

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Diacomit 100 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg stiripentolt tartalmaz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1. pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula

4. méret, rózsaszín és fehér kapszula, „Diacomit 100 mg” felirattal, hossza 14 mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Diacomitot klobazámmal és valproáttal együtt kell alkalmazni kiegészítő terápiaként a refrakter (korábbi kezelésre nem reagáló) generalizált tónusos-klónusos görcsök kezelésére, súlyos myoclonusos epilepsziában szenvedő csecsemőknél (SMEI, Dravet-szindróma), akiknél a görcsök nem kontrollálhatóak megfelelően klobazámmal és valproáttal.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Diacomit kizárólag a csecsemő- és gyermekkori epilepszia diagnosztizálásában és kezelésében jártas gyermekorvos/gyermek neurológus felügyelete mellett alkalmazható.

Adagolás

Gyermekek és serdülők

A stiripentol adagját mg/ttkg-ban kell kiszámolni.

A napi adag 2 vagy 3 részre osztva adható be.

A stiripentol kiegészítő terápia bevezetése során az adagot fokozatosan kell növelni, amíg el nem érik az 50 mg/ttkg/nap javasolt adagot, klobazámmal és valproáttal együtt adagolva.

A stiripentol adagolását fokozatosan kell növelni, egy hétig 20 mg/ttkg/nap adaggal kezdve, majd egy hétig 30 mg/ttkg/nap adaggal. Az adagolás további növelése a beteg életkorától függ:

- 6 évnél fiatalabb gyermekek a harmadik héten további 20 mg/ttkg/nap adagot kell kapjanak, így érve el három hét alatt a javasolt 50 mg/ttkg/nap adagot;
- 6 és 12 év közti gyermekek esetén minden héten további 10 mg/ttkg/nap mértékben kell növelni az adagolást, így érve el négy hét alatt a javasolt 50 mg/ttkg/nap adagot;
- 12 éves és annál idősebb gyermekek és serdülők esetén minden héten további 5 mg/ttkg/nap mértékben kell növelni az adagolást, amíg a klinikai megítélés szerint el nem érik az optimális adagolást.

Az 50 mg/ttkg/nap javasolt adagolás az elérhető klinikai tanulmányok eredményein alapszik, és ez volt a Diacomit adagolásának egyetlen formája, amelyet a kulcsfontosságú (pivotális) tanulmányokban értékelték (lásd az 5.1 pontot).

A stiripentolt mindig étkezés közben kell bevenni, mert savas környezetben (így az üres gyomorban lévő gyomorsavnak kitéve) gyorsan lebomlik.

A stiripentolt nem lehet tejjel vagy tejtermékkel (joghurt, lágy krémsajt stb.), szénsavas italokkal, gyümölcslével vagy koffeint, illetve teofillint tartalmazó ételekkel és italokkal bevenni.

3 év alatti gyermekek

A stiripentol kulcsfontosságú (pivotális) klinikai értékelését 3 éves és afeletti, SMEI-ben szenvedő gyermekek körében végezték. A stiripentol 3 év alatti, SMEI-ben szenvedő gyermekeknél történő alkalmazásával kapcsolatos klinikai döntést egyéni mérlegelés alapján kell meghozni, figyelembe véve a lehetséges klinikai előnyöket és kockázatokat. Ebben a fiatalabb betegcsoportban, a stiripentollal történő kiegészítő terápiát csak abban az esetben szabad megkezdeni, amikor a SMEI-diagnózis klinikailag igazolt (lásd az 5.1 pontot). A stiripentol 12 hónapos kor alatti alkalmazásával kapcsolatban korlátozottak az adatok. Az ilyen korú gyermekeknél a stiripentol használatát a kezelőorvos folyamatos ellenőrzése mellett szabad végezni.

18 éves és annál idősebb betegek

Nem gyűjtöttek elegendő számú felnőttől hosszú távú adatokat ahhoz, hogy a hatás fenntarthatóságát megerősítsék ebben a populációban. A kezelést addig kell folytatni, amíg hatásosság észlelhető.

A stiripentollal egyidejűleg alkalmazott egyéb antiepileptikumok adagolásának módosítása

Bár nem állnak rendelkezésre átfogó farmakológiai adatok a lehetséges gyógyszerkölsönhatásokkal kapcsolatban, a klinikai tapasztalatok alapján, a stiripentollal együtt alkalmazott egyéb antiepileptikumok adagolásának és adagolási rendjének módosításával kapcsolatban az alábbi tanácsokat kell figyelembe venni.

- Klobazám

A kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatokban a stiripentol bevezetésekor a klobazám napi adagja 0,5 mg/ttkg volt, amelyet rendszerint több dózisra osztva, naponta kétszer adagoltak. Mellékhatások vagy a klobazám-túladagolás tüneteinek jelentkezése (pl. álmoság, izom-hypotonia és ingerlékenység kisgyermekeknél) a napi adagot heti 25%-kal csökkentették. Dravet-szindrómás gyermekeknél stiripentollal együtt alkalmazva a klobazám plazmaszint körülbelül két-háromszoros, a norklobazám plazmaszint ötszörös emelkedéséről számoltak be.

- Valproát

A stiripentol és a valproát közötti metabolikus interakció lehetősége mérsékelt, így a valproát adagolását nem szükséges módosítani a stiripentol bevezetésekor, kivéve az esetleges klinikai biztonságossági okokból történő módosítást. A kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatokban a gasztrointesztinális rendszert érintő mellékhatások (pl. étvágycsökkenés, testtömegcsökkenés) jelentkezése esetén a valproát napi adagját hetente kb. 30%-kal csökkentették.

Kóros laboratóriumi eredmények

Kóros vérkép vagy májfunkciós vizsgálati eredmények esetén a stiripentol alkalmazásának folytatásáról vagy az adagjának módosításáról szóló klinikai döntést, illetve azt a döntést, hogy szükség van-e ezzel párhuzamosan a klobazám és a valproát adagjának módosítására, betegenként egyedileg kell meghozni, figyelembe véve a lehetséges klinikai előnyöket és kockázatokat (lásd 4.4 pont).

A gyógyszerforma hatása

A tasakos gyógyszerforma C_{max} -értéke valamivel magasabb, mint a kapszulaké, ezért a gyógyszerformák nem bioekvivalensek egymással. Amennyiben a gyógyszerformák közti váltásra van szükség, a tolerálhatósággal kapcsolatos problémák miatt ajánlott ezt kórházi felügyelet mellett megtenni (lásd az 5.2 pontot).

Vese- és májkárosodás

A stiripentol alkalmazása nem javasolt károsodott máj- és/vagy vesefunkciójú betegek esetén (lásd a 4.4 pontot).

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A kapszulát egy pohár vízzel egészben kell lenyelni.

Annak érdekében, hogy a beteg a hatóanyag teljes mennyiségét lenyelje, a kapszulát nem szabad kibontani. A stiripentol és az étel közötti kölcsönhatásokért olvassa el a 4.5 pontot.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Kórtörténetben szereplő, delírium formájában jelentkező pszichózis.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Karbamazepin, fenitoin és fenobarbitál

Ezek az anyagok nem adhatók együtt stiripentollal a Dravet-szindróma kezelésére. A klobazám és/vagy valproát napi adagját csökkenteni kell, ha a stiripentol terápia közben mellékhatások jelentkeznek (lásd a 4.2 pontot).

A gyermekek növekedési üteme

A stiripentol- és valproát-kezelés során gyakori gasztrointesztinális mellékhatások miatt (anorexia, étvágytalanság, hányinger, hányás) az ilyen gyógyszerek kombinációjával kezelt gyermekek növekedésének ütemét gondosan monitorozni kell.

Vérkép

A stiripentol, klobazám és valproát szedése során neutropénia alakulhat ki. A stiripentol-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni kell a vérképet. Egyéb klinikai javallat hiányában a vérképet 6 havonta kell ellenőrizni.

Májfunkció

A stiripentol-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni kell a májfunkciót. Egyéb klinikai javallat hiányában a májfunkciót 6 havonta kell ellenőrizni.

Máj- vagy vesekárosodás

Mivel nem állnak rendelkezésre károsodott máj- és vesefunkciójú betegekről specifikus klinikai adatok, a stiripentol alkalmazása nem javasolt károsodott máj- és/vagy vesefunkciójú betegek esetén (lásd a 4.2 pontot).

A CYP enzimek működését befolyásoló anyagok

A stiripentol a CYP2C19, a CYP3A4 és a CYP2D6 enzimek inhibitora, így azoknak az anyagoknak, amelyeket ezek az enzimek metabolizálnak, szignifikánsan magasabb plazmakoncentrációját idézheti elő, és a mellékhatások előfordulásának kockázatát is megnöveli (lásd a 4.5 pontot). *In vitro* kísérletek szerint a stiripentol metabolizmusának I. fázisát a CYP1A2, a CYP2C19 és a CYP3A4 és esetleg más enzimek is katalizálják. A stiripentolt óvatosan kell együtt alkalmazni olyan anyagokkal, amelyek ezen enzimek közül egynek vagy többnek inhibitorai vagy induktorai.

Gyermekek és serdülők

A kulcsfontosságú (pivotális) klinikai vizsgálatokba 3 évesnél fiatalabb gyerekeket nem vontak be. Ezért a 6 hónapos és 3 éves kor közötti gyerekeket a stiripentol-terápia idején gondos megfigyelés alatt kell tartani.

A gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A stiripentol hatását befolyásoló lehetséges gyógyszerkölsönhatások

Más antiepileptikumoknak a stiripentol farmakokinetikájára gyakorolt hatásáról nincs kielégítő vizsgálat.

A CYP3A4 enzim inhibitoraként és szubsztrátjaként ismert makrolidok és azol típusú antifungális szerek hatása a stiripentol metabolizmusára nem ismert. Ugyanígy nem ismert a stiripentol hatása ezen szerek metabolizmusára.

In vitro kísérletek szerint a stiripentol metabolizmusának I. fázisát a CYP1A2, a CYP2C19 és a CYP3A4 és esetleg más enzimek is katalizálják. A stiripentolt óvatosan kell együtt alkalmazni olyan anyagokkal, amelyek ezen enzimek közül egynek vagy többnek inhibitorai vagy induktorai.

A stiripentol hatása a citokróm P450 enzimekre

Számos ilyen kölsönhatást részben igazoltak már az *in vitro* és a klinikai vizsgálatok. Az egyensúlyi szint emelkedése stiripentol, valproát és klobazám egyidejű alkalmazása esetén hasonlóan alakul felnőtteknél, mint gyermekeknél, bár az egyének közti eltérések jelentősek lehetnek.

Terápiás koncentrációban a stiripentol szignifikánsan gátolja a CYP450 izoenzimjeit, például: CYP2C19, CYP2D6 és CYP3A4. Ezért számítani lehet metabolikus eredetű farmakokinetikai kölsönhatásokra más gyógyszerekkel. Ezek a kölsönhatások ezen hatóanyagok szisztémás koncentrációjának megemelkedését okozhatják, amely fokozhatja a farmakológiai hatást, illetve a mellékhatásokat erősítheti.

Óvatosan kell eljárni, ha a klinikai körülmények miatt a stiripentolt olyan vegyületekkel kell kombinálni, amelyek CYP2C19-cel (pl. citaloprá, omeprazol) vagy CYP3A4-gyel (pl. HIV proteázgátlók, antihisztaminok, mint például az asztemizol és klórfeniramin, kalciumcsatorna-blokkolók, sztatínok, orális fogamzásgátlók, kodein) metabolizálnak, a mellékhatások fokozott kockázata miatt (lásd az antiepileptikumokat ebben a pontban). Javasolt a plazmakoncentrációt vagy a mellékhatásokat monitorozni. Szükség lehet az adagolás módosítására.

A szűk terápiás indexű CYP3A4 szubsztrátokkal együtt való alkalmazását a súlyos mellékhatások jelentősen megnövekedett kockázata miatt kerülni kell.

A CYP1A2 lehetséges gátlásáról rendelkezésre álló adatok korlátozottak, tehát nem zárható ki kölsönhatás teofillinnel és koffeinnel a teofillin és a koffein megemelkedett plazmaszintje miatt, amelyet a gátolt májmetabolizmus okoz, és amely potenciálisan intoxikációhoz vezethet. Ezek együttes szedése a stiripentollal nem javasolt. Ez a figyelmeztetés nem korlátozódik a gyógyszerekre, jelentős mennyiségű élelmiszerre is vonatkozik (például: kóla, csokoládé, kávé, tea és energitalok), továbbá gyermekek számára készült táplálékra is: A beteg nem ihat kólát, amely jelentős mennyiségű koffeint tartalmaz, és nem ehet csokoládét, amelyben nyomokban teofillin található (lásd a 4.2 pontot).

Mivel a stiripentol klinikailag elért plazmakoncentrációja *in vitro* gátolta a CYP2D6 izoenzimet, az ezzel az izoenzimmel metabolizált vegyületekkel, például: béta-blokkolók (propranolol, karvedilol, timolol), antidepresszánsok (fluoxetin, paroxetin, sertralin, imipramin, klomipramin), antipszichotikumok (haloperidol), fájdalomcsillapítók (kodein, dextrometorfán, tramadol), a stiripentollal metabolikus kölsönhatásba léphetnek. A CYP2D6 által metabolizált és egyénileg dózisztírált gyógyszerek adagjainak beállítására lehet szükség.

A stiripentol lehetséges kölcsönhatása más gyógyszerekkel

Megfelelő klinikai adatok hiányában az alábbi klinikailag releváns stiripentol-kölcsönhatásokra kell ügyelni:

Nem kívánatos kombinációk (ha nem feltétlenül szükséges, mindenképpen el kell kerülni)

- Anyarozs alkaloidok (ergotamin, dihidroergotamin)

Lehetséges végteljes veszélyével járó ergotizmus (az anyarozs májban történő eliminációjának gátlása).

- Ciszaprid, halofantrin, pimozyd, kinidin, bepridil

Szívritmuszavarok, különösen megnyúlt QT-szakasszal járó kamrai tachycardia (TDP, *torsade de pointes* arrhythmia) kockázatának növekedése.

- Immunszuppresszív szerek (takrolimusz, ciklosporin, szirolimusz)

Megemelkedik az immunszuppresszív szer szintje a vérben (májban történő csökkent metabolizmus).

- Sztatínok (atorvasztatin, szimvasztatin stb.)

Dózisfüggő nemkívánatos reakciók, pl. rhabdomyolízis kockázatának növekedése (a koleszterinszint-csökkentő gyógyszerek májban történő metabolizmusának csökkenése).

Elővigyázatosságot igénylő kombinációk

- Midazolám, triazolám, alprazolám

A benzodiazepin plazmaszintje megemelkedhet a májban történő csökkent metabolizmus következtében, amely fokozott szedációt okozhat.

- Klórpromazin

A stiripentol fokozza a klórpromazin centrális depresszív hatását.

- Az egyéb antiepileptikumokra (AED-k) kifejtett hatások

A CYP450 izoenzim CYP2C19 és CYP3A4 gátlása farmakokinetikai interakciókra léphet (májban történő metabolizmusuk gátlása miatt) fenobarbitállal, primidonnal, fenitoinnal, karbamazepinnel, klobazámmal (lásd a 4.2 pontot), valproáttal (lásd a 4.2 pontot), diazepámmal (fokozott izomrelaxáció), etosuximiddal és tiagabinnal. Ennek következménye a felsorolt görcsgátló gyógyszerek megemelkedett plazmaszintje és az esetleges túladagolás fokozott kockázata. A stiripentollal együtt alkalmazott egyéb görcsgátlók plazmaszintjét javasolt folyamatos ellenőrzés alatt tartani, illetve szükség esetén adagjukat módosítani.

- Topiramát

A stiripentolnak egy francia engedélyezés előtti gyógyszeralkalmazása során a stiripentol, klobazám és valproát kombinációhoz a 230 beteg 41%-ának topiramátot adtak. E betegcsoport klinikai megfigyelése nem igazolta, hogy a topiramát adagjának és adagolási rendjének módosítására lenne szükség, ha stiripentollal együtt alkalmazzák.

A topiramátot tekintve, nem fordulhat elő kompetitív gátlás a CYP2C19 esetében, mert ehhez feltehetőleg a topiramát standard adagolásával és adagolási rendjével elérhetőnél 515-ször nagyobb plazmakoncentrációra van szükség.

- Levetiracetám

A levetiracetám nem megy keresztül nagyobb mértékű metabolizáción a májban. Ennek eredményeként a stiripentol és a levetiracetám között nem várható farmakokinetikai metabolikus gyógyszerkölcsönhatás.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az epilepsziával és az antiepileptikus gyógyszerekkel kapcsolatos általános kockázat

Kimutatták, hogy az epilepsziás nők utódainál a fejlődési rendellenességek prevalenciája két-háromszor nagyobb, mint az általános népesség körében tapasztalható kb. 3%-os arány. Noha ehhez egyéb tényezők, pl. az epilepszia is hozzájárulhatnak, a rendelkezésre álló bizonyítékok azt mutatják, hogy a növekedés oka nagyrészt a kezelés. A kezelt betegcsoportban a fejlődési rendellenességek növekedését a politerápiával együtt figyelték meg.

Az epilepszia elleni kezelést azonban nem szabad megszakítani a terhesség idején, mert a betegség súlyosbodása az anyára és a magzatra nézve is végzetes lehet.

A stiripentollal összefüggő kockázatok

Nincsenek adatok a kezelésnek kitett terhességről. Az állatkísérletek eredményei alapján az anyára nézve nem toxikus adagokban nincsen közvetlen vagy közvetett káros hatása a terhességre, a magzati fejlődésre, a szülésre vagy a posztnatális fejlődésre (lásd 5.3 pont). A gyógyszer indikációját figyelembe véve a stiripentol alkalmazása terhes, illetve fogamzóképes nők körében nem várható. A stiripentol terhesség alatt történő alkalmazásával kapcsolatos klinikai döntést egyéni mérlegelés alapján kell meghozni, figyelembe véve a lehetséges klinikai előnyöket és kockázatokat. Terhes nőknek történő felírásakor fokozott körültekintéssel kell eljárni, illetve alkalmazása esetén célszerű hatékony fogamzásgátlást alkalmazni.

Szoptatás

Az anyatejbe történő kiválasztódással kapcsolatos humán vizsgálatok hiányában, illetve tekintve, hogy a stiripentol kecskékből szabadon átkerül a plazmából a tejbe, a kezelés alatt nem javasolt a szoptatás. Ha a stiripentol-terápiát szoptatás idején is folytatják, akkor a szoptatott csecsemőt gondos megfigyelés alatt kell tartani a mellékhatások észlelése végett.

Termékenység

Az állatkísérletek során nem észlelték a stiripentol fogamzóképesre gyakorolt hatását (lásd az 5.3 pontot). Nincs erre vonatkozó klinikai adat, emberre nézve a potenciális kockázat ismeretlen.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Mivel a stiripentol szédülést és ataxiát okozhat, szedése nagyban befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeknek javasolni kell, hogy addig ne vezessenek gépjárművet és ne kezeljenek gépeket, amíg nincs meg a szükséges tapasztalatuk ahhoz, hogy felmérjék képességeik hátrányos befolyásoltságát (lásd a 4.8 pontot).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A stiripentol leggyakoribb mellékhatásai az anorexia, testtömegcsökkenés, álmatlanság, álmoság, ataxia, izom-hypotonia és disztónia.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A leggyakrabban megfigyelt mellékhatások a következők voltak: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások súlyosság szerint csökkenő sorrendben vannak felsorolva.

