, νευρικότητα και παραισθήσεις).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Μιλήστε με το γιατρό του παιδιού σας ή το φαρμακοποιό σας πριν το παιδί σας πάρει Diacomit

- εάν το παιδί σας έχει νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα.
- Η ηπατική λειτουργία του παιδιού σας θα πρέπει να εξετάζεται πριν από τη λήψη του Diacomit και να ελέγχεται κάθε 6 μήνες.
- Θα πρέπει να ελέγχεται η σύνθεση του αίματος του παιδιού σας πριν πάρει Diacomit, και να το ελέγχετε κάθε 6 μήνες.

- Λόγω της συχνότητας των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών με Diacomit, κλοβαζάμη και βαλπροϊκό οξύ, όπως ανορεξία, απώλεια ορέξεως, έμετος, ο ρυθμός ανάπτυξης του παιδιού σας θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά.

Άλλα φάρμακα και Diacomit

Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας ή τον φαρμακοποιό σας εάν το παιδί σας χρησιμοποιεί, έχει χρησιμοποιήσει πρόσφατα ή ενδέχεται να χρησιμοποιήσει άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε το γιατρό σας, εάν το παιδί σας χρησιμοποιεί κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:

- φάρμακα που περιέχουν:
 - σιζαπρίδη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων καψίματος στο στομάχι κατά τη νύχτα) ;
 - πιμοζίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των συμπτωμάτων του συνδρόμου Tourette π.χ. φωνητικές εκδηλώσεις και ανεξέλεγκτες, επαναλαμβανόμενες κινήσεις του σώματος) ;
 - εργοταμίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ημικρανίας) ;
 - διυδροεργοταμίνη (χρησιμοποιείται για την ανακούφιση των ενδείξεων και των συμπτωμάτων μειωμένης πνευματικής ικανότητας λόγω γήρατος) ;
 - αλοφαντρίνη (ανθελονοσιακό φάρμακο) ;
 - κινιδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μη φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού) ;
 - βεπριδίνη (χρησιμοποιείται για τον έλεγχο πόνων στο στήθος) ;
 - κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους (και τα τρία χρησιμοποιούνται για την πρόληψη απόρριψης ηπατικών, νεφρικών και καρδιακών μοσχευμάτων) ;
 - στατίνες (σιμβαστατίνη και ατορβαστατίνη, και τα δύο χρησιμοποιούνται για την μείωση της ποσότητας χοληστερόλης στο αίμα).
- αντιεπιληπτικά φάρμακα που περιέχουν:
φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, διαζεπάμη.
- φάρμακα που περιέχουν:
μιδαζολάμη ή τριαζολάμη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση του άγχους και της αϋπνίας – σε συνδυασμό με το Diacomit μπορεί να προκαλέσουν στο παιδί σας έντονη υπνηλία),
χλωροπρομαζίνη (χρησιμοποιείται για νοητικές ασθένειες όπως η ψύχωση).
- Εάν το παιδί σας λαμβάνει φάρμακα που περιέχουν:
καφεΐνη (η ουσία αυτή βοηθάει στην αποκατάσταση της πνευματικής εγρήγορσης) ή θεοφυλλίνη (η ουσία αυτή χρησιμοποιείται σε περίπτωση άσθματος). Ο συνδυασμός με Diacomit θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα των ουσιών αυτών στο αίμα, με αποτέλεσμα να εμφανιστούν διαταραχές στην πέψη, ταχυκαρδία και αϋπνία.
- Εάν το παιδί σας παίρνει φάρμακα που μεταβολίζονται από ορισμένα ένζυμα του ήπατος:
 - κιταλοπράμη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία καταθλιπτικών επεισοδίων),
 - ομεπραζόλη (χρησιμοποιείται στην περίπτωση γαστρικού έλκους)
 - αναστολείς της προτεάσης HIV (χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του HIV)
 - αστεμιζόλη, χλωροφενιραμίνη (αντιισταμινικά)
 - αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του στηθάγχη ή προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού)
 - αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου (χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του άγχους ή διαταραχών του καρδιακού ρυθμού),
 - στοματικά αντισυλληπτικά,
 - προπανολόλη, καρβεδιλόλη, τιμολόλη (χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της υπέρτασης),
 - φλουοξετίνη, παροξετίνη, σετραλίνη, ιμιπραμίνη, χλωμιπραμίνη (αντικαταθλιπτικά),
 - αλοπεριδόλη (αντιψυχωσικά),
 - κωδεΐνη, δεξτρομεθορφάνη, τραμαδόλη (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πόνου)

Χρήση του Diacomit με τροφές και ποτά

ΜΗΝ παίρνετε το Diacomit με γάλα ή γαλακτοκομικά προϊόντα (γιαούρτι, μαλακά τυριά κρέμα κλπ.), χυμούς φρούτων, ανθρακούχα ποτά ή τροφές και ποτά που περιέχουν καφεΐνη ή θεοφυλλίνη (για παράδειγμα ποτά τύπου κόλα, σοκολάτα, καφές, τσάι και ενεργειακά ποτά).