Szervrendszerenkénti kategóriák (MedDRA terminológia)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Neutropénia		Trombocitopénia *
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia, étvágyvesztés, testtömegcsökkenés			
Pszichiátriai kórképek	Álmatlanság	Agresszivitás, ingerlékenység, viselkedési zavarok, dacos viselkedés, túlzott izgatottság, alvászavarok		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Álmoság, ataxia, izom-hypotonia, disztónia	Hiperkinéziák		
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Diplopia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hányinger, hányás		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			Fotoszenzitivitás, bőrkiütés, bőrrallergia, urtikária	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			Kimerültség	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Emelkedett γ -GT		A májfunkció kóros értékei

* A trombocitopénia adatai a klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatokból is származnak.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A fenti mellékhatások közül több gyakran más görcsgátló gyógyszerek emelkedett plazmakoncentrációja miatt jelentkezik (lásd a 4.4 és a 4.5 pontot), és megszűnik, ha a gyógyszerek adagját csökkentik.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Klinikai túladagolásról nincsenek adatok. Szupportív kezelést (intenzív osztályon elvégzett tüneti beavatkozásokat) kell folytatni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok, ATC kód: N03AX17

Hatásmechanizmus

Az állatkísérletek során a stiripentol antagonizálja az áramütés, pentetrazol és a bikukullin által kiváltott görcsöket. Rágcsálók esetében úgy tűnik, hogy a stiripentol növeli a γ -aminovajsav (GABA), az emlősök agyának fő gátló neurotranszmitterének szintjét az agyban. Ez a szinaptoszómális GABA-felvétel gátlásával és/vagy a GABA-transzamináz gátlásával valósulhat meg. A stiripentol ugyanakkor fokozta a GABA A receptor-mediált transzmisszióját az éretlen patkányagyvelőben, és a barbiturátokhoz hasonló mechanizmussal növelte a GABA A receptor kloridion-csatornáinak átlagos nyitvatartási idejét (a nyitások frekvenciáját nem). A stiripentol a farmakokinetikai interakciók következtében potenciózza más görcsgátlók (például a karbamazepin, a nátrium-valproát, a fenitoin, a fenobarbitál), valamint számos benzodiazepin hatását. A stiripentol mellékhatása nagyrészt több izoenzim, különösen az egyéb epilepsziaellenes gyógyszer májban történő lebontásában résztvevő CYP450 3A4 és 2C19 metabolikus gátlásán alapul.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A stiripentol kulcsfontosságú (pivotális) klinikai értékelését 3 éves és afeletti, SMEI-ben szenvedő gyermekek körében végezték.

Egy francia engedélyezés előtti gyógyszeralkalmazási programba 6 hónapos kortól vontak be gyerekeket, mert bizonyos esetekben a Dravet-szindróma diagnózisát ebben a korban már biztonsággal meg lehet állapítani. A Diacomit 3 év alatti, SMEI-ben szenvedő gyermekeknél történő alkalmazásával kapcsolatos klinikai döntést egyéni mérlegelés alapján kell meghozni, figyelembe véve a lehetséges klinikai előnyöket és kockázatokat (lásd a 4.2 pontot).

A randomizált, placebokontrollos, kiegészítéssel vizsgálatba 41 gyermeket vontak be, akik SMEI-ben szenvedtek. Az 1 hónapos kiindulási időszakot követően, a 2 hónapos kettős vak időszakban a valproát- és klobazám-kezelést placebóval (n=20) vagy stiripentollal (n=21) egészítették ki. Ezután a betegek nyílt elrendezésben kaptak stiripentolt. Azt a beteget tekintették reszpondernek, akinek a klónusos (vagy tónusos-klónusos) görcsök gyakorisága a kettős vak periódus második hónapja során több mint 50%-kal csökkent a kiindulási időszakhoz képest. A stiripentol-csoportban 15 beteg (71%) volt reszponder (köztük kilenc főnél megszűntek a klónusos vagy tónusos-klónusos görcsök), míg a placebocsoportban mindössze egy beteg (5%) volt reszponder (mindegyiküknél előfordultak görcsrohamok; stiripentol 95%-os CI 52,1–90,7 vs. placebo 0–14,6). A különbség 95%-os konfidenciaintervalluma 42,2–85,7 volt. A kiindulási időszak értékéhez viszonyított változás százalékos aránya magasabb volt stiripentol-csoportban (69%), mint a placebocsoportban (+7%), $p < 0,0001$. A stiripentolt kapó csoportban 21 betegnél jelentkeztek közepes erősségű mellékhatások (álmosság, étvágytalanság), míg a placebocsoportban nyolc betegnél, de a mellékhatások a párhuzamosan adott gyógyszer adagjának csökkentése után a 21 betegből 12-nél megszűntek (Chiron és mtsai, Lancet, 2000).

Nem állnak rendelkezésre olyan klinikai vizsgálati adatok, amelyek alátámasztják az 50 mg/ttkg-nál nagyobb napi adagban alkalmazott stiripentol klinikai biztonságosságát. Nem állnak rendelkezésre olyan klinikai vizsgálati adatok, melyek a stiripentol monoterápiaként történő alkalmazását támasztanák alá a Dravet-szindróma kezelésére.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A stiripentol alábbi farmakokinetikai tulajdonságairól egészséges felnőtt önkéntesekkel, illetve felnőtt betegekkel elvégzett vizsgálatok számoltak be.

Felszívódás

A stiripentol gyorsan felszívódik, plazmakoncentrációja a beadást követően kb. 1,5 óra alatt éri el a csúcst. A stiripentol abszolút biohasznosulása nem ismert, mert intravénásan adott gyógyszerforma vizsgálat céljából nem érhető el. Szájon át történő beadás után jól felszívódik, és az így bevitt adag legnagyobb része a vizelettel ürül.

A kapszula és a belsőleges szuszpenzióhoz való tasakos por gyógyszerformák relatív biohasznosulását egészséges férfi önkénteseken, egyszeri 1000 mg mennyiség szájon át történő alkalmazását követően vizsgálták. A két készítmény az AUC tekintetében bioekvivalens volt, de a C_{max} tekintetében nem. A tasakos készítmény esetében a C_{max} -értékek valamivel (23%-kal) magasabbak voltak a kapszulához viszonyítva, ezért nem feleltek meg a bioekvivalencia követelményeinek. A t_{max} -érték hasonló volt mindkét gyógyszerforma esetében. A stiripentol kapszuláról a belsőleges szuszpenzióhoz való porra való áttérés esetén javasolt a klinikai felügyelet.

Eloszlás

A stiripentol nagymértékben (kb. 99%-ban) kötődik a keringő plazmafehérjékhez.

Elimináció

A stiripentol szisztémás expozíciója az adaggal arányosnál jelentősen nagyobb mértékben nő. A plazma-clearance nagy adagok esetén jelentősen csökken; 600 mg/nap adag esetén kb. 40 l/ttkg/nap, 2400 mg-os adagnál kb. 8 l/ttkg/napra csökken. A stiripentol ismételt alkalmazása esetén a clearance lecsökken, feltehetőleg a metabolizmusért felelős citokróm P450 izoenzimek gátlása miatt. Az eliminációs felezési idő 4,5 óra és 13 óra közötti tartományban volt, és az adaggal együtt emelkedik.

Biotranszformáció

A stiripentol nagy mértékben metabolizálódik, a vizeletben 13 különböző metabolitot találtak. A fő metabolikus folyamatok a demetiláció és glükuronidáció, bár a folyamatokban résztvevő enzimek pontos azonosítása még nem teljesült.

Az *in vitro* tanulmányok alapján a metabolizmus I. fázisában részt vevő legfőbb máj citokróm P450 izoenzimek a CYP1A2, a CYP2C19 és a CYP3A4.

Kiválasztás

A stiripentol legnagyobb része a vesén keresztül választódik ki.

A stiripentol vizeletben található fő metabolitjai együttesen a szájon át bevitt akut adag legnagyobb részét (73%) kiteszik, míg 13–24%-ot találtak a székletben, változatlan formában.

Farmakokinetikai vizsgálat gyermekeknél és serdülőknél

A populáció farmakokinetikai vizsgálatát 35 Dravet-szindrómás gyermekben végezték el, akiket stiripentollal és két, a stiripentol farmakinetikájára ismert hatással nem bíró szerrel, valproáttal és klobazámmal kezeltek. A medián életkor 7,3 év volt (szélsőértékek: 1 – 17,6 év) és a stiripentol medián napi adagja 45,4 mg/ttkg/nap volt (szélsőértékek: 27,1 – 89,3 mg/ttkg/nap), két vagy három külön dózisban adva.

Az adatokat leginkább az egyrekeszes modell írja le, első rendű abszorpció és eliminációs folyamatokkal. A populáció becült abszorpció együtthatója, a k_a 2,08 óra⁻¹ volt (a random hatás standard szórása = 122%). A clearance és az eloszlási térfogat a testtömeggel allometrikusan függött össze, sorrendben 0,433 és 1 exponensekkel: ahogy a testtömeg 10 kg-ról 60 kg-ra nőtt, a látszólagos orális clearance 2,60 l/óráról 5,65 l/óra-ra és a látszólagos eloszlási térfogat 32,0 l-ről 191,8 l-re nőtt. Ennek eredményeként az eliminációs felezési idő 8,5 órától (10 ttkg) 23,5 órára (60 ttkg) nőtt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az állatkísérletes (patkányokkal, majmokkal, egerekkel elvégzett) toxikológiai vizsgálatok nem mutattak ki egyértelmű toxicitásrendszert, eltekintve a hepatocelluláris hipertrófiával társult májmegnagyobbodástól, amely a stiripentol rágcsőknak és nem rágcsőknak nagy adagban történő adásával alakult ki. Ez az eredmény feltehetőleg annak köszönhető, hogy a máj megpróbál alkalmazkodni a nagy metabolikus terheléshez.

A stiripentol patkány- és nyúl-kísérletekben nem volt teratogén; egy egérvizsgálatban (de a többi hasonló vizsgálatban nem) alacsony incidenciájú szájpadosadék-eltávolítást figyeltek meg az anyára nézve toxikus adag (800 mg/ttkg/nap) mellett. Ezeket az egér- és nyúl-kísérleteket még a helyes laboratóriumi gyakorlat követelményeinek bevezetése előtt végezték el. A patkányokon elvégzett fertilitási, általános reprodukciós, valamint pre- és poszt-natális fejlődési vizsgálatok nem tártak fel eredményt, leszámítva 800 mg/ttkg/nap adagban adott stiripentolra toxikus reakciókat mutató anyák szoptatott utódainak túlélési arányának enyhe csökkenését (lásd a 4.6 pontot).

Genotoxicitási vizsgálatok nem mutattak ki mutagén vagy klasztogén hatást.

A patkányokon elvégzett karcinogénitási vizsgálatok eredménye negatív lett. Az egerekben csak enyhén emelkedett meg a májadenomák és karcinomák incidenciája a 78 héten át 200 vagy 600 mg/ttkg/nap adaggal kezelt állatokban, de a 60 mg/ttkg/nap adaggal kezeltekben nem. Tekintettel a stiripentol genotoxicitásának hiányára, illetve az egerek májának májenzim-indukció jelenlétében mutatott különleges daganatképzési hajlamára, ezt az eredményt nem tekintjük úgy, hogy a betegek tumorképződési kockázatának növekedését jelzi.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulatöltet

povidon
karboximetil-keményítő-nátrium
magnézium-sztearát (E470b)

Kapszulahéj

zselatin
titán-dioxid (E171)
eritrozín (E127)
indigotín (E132)

Nyomdafesték

sellak (E904)
fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 A csomagolás típusa és kiszerelése

Polietilén tartály lezárható és gyermekzáras polipropilén csavaros kupakkal.
100 db kapszulát tartalmazó tartály dobozban.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Franciaország.

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/367/013

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. január 4.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. szeptember 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Diacomit 250 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

250 mg stiripentol kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula

2. méret, rózsaszínű kapszula, „Diacomit 250 mg” felirattal

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Diacomitot klobazámmal és valproáttal együtt kell alkalmazni kiegészítő terápiaként a refrakter (korábbi kezelésre nem reagáló) generalizált tónusos-klónusos görcsök kezelésére, súlyos myoclonusos epilepsziában szenvedő csecsemőknél (SMEI, Dravet-szindróma), akiknél a görcsök nem kontrollálhatóak megfelelően klobazámmal és valproáttal.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Diacomit kizárólag a csecsemő- és gyermekkori epilepszia diagnosztizálásában és kezelésében jártas gyermekorvos/gyermek neurológus felügyelete alatt alkalmazható.

Adagolás

Gyermekek és serdülők

A stiripentol adagját mg/ttkg-ban kell kiszámolni.

A napi adag 2 vagy 3 részre osztva adható be.

A stiripentol kiegészítő terápia bevezetése során az adagot fokozatosan kell növelni, amíg el nem érik az 50 mg/ttkg/nap javasolt adagot, klobazámmal és valproáttal együtt adagolva.

A stiripentol adagolását fokozatosan kell növelni, egy hétig 20 mg/ttkg/nap adaggal kezdve, majd egy hétig 30 mg/ttkg/nap adaggal. Az adagolás további növelése a beteg életkorától függ:

- 6 évnél fiatalabb gyermekek a harmadik héten további 20 mg/ttkg/nap adagot kell kapjanak, így érve el három hét alatt a javasolt 50 mg/ttkg/nap adagot;
- 6 és 12 év közti gyermekek esetén minden héten további 10 mg/ttkg/nap mértékben kell növelni az adagolást, így esetükben négy hét alatt érhető el a javasolt 50 mg/ttkg/nap adagolás;
- 12 éves és annál idősebb gyermekek és serdülők esetén minden héten további 5 mg/ttkg/nap mértékben kell növelni az adagolást, amíg az orvos megítélése szerint el nem érik az optimális adagolást.

Az 50 mg/ttkg/nap javasolt adagolás az elérhető klinikai tanulmányok eredményein alapszik, és ez volt a Diacomit adagolásának egyetlen formája, amelyet a kulcsfontosságú (pivotális) tanulmányokban értékelték (lásd 5.1 pont).

A stiripentolt mindig étkezés közben kell bevenni, mert savas környezetben (így az üres gyomorban lévő gyomorsavnak kitéve) gyorsan lebomlik.

A stiripentolt nem lehet tejjel vagy tejtermékkel (joghurt, lágy krémsajt, stb.), szénsavas italokkal, gyümölcslével vagy koffeint, illetve teofillint tartalmazó ételekkel és italokkal bevenni.

3 év alatti gyermekek

A stiripentol kulcsfontosságú (pivotális) klinikai értékelését 3 éves és afeletti, SMEI-ben szenvedő gyermekek körében végezték. A stiripentol 3 év alatti, SMEI-ben szenvedő gyermekeknél történő alkalmazásával kapcsolatos klinikai döntést egyéni mérlegelés alapján kell meghozni, figyelembe véve a lehetséges klinikai előnyöket és kockázatokat. Ebben a fiatalabb betegcsoportban, a stiripentollal történő kiegészítő terápiát csak abban az esetben szabad megkezdeni, amikor a SMEI-diagnózis klinikailag igazolt (lásd 5.1 pont). A stiripentol 12 hónapos kor alatti alkalmazásával kapcsolatban korlátozottak az adatok. Az ilyen korú gyermekeknél a stiripentol használatát a kezelőorvos folyamatos ellenőrzése mellett szabad végezni.

18 éves és annál idősebb betegek

Nem gyűjtöttek elegendő számú felnőttől hosszú távú adatokat ahhoz, hogy a hatás fenntarthatóságát megerősítsék ebben a populációban. A kezelést addig kell folytatni, amíg hatásosság észlelhető.

A stiripentollal egyidejűleg alkalmazott egyéb antiepileptikumok adagolásának módosítása

Bár nem állnak rendelkezésre átfogó farmakológiai adatok a lehetséges gyógyszerkölsönhatásokkal kapcsolatban, a klinikai tapasztalatok alapján, a stiripentollal együtt alkalmazott egyéb antiepileptikumok dózisának és adagolási sémájának módosításával kapcsolatban az alábbi tanácsokat kell figyelembe venni.

- Klobazám

A kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatokban a stiripentol bevezetésekor a klobazám napi adagja 0,5 mg/ttkg volt, amelyet rendszerint több dózisra osztva, naponta kétszer adagoltak. Mellékhatások vagy a klobazám-túladagolás tüneteinek jelentkezése (pl. álmoság, izom-hypotonia és ingerlékenység kisgyermeknél) a napi adagot heti 25%-kal csökkentették. Dravet-szindrómás gyermekeknél stiripentollal együtt alkalmazva a klobazám plazmaszint körülbelül két-háromszoros, a norklobazám plazmaszint ötszörös emelkedéséről számoltak be.

- Valproát

A stiripentol és a valproát közötti metabolikus interakció lehetősége mérsékelt, így a valproát adagolását nem szükséges módosítani a stiripentol bevezetésekor, kivéve az esetleges klinikai biztonságossági okokból történő módosítást. A kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatokban a gastrointestinalis rendszert érintő nemkívánatos reakciók (pl. étvágycsökkenés, testsúlycsökkenés) jelentkezése esetén a valproát napi adagját hetente 30%-kal csökkentették.

Kóros laboratóriumi eredmények

Kóros vérkép vagy májfunkciós vizsgálati eredmények esetén, betegenként egyedileg kell mérlegelni, hogy a stiripentol további alkalmazását folytatják, vagy az adagját módosítják, illetve szükség van-e ezzel párhuzamosan a klobazám és a valproát adagjának módosítására, figyelembe véve a lehetséges klinikai előnyöket és kockázatokat (lásd 4.4 pont).

A gyógyszerforma hatása

A tasakos gyógyszerformuláció C_{max} értéke valamivel magasabb mint a kapszulaké, ezért a formulációk nem bioekvivalensek egymással. Amennyiben a formulációk váltására kerülne sor, ajánlott ezt kórházi felügyelet mellett tenni, amennyiben problémák adódnának a tolerálhatósággal (lásd 5.2 pont).

Vese- és májelégtelenségben szenvedő betegek

A stiripentol alkalmazása nem javasolt károsodott máj és/vagy vesefunkciójú betegek esetén (lásd 4.4 pont).

A gyógyszer szedésének módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A kapszulát egy pohár vízzel egészben kell lenyelni.

Annak érdekében, hogy a beteg a hatóanyag teljes mennyiségét lenyelje, a kapszulát nem szabad kibontani.

A stiripentolnak étellel való kölcsönhatásához lásd 4.5 pont.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Kórtörténetben szereplő, delírium formájában jelentkező pszichózis.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Karbamazepin, fenitoin és fenobarbitál

Ezek az anyagok nem adható együtt stiripentollal a Dravet-szindróma kezelésére. A stiripentol terápia idején a klobazám és/vagy valproát adagját csökkenteni kell a mellékhatások jelentkezése esetén (lásd 4.2 pont).

A gyermekek növekedési sebessége

Mivel a stiripentol és valproát-kezelés idején gyakran fordulhatnak elő gastrointestinalis nemkívánatos reakciók (anorexia, étvágytalanság, hányinger, hányás), az ilyen gyógyszer kombinációval kezelt gyermekek növekedésének sebességét gondosan monitorozni kell.

Vérkép

A stiripentol, klobazám és valproát alkalmazása során neutropenia alakulhat ki. A stiripentol kezelés megkezdése előtt ellenőrizni kell a vértképet. Egyéb klinikai javallat hiányában a vértképet hathavonta kell ellenőrizni.

Májfunkció

A stiripentol kezelés megkezdése előtt ellenőrizni kell a májfunkciót. Egyéb klinikai javallat hiányában a májfunkciót hathavonta kell ellenőrizni.

Vese- és májkárosodás

Mivel a károsodott máj- és vesefunkciójú betegekkel kapcsolatban nem állnak rendelkezésre specifikus klinikai adatok, ilyen esetekben a stiripentol alkalmazása nem javasolt (lásd 4.2 pont).

A CYP enzimeket akadályozó anyagok

A stiripentol gátolja a CYP2C19, CYP3A4 és CYP2D6 enzimeket, és jelentősen megemeli azoknak az anyagoknak a plazmakoncentrációját, amelyeket ezek az enzimek bontanak le, ezzel megnövelve a mellékhatások kockázatát (lásd 4.5 pont). Laboratóriumi tanulmányok azt mutatták, hogy a stiripentol metabolizmusának 1. fázisát a CYP1A2, CYP2C19, valamint CYP3A4 enzimek, és valószínűleg más enzimek is katalizálják. Javasolt a fokozott odafigyelés, amikor a stiripentolt olyan anyagokkal együtt alkalmazzuk, amelyek gátolják vagy emelik az egyik vagy több enzim szintjét.

Gyermekek és serdülők

A pivotal klinikai vizsgálatokban nem vettek részt 3 év alatti gyermekek. Éppen ezért a 6 hónapos és 3 éves kor közötti gyerekeket a stiripentol terápia idején célszerű gondos megfigyelés alatt tartani.

A gyógyszer kapszulánként kevesebb mint 1mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz, lényegében nátriummentesnek tekinthető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A stiripentol befolyásoló lehetséges gyógyszerkölsönhatások

Nincs meghatározva, hogy az egyéb görcsgátló gyógyszerek milyen hatással vannak a stiripentol farmakokinetikájára.

Nem ismert, hogy a CYP3A4 gátló makrolidok és azol típusú gombaellenes gyógyszerek, valamint ugyanezen enzim szubsztrátjai milyen hatást fejtenek ki a stiripentol metabolizmusára. Ugyanígy nem ismert, hogy a stiripentol milyen hatást fejt ki az említett gyógyszerek metabolizmusára.

Laboratóriumi tanulmányok azt mutatták, hogy a stiripentol metabolizmusának 1. fázisát a CYP1A2, CYP2C19, valamint CYP3A4 enzimek, és valószínűleg más enzimek is katalizálják. Javasolt a fokozott odafigyelés, amikor a stiripentolt olyan anyagokkal együtt alkalmazzuk, amelyek gátolják vagy emelik az egyik vagy több enzim szintjét.

A stiripentol hatása a citokróm P450 enzimekre

Számos ilyen kölsönhatást részben igazoltak már az *in vitro* és a klinikai vizsgálatok. Az egyensúlyi gyógyszer szintek emelkedése stiripentol, valproát és klobazám egyidejű alkalmazása esetén hasonlóan alakul felnőtteknél, mint gyermekeknél, bár jelentős egyedi eltérések lehetnek.

Terápiás koncentrációban a stiripentol jelentős mértékű gátló hatást fejt ki több CYP450 izoenzimre: például a CYP2C19, CYP2D6 és CYP3A4 izoenzimre. Ennek eredményeként várhatóan előfordulnak a metabolikus eredetű farmakokinetikai kölsönhatások más gyógyszerekkel. Ezek a kölsönhatások valószínűleg azt eredményezik, hogy ezeknek a hatóanyagoknak a szisztémás koncentrációja megemelkedik, amely fokozhatja a farmakológiai hatást, illetve felerősítheti a mellékhatásokat.

Fokozott körültekintéssel kell eljárni, ha a klinikai körülmények azt igénylik, hogy a stiripentolt olyan anyagokkal adjuk együtt, amelyek a CYP2C19 (pl. citalopram, omeprazol) vagy a CYP3A4 (pl. HIV-proteáz inhibitorok, antihisztaminok például asztemizol és klórfeniramin, kalciumcsatorna blokkolók, sztatinok, orális fogamzásgátló, kodein) enzimeken metabolizálódnak, mert fokozott a mellékhatások előfordulásának kockázata (lásd alább ebben a részben a görcsgátló gyógyszereket). A plazmakoncentráció, illetve a mellékhatások előfordulásának folyamatos ellenőrzése javasolt. Az adagolás módosítása válhat szükségessé.

Kerülni kell az alacsony terápiás indexű CYP3A4 szubsztrátokkal való együttes alkalmazást, mert a súlyos mellékhatások előfordulásának kockázata jelentősen megnövekedhet.

A CYP1A2 izoenzim lehetséges gátlásával kapcsolatban rendelkezésre álló adatok korlátozottak, ezért a nem zárható ki teljes mértékben a teofillinnel és koffeinnel kapcsolatos kölsönhatás, mivel a teofillin és a koffein plazmaszintje megemelkedhet a lelassult májmetabolizmus következtében, amely mérgezést okozhat. Stiripentollal való egyidejű használatuk nem javasolt. Ez a figyelmeztetés nemcsak a gyógyszerekre vonatkozik (például: kóla, csokoládé, kávé, tea és energitalok), hanem számos, gyermekeknek készült élelmiszerre is. A beteg nem ihat kólát, amely jelentős mennyiségű koffeint tartalmaz, és nem ehet csokoládét, amelyben nyomokban teofillin található (lásd 4.2 pont).

Mivel a stiripentol klinikailag alkalmazott adagolás mellett kialakuló plazmakoncentrációban *in vitro* gátolja a CYP2D6 izoenzimet, az ezen az úton metabolizálódó anyagok, például: béta-blokkolók (propranolol, karvedilol, timolol), antidepresszánsok (fluoxetin, paroxetin, szertralin, imipramin, klomipramin), antipszichotikumok (haloperidol), fájdalomcsillapítók (kodein, dextrometorfan, tramadol), stiripentollal metabolikus kölsönhatásba léphetnek. Az adagolás módosítására lehet szükség a CYP2D6 enzim által metabolizált anyagok esetén, amelyek dózisát egyedileg kell beállítani.

A stiripentol lehetséges kölcsönhatása más gyógyszerekkel

Megfelelő klinikai adatok hiányában, fokozott körültekintéssel kell eljárni az alábbi klinikailag releváns kölcsönhatással stiripentol esetén:

Nemkívánatos kombinációk (kizárólag elkerülhetetlen esetben alkalmazható)

- Anyarozs alkaloidok (ergotamin, dihidroergotamin)

Lehetséges végteljes veszélyével járó ergotizmus (az anyarozs alkaloidok máj eliminációjának gátlása).

- Cizaprid, halofantrin, pimozid, kinidin, bepridil

Szívritmuszavarok és különösen torsades de pointes/„wave burst” arrhythmia kockázatának növekedése.

- Immunszuppresszív szerek (takrolimusz, ciklosporin, szirolimusz)

Megemelkedik az immunszuppresszív szer vérszintje (csökkent májmetabolizmus).

- Sztatinek (atorvasztatin, szimvasztatin stb.)

Dózisfüggő nemkívánatos reakciók, pl. rhabdomyolysis kockázatának növekedése (a koleszterinszint csökkentő gyógyszerek májmetabolizmusának csökkenése).

Fokozott odafigyelést igénylő kombinációk

- *Midazolám, triazolám, alprazolám*

A benzodiazepin plazmaszintje megemelkedhet a májban történő csökkent metabolizmus következtében, amely fokozott szedációt okozhat.

- *Klórpromazin*

A stiripentol fokozza a klórpromazin centrális depresszív hatását.

- *Az egyéb epilepszia elleni gyógyszerekre (AED-k) kifejtett hatások*

A CYP2C19 és CYP3A4 citokróm P450 izoenzimek gátlása miatt farmakokinetikai kölcsönhatások alakulhatnak ki a következő hatóanyagokkal (májmetabolizmusuk gátlása miatt): fenobarbitál, primidon, fenitoin, karbamazepin, klobazám (lásd 4.2 pont), valproát (lásd 4.2 pont), diazepam (fokozott izomrelaxáció), etosuximid és tiagabin. Ennek következtében a felsorolt görcsgátló gyógyszerek plazmaszintje megemelkedik, és fokozódik az esetleges túladagolás veszélye. A stiripentollal együtt alkalmazott egyéb görcsgátlók plazmaszintjét javasolt folyamatos ellenőrzés alatt tartani, illetve szükség esetén adagjukat módosítani.

- *Topiramát*

Egy francia stiripentol program során a stiripentol, klobazám és valproát kombinációhoz a 230 beteg 41%-ánál topiramátot adtak. Az ezen betegcsoporttal kapcsolatos klinikai megfigyelések nem igazolták, hogy a topiramát dózisének és adagolási sémájának módosítására lenne szükség stiripentollal való együttes alkalmazás esetén.

A topiramátot tekintve, nem fordulhat elő kompetitív CYP2C19 enzimgátlás, mert ehhez feltehetőleg a standard topiramát dózissal és adagolási sémával elérhetőnél 5-15-ször nagyobb plazmakoncentrációra van szükség.

- *Levetiracetám*

A levetiracetám nem megy keresztül nagyobb mértékű májmetabolizáción a májban. Ennek eredményeként a stiripentol és a levetiracetám között nem várható farmakokinetikai metabolikus gyógyszerkölcsönhatás.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az epilepsziával és a görcsgátló gyógyszerekkel kapcsolatos általános kockázat

Kimutatták, hogy az epilepsziás nők utódainál a fejlődési rendellenességek prevalenciája két-háromszor nagyobb, mint az általános népesség körében tapasztalható kb. 3%-os arány. Bár egyéb tényezők, pl. az epilepszia is hozzájárulhatnak, a rendelkezésre álló bizonyítékok azt mutatják, hogy ez a növekedés nagyrészt a kezelés miatt alakul ki. A kezelt betegcsoportban a politerápia esetén észlelték a fejlődési rendellenességek kialakulását.

Az epilepszia elleni kezelést azonban nem szabad megszakítani a terhesség idején, mert a betegség súlyosbodása az anyára és a magzatra nézve is végzetes lehet.

A stiripentollal összefüggő kockázatok

Nincsenek a terhességre vonatkozó adatok. Állatkísérletek nem jeleztek közvetlen vagy közvetett káros hatást a terhességre, a magzati fejlődésre, szülésre és a posztnatális fejlődésre, az anyára nem mérgező adagok esetén (lásd 5.3 pont). A gyógyszer indikációját figyelembe véve a stiripentol alkalmazása terhes, illetve fogamzóképes nők körében nem várható. A stiripentol terhesség idején történő alkalmazásáról egyedi mérlegelés alapján kell dönten, figyelembe véve a lehetséges klinikai előnyöket és kockázatokat. Terhes nőknek történő felírásakor fokozott körültekintéssel kell eljárni, illetve alkalmazása esetén célszerű hatékony fogamzásgátlást alkalmazni.

Szoptatás

Az anyatejbe történő kiválasztódással kapcsolatos humán vizsgálatok hiányában, illetve tekintve, hogy a stiripentol kecskékben szabadon átkerül a plazmából a tejbe, a kezelés alatt nem javasolt a szoptatás. Ha a stiripentol-terápiát szoptatás idején is folytatják, akkor a szoptatott csecsemőt gondos megfigyelés alatt kell tartani, hogy nem jelentkeznek-e nemkívánatos hatások.

Termékenység

Az állatkísérletek során nem észlelték a stiripentol fogamzóképessegre gyakorolt hatását (lásd 5.3 rész). Nincs erre vonatkozó klinikai adat, az emberi szervezetre jelentett potenciális kockázat ismeretlen.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Mivel a stiripentol szédülést és ataxiát okozhat, szedése nagyban befolyásolja a vezetéshez és gépkezeléshez szükséges képességeket. A betegeknek javasolni kell, hogy addig ne vezessenek és ne kezeljenek gépeket, amíg nincs meg a szükséges tapasztalatuk ahhoz, hogy felmérjék képességeik hátrányos befolyásoltságát (lásd a 4.8 pontot).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonsági profil összefoglalása

A stiripentol leggyakoribb mellékhatásai az anorexia, testtömegcsökkenés, álmatlanság, álmoság, ataxia, izom-hypotonia és dystonia.

A mellékhatásokat bemutató táblázat

A leggyakrabban megfigyelt mellékhatások a következők voltak: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatok alapján nem megállapítható). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszerenkénti kategóriák (MedDRA terminológia)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Neutropenia		Thrombocytopenia *
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia, étvágycsökkenés, testtömegcsökkenés			
Pszichiátriai kórképek	Insomnia	Agresszivitás, ingerlékenység, viselkedési zavarok, dacos viselkedés, túlzott izgatottság, alvászavarok		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Álmoság, ataxia, izomhypotonia, dystonia	Hyperkinesziák		
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Diplopia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hányinger, hányás		
A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei			Fotoszenzitivitás, bőrkiütés, bőralergia, urticaria	
Általános tünetek, az alkalmazást helyén fellépő reakciók			Kimerültség	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Emelkedett γ -GT		kóros májfunkciós értékek

* A thrombocytopeniára vonatkozó adatok mindkét klinikai vizsgálatból, valamint a forgalomba hozatal utáni tapasztalatokból származnak.

A kiemelt mellékhatások leírása

A fenti nemkívánatos mellékhatások többsége gyakran a többi görcsgátló gyógyszer plazmakoncentrációjának emelkedése miatt jelentkezik (lásd 4.4 és 4.5 pont), és ezen gyógyszerek adagjának csökkentése után megszűnik.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.

4.9 Túladagolás

Klinikai túladagolással kapcsolatban nincsenek adatok. A kezelés támogató (intenzív osztályon elvégzett tüneti beavatkozások).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok, ATC kód: N03AX17

Hatásmechanizmus

Az állatkísérletek során a stiripentol antagonizálja az áramütés, pentetrazol és a bikukullin által kiváltott görcsöt. Rágcsáló modellekben a stiripentol növeli a gamma-amino-vajsav (GABA) szintjét az agyban (a GABA az emlős agy egy fő gátló neurotranszmittere). Ez a szinaptoszómális GABA-felvétel gátlásával és/vagy a GABA-transzamináz gátlásával valósulhat meg. A stiripentol ugyanakkor fokozta a GABA A receptor-mediált transzmissziót fiatal patkány agyvelőben, és a barbiturátokhoz hasonló mechanizmussal növelte a GABA A receptor kloridion-csatornáinak átlagos nyitva tartási idejét (a nyitások frekvenciáját nem). A stiripentol potenciózza a többi görcsgátló (például a karbamazepin, a nátrium-valproát, a fenitoin, a fenobarbitál), valamint számos benzodiazepin hatását, farmakokinetikai kölcsönhatás következtében. A stiripentol második hatása főként több izoenzim, különösen az egyéb epilepsziaellenes gyógyszerek májban történő lebontásában résztvevő CYP450 3A4 és 2C19 metabolikus gátlásán alapul.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A stiripentol kulcsfontosságú (pivotális) klinikai értékelését 3 éves és afeletti SMEI-ben szenvedő gyermekek körében végezték.

Egy francia jótékonyági programban 6 hónapos kortól vontak be gyerekeket, mert a Dravet-szindróma diagnózisát ebben a korban lehet biztonsággal megállapítani. A Diacomit 3 év alatti, SMEI-ben szenvedő gyermekeknél történő alkalmazásával kapcsolatos klinikai döntést egyéni mérlegelés alapján kell meghozni, figyelembe véve a lehetséges klinikai előnyöket és kockázatokat (lásd 4.2 pont).

Negyvenegy SMEI-ben szenvedő gyermeket vontak be egy randomizált, placebo-kontrollált, kiegészítéses vizsgálatba. 1 hónapos kiindulási periódust követően, a 2 hónapos kettős vak időszakban a valproát és klobazám kezelést placebóval (n=20) vagy stiripentollal (n=21) egészítették ki. Ezután a betegek nyílt elrendezésben kaptak stiripentolt. Azt a beteget tekintették reszpondernek, akiknél a klónusos (vagy tónusos-klónusos) görcsök gyakorisága a kettős vak periódus második hónapja során több mint 50%-kal csökkent a kiindulási időszakhoz képest. 15 (71%) beteg reagált a stiripentolra (responder) (ide értve azt a kilencet, akiknél egyáltalán nem fordultak elő klónusos vagy tónusos-klónusos görcsök), míg a placebo csoportban mindössze 1 (5%) responder volt (mindegyiküknél előfordultak görcsrohamok; stiripentol 95% CI 52,1-90,7 vs. placebo 0-14,6). A különbség 95%-os konfidencia intervalluma 42,2-85,7 volt. A kiindulási értékhez viszonyított változás százalékos aránya magasabb volt stiripentol (-69%), mint a placebo (+7%) esetén, $p < 0,0001$. A stiripentolt kapó csoportban 21 betegnél jelentkeztek közepes erősségű mellékhatások (álmosság, étvágytalanság, míg a placebo csoportban 8 betegnél, de a mellékhatások a párhuzamosan adott gyógyszer adagjának csökkentése után a 21 betegből 12 esetben megszűntek (Chiron és mások, Lancet, 2000).

Nem állnak rendelkezésre olyan klinikai vizsgálati adatok, amelyek alátámasztják az 50 mg/kg-nál nagyobb napi adagban alkalmazott stiripentol klinikai biztonságosságát. Nem állnak rendelkezésre olyan klinikai vizsgálati adatok, melyek a stiripentol monoterápia Dravet-szindrómában történő alkalmazását támasztanák alá.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A stiripentollal kapcsolatosan az alábbi farmakokinetikai tulajdonságokról számoltak be az egészséges felnőtt önkéntesekkel, illetve felnőtt betegekkel elvégzett vizsgálatokban.

Felszívódás

A stiripentol gyorsan felszívódik, maximális plazma koncentrációját a beadást követően kb. 1,5 óra múlva éri el. A stiripentol abszolút biohasznosulása nem ismert, mert intravénásan adott gyógyszerforma vizsgálat céljából nem érhető el. Szájon át történő beadás után jól felszívódik, és az így bevitt adag legnagyobb része a vizelettel ürül.

A kapszulák és a tasakos formulációjú, belsőleges szuszpenzióhoz való por közötti relatív biohasznosulást egészséges férfi önkéntesek bevonásával, egyszeri 1000 mg mennyiség szájon át történő alkalmazását követően vizsgálták. A két formuláció az AUC tekintetében bioekvivalens, de a C_{max} tekintetében nem. A tasakos formuláció esetében a C_{max} értékek valamivel (23 %-kal) magasabbak voltak a kapszulához viszonyítva, ezért ezen a téren nem feleltek meg a bioekvivalencia követelményeinek. A T_{max} érték hasonló volt mindkét formuláció esetében. A stiripentol tartalmú kapszuláról a belsőleges szuszpenzióhoz való porra való áttéréskor kórházi felügyelet javasolt.

Eloszlás

A stiripentol nagymértékben kötődik a keringő plazmafehérjékhez (kb. 99%-ban).

Elimináció

A szisztémás stiripentol expozíciója az adaggal arányosnál jelentősen nagyobb mértékben nő. A plazma clearance nagy adagok esetén jelentősen csökken; 600 mg/nap adag esetén kb. 40 l/kg/napról, amely 2400 mg adagnál kb. 8 l/kg/napra csökken. A stiripentol ismételt alkalmazása esetén a clearance lecsökken, feltehetőleg a metabolizmusért felelős citokróm P450 izoenzimek gátlása miatt. Az eliminációs felezési idő 4,5 és 13 óra közötti tartományban volt, és az adaggal együtt emelkedik.

Biotranszformáció

A stiripentol nagymértékben metabolizálódik, 13 különböző metabolitot találtak a vizeletben. A metabolizmus fő útvonalai a demetilálás és glükuronid-képzés, bár a folyamatokban résztvevő enzimeket még nem sikerült pontosan azonosítani.

A laboratóriumi tanulmányok alapján, a legfőbb máj citokróm P450 izoenzimeket, melyek az 1. fázisú metabolizmusban vesznek részt, CYP1A2, CYP2C19 és CYP3A4 enzimeknek tekintik.

Kiválasztás

A stiripentol legnagyobb része a vesén keresztül választódik ki.

A stiripentol vizeletben megtalálható metabolitjai együttesen a per os adag legnagyobb részét (73%) kiteszik, míg 12-24% található meg a székletben, változatlan formában.

Gyermekgyógyászati populációs farmakokinetikai vizsgálat

A populáció farmakokinetikai vizsgálata 35, Dravet szindrómás gyermekeken került elvégzésre, akiket stiripentollal és két olyan anyaggal, valproáttal és klobazámmal kezeltek, melyek jelen ismeretek szerint nincsenek hatással a stiripentol farmakokinetikájára. A medián életkor 7,3 év volt

(szélsőértékek: 1 – 17,6 év) és a stiripentol medián napi adagja 45,4 mg/kg/nap volt (szélsőértékek: 27,1 - 89,3 mg/kg/nap), két vagy három külön dózisban adva.

Az adatok leginkább egy egy kompartmentes modellel, első rendű abszorpció és eliminációs folyamatokkal mutattak egyezést. A populáció becsült abszorpció ráta K_a állandója $2,8 \text{ óra}^{-1}$ volt (a random hatástól való standard deviáció = 122%). A clearance és a megoszlási volumen allometrikus modellel függött össze a testtömeggel, melynek exponensei sorrendben 0,433 és 1 voltak: ahogy a testtömeg 10-ről 60 kg-ra nőtt, a látszólagos orális clearance 2,60-ről 5,56 l/óra-ra és a látszólagos megoszlási volumen 32,0-ről 191,8 l-re nőtt. Ennek eredményeképpen az eliminációs felezési idő 8,5 órától (10 kg) 23,5 órára (60 kg) nőtt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Állatkísérletes (patkányokkal, majmokkal, egerekkel elvégzett) toxikológiai vizsgálatok nem mutattak egyértelmű toxicitást, eltekintve a hepatocelluláris hyperthrophiaival társult máj megnagyobbodástól, amely akkor alakult ki, amikor a stiripentolt rendkívül nagy adagban adták rágcsálóknak és nem rágcsálóknak. Ez az eredmény feltehetőleg annak köszönhető, hogy a máj megpróbál alkalmazkodni a nagy metabolikus terheléshez.