Κύηση και γαλουχία

Εάν το παιδί σας είναι έγκυος ή θηλάζει, πιστεύει ότι ίσως να είναι έγκυος ή σχεδιάζει να κάνει παιδί ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Κατά τη διάρκεια της κύησης, η αποτελεσματική αντιεπιληπτική αγωγή ΔΕΝ πρέπει να διακόπτεται.

Η γαλουχία δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει στο παιδί σας υπνηλία.

Το παιδί σας δεν θα πρέπει να χρησιμοποιεί εργαλεία, μηχανήματα ή να οδηγεί εάν εμφανίζει αυτά τα συμπτώματα. Ρωτήστε το γιατρό του παιδιού σας.

Το DIACOMIT περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο των, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πως να πάρετε το Diacomit

Το παιδί σας θα πρέπει να παίρνει πάντα τα καψάκια αυτά ακριβώς όπως σας έχει πει ο γιατρός του παιδιού. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό του παιδιού ή το φαρμακοποιό σας.

Δοσολογία

Η δόση προσαρμόζεται από τον γιατρό σας ανάλογα με την ηλικία, το βάρος και την κατάσταση του παιδιού σας. Συνήθως είναι 50 mg ανά kg σωματικού βάρους ανά ημέρα.

Πότε να πάρετε το Diacomit

Το παιδί σας θα πρέπει να παίρνει το φάρμακο αυτό δύο ή τρεις φορές την ημέρα σε τακτά χρονικά διαστήματα σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού του, π.χ. πρωί, μεσημέρι και πριν από την κατάκλιση ώστε να καλύπτεται η περίοδος ημέρας και νύχτας.

Προσαρμογή δόσης

Οι αυξήσεις της δόσης θα πρέπει να είναι σταδιακές και να γίνονται σε διάστημα μερικών εβδομάδων, με ταυτόχρονη μείωση της δόσης ή των δόσεων των άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Ο γιατρός του παιδιού σας θα σας ενημερώσει για τη νέα δοσολογία των άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων.

Εάν έχετε την εντύπωση ότι η επίδραση του φαρμάκου αυτού είναι πολύ δυνατή ή πολύ αδύνατη, μιλήστε με το γιατρό του παιδιού ή το φαρμακοποιό σας. Η δόση θα προσαρμοστεί από το γιατρό σύμφωνα με την κατάσταση του παιδιού σας.

Σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών, συμβουλευτείτε το γιατρό του παιδιού σας, καθώς μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δόση του φαρμάκου αυτού και των άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων.

Υπάρχουν μικρές διαφορές μεταξύ του Diacomit σε κάψουλες και του Diacomit υπό μορφή κόνεως για πόσιμο εναιώρημα. Εάν το παιδί σας παρουσιάσει προβλήματα κατά τη μετάβαση από τις κάψουλες στο πόσιμο εναιώρημα ή αντίθετα, ενημερώστε τον ιατρό σας. Σε περίπτωση μετάβασης από την κάψουλα στο φακελίσκο πόσιμου εναιωρήματος, θα πρέπει να γίνεται υπό τη στενή παρακολούθηση του γιατρού.

Σε περίπτωση έμετου εντός των πρώτων λίγων λεπτών λήψης, θεωρείται ότι δεν έχει απορροφηθεί το φάρμακο και θα πρέπει να χορηγείται νέα δόση.

Ωστόσο, η κατάσταση είναι διαφορετική εάν ο έμετος παρατηρηθεί περισσότερο από μία ώρα μετά τη λήψη του φαρμάκου επειδή η στιριπεντόλη απορροφάται γρήγορα.

Σε αυτή την περίπτωση, θεωρείται ότι ένα σημαντικό ποσοστό της χορηγούμενης δόσης έχει απορροφηθεί από το πεπτικό σύστημα. Συνεπώς, δεν απαιτείται νέα λήψη ή προσαρμογή της επόμενης δόσης.

Πώς να πάρετε τα καψάκια Diacomit

Τα καψάκια αυτά θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό. Τα καψάκια δεν θα πρέπει να μασώνται. Το παιδί σας θα πρέπει να πάρει το Diacomit με τροφή, ΔΕΝ πρέπει να λαμβάνεται με άδειο στομάχι. Σχετικά με τις τροφές και τα ποτά που πρέπει να αποφεύγονται, βλέπε παραπάνω παράγραφο «Χρήση του Diacomit με τροφές και ποτά».

Εάν το παιδί σας πάρει μεγαλύτερη ποσότητα Diacomit από την κανονική

Εάν γνωρίζετε ή υποψιάζεστε ότι το παιδί σας έχει πάρει μεγαλύτερη ποσότητα φαρμάκου από την κανονική, επικοινωνήστε με το γιατρό του παιδιού σας.

Εάν το παιδί σας ξεχάσει να πάρει Diacomit

Το παιδί σας πρέπει να παίρνει το φάρμακο αυτό τακτικά, την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Εάν το παιδί σας ξεχάσει να πάρει μια δόση, θα πρέπει να την πάρει αμέσως μόλις το θυμηθείτε, εκτός εάν είναι η ώρα για την επόμενη δόση. Στην περίπτωση αυτή, συνεχίστε με την επόμενη δόση όπως συνήθως. Το παιδί σας δεν θα πρέπει να πάρει διπλή δόση για να αναπληρώσει τη δόση που ξέχασε.

Εάν το παιδί σας σταματήσει να παίρνει Diacomit

Το παιδί σας δεν πρέπει να σταματήσει να παίρνει το φάρμακο αυτό, εκτός εάν το συστήσει ο γιατρός. Η ξαφνική διακοπή της θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση σπασμών.

Εάν έχετε περισσότερες απορίες σχετικά με την χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας..

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να παρατηρηθούν σε περισσότερα από ένα στα 10 άτομα):

- απώλεια όρεξης, απώλεια βάρους (ειδικά κατά το συνδυασμό με το αντιεπιληπτικό φάρμακο βαλπροϊκό νάτριο) ;
- αϋπνία (έλλειψη ύπνου), νωθρότητα ;
- αταξία (ανικανότητα συντονισμού μυϊκών κινήσεων), υποτονία (μειωμένη μυϊκή δύναμη), δυστονία (ακούσιες μυϊκές συστολές).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να παρατηρηθούν σε έως 1 στα 10 άτομα):

- υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων, ειδικά όταν χορηγείται μαζί με κάποιο από τα αντιεπιληπτικά φάρμακα καρβαμαζεπίνη και βαλπροϊκό νάτριο ;
- επιθετικότητα, ευερεθιστότητα, διέγερση, υπερδιέγερση (κατάσταση ασυνήθιστης διέγερσης) ;
- διαταραχές ύπνου (μη φυσιολογικός ύπνος) ;
- υπερκινησία (υπερβολική κίνηση);
- ναυτία, έμετος ;
- χαμηλός αριθμός ενός τύπου λευκοκυττάρων.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να παρατηρηθούν σε έως 1 στα 100 άτομα):

- διπλωπία, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το αντιεπιληπτικό φάρμακο καρβαμαζεπίνη ;
- ευαισθησία στο φως ;
- εξάνθημα, δερματική αλλεργία, κνίδωση (δερματικά οιδήματα ροζ χρώματος που προκαλούν κνησμό) ;
- κόπωση (κούραση).

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορούν να επηρεάσουν έως 1 στα 1000 άτομα):

- Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα

- Εξέταση μη φυσιολογικής λειτουργίας ήπατος

Για την εξάλειψη αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών, ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση του Diacomit ή τη δόση ενός από τα άλλα φάρμακα που έχουν συνταγογραφηθεί για το παιδί σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου..

5. Πως να φυλάσσεται το Diacomit

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Το παιδί σας δεν πρέπει να πάρει το Diacomit μετά από την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην επισήμανση μετά την ένδειξη EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναγράφεται.
- Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στην αποχέτευση ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Diacomit 250 mg

- Η δραστική ουσία είναι η στριπεντόλη. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 250 mg στριπεντόλη.
- Τα άλλα συστατικά του καψακίου είναι η ποβιδόνη, το νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο και το στεατικό μαγνήσιο (E470b).
- Το περίβλημα του καψακίου αποτελείται από ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), ερυθροσίνη (E127) και ινδικοκαρμίνιο (E132).
- Το τυπογραφικό μελάνι περιέχει σελάκ (E904), μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172).