A stiripentol patkányban és nyúlban nem volt teratogén; egy egereken elvégzett vizsgálatban (de a többi vizsgálatban nem) alacsony incidenciájú szájpadosadék-elváltozást figyeltek meg az anyára halálos adag (800 mg/kg/nap) alkalmazása esetén. Ezek az egereken és nyulakon elvégzett vizsgálatok még a Helyes Laboratóriumi Gyakorlat követelményeinek bevezetése előtt zajlottak le. A patkányokon elvégzett fertilitási, általános reprodukciós, valamint pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatok eseménytelenül zajlottak, azt az egyet kivéve, hogy 800 mg/kg/nap adagban adott stiripentolra mérgezéses tüneteket mutató anyák által szoptatott utódok túlélési aránya enyhe csökkenést mutatott (lásd 4.6 pont).

Genotoxicitási vizsgálatok nem mutattak ki mutagén vagy klasztogén hatást.

A patkányokon elvégzett karcinogenitás vizsgálatok negatívak voltak. Egerekben mindössze enyhén emelkedett meg a májadenomák és carcinomák incidenciája azokban az állatokban, amelyeket 200 vagy 600 mg/kg/nap adaggal kezeltek 78 héten át, de azoknál nem, amelyeknél a kezelés 60 mg/kg/nap adaggal történt. Tekintettel arra, hogy a stiripentol nem mutatott genotoxicitást, illetve, hogy jól ismert az egér máj különleges daganatképzési hajlama májenzim indukció jelenlétében, ez az eredmény nem tekinthető úgy, hogy a hatóanyag a betegeknél daganatkeltő hatású.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulamag

Povidon

A típusú karboximetil-keményítő-nátrium

Magnézium-sztearát (E470b)

Kapszulahéj

Zselatin

Titán-dioxid (E171)

Eritrozin (E127)

Indigotin (E132)

Nyomdafesték

Shellac (E904)

Fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől való védelem érdekében a gyógyszert tartsa megfelelően lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A 30 vagy 90 kapszulát tartalmazó polipropilén palack a felnyitást egyértelműen jelző zárral és polietilén csavaros kupakkal.

A 60 kapszulát tartalmazó áttetsző polietilén palackot gyermekzárral, és a felnyitást egyértelműen jelző polipropilén csavaros kupakkal zártuk le.

A palackokat kartonpapír dobozba csomagoljuk.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Franciaország.

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/367/001-3

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. január 4.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. szeptember 20

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Diacomit 500 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

500 mg stiripentol kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula

0. méret, rózsaszínű kapszula, „Diacomit 500 mg” felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Diacomitot klobazámmal és valproáttal együtt kell alkalmazni kiegészítő terápiaként a refrakter (korábbi kezelésre nem reagáló) generalizált tónusos-klónusos görcsök kezelésére, súlyos myoclonusos epilepsziában szenvedő csecsemőknél (SMEI, Dravet-szindróma), akiknél a görcsök nem kontrollálhatóak megfelelően klobazámmal és valproáttal.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Diacomit kizárólag a csecsemő- és gyermekkori epilepszia diagnosztizálásában és kezelésében jártas gyermekorvos/gyermek neurológus felügyelete alatt alkalmazható.

Adagolás

Gyermekek és serdülők

A stiripentol adagját mg/ttkg-ban kell kiszámolni.

A napi adag 2 vagy 3 részre osztva adható be.

A stiripentol kiegészítő terápia bevezetése során az adagot fokozatosan kell növelni, amíg el nem érik az 50 mg/ttkg/nap javasolt adagot, klobazámmal és valproáttal együtt adagolva.

A stiripentol adagolását fokozatosan kell növelni, egy hétig 20 mgtt/kg/nap adaggal kezdve, majd egy hétig 30 mg/ttkg/nap adaggal. Az adagolás további növelése a beteg életkorától függ:

- 6 évnél fiatalabb gyermekek a harmadik héten további 20 mg/ttkg/nap adagot kell kapjanak, így érve el három hét alatt a javasolt 50 mg/ttkg/nap adagot;
- 6 és 12 év közti gyermekek esetén minden héten további 10 mgtt/kg/nap mértékben kell növelni az adagolást, így esetükben négy hét alatt érhető el a javasolt 50 mg/ttkg/nap adagolás;
- 12 éves és annál idősebb gyermekek és serdülők esetén minden héten további 5 mg/ttkg/nap mértékben kell növelni az adagolást, amíg az orvos megítélése szerint el nem érik az optimális adagolást.

Az 50 mg/ttkg/nap javasolt adagolás az elérhető klinikai tanulmányok eredményein alapszik, és ez volt a Diacomit adagolásának egyetlen formája, amelyet a kulcsfontosságú (pivotális) tanulmányokban értékelték (lásd 5.1 pont).

A stiripentolt mindig étkezés közben kell bevenni, mert savas környezetben (így az üres gyomorban lévő gyomorsavnak kitéve) gyorsan lebomlik.

A stiripentolt nem lehet tejjel vagy tejtermékkel (joghurt, lágy krémsajt, stb.), szénsavas italokkal, gyümölcslével vagy koffeint, illetve teofillint tartalmazó ételekkel és italokkal bevenni.

3 év alatti gyermekek

A stiripentol kulcsfontosságú (pivotális) klinikai értékelését 3 éves és afeletti, SMEI-ben szenvedő gyermekek körében végezték. A stiripentol 3 év alatti, SMEI-ben szenvedő gyermekeknél történő alkalmazásával kapcsolatos klinikai döntést egyéni mérlegelés alapján kell meghozni, figyelembe véve a lehetséges klinikai előnyöket és kockázatokat. Ebben a fiatalabb betegcsoportban, a stiripentollal történő kiegészítő terápiát csak abban az esetben szabad megkezdeni, amikor a SMEI-diagnózis klinikailag igazolt (lásd 5.1 pont). A stiripentol 12 hónapos kor alatti alkalmazásával kapcsolatban korlátozottak az adatok. Az ilyen korú gyermekeknél a stiripentol használatát a kezelőorvos folyamatos ellenőrzése mellett szabad végezni.

18 éves és annál idősebb betegek

Nem gyűjtöttek elegendő számú felnőttől hosszú távú adatokat ahhoz, hogy a hatás fenntarthatóságát megerősítsék ebben a populációban. A kezelést addig kell folytatni, amíg hatásosság észlelhető.

A stiripentollal egyidejűleg alkalmazott egyéb antiepileptikumok adagolásának módosítása

Bár nem állnak rendelkezésre átfogó farmakológiai adatok a lehetséges gyógyszerkölsönhatásokkal kapcsolatban, a klinikai tapasztalatok alapján, a stiripentollal együtt alkalmazott egyéb antiepileptikumok dózisának és adagolási sémájának módosításával kapcsolatban az alábbi tanácsokat kell figyelembe venni.

- Klobazám

A kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatokban a stiripentol bevezetésekor a klobazám napi adagja 0,5 mg/ttkg volt, amelyet rendszerint több dózisra osztva, naponta kétszer adagoltak. Mellékhatások vagy a klobazám-túladagolás tüneteinek jelentkezése (pl. álmoság, izom-hypotonia és ingerlékenység kisgyermekknél) a napi adagot heti 25%-kal csökkentették. Dravet-szindrómás gyermekeknél stiripentollal együtt alkalmazva a klobazám plazmaszint körülbelül két-háromszoros, a norklobazám plazmaszint ötszörös emelkedéséről számoltak be.

- Valproát

A stiripentol és a valproát közötti metabolikus interakció lehetősége mérsékelt, így a valproát adagolását nem szükséges módosítani a stiripentol bevezetésekor, kivéve az esetleges klinikai biztonságossági okokból történő módosítást. A kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatokban a gastrointestinalis rendszert érintő nemkívánatos reakciók (pl. étvágycsökkenés, testsúlycsökkenés) jelentkezése esetén a valproát napi adagját hetente 30%-kal csökkentették.

Kóros laboratóriumi eredmények

Kóros vérkép vagy májfunkciós vizsgálati eredmények esetén, betegenként egyedileg kell mérlegelni, hogy a stiripentol további alkalmazását folytatják, vagy az adagját módosítják, illetve szükség van-e ezzel párhuzamosan a klobazám és a valproát adagjának módosítására, figyelembe véve a lehetséges klinikai előnyöket és kockázatokat (lásd 4.4 pont).

A gyógyszerforma hatása

A tasakos gyógyszerformuláció C_{max} értéke valamivel magasabb mint a kapszulaké, ezért a formulációk nem bioekvivalensek egymással. Amennyiben a formulációk váltására kerülne sor, ajánlott ezt kórházi felügyelet mellett tenni, amennyiben problémák adódnának a tolerálhatósággal (lásd 5.2 pont).

Vese- és májelégtelenségben szenvedő betegek

A stiripentol alkalmazása nem javasolt károsodott máj és/vagy vesefunkciójú betegek esetén (lásd 4.4 pont).

A gyógyszer szedésének módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A kapszulát egy pohár vízzel egészben kell lenyelni.

Annak érdekében, hogy a beteg a hatóanyag teljes mennyiségét lenyelje, a kapszulát nem szabad kibontani.

A stiripentolnak étellel való kölcsönhatásához lásd 4.5 pont.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Kórtörténetben szereplő, delírium formájában jelentkező pszichózis.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Karbamazepin, fenitoin és fenobarbitál

Ezek az anyagok nem adható együtt stiripentollal a Dravet-szindróma kezelésére. A stiripentol terápia idején a klobazám és/vagy valproát adagját csökkenteni kell a mellékhatások jelentkezése esetén (lásd 4.2 pont).

A gyermekek növekedési sebessége

Mivel a stiripentol és valproát-kezelés idején gyakran fordulhatnak elő gastrointestinalis nemkívánatos reakciók (anorexia, étvágytalanság, hányinger, hányás), az ilyen gyógyszer kombinációval kezelt gyermekek növekedésének sebességét gondosan monitorozni kell.

Vérkép

A stiripentol, klobazám és valproát alkalmazása során neutropenia alakulhat ki. A stiripentol kezelés megkezdése előtt ellenőrizni kell a vértképet. Egyéb klinikai javallat hiányában a vértképet hathavonta kell ellenőrizni.

Májfunkció

A stiripentol kezelés megkezdése előtt ellenőrizni kell a májfunkciót. Egyéb klinikai javallat hiányában a májfunkciót hathavonta kell ellenőrizni.

Vese- és májkárosodás

Mivel a károsodott máj- és vesefunkciójú betegekkel kapcsolatban nem állnak rendelkezésre specifikus klinikai adatok, ilyen esetekben a stiripentol alkalmazása nem javasolt (lásd 4.2 pont).

A CYP enzimeket akadályozó anyagok

A stiripentol gátolja a CYP2C19, CYP3A4 és CYP2D6 enzimeket, és jelentősen megemeli azoknak az anyagoknak a plazmakoncentrációját, amelyeket ezek az enzimek bontanak le, ezzel megnövelve a mellékhatások kockázatát (lásd 4.5 pont). Laboratóriumi tanulmányok azt mutatták, hogy a stiripentol metabolizmusának 1. fázisát a CYP1A2, CYP2C19, valamint CYP3A4 enzimek, és valószínűleg más enzimek is katalizálják. Javasolt a fokozott odafigyelés, amikor a stiripentolt olyan anyagokkal együtt alkalmazzuk, amelyek gátolják vagy emelik az egyik vagy több enzim szintjét.

Gyermekek és serdülők

A pivotal klinikai vizsgálatokban nem vettek részt 3 év alatti gyermekek. Éppen ezért a 6 hónapos és 3 éves kor közötti gyerekeket a stiripentol terápia idején célszerű gondos megfigyelés alatt tartani.

A gyógyszer kapszulánként kevesebb mint 1mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz, lényegében nátriummentesnek tekinthető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A stiripentolt befolyásoló lehetséges gyógyszerkölsönhatások

Nincs meghatározva, hogy az egyéb görcsgátló gyógyszerek milyen hatással vannak a stiripentol farmakokinetikájára.

Nem ismert, hogy a CYP3A4 gátló makrolidok és azol típusú gombaellenes gyógyszerek, valamint ugyanezen enzim szubsztrátjai milyen hatást fejtenek ki a stiripentol metabolizmusára. Ugyanígy nem ismert, hogy a stiripentol milyen hatást fejt ki az említett gyógyszerek metabolizmusára.

Laboratóriumi tanulmányok azt mutatták, hogy a stiripentol metabolizmusának 1. fázisát a CYP1A2, CYP2C19, valamint CYP3A4 enzimek, és valószínűleg más enzimek is katalizálják. Javasolt a fokozott odafigyelés, amikor a stiripentolt olyan anyagokkal együtt alkalmazzuk, amelyek gátolják vagy emelik az egyik vagy több enzim szintjét.

A stiripentol hatása a citokróm P450 enzimekre.

Számos ilyen kölsönhatást részben igazoltak már az *in vitro* és a klinikai vizsgálatok. Az egyensúlyi gyógyszer szintek emelkedése stiripentol, valproát és klobazám egyidejű alkalmazása esetén hasonlóan alakul felnőtteknél, mint gyermekeknél, bár jelentős egyedi eltérések lehetnek.

Terápiás koncentrációban a stiripentol jelentős mértékű gátló hatást fejt ki több CYP450 izoenzimre: például a CYP2C19, CYP2D6 és CYP3A4 izoenzimre. Ennek eredményeként várhatóan előfordulnak a metabolikus eredetű farmakokinetikai kölsönhatások más gyógyszerekkel. Ezek a kölsönhatások valószínűleg azt eredményezik, hogy ezeknek a hatóanyagoknak a szisztémás koncentrációja megemelkedik, amely fokozhatja a farmakológiai hatást, illetve felerősítheti a mellékhatásokat.

Fokozott körültekintéssel kell eljárni, ha a klinikai körülmények azt igénylik, hogy a stiripentolt olyan anyagokkal adjuk együtt, amelyek a CYP2C19 (pl. citalopram, omeprazol) vagy a CYP3A4 (pl. HIV-proteáz inhibitorok, antihisztaminok például asztemizol és klórfeniramin, kalciumcsatorna blokkolók, sztatinok, orális fogamzásgátló, kodein) enzimeken metabolizálódnak, mert fokozott a mellékhatások előfordulásának kockázata (lásd alább ebben a részben a görcsgátló gyógyszereket). A plazmakoncentráció, illetve a mellékhatások előfordulásának folyamatos ellenőrzése javasolt. Az adagolás módosítása válhat szükségessé.

Kerülni kell az alacsony terápiás indexű CYP3A4 szubsztrátokkal való együttes alkalmazást, mert a súlyos mellékhatások előfordulásának kockázata jelentősen megnövekedhet.

A CYP1A2 izoenzim lehetséges gátlásával kapcsolatban rendelkezésre álló adatok korlátozottak, ezért a nem zárható ki teljes mértékben a teofillinnel és koffeinnel kapcsolatos kölsönhatás, mivel a teofillin és a koffein plazmaszintje megemelkedhet a lelassult májmetabolizmus következtében, amely mérgezést okozhat. Stiripentollal való egyidejű használatuk nem javasolt. Ez a figyelmeztetés nemcsak a gyógyszerekre vonatkozik (például: kóla, csokoládé, kávé, tea és energitalok), hanem számos, gyermekeknek készült élelmiszerre is. A beteg nem ihat kólát, amely jelentős mennyiségű koffeint tartalmaz, és nem ehet csokoládét, amelyben nyomokban teofillin található (lásd 4.2 pont).

Mivel a stiripentol klinikailag alkalmazott adagolás mellett kialakuló plazmakoncentrációban *in vitro* gátolja a CYP2D6 izoenzimet, az ezen az úton metabolizálódó anyagok, például: béta-blokkolók (propranolol, karvedilol, timolol), antidepresszánsok (fluoxetin, paroxetin, szertralin, imipramin, klomipramin), antipszichotikumok (haloperidol), fájdalomcsillapítók (kodein, dextrometorfan, tramadol), stiripentollal metabolikus kölsönhatásba léphetnek. Az adagolás módosítására lehet szükség a CYP2D6 enzim által metabolizált anyagok esetén, amelyek dózisát egyedileg kell beállítani.

A stiripentol lehetséges kölcsönhatása más gyógyszerekkel

Megfelelő klinikai adatok hiányában, fokozott körültekintéssel kell eljárni az alábbi klinikailag releváns kölcsönhatással stiripentol esetén:

Nemkívánatos kombinációk (kizárólag elkerülhetetlen esetben alkalmazható)

- Anyarozs alkaloidok (ergotamin, dihidroergotamin)

Lehetséges végteljes veszélyével járó ergotizmus (az anyarozs alkaloidok máj eliminációjának gátlása).

- Cizaprid, halofantrin, pimozid, kinidin, bepridil

Szívritmuszavarok és különösen torsades de pointes/„wave burst” arrhythmia kockázatának növekedése.

- Immunszuppresszív szerek (takrolimusz, ciklosporin, szirolimusz)

Megemelkedik az immunszuppresszív szer vérszintje (csökkent májmetabolizmus).

- Sztatinek (atorvasztatin, szimvasztatin stb.)

Dózisfüggő nemkívánatos reakciók, pl. rhabdomyolysis kockázatának növekedése (a koleszterinszint csökkentő gyógyszerek májmetabolizmusának csökkenése).

Fokozott odafigyelést igénylő kombinációk

- *Midazolám, triazolám, alprazolám*

A benzodiazepin plazmaszintje megemelkedhet a májban történő csökkent metabolizmus következtében, amely fokozott szedációt okozhat.

- *Klórpromazin*

A stiripentol fokozza a klórpromazin centrális depresszív hatását.

- *Az egyéb epilepszia elleni gyógyszerekre (AED-k) kifejtett hatások*

A CYP2C19 és CYP3A4 citokróm P450 izoenzim gátlása miatt farmakokinetikai kölcsönhatások alakulhatnak ki a következő hatóanyagokkal (májmetabolizmusuk gátlása miatt): fenobarbitál, primidon, fenitoin, karbamazepin, klobazám (lásd 4.2 pont), valproát (lásd 4.2 pont), diazepam (fokozott izomrelaxáció), etoszuximid és tiagabin. Ennek következtében a felsorolt görcsgátló gyógyszerek plazmaszintje megemelkedik, és fokozódik az esetleges túladagolás veszélye. A stiripentollal együtt alkalmazott egyéb görcsgátlók plazmaszintjét javasolt folyamatos ellenőrzés alatt tartani, illetve szükség esetén adagjukat módosítani.

- *Topiramát*

Egy francia stiripentol program során a stiripentol, klobazám és valproát kombinációhoz a 230 beteg 41%-ánál topiramátot adtak. Az ezen betegcsoporttal kapcsolatos klinikai megfigyelések nem igazolták, hogy a topiramát dózisának és adagolási sémájának módosítására lenne szükség stiripentollal való együttes alkalmazás esetén.

A topiramátot tekintve, nem fordulhat elő kompetitív CYP2C19 enzimgátlás, mert ehhez feltehetőleg a standard topiramát dózissal és adagolási sémával elérhetőnél 5-15-ször nagyobb plazmakoncentrációra van szükség.

- *Levetiracetám*

A levetiracetám nem megy keresztül nagyobb mértékű májmetabolizáción a májban. Ennek eredményeként a stiripentol és a levetiracetám között nem várható farmakokinetikai metabolikus gyógyszerkölcsönhatás.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az epilepsziával és a görcsgátló gyógyszerekkel kapcsolatos általános kockázat

Kimutatták, hogy az epilepsziás nők utódainál a fejlődési rendellenességek prevalenciája kétfélszoros nagyobb, mint az általános népesség körében tapasztalható kb. 3%-os arány. Bár egyéb tényezők, pl. az epilepszia is hozzájárulhatnak, a rendelkezésre álló bizonyítékok azt mutatják, hogy ez a növekedés nagyrészt a kezelés miatt alakul ki. A kezelt betegcsoportban a politerápia esetén észlelték a fejlődési rendellenességek kialakulását.

Az epilepszia elleni kezelést azonban nem szabad megszakítani a terhesség idején, mert a betegség súlyosbodása az anyára és a magzatra nézve is végzetes lehet.

A stiripentollal összefüggő kockázatok

Nincsenek a terhességre vonatkozó adatok. Állatkísérletek nem jeleztek közvetlen vagy közvetett káros hatást a terhességre, a magzati fejlődésre, szülésre és a posztnatális fejlődésre, az anyára nem mérgező adagok esetén (lásd 5.3 pont). A gyógyszer indikációját figyelembe véve a stiripentol alkalmazása terhes, illetve fogamzóképes nők körében nem várható. A stiripentol terhesség idején történő alkalmazásáról egyedi mérlegelés alapján kell dönteni, figyelembe véve a lehetséges klinikai előnyöket és kockázatokat. Terhes nőknek történő felírásakor fokozott körültekintéssel kell eljárni, illetve alkalmazása esetén célszerű hatékony fogamzásgátlást alkalmazni.

Szoptatás

Az anyatejbe történő kiválasztódással kapcsolatos humán vizsgálatok hiányában, illetve tekintve, hogy a stiripentol kecskékben szabadon átkerül a plazmából a tejbe, a kezelés alatt nem javasolt a szoptatás. Ha a stiripentol-terápiát szoptatás idején is folytatják, akkor a szoptatott csecsemőt gondos megfigyelés alatt kell tartani, hogy nem jelentkeznek-e nemkívánatos hatások.

Termékenység

Az állatkísérletek során nem észlelték a stiripentol fogamzóképessegre gyakorolt hatását (lásd 5.3 rész). Nincs erre vonatkozó klinikai adat, az emberi szervezetre jelentett potenciális kockázat ismeretlen.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Mivel a stiripentol szédülést és ataxiát okozhat, szedése nagyban befolyásolja a vezetéshez és gépkeléshez szükséges képességeket. A betegeknek javasolni kell, hogy addig ne vezessenek és ne kezeljenek gépeket, amíg nincs meg a szükséges tapasztalatuk ahhoz, hogy felmérjék képességeik hátrányos befolyásoltságát (lásd a 4.8 pontot).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonsági profil összefoglalása

A stiripentol leggyakoribb mellékhatásai az anorexia, testtömegcsökkenés, álmatlanság, álmoság, ataxia, izom-hypotonia és dystonia.

A mellékhatásokat bemutató táblázat

A leggyakrabban megfigyelt mellékhatások a következők voltak: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatok alapján nem megállapítható). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszerenkénti kategóriák (MedDRA terminológia)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Neutropenia		Thrombocytopenia *
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia, étvágycsökkenés, testtömegcsökkenés			
Pszichiátriai kórképek	Insomnia	Agresszivitás, ingerlékenység, viselkedési zavarok, dacos viselkedés, túlzott izgatottság, alvászavarok		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Álmoság, ataxia, izomhypotonia, dystonia	Hyperkinesziák		
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Diplopia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hányinger, hányás		
A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei			Fotoszenzitivitás, bőrküetés, bőralergia, urticaria	
Általános tünetek, az alkalmazást helyén fellépő reakciók			Kimerültség	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Emelkedett γ -GT		kóros májfunkciós értékek

* A thrombocytopeniára vonatkozó adatok mindkét klinikai vizsgálatból, valamint a forgalomba hozatal utáni tapasztalatokból származnak.

A kiemelt mellékhatások leírása

A fenti nemkívánatos mellékhatások többsége gyakran a többi görcsgátló gyógyszer plazmakoncentrációjának emelkedése miatt jelentkezik (lásd 4.4 és 4.5 pont), és ezen gyógyszerek adagjának csökkentése után megszűnik.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.

4.9 Túladagolás

Klinikai túladagolással kapcsolatban nincsenek adatok. A kezelés támogató (intenzív osztályon elvégzett tüneti beavatkozások).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok, ATC kód: N03AX17

Hatásmechanizmus

Az állatkísérletek során a stiripentol antagonizálja az áramütés, pentetrazol és a bikukullin által kiváltott görcsöt. Rágcsáló modellekben a stiripentol növeli a gamma-amino-vajsav (GABA) szintjét az agyban (a GABA az emlős agy egy fő gátló neurotranszmittere). Ez a szinaptoszómális GABA-felvétel gátlásával és/vagy a GABA-transzamináz gátlásával valósulhat meg. A stiripentol ugyanakkor fokozta a GABA A receptor-mediált transzmissziót fiatal patkány agyvelőben, és a barbiturátokhoz hasonló mechanizmussal növelte a GABA A receptor kloridion-csatornáinak átlagos nyitva tartási idejét (a nyitások frekvenciáját nem). A stiripentol potenciózza a többi görcsgátló (például a karbamazepin, a nátrium-valproát, a fenitoin, a fenobarbitál), valamint számos benzodiazepin hatását, farmakokinetikai kölcsönhatás következtében. A stiripentol második hatása főként több izoenzim, különösen az egyéb epilepsziaellenes gyógyszerek májban történő lebontásában résztvevő CYP450 3A4 és 2C19 metabolikus gátlásán alapul.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A stiripentol kulcsfontosságú (pivotális) klinikai értékelését 3 éves és afeletti SMEI-ben szenvedő gyermekek körében végezték.

Egy francia jótékonyági programban 6 hónapos kortól vontak be gyerekeket, mert a Dravet-szindróma diagnózisát ebben a korban lehet biztonsággal megállapítani. A Diacomit 3 év alatti, SMEI-ben szenvedő gyermekeknél történő alkalmazásával kapcsolatos klinikai döntést egyéni mérlegelés alapján kell meghozni, figyelembe véve a lehetséges klinikai előnyöket és kockázatokat (lásd 4.2 pont).

Negyvenegy SMEI-ben szenvedő gyermeket vontak be egy randomizált, placebo-kontrollált, kiegészítéses vizsgálatba. 1 hónapos kiindulási periódust követően, a 2 hónapos kettős vak időszakban a valproát és klobazám kezelést placebóval (n=20) vagy stiripentollal (n=21) egészítették ki. Ezután a betegek nyílt elrendezésben kaptak stiripentolt. Azt a beteget tekintették reszpondernek, akinek a klónusos (vagy tónusos-klónusos) görcsök gyakorisága a kettős vak periódus második hónapja során több mint 50%-kal csökkent a kiindulási időszakhoz képest. 15 (71%) beteg reagált a stiripentolra (responder) (ide értve azt a kilencet, akinek egyáltalán nem fordultak elő klónusos vagy tónusos-klónusos görcsök), míg a placebo csoportban mindössze 1 (5%) responder volt (mindegyiküknél előfordultak görcsrohamok; stiripentol 95% CI 52,1-90,7 vs. placebo 0-14,6). A különbség 95%-os konfidencia intervalluma 42,2-85,7 volt. A kiindulási értékhez viszonyított változás százalékos aránya magasabb volt stiripentol (-69%), mint a placebo (+7%) esetén, $p < 0,0001$. A stiripentolt kapó csoportban 21 betegnél jelentkeztek közepes erősségű mellékhatások (álmosság, étvágytalanság, míg a placebo csoportban 8 betegnél, de a mellékhatások a párhuzamosan adott gyógyszer adagjának csökkentése után a 21 betegből 12 esetben megszűntek (Chiron és mások, Lancet, 2000).

Nem állnak rendelkezésre olyan klinikai vizsgálati adatok, amelyek alátámasztják az 50 mg/kg-nál nagyobb napi adagban alkalmazott stiripentol klinikai biztonságosságát. Nem állnak rendelkezésre olyan klinikai vizsgálati adatok, melyek a stiripentol monoterápia Dravet-szindrómában történő alkalmazását támasztanák alá.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A stiripentollal kapcsolatosan az alábbi farmakokinetikai tulajdonságokról számoltak be az egészséges felnőtt önkéntesekkel, illetve felnőtt betegekkel elvégzett vizsgálatokban.

Felszívódás

A stiripentol gyorsan felszívódik, maximális plazma koncentrációját a beadást követően kb. 1,5 óra múlva éri el. A stiripentol abszolút biohasznosulása nem ismert, mert intravénásan adott gyógyszerforma vizsgálat céljából nem érhető el. Szájon át történő beadás után jól felszívódik, és az így bevitt adag legnagyobb része a vizelettel ürül.

A kapszulák és a tasakos formulációjú, belsőleges szuszpenzióhoz való por közötti relatív biohasznosulást egészséges férfi önkéntesek bevonásával, egyszeri 1000 mg mennyiség szájon át történő alkalmazását követően vizsgálták. A két formuláció az AUC tekintetében bioekvivalens, de a C_{max} tekintetében nem. A tasakos formuláció esetében a C_{max} értékek valamivel (23 %-kal) magasabbak voltak a kapszulához viszonyítva, ezért ezen a téren nem feleltek meg a bioekvivalencia követelményeinek. A T_{max} érték hasonló volt mindkét formuláció esetében. A stiripentol tartalmú kapszuláról a belsőleges szuszpenzióhoz való porra való áttéréskor kórházi felügyelet javasolt.

Eloszlás

A stiripentol nagymértékben kötődik a keringő plazmafehérjékhez (kb. 99%-ban).

Elimináció

A szisztémás stiripentol expozíciója az adaggal arányosnál jelentősen nagyobb mértékben nő. A plazma clearance nagy adagok esetén jelentősen csökken; 600 mg/nap adag esetén kb. 40 l/kg/napról, amely 2400 mg adagnál kb. 8 l/kg/napra csökken. A stiripentol ismételt alkalmazása esetén a clearance lecsökken, feltehetőleg a metabolizmusért felelős citokróm P450 izoenzimek gátlása miatt. Az eliminációs felezési idő 4,5 és 13 óra közötti tartományban volt, és az adaggal együtt emelkedik.

Biotranszformáció

A stiripentol nagymértékben metabolizálódik, 13 különböző metabolitot találtak a vizeletben. A metabolizmus fő útvonalai a demetilálás és glükuronid-képzés, bár a folyamatokban résztvevő enzimeket még nem sikerült pontosan azonosítani.

A laboratóriumi tanulmányok alapján, a legfőbb máj citokróm P450 izoenzimeket, melyek az 1. fázisú metabolizmusban vesznek részt, CYP1A2, CYP2C19 és CYP3A4 enzimeknek tekintik.

Kiválasztás

A stiripentol legnagyobb része a vesén keresztül választódik ki.

A stiripentol vizeletben megtalálható metabolitjai együttesen a per os adag legnagyobb részét (73%) kiteszik, míg 12-24% található meg a székletben, változatlan formában.

Gyermekgyógyászati populációs farmakokinetikai vizsgálat

A populáció farmakokinetikai vizsgálata 35, Dravet szindrómás gyermekeken került elvégzésre, akiket stiripentollal és két olyan anyaggal, valproáttal és klobazámmal kezeltek, melyek jelen ismeretek szerint nincsenek hatással a stiripentol farmakokinetikájára. A medián életkor 7,3 év volt

(szélsőértékek: 1 – 17,6 év) és a stiripentol medián napi adagja 45,4 mg/kg/nap volt (szélsőértékek: 27,1 - 89,3 mg/kg/nap), két vagy három külön dózisban adva.

Az adatok leginkább egy egy kompartmentes modellel, első rendű abszorpció és eliminációs folyamatokkal mutattak egyezést. A populáció becsült abszorpció ráta K_a állandója $2,8 \text{ óra}^{-1}$ volt (a random hatástól való standard deviáció = 122%). A clearance és a megoszlási volumen allometrikus modellel függött össze a testtömeggel, melynek exponensei sorrendben 0,433 és 1 voltak: ahogy a testtömeg 10-ről 60 kg-ra nőtt, a látszólagos orális clearance 2,60-ről 5,56 l/óra-ra és a látszólagos megoszlási volumen 32,0-ről 191,8 l-re nőtt. Ennek eredményeképpen az eliminációs felezési idő 8,5 órától (10 kg) 23,5 órára (60 kg) nőtt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Állatkísérletes (patkányokkal, majmokkal, egerekkel elvégzett) toxikológiai vizsgálatok nem mutattak egyértelmű toxicitást, eltekintve a hepatocelluláris hyperthrophiaival társult máj megnagyobbodástól, amely akkor alakult ki, amikor a stiripentolt rendkívül nagy adagban adták rágszálóknak és nem rágszálóknak. Ez az eredmény feltehetőleg annak köszönhető, hogy a máj megpróbál alkalmazkodni a nagy metabolikus terheléshez.

A stiripentol patkányban és nyúlban nem volt teratogén; egy egereken elvégzett vizsgálatban (de a többi vizsgálatban nem) alacsony incidenciájú szájpadhasadék-elváltozást figyeltek meg az anyára halálos adag (800 mg/kg/nap) alkalmazása esetén. Ezek az egereken és nyulakon elvégzett vizsgálatok még a Helyes Laboratóriumi Gyakorlat követelményeinek bevezetése előtt zajlottak le. A patkányokon elvégzett fertilitási, általános reprodukciós, valamint pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatok eseménytelenül zajlottak, azt az egyet kivéve, hogy 800 mg/kg/nap adagban adott stiripentolra mérgezéses tüneteket mutató anyák által szoptatott utódok túlélési aránya enyhe csökkenést mutatott (lásd 4.6 pont).

Genotoxicitási vizsgálatok nem mutattak ki mutagén vagy klasztogén hatást.

A patkányokon elvégzett karcinogenitás vizsgálatok negatívak voltak. Egerekben mindössze enyhén emelkedett meg a májadenomák és carcinomák incidenciája azokban az állatokban, amelyeket 200 vagy 600 mg/kg/nap adaggal kezeltek 78 héten át, de azoknál nem, amelyeknél a kezelés 60 mg/kg/nap adaggal történt. Tekintettel arra, hogy a stiripentol nem mutatott genotoxicitást, illetve, hogy jól ismert az egér máj különleges daganatképzési hajlama májenzim indukció jelenlétében, ez az eredmény nem tekinthető úgy, hogy a hatóanyag a betegeknél daganatkeltő hatású.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulamag

Povidon

A típusú karboximetil-keményítő-nátrium

Magnézium-sztearát (E470b)

Kapszulahéj

Zselatin

Titán-dioxid (E171)

Nyomdafesték

Shellac (E904)

Fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől való védelem érdekében a gyógyszert tartsa megfelelően lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A 30 vagy 90 kapszulát tartalmazó polipropilén palack a felnyitást egyértelműen jelző zárral és polietilén csavaros kupakkal.

A 60 kapszulát tartalmazó áttetsző polietilén palackot gyermekzárral, és a felnyitást egyértelműen jelző polipropilén csavaros kupakkal zártuk le.

A palackokat kartonpapír dobozba csomagoljuk.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Franciaország.

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/367/004-6

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. január 4.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. szeptember 20

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Diacomit 250 mg por belsőleges szuszpenzióhoz tasakban.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

250 mg stiripentol zacskónként.

Ismert hatású segédanyagok

2,5 mg aszpartám, 500 mg porlasztott glükóz oldat és 2,4 mg szorbit zacskónként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por belsőleges szuszpenzióhoz
Halvány rózsaszín kristályos por

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Diacomitot klobazámmal és valproáttal együtt kell alkalmazni kiegészítő terápiaként a refrakter (korábbi kezelésre nem reagáló) generalizált tónusos-klónusos görcsök kezelésére, súlyos myoclonusos epilepsziában szenvedő csecsemőknél (SMEI, Dravet-szindróma), akiknél a görcsök nem kontrollálhatóak megfelelően klobazámmal és valproáttal.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Diacomit kizárólag a csecsemő- és gyermekkori epilepszia diagnosztizálásában és kezelésében jártas gyermekorvos/gyermek neurológus felügyelete alatt alkalmazható.

Adagolás

Gyermekek és serdülők

A stiripentol adagját mg/ttkg-ban kell kiszámolni.

A napi adag 2 vagy 3 részre osztva adható be.

A stiripentol kiegészítő terápia bevezetése során az adagot fokozatosan kell növelni, amíg el nem érik az 50 mg/ttkg/nap javasolt adagot, klobazámmal és valproáttal együtt adagolva.

A stiripentol adagolását fokozatosan kell növelni, egy hétig 20 mg/ttkg/nap adaggal kezdve, majd egy hétig 30 mg/ttkg/nap adaggal. Az adagolás további növelése a beteg életkorától függ:

- 6 évnél fiatalabb gyermekek a harmadik héten további 20 mg/ttkg/nap adagot kell kapjanak, így érve el három hét alatt a javasolt 50 mg/ttkg/nap adagot;
- 6 és 12 év közti gyermekek esetén minden héten további 10 mg/ttkg/nap mértékben kell növelni az adagolást, így esetükben négy hét alatt érhető el a javasolt 50 mg/ttkg/nap adagolás;
- 12 éves és annál idősebb gyermekek és serdülők esetén minden héten további 5 mg/ttkg/nap mértékben kell növelni az adagolást, amíg az orvos megítélése szerint el nem érik az optimális adagolást.

Az 50 mg/ttkg/nap javasolt adagolás az elérhető klinikai tanulmányok eredményein alapszik, és ez volt a Diacomit adagolásának egyetlen formája, amelyet a kulcsfontosságú (pivotális) tanulmányokban értékelték (lásd 5.1 pont).

A stiripentolt mindig étkezés közben kell bevenni, mert savas környezetben (így az üres gyomorban lévő gyomorsavnak kitéve) gyorsan lebomlik.

A stiripentolt nem lehet tejjel vagy tejtermékkel (joghurt, lágy krémsajt, stb.), szénsavas italokkal, gyümölcslével vagy koffeint, illetve teofillint tartalmazó ételekkel és italokkal bevenni.

3 év alatti gyermekek

A stiripentol kulcsfontosságú (pivotális) klinikai értékelését 3 éves és afeletti, SMEI-ben szenvedő gyermekek körében végezték. A stiripentol 3 év alatti, SMEI-ben szenvedő gyermekeknél történő alkalmazásával kapcsolatos klinikai döntést egyéni mérlegelés alapján kell meghozni, figyelembe véve a lehetséges klinikai előnyöket és kockázatokat. Ebben a fiatalabb betegcsoportban, a stiripentollal történő kiegészítő terápiát csak abban az esetben szabad megkezdeni, amikor a SMEI-diagnózis klinikailag igazolt (lásd 5.1 pont). A stiripentol 12 hónapos kor alatti alkalmazásával kapcsolatban korlátozottak az adatok. Az ilyen korú gyermekeknél a stiripentol használatát a kezelőorvos folyamatos ellenőrzése mellett szabad végezni.

18 éves és annál idősebb betegek

Nem gyűjtöttek elegendő számú felnőttől hosszú távú adatokat ahhoz, hogy a hatás fenntarthatóságát megerősítsék ebben a populációban. A kezelést addig kell folytatni, amíg hatásosság észlelhető.

A stiripentollal egyidejűleg alkalmazott egyéb antiepileptikumok adagolásának módosítása

Bár nem állnak rendelkezésre átfogó farmakológiai adatok a lehetséges gyógyszerkölsönhatásokkal kapcsolatban, a klinikai tapasztalatok alapján, a stiripentollal együtt alkalmazott egyéb antiepileptikumok dózisának és adagolási sémájának módosításával kapcsolatban az alábbi tanácsokat kell figyelembe venni.

- Klobazám

A kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatokban a stiripentol bevezetésekor a klobazám napi adagja 0,5 mg/ttkg volt, amelyet rendszerint több dózissra osztva, naponta kétszer adagoltak. Mellékhatások vagy a klobazám-túladagolás tüneteinek jelentkezése (pl. álmoság, izom-hypotonia és ingerlékenység kisgyermekeknél) a napi adagot heti 25%-kal csökkentették. Dravet-szindrómás gyermekeknél stiripentollal együtt alkalmazva a klobazám plazmaszint körülbelül két-háromszoros, a norklobazám plazmaszint ötszörös emelkedéséről számoltak be.

- Valproát

A stiripentol és a valproát közötti metabolikus interakció lehetősége mérsékelt, így a valproát adagolását nem szükséges módosítani a stiripentol bevezetésekor, kivéve az esetleges klinikai biztonságossági okokból történő módosítást. A kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatokban a gastrointestinalis rendszert érintő nemkívánatos reakciók (pl. étvágycsökkenés, testsúlycsökkenés) jelentkezése esetén a valproát napi adagját hetente 30%-kal csökkentették.

Kóros laboratóriumi eredmények

Kóros vérkép vagy májfunkciós vizsgálati eredmények esetén, betegenként egyedileg kell mérlegelni, hogy a stiripentol további alkalmazását folytatják, vagy az adagját módosítják, illetve szükség van-e ezzel párhuzamosan a klobazám és a valproát adagjának módosítására, figyelembe véve a lehetséges klinikai előnyöket és kockázatokat (lásd 4.4 pont).