Τι περιέχει το Diacomit 500 mg

- Η δραστική ουσία είναι η στριπεντόλη. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 500 mg στριπεντόλη.
- Τα άλλα συστατικά του καψακίου είναι η ποβιδόνη, το νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο και το στεατικό μαγνήσιο (E470b).
- Το περίβλημα του καψακίου αποτελείται από ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171).
- Το τυπογραφικό μελάνι περιέχει σελάκ (E904), μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του Diacomit 250 mg και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το σκληρό καψάκιο Diacomit 250 mg είναι ροζ και φέρει την ένδειξη «Diacomit 250 mg».

Τα καψάκια παρέχονται σε πλαστικές φιάλες που περιέχουν 30, 60 και 90 καψάκια σε χάρτινα κουτιά. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Το Diacomit διατίθεται επίσης σε καψάκια των 500 mg για από του στόματος χρήση και κόνι 250 mg και 500 mg για πόσιμο εναιώρημα σε φακελίσκους.

Εμφάνιση του Diacomit 500 mg και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το σκληρό καψάκιο Diacomit 500 mg είναι λευκό και φέρει την ένδειξη «Diacomit 500 mg».

Τα σκληρά καψάκια παρέχονται σε πλαστικές φιάλες που περιέχουν 30, 60 ή 90 καψάκια σε χάρτινα κουτιά. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.
Το Diacomit διατίθεται επίσης σε κόνη 250 mg και 500 mg για πόσιμο εναιώρημα σε φακελίσκους.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Biocodex
7 avenue Gallieni – F-94250 Gentilly - Γαλλία
Τηλ: + 33 1 41 24 30 00 - e-mail: medinfo@biocodex.com

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

ΑΤ/ΒΕ/ΒΓ/ΚΥ/ΕΛ/ΕΣ/ΦΡ/ΗΡ/ΗΥ/ΙΕ/ΙΣ/ΙΤ/ΛΥ/ΜΤ/ΝΛ/ΝΟ/ΠΛ/ΡΤ/ΣΕ/ΣΙ

Biocodex
7 avenue Gallieni - F-94250 Gentilly
Франция/ Γαλλία/ France/ Francia/ Franciaország/ Frakkland/ Francija/ Franza/ Frankrijk/ Francja/
Frankrike
Τέλ/Tel/Тел/Τηλ/Σίμι: + 33 (0)1 41 24 30 00
e-mail: medinfo@biocodex.com

CZ

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

DE

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

DK

Biocodex Oy
Metsänneidonkuja 8
02130 Espoo
Finland
Tel: +358 9 329 59100
e-mail: info@biocodex.fi

EE

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

FI

Biocodex Oy
Metsänneidonkuja 8
02130 Espoo
Finland
Tel: +358 9 329 59100
e-mail: info@biocodex.fi

LT

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

LV

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

RO

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

SK

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

UK (NI)

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων : <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: πληροφορίες για το χρήστη

Diacomit 250 mg κόνις για πόσιμο εναιώρημα σε φακελίσκο.
Diacomit 500 mg κόνις για πόσιμο εναιώρημα σε φακελίσκο.
στιριπεντόλη

Διαβάστε προσεκτικά αυτό το φυλλάδιο πριν το παιδί σας αρχίσει να παίρνει αυτό το φάρμακο επειδή περιέχει σημαντικές πληροφορίες.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό του παιδιού σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για το παιδί σας μόνο. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με εκείνα του παιδιού σας.
- Εάν το παιδί σας παρουσιάσει κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια μιλήστε στο γιατρό του παιδιού σας ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό περιλαμβάνει πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν αναφέρονται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Diacomit και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρει το παιδί σας Diacomit
3. Πώς να πάρετε το Diacomit
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Diacomit
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Diacomit και ποια είναι η χρήση του

Η στιριπεντόλη, η δραστική ουσία του Diacomit, ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιεπιληπτικά.

Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την κλοβαζάμη και το βαλπροϊκό οξύ (άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα) για τη θεραπεία μιας συγκεκριμένης μορφής επιληψίας που ονομάζεται σοβαρή μυοκλονική επιληψία της βρεφικής ηλικίας (Σύνδρομο Dravet) και προσβάλλει τα παιδιά. Ο γιατρός του παιδιού σας χορήγησε αυτό το φάρμακο για να βοηθήσει στην αντιμετώπιση της επιληψίας του παιδιού σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού το παιδί σας πάρει Diacomit

Το παιδί σας ΔΕΝ πρέπει να πάρει Diacomit

- εάν το παιδί σας είναι αλλεργικό στην στιριπεντόλη ή σε οποιοδήποτε από τα άλλα συστατικά αυτού του φαρμάκου (απαριθμούνται στην παράγραφο 6).
- .
- εάν έχει παρουσιάσει κρίσεις παραληρήματος (μια πνευματική κατάσταση με σύγχυση, διέγερση, νευρικότητα και παραισθήσεις).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Μιλήστε με το γιατρό του παιδιού σας ή στο φαρμακοποιό σας πριν από τη λήψη του Diacomit

- εάν το παιδί σας έχει νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα
- Η ηπατική λειτουργία του παιδιού σας θα πρέπει να εξετάζεται πριν από τη λήψη του Diacomit και να ελέγχεται κάθε 6 μήνες.
- Θα πρέπει να ελέγχεται η σύνθεση του αίματος του παιδιού σας πριν πάρει Diacomit, και να ελέγχεται κάθε 6 μήνες.

- Λόγω της συχνότητας των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών με Diacomit, κλοβαζάμη και βαλπροϊκό οξύ, όπως ανορεξία, απώλεια ορέξεως, έμετος, ο ρυθμός ανάπτυξης του παιδιού σας θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά.

Εάν το παιδί σας έχει προβλήματα με ορισμένα συστατικά του Diacomit (π.χ. ασπαρτάμη, γλυκόζη, σορβιτόλη). Στην περίπτωση αυτή, ανατρέξτε παρακάτω: «*Το Diacomit περιέχει ασπαρτάμη, γλυκόζη, σορβιτόλη και νάτριο*».

Άλλα φάρμακα και Diacomit

Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας ή τον φαρμακοποιό σας εάν το παιδί σας χρησιμοποιεί, έχει χρησιμοποιήσει πρόσφατα ή πρόκειται να χρησιμοποιήσει άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν το παιδί σας λαμβάνει ένα από τα ακόλουθα φάρμακα:

- φάρμακα που περιέχουν:
 - σιζαπρίδη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων καψίματος στο στομάχι κατά τη νύχτα) ;
 - πιμοζίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των συμπτωμάτων του συνδρόμου Tourette π.χ. φωνητικές εκδηλώσεις και ανεξέλεγκτες, επαναλαμβανόμενες κινήσεις του σώματος);
 - εργοταμίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ημικρανίας) ;
 - διυδροεργοταμίνη (χρησιμοποιείται για την ανακούφιση των ενδείξεων και των συμπτωμάτων μειωμένης πνευματικής ικανότητας λόγω γήρατος);
 - αλοφαντρίνη (ανθελονοσιακό φάρμακο);
 - κινιδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μη φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού) ;
 - βεπριδίλη (χρησιμοποιείται για τον έλεγχο πόνων στο στήθος) ;
 - κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους (και τα τρία χρησιμοποιούνται για την πρόληψη απόρριψης ηπατικών, νεφρικών και καρδιακών μοσχευμάτων) ;
 - στατίνες (σιμβαστατίνη και ατορβαστατίνη, και τα δύο χρησιμοποιούνται για την μείωση της ποσότητας χοληστερόλης στο αίμα).
 - αντιεπιληπτικά φάρμακα που περιέχουν:
φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, διαζεπάμη.
 - φάρμακα που περιέχουν:
μιδαζολάμη ή τριαζολάμη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση του άγχους και της αϋπνίας – σε συνδυασμό με το Diacomit μπορεί να προκαλέσουν στο παιδί σας έντονη υπνηλία),
χλωροπρομαζίνη (χρησιμοποιείται για νοητικές ασθένειες όπως η ψύχωση).
- Εάν το παιδί σας λαμβάνει φάρμακα που περιέχουν:
καφεΐνη (η ουσία αυτή βοηθάει στην αποκατάσταση της πνευματικής εγρήγορης) ή θεοφυλλίνη (η ουσία αυτή χρησιμοποιείται σε περίπτωση άσθματος). Ο συνδυασμός με Diacomit θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα των ουσιών αυτών στο αίμα, με αποτέλεσμα να εμφανιστούν διαταραχές στην πέψη, ταχυκαρδία και αϋπνία.
- Εάν το παιδί σας παίρνει φάρμακα που μεταβολίζονται από ορισμένα ένζυμα του ήπατος:
 - κιταλοπράμη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία καταθλιπτικού επεισοδίων),
 - ομεπραζόλη (χρησιμοποιείται στην περίπτωση γαστρικού έλκους)
 - Αναστολείς της προτεάσης HIV (χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του HIV)
 - αστεμιζόλη, χλωροφενιραμίνη (αντιισταμινικά)
 - αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου (χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του στηθάγχη ή διαταραχών του καρδιακού ρυθμού),
 - στοματικά αντισυλληπτικά,
 - προπανολόλη, καρβεδιλόλη, τιμολόλη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υπέρτασης),
 - φλουοξετίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη, ιμιπραμίνη, χλωμιπραμίνη (αντικαταθλιπτικά),
 - αλοπεριδόλη (αντιψυχωσικά),
 - κωδεΐνη, δεξτρομεθορφάνη, τραμαδόλη (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πόνου)