A gyógyszerforma hatása

A tasakos gyógyszerformuláció C_{max} értéke valamivel magasabb mint a kapszulaké, ezért a formulációk nem bioekvivalensek egymással. Amennyiben a formulációk váltására kerülne sor, ajánlott ezt kórházi felügyelet mellett tenni, amennyiben problémák adódnának a tolerálhatósággal (lásd 5.2 pont).

Vese- és májelégtelenségben szenvedő betegek

A stiripentol alkalmazása nem javasolt károsodott máj és/vagy vesefunkciójú betegek esetén (lásd 4.4 pont).

A gyógyszer szedésének módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A kapszulát egy pohár vízzel egészben kell lenyelni.

A stiripentolnak étellel való kölcsönhatásához lásd 4.5 pont.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Kórtörténetben szereplő, delírium formájában jelentkező pszichózis.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Karbamazepin, fenitoin és fenobarbitál

Ezek az anyagok nem adható együtt stiripentollal a Dravet-szindróma kezelésére. A stiripentol terápia idején a klobazám és/vagy valproát adagját csökkenteni kell a mellékhatások jelentkezése esetén (lásd 4.2 pont).

A gyermekek növekedési sebessége

Mivel a stiripentol és valproát-kezelés idején gyakran fordulhatnak elő gastrointestinalis nemkívánatos reakciók (anorexia, étvágytalanság, hányinger, hányás), az ilyen gyógyszer kombinációval kezelt gyermekek növekedésének sebességét gondosan monitorozni kell.

Vérkép

A stiripentol, klobazám és valproát alkalmazása során neutropenia alakulhat ki. A stiripentol kezelés megkezdése előtt ellenőrizni kell a vérképet. Egyéb klinikai javallat hiányában a vérképet hathavonta kell ellenőrizni.

Májfunkció

A stiripentol kezelés megkezdése előtt ellenőrizni kell a májfunkciót. Egyéb klinikai javallat hiányában a májfunkciót hathavonta kell ellenőrizni.

Vese- és májkárosodás

Mivel a károsodott máj- és vesefunkciójú betegekkel kapcsolatban nem állnak rendelkezésre specifikus klinikai adatok, ilyen esetekben a stiripentol alkalmazása nem javasolt (lásd 4.2 pont).

A CYP enzimeket akadályozó anyagok

A stiripentol gátolja a CYP2C19, CYP3A4 és CYP2D6 enzimeket, és jelentősen megemeli azoknak az anyagoknak a plazmakoncentrációját, amelyeket ezek az enzimek bontanak le, ezzel megnövelve a mellékhatások kockázatát (lásd 4.5 pont). Laboratóriumi tanulmányok azt mutatták, hogy a stiripentol metabolizmusának 1. fázisát a CYP1A2, CYP2C19, valamint CYP3A4 enzimek, és valószínűleg más enzimek is katalizálják. Javasolt a fokozott odafigyelés, amikor a stiripentolt olyan anyagokkal együtt alkalmazzuk, amelyek gátolják vagy emelik az egyik vagy több enzim szintjét.

Gyermekek és serdülők

A pivotal klinikai vizsgálatokban nem vettek részt 3 év alatti gyermekek. Éppen ezért a 6 hónapos és 3 éves kor közötti gyerekeket a stiripentol terápia idején célszerű gondos megfigyelés alatt tartani.

A stiripentol por belsőleges szuszpenzióhoz zacskóban, aszpartámot (fenilalanin-forrást) tartalmaz. Sem nem-klinikai, sem klinikai adatok nem állnak rendelkezésre az aszpartámnak a 12 hétnél kisebb korú csecsemőknél való értékelésére. Ezért fenilketonúriában szenvedők számára ártalmas lehet. A ritka glükóz-galaktóz felszívódási zavarban szenvedő betegek nem szedhetik ezt a gyógyszert, mert a készítmény glükózt tartalmaz. Mivel az ízesítő alkotórész kis mennyiségű szorbitot tartalmaz, az örökletes fruktóz intoleranciában szenvedő betegek nem szedhetik ezt a gyógyszert.

A gyógyszer tasakonként kevesebb mint 1mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz, lényegében nátriummentesnek tekinthető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A stiripentolt befolyásoló lehetséges gyógyszerkölsönhatások

Nincs meghatározva, hogy az egyéb görcsgátló gyógyszerek milyen hatással vannak a stiripentol farmakokinetikájára.

Nem ismert, hogy a CYP3A4 gátló makrolidok és azol típusú gombaellenes gyógyszerek, valamint ugyanezen enzim szubsztrátjai milyen hatást fejtenek ki a stiripentol metabolizmusára. Ugyanígy nem ismert, hogy a stiripentol milyen hatást fejt ki az említett gyógyszerek metabolizmusára.

Laboratóriumi tanulmányok azt mutatták, hogy a stiripentol metabolizmusának 1. fázisát a CYP1A2, CYP2C19, valamint CYP3A4 enzimek, és valószínűleg más enzimek is katalizálják. Javasolt a fokozott odafigyelés, amikor a stiripentolt olyan anyagokkal együtt alkalmazzuk, amelyek gátolják vagy emelik az egyik vagy több enzim szintjét.

A stiripentol hatása a citokróm P450 enzimekre.

Számos ilyen kölsönhatást részben igazoltak már az *in vitro* és a klinikai vizsgálatok. Az egyensúlyi gyógyszer szintek emelkedése stiripentol, valproát és klobazám egyidejű alkalmazása esetén hasonlóan alakul felnőtteknél, mint gyermekeknél, bár jelentős egyedi eltérések lehetnek.

Terápiás koncentrációban a stiripentol jelentős mértékű gátló hatást fejt ki több CYP450 izoenzimre: például a CYP2C19, CYP2D6 és CYP3A4 izoenzimre. Ennek eredményeként várhatóan előfordulnak a metabolikus eredetű farmakokinetikai kölsönhatások más gyógyszerekkel. Ezek a kölsönhatások valószínűleg azt eredményezik, hogy ezeknek a hatóanyagoknak a szisztémás koncentrációja megemelkedik, amely fokozhatja a farmakológiai hatást, illetve felerősítheti a mellékhatásokat.

Fokozott körültekintéssel kell eljárni, ha a klinikai körülmények azt igénylik, hogy a stiripentolt olyan anyagokkal adjuk együtt, amelyek a CYP2C19 (pl. citalopram, omeprazol) vagy a CYP3A4 (pl. HIV-proteáz inhibitorok, antihisztaminok például asztemizol és klórfeniramin, kalciumcsatorna blokkolók, sztatinak, orális fogamzásgátló, kodein) enzimeken metabolizálódnak, mert fokozott a mellékhatások előfordulásának kockázata (lásd alább ebben a részben a görcsgátló gyógyszereket). A plazmakoncentráció, illetve a mellékhatások előfordulásának folyamatos ellenőrzése javasolt. Az adagolás módosítása válhat szükségessé.

Kerülni kell az alacsony terápiás indexű CYP3A4 szubsztrátokkal való együttes alkalmazást, mert a súlyos mellékhatások előfordulásának kockázata jelentősen megnövekedhet.

A CYP1A2 izoenzim lehetséges gátlásával kapcsolatban rendelkezésre álló adatok korlátozottak, ezért a nem zárható ki teljes mértékben a teofillinnel és koffeinnel kapcsolatos kölsönhatás, mivel a teofillin és a koffein plazmaszintje megemelkedhet a lelassult májmetabolizmus következtében, amely mérgezést okozhat. Stiripentollal való egyidejű használatuk nem javasolt. Ez a figyelmeztetés nemcsak a gyógyszerekre vonatkozik (például: kóla, csokoládé, kávé, tea és energitalok), hanem

számos, gyermekeknek készült élelmiszerre is. A beteg nem ihat kólát, amely jelentős mennyiségű koffeint tartalmaz, és nem ehet csokoládét, amelyben nyomokban teofillin található (lásd 4.2 pont).

Mivel a stiripentol klinikailag alkalmazott adagolás mellett kialakuló plazmakoncentrációban *in vitro* gátolja a CYP2D6 izoenzimet, az ezen az úton metabolizálódó anyagok, például: béta-blokkolók (propranolol, karvedilol, timolol), antidepresszánsok (fluoxetin, paroxetin, szertralin, imipramin, klomipramin), antipszichotikumok (haloperidol), fájdalomcsillapítók (kodein, dextrometorfan, tramadol), stiripentollal metabolikus kölcsönhatásba léphetnek. Az adagolás módosítására lehet szükség a CYP2D6 enzim által metabolizált anyagok esetén, amelyek dózisát egyedileg kell beállítani.

A stiripentol lehetséges kölcsönhatása más gyógyszerekkel

Megfelelő klinikai adatok hiányában, fokozott körültekintéssel kell eljárni az alábbi klinikailag releváns kölcsönhatással stiripentol esetén:

Nemkívánatos kombinációk (kizárólag elkerülhetetlen esetben alkalmazható)

- Anyarozs alkaloidok (ergotamin, dihidroergotamin)

Lehetséges végtagelhalás veszélyével járó ergotizmus (az anyarozs alkaloidok máj eliminációjának gátlása).

- Cizaprid, halofantrin, pimozid, kinidin, bepridil

Szívritmuszavarok és különösen torsades de pointes/„wave burst” arrhythmia kockázatának növekedése.

- Immunszuppresszív szerek (takrolimusz, ciklosporin, szirolimusz)

Megemelkedik az immunszuppresszív szer vérszintje (csökkent májmetabolizmus).

- Sztatinok (atorvasztatin, szimvasztatin stb.)

Dózisfüggő nemkívánatos reakciók, pl. rhabdomyolysis kockázatának növekedése (a koleszterinszint csökkentő gyógyszerek májmetabolizmusának csökkenése).

Fokozott odafigyelést igénylő kombinációk

- *Midazolám, triazolám, alprazolám*

A benzodiazepin plazmaszintje megemelkedhet a májban történő csökkent metabolizmus következtében, amely fokozott szedációt okozhat.

- *Klórpromazin*

A stiripentol fokozza a klórpromazin centrális depresszív hatását.

- *Az egyéb epilepszia elleni gyógyszerekre (AED-k) kifejtett hatások*

A CYP2C19 és CYP3A4 citokróm P450 izoenzimek gátlása miatt farmakokinetikai kölcsönhatások alakulhatnak ki a következő hatóanyagokkal (májmetabolizmusuk gátlása miatt): fenobarbitál, primidon, fenitoin, karbamazepin, klobazám (lásd 4.2 pont), valproát (lásd 4.2 pont), diazepam (fokozott izomrelaxáció), etoszuximid és tiagabin. Ennek következtében a felsorolt görcsgátló gyógyszerek plazmaszintje megemelkedik, és fokozódik az esetleges túladagolás veszélye. A stiripentollal együtt alkalmazott egyéb görcsgátlók plazmaszintjét javasolt folyamatos ellenőrzés alatt tartani, illetve szükség esetén adagjukat módosítani.

- *Topiramát*

Egy francia stiripentol program során a stiripentol, klobazám és valproát kombinációhoz a 230 beteg 41%-ánál topiramátot adtak. Az ezen betegcsoporttal kapcsolatos klinikai megfigyelések nem igazolták, hogy a topiramát dózisának és adagolási sémájának módosítására lenne szükség stiripentollal való együttes alkalmazás esetén.

A topiramátot tekintve, nem fordulhat elő kompetitív CYP2C19 enzimgátlás, mert ehhez feltehetőleg a standard topiramát dózissal és adagolási sémával elérhetőnél 5-15-ször nagyobb plazmakoncentrációra van szükség.

- Levetiracetám

A levetiracetám nem megy keresztül nagyobb mértékű májmetabolizáción a májban. Ennek eredményeként a stiripentol és a levetiracetám között nem várható farmakokinetikai metabolikus gyógyszerkölcsonhatás.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az epilepsziával és a görcsgátló gyógyszerekkel kapcsolatos általános kockázat

Kimutatták, hogy az epilepsziás nők utódainál a fejlődési rendellenességek prevalenciája kétféle háromszor nagyobb, mint az általános népesség körében tapasztalható kb. 3%-os arány. Bár egyéb tényezők, pl. az epilepszia is hozzájárulhatnak, a rendelkezésre álló bizonyítékok azt mutatják, hogy ez a növekedés nagyrészt a kezelés miatt alakul ki. A kezelt betegcsoportban a politerápia esetén észlelték a fejlődési rendellenességek kialakulását.

Az epilepszia elleni kezelést azonban nem szabad megszakítani a terhesség idején, mert a betegség súlyosbodása az anyára és a magzatra nézve is végzetes lehet.

A stiripentollal összefüggő kockázatok

Nincsenek a terhességre vonatkozó adatok. Állatkísérletek nem jeleztek közvetlen vagy közvetett káros hatást a terhességre, a magzati fejlődésre, szülésre és a posztnatális fejlődésre, az anyára nem mérgező adagok esetén (lásd 5.3 pont). A gyógyszer indikációját figyelembe véve a stiripentol alkalmazása terhes, illetve fogamzóképes nők körében nem várható. A stiripentol terhesség idején történő alkalmazásáról egyedi mérlegelés alapján kell dönteni, figyelembe véve a lehetséges klinikai előnyöket és kockázatokat. Terhes nőknek történő felírásakor fokozott körültekintéssel kell eljárni, illetve alkalmazása esetén célszerű hatékony fogamzásgátlást alkalmazni.

Szoptatás

Az anyatejbe történő kiválasztódással kapcsolatos humán vizsgálatok hiányában, illetve tekintve, hogy a stiripentol kecskékben szabadon átkerül a plazmából a tejbe, a kezelés alatt nem javasolt a szoptatás. Ha a stiripentol-terápiát szoptatás idején is folytatják, akkor a szoptatott csecsemőt gondos megfigyelés alatt kell tartani, hogy nem jelentkeznek-e nemkívánatos hatások.

Termékenység

Az állatkísérletek során nem észlelték a stiripentol fogamzóképesre gyakorolt hatását (lásd 5.3 rész). Nincs erre vonatkozó klinikai adat, az emberi szervezetre jelentett potenciális kockázat ismeretlen.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Mivel a stiripentol szédülést és ataxiát okozhat, szedése nagyban befolyásolja a vezetéshez és gépkezeléshez szükséges képességeket. A betegeknek javasolni kell, hogy addig ne vezessenek és ne kezeljenek gépeket, amíg nincs meg a szükséges tapasztalatuk ahhoz, hogy felmérjék képességeik hátrányos befolyásoltságát (lásd a 4.8 pontot).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonsági profil összefoglalása

A stiripentol leggyakoribb mellékhatásai az anorexia, testtömegcsökkenés, álmatlanság, álmoság, ataxia, izom-hypotonia és dystonia.

A mellékhatásokat bemutató táblázat

A leggyakrabban megfigyelt mellékhatások a következők voltak: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatok alapján nem megállapítható). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszerenkénti kategóriák (MedDRA terminológia)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Neutropenia		Thrombocytopenia *
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia, étvágycsökkenés, testtömegcsökkenés			
Pszichiátriai kórképek	Insomnia	Agresszivitás, ingerlékenység, viselkedési zavarok, dacos viselkedés, túlzott izgatottság, alvászavarok		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Álmosság, ataxia, izomhypotonia, dystonia	Hyperkinesziák		
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Diplopia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hányinger, hányás		
A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei			Fotoszenzitivitás, bőrkiütés, bőrrallergia, urticaria	
Általános tünetek, az alkalmazást helyén fellépő reakciók			Kimerültség	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Emelkedett γ -GT		kóros májfunkciós értékek

* A thrombocytopeniára vonatkozó adatok mindkét klinikai vizsgálatból, valamint a forgalomba hozatal utáni tapasztalatokból származnak.

A kiemelt mellékhatások leírása

A fenti nemkívánatos mellékhatások többsége gyakran a többi görcsgátló gyógyszer plazmakoncentrációjának emelkedése miatt jelentkezik (lásd 4.4 és 4.5 pont), és ezen gyógyszerek adagjának csökkentése után megszűnik.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben** található elérhetőségeken keresztül.

4.9 Túlادagolás

Klinikai túlادagolással kapcsolatban nincsenek adatok. A kezelés támogató (intenzív osztályon elvégzett tüneti beavatkozások).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok, ATC kód: N03AX17

Hatásmechanizmus

Az állatkísérletek során a stiripentol antagonizálja az áramütés, pentetrazol és a bikukullin által kiváltott görcsöt. Rágcsáló modellekben a stiripentol növeli a gamma-amino-vajsav (GABA) szintjét az agyban (a GABA az emlős agy egy fő gátló neurotranszmittere). Ez a szinaptoszómális GABA-felvétel gátlásával és/vagy a GABA-transzamináz gátlásával valósulhat meg. A stiripentol ugyanakkor fokozta a GABA A receptor-mediált transzmissziót fiatal patkány agyvelőben, és a barbiturátokhoz hasonló mechanizmussal növelte a GABA A receptor kloridion-csatornáinak átlagos nyitva tartási idejét (a nyitások frekvenciáját nem). A stiripentol potenciózza a többi görcsgátló (például a karbamazepin, a nátrium-valproát, a fenitoin, a fenobarbitál), valamint számos benzodiazepin hatását, farmakokinetikai kölcsönhatás következtében. A stiripentol második hatása főként több izoenzim, különösen az egyéb epilepsziaellenes gyógyszerek májban történő lebontásában résztvevő CYP450 3A4 és 2C19 metabolikus gátlásán alapul.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A stiripentol kulcsfontosságú (pivotális) klinikai értékelését 3 éves és afeletti SMEI-ben szenvedő gyermekek körében végezték.

Egy francia jótékonyági programban 6 hónapos kortól vontak be gyerekeket, mert a Dravet-szindróma diagnózisát ebben a korban lehet biztonsággal megállapítani. A Diacomit 3 év alatti, SMEI-ben szenvedő gyermekeknél történő alkalmazásával kapcsolatos klinikai döntést egyéni mérlegelés alapján kell meghozni, figyelembe véve a lehetséges klinikai előnyöket és kockázatokat (lásd 4.2 pont).

Negyvenegy SMEI-ben szenvedő gyermeket vontak be egy randomizált, placebo-kontrollált, kiegészítéssel vizsgálatba. 1 hónapos kiindulási periódust követően, a 2 hónapos kettős vak időszakban a valproát és klobazám kezelést placebóval (n=20) vagy stiripentollal (n=21) egészítették ki. Ezután a betegek nyílt elrendezésben kaptak stiripentolt. Azt a beteget tekintették reszpondernek, akiknél a klónusos (vagy tónusos-klónusos) görcsök gyakorisága a kettős vak periódus második hónapja során több mint 50%-kal csökkent a kiindulási időszakhoz képest. 15 (71%) beteg reagált a stiripentolra (responder) (ide értve azt a kilencet, akiknél egyáltalán nem fordultak elő klónusos vagy tónusos-klónusos görcsök), míg a placebo csoportban mindössze 1 (5%) responder volt (mindegyiküknél előfordultak görcsrohamok; stiripentol 95% CI 52,1-90,7 vs. placebo 0-14,6). A különbség 95%-os konfidencia intervalluma 42,2-85,7 volt. A kiindulási értékhez viszonyított változás százalékos aránya magasabb volt stiripentol (-69%), mint a placebo (+7%) esetén, p<0,0001. A stiripentolt kapó

csoporthoz 21 betegnél jelentkeztek közepes erősségű mellékhatások (álmosság, étvágytalanság, míg a placebo csoportban 8 betegnél, de a mellékhatások a párhuzamosan adott gyógyszer adagjának csökkentése után a 21 betegből 12 esetben megszűntek (Chiron és mások, Lancet, 2000).

Nem állnak rendelkezésre olyan klinikai vizsgálati adatok, amelyek alátámasztják az 50 mg/kg-nál nagyobb napi adagban alkalmazott stiripentol klinikai biztonságosságát. Nem állnak rendelkezésre olyan klinikai vizsgálati adatok, melyek a stiripentol monoterápia Dravet-szindrómában történő alkalmazását támasztanák alá.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A stiripentollal kapcsolatosan az alábbi farmakokinetikai tulajdonságokról számoltak be az egészséges felnőtt önkéntesekkel, illetve felnőtt betegekkel elvégzett vizsgálatokban.