Χρήση του Diacomit με τροφές και ποτά

ΜΗΝ παίρνετε το Diacomit με γάλα ή γαλακτοκομικά προϊόντα (γιαούρτι, μαλακά τυριά κρέμα κλπ.), χυμούς φρούτων, ανθρακούχα ποτά ή τροφές και ποτά που περιέχουν καφεΐνη ή θεοφυλλίνη (για παράδειγμα ποτά τύπου κόλα, σοκολάτα, καφές, τσάι και ενεργειακά ποτά).

Κύηση και γαλουχία

Εάν το παιδί σας είναι έγκυος ή θηλάζει, πιστεύει ότι πιθανόν να είναι έγκυος ή σχεδιάζει να αποκτήσει παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρει αυτό το φάρμακο.

Κατά τη διάρκεια της κύησης, η αποτελεσματική αντιεπιληπτική αγωγή ΔΕΝ πρέπει να διακόπτεται.

Η γαλουχία δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει στο παιδί σας υπνηλία.

Το παιδί σας δεν θα πρέπει να χρησιμοποιεί εργαλεία, μηχανήματα ή να οδηγεί εάν εμφανίζει αυτά τα συμπτώματα. Ρωτήστε το γιατρό του παιδιού σας.

Το Diacomit περιέχει ασπαρτάμη, γλυκόζη, σορβιτόλη και νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει 2,5 mg ασπαρτάμη σε κάθε φακελίσκο των 250mg και 5 mg σε κάθε φακελίσκο των 500mg. Η ασπαρτάμη είναι πηγή φαινυλαλανίνης. Μπορεί να είναι επιβλαβές εάν έχετε φαινυλκετονουρία(PKU), μια σπάνια διαταραχή όπου η φαινυλαλανίνη συσσωρεύεται επειδή το σώμα δεν μπορεί να την απομακρύνει σωστά..

Αυτό το φάρμακο περιέχει σορβιτόλη: 2,4 mg σε κάθε φακελίσκο των 250mg- και 4,8 mg σε κάθε φακελίσκο των 500mg.

Η γλυκόζη μπορεί να είναι επιβλαβής για τα δόντια.

Εάν ο γιατρός σας σας έχει πει ότι είστε μη ανεκτικοί σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε μαζί του πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φακελίσκο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πως να πάρετε το Diacomit

Το παιδί σας θα πρέπει να παίρνει πάντα το περιεχόμενο κάθε φακελίσκου ακριβώς όπως σας έχει πει ο γιατρός του παιδιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό του παιδιού ή το φαρμακοποιό σας.

Δοσολογία

Η δόση προσαρμόζεται από τον γιατρό σας ανάλογα με την ηλικία, το βάρος και την κατάσταση του παιδιού σας. Συνήθως είναι 50 mg ανά kg σωματικού βάρους ανά ημέρα.

Πότε να πάρετε το Diacomit

Το παιδί σας θα πρέπει να παίρνει το φάρμακο αυτό δύο ή τρεις φορές την ημέρα σε τακτά χρονικά διαστήματα σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού του, π.χ. πρωί, μεσημέρι και πριν από την κατάκλιση ώστε να καλύπτεται η περίοδος ημέρας και νύχτας.

Προσαρμογή δόσης

Οι αυξήσεις της δόσης θα πρέπει να είναι σταδιακές και να γίνονται σε διάστημα μερικών εβδομάδων, με ταυτόχρονη μείωση της δόσης ή των δόσεων των άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Ο γιατρός του παιδιού σας θα σας ενημερώσει για τη νέα δοσολογία των άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων.

Εάν έχετε την εντύπωση ότι η επίδραση του φαρμάκου αυτού είναι πολύ δυνατή ή πολύ αδύνατη, μιλήστε με το γιατρό του παιδιού ή το φαρμακοποιό σας. Η δόση θα προσαρμοστεί από το γιατρό σύμφωνα με την κατάσταση του παιδιού σας.

Σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών, συμβουλευτείτε το γιατρό του παιδιού σας, καθώς μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δόση του φαρμάκου αυτού και των άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων.

Υπάρχουν μικρές διαφορές μεταξύ του Diacomit σε κάψουλες και του Diacomit υπό μορφή κόνεως για πόσιμο εναιώρημα. Εάν το παιδί σας παρουσιάσει προβλήματα κατά τη μετάβαση από τα καψάκια στο πόσιμο εναιώρημα ή αντίθετα, ενημερώστε τον ιατρό σας. Σε περίπτωση μετάβασης από το καψάκιο στο φακελίσκο πόσιμου εναιωρήματος αυτό θα πρέπει να γίνεται υπό τη στενή παρακολούθηση του γιατρού.

Σε περίπτωση έμετου εντός των πρώτων λίγων λεπτών λήψης, θεωρείται ότι δεν έχει απορροφηθεί το φάρμακο και θα πρέπει να χορηγείται νέα δόση.

Ωστόσο, η κατάσταση είναι διαφορετική εάν ο έμετος παρατηρηθεί περισσότερο από μία ώρα μετά τη λήψη του φαρμάκου επειδή η στιριπεντόλη απορροφάται γρήγορα.

Σε αυτή την περίπτωση, θεωρείται ότι ένα σημαντικό ποσοστό της χορηγούμενης δόσης έχει απορροφηθεί από το πεπτικό σύστημα. Συνεπώς, δεν απαιτείται νέα λήψη ή προσαρμογή της επόμενης δόσης.

Πώς να πάρετε την κόνι Diacomit για πόσιμο εναιώρημα

Η κόνις θα πρέπει να αναμιγνύεται σε ένα ποτήρι νερό και να λαμβάνεται αμέσως μετά την ανάμιξη, κατά τη διάρκεια του γεύματος. Το παιδί σας θα πρέπει να λάβει το Diacomit με τροφή, ΔΕΝ πρέπει να λαμβάνεται με άδειο στομάχι. Σχετικά με τις τροφές και τα ποτά που πρέπει να αποφεύγονται, βλέπε παραπάνω παράγραφο «Χρήση του Diacomit με τροφές και ποτά».

Εάν το παιδί σας πάρει μεγαλύτερη ποσότητα Diacomit από την κανονική

Εάν γνωρίζετε ή υποψιάζεστε ότι το παιδί σας έχει πάρει μεγαλύτερη ποσότητα φαρμάκου από την κανονική, επικοινωνήστε με το γιατρό του παιδιού σας.

Εάν το παιδί σας ξεχάσει να πάρει Diacomit

Το παιδί σας πρέπει να παίρνει το φάρμακο αυτό τακτικά, την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Εάν το παιδί σας ξεχάσει να πάρει μια δόση, θα πρέπει να την πάρει αμέσως μόλις το θυμηθείτε, εκτός εάν είναι η ώρα για την επόμενη δόση. Στην περίπτωση αυτή, συνεχίστε με την επόμενη δόση όπως συνήθως. Το παιδί σας δεν θα πρέπει να πάρει διπλή δόση για να αναπληρώσει τη δόση που ξέχασε.

Εάν το παιδί σας σταματήσει να παίρνει Diacomit

Το παιδί σας δεν πρέπει να σταματήσει να παίρνει το φάρμακο αυτό, εκτός εάν το συστήσει ο γιατρός. Η ξαφνική διακοπή της θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση σπασμών.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό του παιδιού ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να παρατηρηθούν σε περισσότερους από ένα στα 10 άτομα):

- απώλεια όρεξης, απώλεια βάρους (ειδικά κατά το συνδυασμό με το αντιεπιληπτικό φάρμακο βαλπροϊκό νάτριο) ;
- αϋπνία (έλλειψη ύπνου), νωθρότητα ;
- αταξία (ανικανότητα συντονισμού μυϊκών κινήσεων), υποτονία (μειωμένη μυϊκή δύναμη), δυστονία (ακούσιες μυϊκές συστολές).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να παρατηρηθούν σε 1 από 10 άτομα):

- υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων, ειδικά όταν χορηγείται μαζί με κάποιο από τα αντιεπιληπτικά φάρμακα καρβαμαζεπίνη και βαλπροϊκό νάτριο ;

- επιθετικότητα, ευερεθιστότητα, διέγερση, υπερδιέγερση (κατάσταση ασυνήθιστης διέγερσης) ;
- διαταραχές ύπνου (μη φυσιολογικός ύπνος) ;
- υπερκινησία (υπερβολική κίνηση);
- ναυτία, έμετος ;
- χαμηλός αριθμός ενός τύπου λευκοκυττάρων.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορούν να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- διπλωπία, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το αντιεπιληπτικό φάρμακο καρβαμαζεπίνη ;
- ευαισθησία στο φως ;
- εξάνθημα, δερματική αλλεργία, κνίδωση (δερματικά οιδήματα ροζ χρώματος που προκαλούν κνησμό) ;
- κόπωση (κούραση).