Felszívódás

A stiripentol gyorsan felszívódik, maximális plazma koncentrációját a beadást követően kb. 1,5 óra múlva éri el. A stiripentol abszolút biohasznosulása nem ismert, intravénásan adott gyógyszerforma vizsgálat céljából nem érhető el. Szájon át történő beadás után jól felszívódik, és az így bevitt adag legnagyobb része a vizelettel ürül.

A kapszulák és a tasakos formulációjú, belsőleges szuszpenzióhoz való por közötti relatív biohasznosulást egészséges férfi önkéntesek bevonásával, egyszeri 1000 mg mennyiség szájon át történő alkalmazását követően vizsgálták. A két formuláció az AUC tekintetében bioekvivalens, de a C_{max} tekintetében nem. A tasakos formuláció esetében a C_{max} értékek valamivel (23 %-kal) magasabbak voltak a kapszulához viszonyítva, ezért ezen a téren nem feleltek meg a bioekvivalencia követelményeinek. A T_{max} érték hasonló volt mindkét formuláció esetében. A stiripentol tartalmú kapszuláról a belsőleges szuszpenzióhoz való porra való áttéréskor kórházi felügyelet javasolt.

Eloszlás

A stiripentol nagymértékben kötődik a keringő plazmafehérjékhez (kb. 99%-ban).

Elimináció

A szisztémás stiripentol expozíciója az adaggal arányosnál jelentősen nagyobb mértékben nő. A plazma clearance nagy adagok esetén jelentősen csökken; 600 mg/nap adag esetén kb. 40 l/kg/napról, amely 2400 mg adagnál kb. 8 l/kg/napra csökken. A stiripentol ismételt alkalmazása esetén a clearance lecsökken, feltehetőleg a metabolizmusért felelős citokróm P450 izoenzimek gátlása miatt. Az eliminációs felezési idő 4,5 és 13 óra közötti tartományban volt, és az adaggal együtt emelkedik.

Biotranszformáció

A stiripentol nagymértékben metabolizálódik, 13 különböző metabolitot találtak a vizeletben. A metabolizmus fő útvonalai a demetilálás és glükuronid-képzés, bár a folyamatokban résztvevő enzimeket még nem sikerült pontosan azonosítani.

A laboratóriumi tanulmányok alapján, a legfőbb máj citokróm P450 izoenzimeket, melyek az 1. fázisú metabolizmusban vesznek részt, CYP1A2, CYP2C19 és CYP3A4 enzimeknek tekintik.

Kiválasztás

A stiripentol legnagyobb része a vesén keresztül választódik ki.

A stiripentol vizeletben megtalálható metabolitjai együttesen a per os adag legnagyobb részét (73%) kiteszik, míg 12-24% található meg a székletben, változatlan formában.

Gyermekgyógyászati populációs farmakokinetikai vizsgálat

A populáció farmakokinetikai vizsgálata 35, Dravet szindrómás gyermekeken került elvégzésre, akiket stiripentollal és két olyan anyaggal, valproáttal és klobazámmal kezeltek, melyek jelen ismeretek szerint nincsenek hatással a stiripentol farmakokinetikájára. A medián életkor 7,3 év volt (szélsőértékek: 1 – 17,6 év) és a stiripentol medián napi adagja 45,4 mg/kg/nap volt (szélsőértékek: 27,1 - 89,3 mg/kg/nap), két vagy három külön dózisban adva.

Az adatok leginkább egy egy kompartmentes modellel, első rendű abszorpciós és eliminációs folyamatokkal mutattak egyezést. A populáció becsült abszorpciós ráta K_a állandója $2,8 \text{ óra}^{-1}$ volt (a random hatástól való standard deviáció = 122%). A clearance és a megoszlási volumen allometrikus modellel függött össze a testtömeggel, melynek exponensei sorrendben 0,433 és 1 voltak: ahogy a testtömeg 10-ről 60 kg-ra nőtt, a látszólagos orális clearance 2,60-ról 5,56 l/óra-ra és a látszólagos megoszlási volumen 32,0-ról 191,8 l-re nőtt. Ennek eredményeképpen az eliminációs felezési idő 8,5 órától (10 kg) 23,5 órára (60 kg) nőtt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Állatkísérletes (patkányokkal, majmokkal, egerekkel elvégzett) toxikológiai vizsgálatok nem mutattak egyértelmű toxicitást, eltekintve a hepatocelluláris hypertrophiával társult máj megnagyobbodástól, amely akkor alakult ki, amikor a stiripentolt rendkívül nagy adagban adták rágcsálóknak és nem rágcsálóknak. Ez az eredmény feltehetőleg annak köszönhető, hogy a máj megpróbál alkalmazkodni a nagy metabolikus terheléshez.

A stiripentol patkányban és nyúlban nem volt teratogén; egy egereken elvégzett vizsgálatban (de a többi vizsgálatban nem) alacsony incidenciájú szájpadahasadék-elváltozást figyeltek meg az anyára halálos adag (800 mg/kg/nap) alkalmazása esetén. Ezek az egereken és nyulakon elvégzett vizsgálatok még a Helyes Laboratóriumi Gyakorlat követelményeinek bevezetése előtt zajlottak le. A patkányokon elvégzett fertilitási, általános reprodukciós, valamint pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatok eseménytelenül zajlottak, azt az egyet kivéve, hogy 800 mg/kg/nap adagban adott stiripentolra mérgezéses tüneteket mutató anyák által szoptatott utódok túlélési aránya enyhe csökkenést mutatott (lásd 4.6 pont).

Genotoxicitási vizsgálatok nem mutattak ki mutagén vagy klasztogén hatást.

A patkányokon elvégzett karcinogenitási vizsgálatok negatívak voltak. Egerekben mindössze enyhén emelkedett meg a májadenomák és carcinomák incidenciája azokban az állatokban, amelyeket 200 vagy 600 mg/kg/nap adaggal kezeltek 78 héten át, de azoknál nem, amelyeknél a kezelés 60 mg/kg/nap adaggal történt. Tekintettel arra, hogy a stiripentol nem mutatott genotoxicitást, illetve, hogy jól ismert az egér máj különleges daganatképzési hajlama májenzim indukció jelenlétében, ez az eredmény nem tekinthető úgy, hogy a hatóanyag a betegeknél daganatkeltő hatású.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Povidon

A típusú karboximetil-keményítő-nátrium

Glükózoldat, porlasztva szárított

Eritrozin (E127)

Titán-dioxid (E171)

Aszpartám (E951)

Tutti-frutti aroma (szorbitot tartalmaz)

Karmellóz-nátrium

Hidroxietilcellulóz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől való védelem érdekében a gyógyszert tartsa megfelelően lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A zacskók papír/alumínium/polietilén filmből készülnek.

1 doboz 30, 60 és 90 zacskót tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Franciaország.

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/367/007-9

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma : 2007. január 4.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. szeptember 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Diacomit 500 mg por belsőleges szuszpenzióhoz tasakban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

500 mg stiripentol zacskónként.

Ismert hatású segédanyagok

5 mg aszpartám, 1000 mg porlasztott glükóz oldat és 4,8 mg szorbit zacskónként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por belsőleges szuszpenzióhoz
Halvány rózsaszín kristályos por

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Diacomitot klobazámmal és valproáttal együtt kell alkalmazni kiegészítő terápiaként a refrakter (korábbi kezelésre nem reagáló) generalizált tónusos-klónusos görcsök kezelésére, súlyos myoclonusos epilepsziában szenvedő csecsemőknél (SMEI, Dravet-szindróma), akiknél a görcsök nem kontrollálhatóak megfelelően klobazámmal és valproáttal.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Diacomit kizárólag a csecsemő- és gyermekkori epilepszia diagnosztizálásában és kezelésében jártas gyermekorvos/gyermek neurológus felügyelete alatt alkalmazható.

Adagolás

Gyermekek és serdülők

A stiripentol adagját mg/ttkg-ban kell kiszámolni.

A napi adag 2 vagy 3 részre osztva adható be.

A stiripentol kiegészítő terápia bevezetése során az adagot fokozatosan kell növelni, amíg el nem éri az 50 mg/ttkg/nap javasolt adagot, klobazámmal és valproáttal együtt adagolva.

A stiripentol adagolását fokozatosan kell növelni, egy hétig 20 mg/ttkg/nap adaggal kezdve, majd egy hétig 30 mg/ttkg/nap adaggal. Az adagolás további növelése a beteg életkorától függ:

- 6 évnél fiatalabb gyermekek a harmadik héten további 20 mg/ttkg/nap adagot kell kapjanak, így érve el három hét alatt a javasolt 50 mg/ttkg/nap adagot;
- 6 és 12 év közti gyermekek esetén minden héten további 10 mg/ttkg/nap mértékben kell növelni az adagolást, így esetükben négy hét alatt érhető el a javasolt 50 mg/ttkg/nap adagolás;
- 12 éves és annál idősebb gyermekek és serdülők esetén minden héten további 5 mg/ttkg/nap mértékben kell növelni az adagolást, amíg az orvos megítélése szerint el nem éri az optimális adagolást.

Az 50 mg/ttkg/nap javasolt adagolás az elérhető klinikai tanulmányok eredményein alapszik, és ez volt a Diacomit adagolásának egyetlen formája, amelyet a kulcsfontosságú (pivotális) tanulmányokban értékelték (lásd 5.1 pont).

A stiripentolt mindig étkezés közben kell bevenni, mert savas környezetben (így az üres gyomorban lévő gyomorsavnak kitéve) gyorsan lebomlik.

A stiripentolt nem lehet tejjel vagy tejtermékkel (joghurt, lágy krémsajt, stb.), szénsavas italokkal, gyümölcslével vagy koffeint, illetve teofillint tartalmazó ételekkel és italokkal bevenni.

3 év alatti gyermekek

A stiripentol kulcsfontosságú (pivotális) klinikai értékelését 3 éves és afeletti, SMEI-ben szenvedő gyermekek körében végezték. A stiripentol 3 év alatti, SMEI-ben szenvedő gyermekeknél történő alkalmazásával kapcsolatos klinikai döntést egyéni mérlegelés alapján kell meghozni, figyelembe véve a lehetséges klinikai előnyöket és kockázatokat. Ebben a fiatalabb betegcsoportban, a stiripentollal történő kiegészítő terápiát csak abban az esetben szabad megkezdeni, amikor a SMEI-diagnózis klinikailag igazolt (lásd 5.1 pont). A stiripentol 12 hónapos kor alatti alkalmazásával kapcsolatban korlátozottak az adatok. Az ilyen korú gyermekeknél a stiripentol használatát a kezelőorvos folyamatos ellenőrzése mellett szabad végezni.

18 éves és annál idősebb betegek

Nem gyűjtöttek elegendő számú felnőttől hosszú távú adatokat ahhoz, hogy a hatás fenntarthatóságát megerősítsék ebben a populációban. A kezelést addig kell folytatni, amíg hatásosság észlelhető.

A stiripentollal egyidejűleg alkalmazott egyéb antiepileptikumok adagolásának módosítása

Bár nem állnak rendelkezésre átfogó farmakológiai adatok a lehetséges gyógyszerkölsönhatásokkal kapcsolatban, a klinikai tapasztalatok alapján, a stiripentollal együtt alkalmazott egyéb antiepileptikumok dózisának és adagolási sémájának módosításával kapcsolatban az alábbi tanácsokat kell figyelembe venni.

- Klobazám

A kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatokban a stiripentol bevezetésekor a klobazám napi adagja 0,5 mg/ttkg volt, amelyet rendszerint több dózisa osztva, naponta kétszer adagoltak. Mellékhatások vagy a klobazám-túlادagolás tüneteinek jelentkezése (pl. álmoság, izom-hypotonia és ingerlékenység kisgyermekeknél) a napi adagot heti 25%-kal csökkentették. Dravet-szindrómás gyermekeknél stiripentollal együtt alkalmazva a klobazám plazmaszint körülbelül két-háromszoros, a norklobazám plazmaszint ötszörös emelkedéséről számoltak be.

- Valproát

A stiripentol és a valproát közötti metabolikus interakció lehetősége mérsékelt, így a valproát adagolását nem szükséges módosítani a stiripentol bevezetésekor, kivéve az esetleges klinikai biztonságossági okokból történő módosítást. A kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatokban a gastrointestinalis rendszert érintő nemkívánatos reakciók (pl. étvágycsökkenés, testsúlycsökkenés) jelentkezése esetén a valproát napi adagját hetente 30%-kal csökkentették.

Kóros laboratóriumi eredmények

Kóros vérkép vagy májfunkciós vizsgálati eredmények esetén, betegenként egyedileg kell mérlegelni, hogy a stiripentol további alkalmazását folytatják, vagy az adagját módosítják, illetve szükség van-e ezzel párhuzamosan a klobazám és a valproát adagjának módosítására, figyelembe véve a lehetséges klinikai előnyöket és kockázatokat (lásd 4.4 pont).

A gyógyszerforma hatása

A tasakos gyógyszerformuláció C_{max} értéke valamivel magasabb mint a kapszulaké, ezért a formulációk nem bioekvivalensek egymással. Amennyiben a formulációk váltására kerülne sor, ajánlott ezt kórházi felügyelet mellett tenni, amennyiben problémák adódnának a tolerálhatósággal (lásd 5.2 pont).

Vese- és májelégtelenségben szenvedő betegek

A stiripentol alkalmazása nem javasolt károsodott máj és/vagy vesefunkciójú betegek esetén (lásd 4.4 pont).

A gyógyszer szedésének módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A kapszulát egy pohár vízzel egészben kell lenyelni.

A stiripentolnak étellel való kölcsönhatásához lásd 4.5 pont.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Kórtörténetben szereplő, delírium formájában jelentkező pszichózis.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Karbamazepin, fenitoin és fenobarbitál

Ezek az anyagok nem adható együtt stiripentollal a Dravet-szindróma kezelésére. A stiripentol terápia idején a klobazám és/vagy valproát adagját csökkenteni kell a mellékhatások jelentkezése esetén (lásd 4.2 pont).

A gyermekek növekedési sebessége

Mivel a stiripentol és valproát-kezelés idején gyakran fordulhatnak elő gastrointestinalis nemkívánatos reakciók (anorexia, étvágytalanság, hányinger, hányás), az ilyen gyógyszer kombinációval kezelt gyermekek növekedésének sebességét gondosan monitorozni kell.

Vérkép

A stiripentol, klobazám és valproát alkalmazása során neutropenia alakulhat ki. A stiripentol kezelés megkezdése előtt ellenőrizni kell a vérképet. Egyéb klinikai javallat hiányában a vérképet hathavonta kell ellenőrizni.

Májfunkció

A stiripentol kezelés megkezdése előtt ellenőrizni kell a májfunkciót. Egyéb klinikai javallat hiányában a májfunkciót hathavonta kell ellenőrizni.

Vese- és májkárosodás

Mivel a károsodott máj- és vesefunkciójú betegekkel kapcsolatban nem állnak rendelkezésre specifikus klinikai adatok, ilyen esetekben a stiripentol alkalmazása nem javasolt (lásd 4.2 pont).

A CYP enzimeket akadályozó anyagok

A stiripentol gátolja a CYP2C19, CYP3A4 és CYP2D6 enzimeket, és jelentősen megemeli azoknak az anyagoknak a plazmakoncentrációját, amelyeket ezek az enzimek bontanak le, ezzel megnövelve a mellékhatások kockázatát (lásd 4.5 pont). Laboratóriumi tanulmányok azt mutatták, hogy a stiripentol metabolizmusának 1. fázisát a CYP1A2, CYP2C19, valamint CYP3A4 enzimek, és valószínűleg más enzimek is katalizálják. Javasolt a fokozott odafigyelés, amikor a stiripentolt olyan anyagokkal együtt alkalmazzuk, amelyek gátolják vagy emelik az egyik vagy több enzim szintjét.

Gyermekek és serdülők

A pivotal klinikai vizsgálatokban nem vettek részt 3 év alatti gyermekek. Éppen ezért a 6 hónapos és 3 éves kor közötti gyerekeket a stiripentol terápia idején célszerű gondos megfigyelés alatt tartani.

A Diacomit por belsőleges szuszpenzióhoz zacskóban, aszpartámot (fenilalanin-forrást) tartalmaz. Sem nem-klinikai, sem klinikai adatok nem állnak rendelkezésre az aszpartámnak a 12 hétnél kisebb korú csecsemőknél való értékelésére. Ezért fenilketonúriában szenvedők számára ártalmas lehet. A ritka glükóz-galaktóz felszívódási zavarban szenvedő betegek nem szedhetik ezt a gyógyszert, mert a készítmény glükózt tartalmaz. Mivel az ízesítő alkotórész kis mennyiségű szorbitot tartalmaz, az örökletes fruktóz intoleranciában szenvedő betegek nem szedhetik ezt a gyógyszert. A gyógyszer tasakonként kevesebb mint 1mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz, lényegében nátriummentesnek tekinthető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A stiripentolt befolyásoló lehetséges gyógyszerkölsönhatások

Nincs meghatározva, hogy az egyéb görcsgátló gyógyszerek milyen hatással vannak a stiripentol farmakokinetikájára.

Nem ismert, hogy a CYP3A4 gátló makrolidok és azol típusú gombaellenes gyógyszerek, valamint ugyanezen enzim szubsztrátjai milyen hatást fejtenek ki a stiripentol metabolizmusára. Ugyanígy nem ismert, hogy a stiripentol milyen hatást fejt ki az említett gyógyszerek metabolizmusára.

Laboratóriumi tanulmányok azt mutatták, hogy a stiripentol metabolizmusának 1. fázisát a CYP1A2, CYP2C19, valamint CYP3A4 enzimek, és valószínűleg más enzimek is katalizálják. Javasolt a fokozott odafigyelés, amikor a stiripentolt olyan anyagokkal együtt alkalmazzuk, amelyek gátolják vagy emelik az egyik vagy több enzim szintjét.

A stiripentol hatása a citokróm P450 enzimekre.

Számos ilyen kölsönhatást részben igazoltak már az *in vitro* és a klinikai vizsgálatok. Az egyensúlyi gyógyszer szintek emelkedése stiripentol, valproát és klobazám egyidejű alkalmazása esetén hasonlóan alakul felnőtteknél, mint gyermekeknél, bár jelentős egyedi eltérések lehetnek.

Terápiás koncentrációban a stiripentol jelentős mértékű gátló hatást fejt ki több CYP450 izoenzimre: például a CYP2C19, CYP2D6 és CYP3A4 izoenzimre. Ennek eredményeként várhatóan előfordulnak a metabolikus eredetű farmakokinetikai kölsönhatások más gyógyszerekkel. Ezek a kölsönhatások valószínűleg azt eredményezik, hogy ezeknek a hatóanyagoknak a szisztémás koncentrációja megemelkedik, amely fokozhatja a farmakológiai hatást, illetve felerősítheti a mellékhatásokat.

Fokozott körültekintéssel kell eljárni, ha a klinikai körülmények azt igénylik, hogy a stiripentolt olyan anyagokkal adjuk együtt, amelyek a CYP2C19 (pl. citalopram, omeprazol) vagy a CYP3A4 (pl. HIV-proteáz inhibitorok, antihisztaminok például asztemizol és klórfeniramin, kalciumcsatorna blokkolók, sztatinok, orális fogamzásgátló, kodein) enzimeken metabolizálódnak, mert fokozott a mellékhatások előfordulásának kockázata (lásd alább ebben a részben a görcsgátló gyógyszereket). A plazmakoncentráció, illetve a mellékhatások előfordulásának folyamatos ellenőrzése javasolt. Az adagolás módosítása válhat szükségessé.

Kerülni kell az alacsony terápiás indexű CYP3A4 szubsztrátokkal való együttes alkalmazást, mert a súlyos mellékhatások előfordulásának kockázata jelentősen megnövekedhet.

A CYP1A2 izoenzim lehetséges gátlásával kapcsolatban rendelkezésre álló adatok korlátozottak, ezért a nem zárható ki teljes mértékben a teofillinrel és koffeinnel kapcsolatos kölsönhatás, mivel a teofillin és a koffein plazmaszintje megemelkedhet a lelassult májmetabolizmus következtében, amely mérgezést okozhat. Stiripentollal való egyidejű használatuk nem javasolt. Ez a figyelmeztetés nemcsak a gyógyszerekre vonatkozik (például: kóla, csokoládé, kávé, tea és energitalok), hanem

számos, gyermekeknek készült élelmiszerre is. A beteg nem ihat kólát, amely jelentős mennyiségű koffeint tartalmaz, és nem ehet csokoládét, amelyben nyomokban teofillin található (lásd 4.2 pont).