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορούν να επηρεάσουν έως 1 στα 1000 άτομα):

- Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Εξέταση μη φυσιολογικής λειτουργίας του ήπατος

Για την εξάλειψη αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών, ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δοσολογία του Diacomit ή τη δόση ενός από τα άλλα φάρμακα που έχουν συνταγογραφηθεί για το παιδί σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πως να φυλάσσετε το Diacomit

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Το παιδί σας δεν πρέπει να πάρει το Diacomit μετά από την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο φακελάκι μετά την ένδειξη EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναγράφεται.
- Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.
- Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στην αποχέτευση ή στα οικιακά απορρίμματα.. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Diacomit 250 mg

- Η δραστική ουσία είναι η στιριπεντόλη. Κάθε φακελίσκος περιέχει 250 mg στιριπεντόλη.
- Τα άλλα συστατικά του φακελίσκου είναι η ποβιδόνη, το νατριούχο καρβοξυμεθυλωμένο άμυλο, η υγρή γλυκόζη (αποξηραμένη με εκνέφωμα), η ερυθροσίνη (E127), το διοξείδιο του τιτανίου (E171), η ασπαρτάμη (E951), το άρωμα φρούτων (περιέχει σορβιτόλη), η νατριούχος καρμελλόζη, η υδροξυαιθυλοκυτταρίνη.

Τι περιέχει το Diacomit 500 mg

- Η δραστική ουσία είναι η στιριπεντόλη. Κάθε φακελίσκος περιέχει 500 mg στιριπεντόλη.

- Τα άλλα συστατικά του φακελίσκου είναι η ποβιδόνη, το νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο, η υγρή γλυκόζη (αποξηραμένη με εκνέφωμα), η ερυθροσίνη (E127), το διοξείδιο του τιτανίου (E171), η ασπαρτάμη (E951), το άρωμα φρούτων (περιέχει σορβιτόλη), η νατριούχος καρμελλόζη, η υδροξυαιθυλοκυτταρίνη.

Εμφάνιση του Diacomit 250 mg και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το φάρμακο αυτό είναι μια ανοικτή ροζ κόνι που παρέχεται σε φακελίσκους.

Τα κουτιά περιέχουν 30, 60 ή 90 φακελίσκους. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Εμφάνιση του Diacomit 500 mg και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το φάρμακο αυτό είναι μια ανοικτή ροζ κόνι που παρέχεται σε φακελίσκους.

Τα κουτιά περιέχουν 30, 60 ή 90 φακελίσκους. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Το Diacomit διατίθεται επίσης σε καψάκια 250 mg και 500 mg για από του στόματος χρήση .

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Biocodex

7 avenue Gallieni

F-94250 Gentilly - Γαλλία

Τηλ: + 33 1 41 24 30 00

e-mail: medinfo@biocodex.com

Παρασκευαστής

Biocodex

1 avenue Blaise Pascal

F-60000 Beauvais - Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

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

Biocodex

7 avenue Gallieni - F-94250 Gentilly

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

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

e-mail: medinfo@biocodex.com

CZ

Desitin Pharma spol. s r.o

Opletalova 25

11121 Prague 1

Czech Republic

Tel: 00420-2-222 45 375

e-mail: desitin@desitin.cz

DE

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

D-22335 Hamburg

Germany

Tel: +49 (0)40 59101 525

e-mail: epi.info@desitin.de

DK

Biocodex Oy
Metsänneidonkuja 8
02130 Espoo
Finland
Tel: +358 9 329 59100
e-mail: info@biocodex.fi

EE

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

FI

Biocodex Oy
Metsänneidonkuja 8
02130 Espoo
Finland
Tel: +358 9 329 59100
e-mail: info@biocodex.fi

LT

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

LV

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

RO

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

SK

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

UK (NI)

Alan Pharmaceuticals,
Acre House, 11-15 William Road,
London NW1 3ER,

Αγγλία

Τηλ.: +44 (0) 20 7284 2887

Email: info@alanpharmaceuticals.com.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.