Mivel a stiripentol klinikailag alkalmazott adagolás mellett kialakuló plazmakoncentrációban *in vitro* gátolja a CYP2D6 izoenzimet, az ezen az úton metabolizálódó anyagok, például: béta-blokkolók (propranolol, karvedilol, timolol), antidepresszánsok (fluoxetin, paroxetin, szertralin, imipramin, klomipramin), antipszichotikumok (haloperidol), fájdalomcsillapítók (kodein, dextrometorfan, tramadol), stiripentollal metabolikus kölcsönhatásba léphetnek. Az adagolás módosítására lehet szükség a CYP2D6 enzim által metabolizált anyagok esetén, amelyek dózisát egyedileg kell beállítani.

A stiripentol lehetséges kölcsönhatása más gyógyszerekkel

Megfelelő klinikai adatok hiányában, fokozott körültekintéssel kell eljárni az alábbi klinikailag releváns kölcsönhatással stiripentol esetén:

Nemkívánatos kombinációk (kizárólag elkerülhetetlen esetben alkalmazható)

- Anyarozs alkaloidok (ergotamin, dihidroergotamin)

Lehetséges végteljes veszélyével járó ergotizmus (az anyarozs alkaloidok máj eliminációjának gátlása).

- Cizaprid, halofantrin, pimozid, kinidin, bepridil

Szívritmuszavarok és különösen torsades de pointes/„wave burst” arrhythmia kockázatának növekedése.

- Immunszuppresszív szerek (takrolimusz, ciklosporin, szirolimusz)

Megemelkedik az immunszuppresszív szer vérszintje (csökkent májmetabolizmus).

- Sztatinok (atorvasztatin, szimvasztatin stb.)

Dózisfüggő nemkívánatos reakciók, pl. rhabdomyolysis kockázatának növekedése (a koleszterinszint csökkentő gyógyszerek májmetabolizmusának csökkenése).

Fokozott odafigyelést igénylő kombinációk

- *Midazolám, triazolám, alprazolám*

A benzodiazepin plazmaszintje megemelkedhet a májban történő csökkent metabolizmus következtében, amely fokozott szedációt okozhat.

- *Klórpromazin*

A stiripentol fokozza a klórpromazin centrális depresszív hatását.

- *Az egyéb epilepszia elleni gyógyszerekre (AED-k) kifejtett hatások*

A CYP2C19 és CYP3A4 citokróm P450 izoenzimek gátlása miatt farmakokinetikai kölcsönhatások alakulhatnak ki a következő hatóanyagokkal (májmetabolizmusuk gátlása miatt): fenobarbitál, primidon, fenitoin, karbamazepin, klobazám (lásd 4.2 pont), valproát (lásd 4.2 pont), diazepam (fokozott izomrelaxáció), etoszuximid és tiagabin. Ennek következtében a felsorolt görcsgátló gyógyszerek plazmaszintje megemelkedik, és fokozódik az esetleges túladagolás veszélye. A stiripentollal együtt alkalmazott egyéb görcsgátlók plazmaszintjét javasolt folyamatos ellenőrzés alatt tartani, illetve szükség esetén adagjukat módosítani.

- *Topiramát*

Egy francia stiripentol program során a stiripentol, klobazám és valproát kombinációhoz a 230 beteg 41%-ánál topiramátot adtak. Az ezen betegcsoporttal kapcsolatos klinikai megfigyelések nem igazolták, hogy a topiramát dózisának és adagolási sémájának módosítására lenne szükség stiripentollal való együttes alkalmazás esetén.

A topiramátot tekintve, nem fordulhat elő kompetitív CYP2C19 enzimgátlás, mert ehhez feltehetőleg a standard topiramát dózissal és adagolási sémával elérhetőnél 5-15-ször nagyobb plazmakoncentrációra van szükség.

- Levetiracetám

A levetiracetám nem megy keresztül nagyobb mértékű májmetabolizáción a májban. Ennek eredményeként a stiripentol és a levetiracetám között nem várható farmakokinetikai metabolikus gyógyszerkölcsonhatás.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az epilepsziával és a görcsgátló gyógyszerekkel kapcsolatos általános kockázat

Kimutatták, hogy az epilepsziás nők utódainál a fejlődési rendellenességek prevalenciája kétfélször nagyobb, mint az általános népesség körében tapasztalható kb. 3%-os arány. Bár egyéb tényezők, pl. az epilepszia is hozzájárulhatnak, a rendelkezésre álló bizonyítékok azt mutatják, hogy ez a növekedés nagyrészt a kezelés miatt alakul ki. A kezelt betegcsoportban a politerápia esetén észlelték a fejlődési rendellenességek kialakulását.

Az epilepszia elleni kezelést azonban nem szabad megszakítani a terhesség idején, mert a betegség súlyosbodása az anyára és a magzatra nézve is végzetes lehet.

A stiripentollal összefüggő kockázatok

Nincsenek a terhességre vonatkozó adatok. Állatkísérletek nem jeleztek közvetlen vagy közvetett káros hatást a terhességre, a magzati fejlődésre, szülésre és a posztnatális fejlődésre, az anyára nem mérgező adagok esetén (lásd 5.3 pont). A gyógyszer indikációját figyelembe véve a stiripentol alkalmazása terhes, illetve fogamzóképes nők körében nem várható. A stiripentol terhesség idején történő alkalmazásáról egyedi mérlegelés alapján kell dönteni, figyelembe véve a lehetséges klinikai előnyöket és kockázatokat. Terhes nőknek történő felírásakor fokozott körültekintéssel kell eljárni, illetve alkalmazása esetén célszerű hatékony fogamzásgátlást alkalmazni.

Szoptatás

Az anyatejbe történő kiválasztódással kapcsolatos humán vizsgálatok hiányában, illetve tekintve, hogy a stiripentol kecskékben szabadon átkerül a plazmából a tejbe, a kezelés alatt nem javasolt a szoptatás. Ha a stiripentol-terápiát szoptatás idején is folytatják, akkor a szoptatott csecsemőt gondos megfigyelés alatt kell tartani, hogy nem jelentkeznek-e nemkívánatos hatások.

Termékenység

Az állatkísérletek során nem észlelték a stiripentol fogamzóképeségre gyakorolt hatását (lásd 5.3 rész). Nincs erre vonatkozó klinikai adat, az emberi szervezetre jelentett potenciális kockázat ismeretlen.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Mivel a stiripentol szédülést és ataxiát okozhat, szedése nagyban befolyásolja a vezetéshez és gépkezeléshez szükséges képességeket. A betegeknek javasolni kell, hogy addig ne vezessenek és ne kezeljenek gépeket, amíg nincs meg a szükséges tapasztalatuk ahhoz, hogy felmérjék képességeik hátrányos befolyásoltságát (lásd a 4.8 pontot).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonsági profil összefoglalása

A stiripentol leggyakoribb mellékhatásai az anorexia, testtömegcsökkenés, álmatlanság, álmoság, ataxia, izom-hypotonia és dystonia.

A mellékhatásokat bemutató táblázat

A leggyakrabban megfigyelt mellékhatások a következők voltak: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatok alapján nem megállapítható). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszerenkénti kategóriák (MedDRA terminológia)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Neutropenia		Thrombocytopenia *
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia, étvágycsökkenés, testtömegcsökkenés			
Pszichiátriai kórképek	Insomnia	Agresszivitás, ingerlékenység, viselkedési zavarok, dacos viselkedés, túlzott izgatottság, alvászavarok		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Álmoság, ataxia, izom-hypotonia, dystonia	Hyperkinesziák		
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Diplopia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hányinger, hányás		
A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei			Fotoszenzitivitás, bőrkiütés, bőrrallergia, urticaria	
Általános tünetek, az alkalmazást helyén fellépő reakciók			Kimerültség	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Emelkedett γ -GT		kóros májfunkciós értékek

* A thrombocytopeniára vonatkozó adatok mindkét klinikai vizsgálatból, valamint a forgalomba hozatal utáni tapasztalatokból származnak.

A kiemelt mellékhatások leírása

A fenti nemkívánatos mellékhatások többsége gyakran a többi görcsgátló gyógyszer plazmakoncentrációjának emelkedése miatt jelentkezik (lásd 4.4 és 4.5 pont), és ezen gyógyszerek adagjának csökkentése után megszűnik.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**.

4.9 Túladagolás

Klinikai túladagolással kapcsolatban nincsenek adatok. A kezelés támogató (intenzívosztályon elvégzett tüneti beavatkozások).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok, ATC kód: N03AX17

Hatásmechanizmus

Az állatkísérletek során a stiripentol antagonizálja az áramütés, pentetrazol és a bikukullin által kiváltott görcsöt. Rágcsáló modellekben a stiripentol növeli a gamma-amino-vajsav (GABA) szintjét az agyban (a GABA az emlős agy egy fő gátló neurotranszmittere). Ez a szinaptoszómális GABA-felvétel gátlásával és/vagy a GABA-transzamináz gátlásával valósulhat meg. A stiripentol ugyanakkor fokozta a GABA A receptor-mediált transzmissziót fiatal patkány agyvelőben, és a barbiturátokhoz hasonló mechanizmussal növelte a GABA A receptor kloridion-csatornáinak átlagos nyitva tartási idejét (a nyitások frekvenciáját nem). A stiripentol potenciózza a többi görcsgátló (például a karbamazepin, a nátrium-valproát, a fenitoin, a fenobarbitál), valamint számos benzodiazepin hatását, farmakokinetikai kölcsönhatás következtében. A stiripentol második hatása főként több izoenzim, különösen az egyéb epilepsziaellenes gyógyszerek májban történő lebontásában résztvevő CYP450 3A4 és 2C19 metabolikus gátlásán alapul.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A stiripentol kulcsfontosságú (pivotális) klinikai értékelését 3 éves és afeletti SMEI-ben szenvedő gyermekek körében végezték.

Egy francia jótékonyági programban 6 hónapos kortól vontak be gyerekeket, mert a Dravet-szindróma diagnózisát ebben a korban lehet biztonsággal megállapítani. A Diacomit 3 év alatti, SMEI-ben szenvedő gyermekeknél történő alkalmazásával kapcsolatos klinikai döntést egyéni mérlegelés alapján kell meghozni, figyelembe véve a lehetséges klinikai előnyöket és kockázatokat (lásd 4.2 pont).

Negyvenegy SMEI-ben szenvedő gyermeket vontak be egy randomizált, placebo-kontrollált, kiegészítő vizsgálatba. 1 hónapos kiindulási periódust követően, a 2 hónapos kettős vak időszakban

a valproát és klobazám kezelést placebóval (n=20) vagy stiripentollal (n=21) egészítették ki. Ezután a betegek nyílt elrendezésben kaptak stiripentolt. Azt a beteget tekintették reszpondernek, akinek a klónusos (vagy tónusos-klónusos) görcsök gyakorisága a kettős vak periódus második hónapja során több mint 50%-kal csökkent a kiindulási időszakhoz képest. 15 (71%) beteg reagált a stiripentolra (responder) (ide értve azt a kilencet, akinek egyáltalán nem fordultak elő klónusos vagy tónusos-klónusos görcsök), míg a placebo csoportban mindössze 1 (5%) responder volt (mindegyiküknél előfordultak görcsrohamok; stiripentol 95% CI 52,1-90,7 vs. placebo 0-14,6). A különbség 95%-os konfidencia intervalluma 42,2-85,7 volt. A kiindulási értékhez viszonyított változás százalékos aránya magasabb volt stiripentol (-69%), mint a placebo (+7%) esetén, $p < 0,0001$. A stiripentolt kapó csoportban 21 betegnél jelentkeztek közepes erősségű mellékhatások (álmosság, étvágytalanság, míg a placebo csoportban 8 betegnél, de a mellékhatások a párhuzamosan adott gyógyszer adagjának csökkentése után a 21 betegből 12 esetben megszűntek (Chiron és mások, Lancet, 2000).

Nem állnak rendelkezésre olyan klinikai vizsgálati adatok, amelyek alátámasztják az 50 mg/kg-nál nagyobb napi adagban alkalmazott stiripentol klinikai biztonságosságát. Nem állnak rendelkezésre olyan klinikai vizsgálati adatok, melyek a stiripentol monoterápia Dravet-szindrómában történő alkalmazását támasztanák alá.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A stiripentollal kapcsolatosan az alábbi farmakokinetikai tulajdonságokról számoltak be az egészséges felnőtt önkéntesekkel, illetve felnőtt betegekkel elvégzett vizsgálatokban.

Felszívódás

A stiripentol gyorsan felszívódik, maximális plazma koncentrációját a beadást követően kb. 1,5 óra múlva éri el. A stiripentol abszolút biohasznosulása nem ismert, mert intravénásan adott gyógyszerforma vizsgálat céljából nem érhető el. Szájon át történő beadás után jól felszívódik, és az így bevitt adag legnagyobb része a vizelettel ürül.

A kapszulák és a tasakos formulációjú, belsőleges szuszpenzióhoz való por közötti relatív biohasznosulást egészséges férfi önkéntesek bevonásával, egyszeri 1000 mg mennyiség szájon át történő alkalmazását követően vizsgálták. A két formuláció az AUC tekintetében bioekvivalens, de a C_{max} tekintetében nem. A tasakos formuláció esetében a C_{max} értékek valamivel (23 %-kal) magasabbak voltak a kapszulához viszonyítva, ezért ezen a téren nem feleltek meg a bioekvivalencia követelményeinek. A T_{max} érték hasonló volt mindkét formuláció esetében. A stiripentol tartalmú kapszuláról a belsőleges szuszpenzióhoz való porra való áttéréskor kórházi felügyelet javasolt.

Eloszlás

A stiripentol nagymértékben kötődik a keringő plazmafehérjékhez (kb. 99%-ban).

Elimináció

A szisztémás stiripentol expozíciója az adaggal arányosnál jelentősen nagyobb mértékben nő. A plazma clearance nagy adagok esetén jelentősen csökken; 600 mg/nap adag esetén kb. 40 l/kg/napról, amely 2400 mg adagnál kb. 8 l/kg/napra csökken. A stiripentol ismételt alkalmazása esetén a clearance lecsökken, feltehetőleg a metabolizmusért felelős citokróm P450 izoenzimek gátlása miatt. Az eliminációs felezési idő 4,5 és 13 óra közötti tartományban volt, és az adaggal együtt emelkedik.

Biotranszformáció

A stiripentol nagymértékben metabolizálódik, 13 különböző metabolitot találtak a vizeletben. A metabolizmus fő útvonalai a demetilálás és glükuronid-képzés, bár a folyamatokban résztvevő enzimeket még nem sikerült pontosan azonosítani.

A laboratóriumi tanulmányok alapján, a legfőbb máj citokróm P450 izoenzimeket, melyek az 1. fázisú metabolizmusban vesznek részt, CYP1A2, CYP2C19 és CYP3A4 enzimeknek tekintik.

Kiválasztás

A stiripentol legnagyobb része a vesén keresztül választódik ki.

A stiripentol vizeletben megtalálható metabolitjai együttesen a per os adag legnagyobb részét (73%) kiteszik, míg 12-24% található meg a székletben, változatlan formában.

Gyermekgyógyászati populációs farmakokinetikai vizsgálat

A populáció farmakokinetikai vizsgálata 35, Dravet szindrómás gyermekeken került elvégzésre, akiket stiripentollal és két olyan anyaggal, valproáttal és klobazámmal kezeltek, melyek jelen ismeretek szerint nincsenek hatással a stiripentol farmakokinetikájára. A medián életkor 7,3 év volt (szélsőértékek: 1 – 17,6 év) és a stiripentol medián napi adagja 45,4 mg/kg/nap volt (szélsőértékek: 27,1 - 89,3 mg/kg/nap), két vagy három külön dózisban adva.

Az adatok leginkább egy egy kompartmentes modellel, első rendű abszorpciós és eliminációs folyamatokkal mutattak egyezést. A populáció becsült abszorpciós ráta K_a állandója $2,8 \text{ óra}^{-1}$ volt (a random hatástól való standard deviáció = 122%). A clearance és a megoszlási volumen allometrikus modellel függött össze a testtömeggel, melynek exponensei sorrendben 0,433 és 1 voltak: ahogy a testtömeg 10-ről 60 kg-ra nőtt, a látszólagos orális clearance 2,60-ról 5,56 l/óra-ra és a látszólagos megoszlási volumen 32,0-ről 191,8 l-re nőtt. Ennek eredményeképpen az eliminációs felezési idő 8,5 órától (10 kg) 23,5 órára (60 kg) nőtt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Állatkísérletes (patkányokkal, majmokkal, egerekkel elvégzett) toxikológiai vizsgálatok nem mutattak egyértelmű toxicitást, eltekintve a hepatocelluláris hypertrophiával társult máj megnagyobbodástól, amely akkor alakult ki, amikor a stiripentolt rendkívül nagy adagban adták rágszálóknak és nem rágszálóknak. Ez az eredmény feltehetőleg annak köszönhető, hogy a máj megpróbál alkalmazkodni a nagy metabolikus terheléshez.

A stiripentol patkányban és nyúlban nem volt teratogén; egy egereken elvégzett vizsgálatban (de a többi vizsgálatban nem) alacsony incidenciájú szájpadhasadék-elváltozást figyeltek meg az anyára halálos adag (800 mg/kg/nap) alkalmazása esetén. Ezek az egereken és nyulakon elvégzett vizsgálatok még a Helyes Laboratóriumi Gyakorlat követelményeinek bevezetése előtt zajlottak le. A patkányokon elvégzett fertilitási, általános reprodukciós, valamint pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatok eseménytelenül zajlottak, azt az egyet kivéve, hogy 800 mg/kg/nap adagban adott stiripentolra mérgezőes tüneteket mutató anyák által szoptatott utódok túlélési aránya enyhe csökkenést mutatott (lásd 4.6 pont).

Genotoxicitási vizsgálatok nem mutattak ki mutagén vagy klasztogén hatást.

A patkányokon elvégzett karcinogenitás vizsgálatok negatívak voltak. Egerekben mindössze enyhén emelkedett meg a májadenomák és carcinomák incidenciája azokban az állatokban, amelyeket 200 vagy 600 mg/kg/nap adaggal kezeltek 78 héten át, de azoknál nem, amelyeknél a kezelés 60 mg/kg/nap adaggal történt. Tekintettel arra, hogy a stiripentol nem mutatott genotoxicitást, illetve, hogy jól ismert az egér máj különleges daganatképzési hajlama májenzim indukció jelenlétében, ez az eredmény nem tekinthető úgy, hogy a hatóanyag a betegeknél daganatkeltő hatású.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Povidon

A típusú karboximetil-keményítő-nátrium

Glükózoldat, porlasztva szárított

Eritrozín (E127)

Titán-dioxid (E171)

Aszpartám (E951)

Tutti-frutti aroma (szorbitot tartalmaz)
Karmellóz-nátrium
Hidroxietilcellulóz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől való védelem érdekében a gyógyszert tartsa megfelelően lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A zacskók papír/alumínium/polietilén filmből készülnek.
1 doboz 30, 60 és 90 zacskót tartalmaz.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.
Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Franciaország.

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/367/010-12

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. január 4.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. szeptember 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

BIOCODEX
1 avenue Blaise Pascal,
60000 Beauvais
FRANCIAORSZÁG

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

Kockázat kezelési terv (RMP)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Diacomit 100 mg kemény kapszula
stiripentol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg stiripentolt tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

100 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a betegtájékoztatót.

Szájon át történő alkalmazásra.

A kapszulát étkezés közben, egészben, vízzel kell lenyelni. A kapszulákat elrágni nem szabad.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/367/013 100 kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Diacomit 100 mg kemény kapszula

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Diacomit 100 mg kemény kapszula
stiripentol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg stiripentolt tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

100 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a betegtájékoztatót.
Szájon át történő alkalmazásra.
A kapszulát étkezés közben, egészben, vízzel kell lenyelni. A kapszulákat elrágni nem szabad.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/367/013 100 kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Diacomit 250 mg kemény kapszula
stiripentol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg stiripentol kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 kemény kapszula

60 kemény kapszula

90 kemény kapszula

5. ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

A kapszulákat vízzel egészben kell lenyelni. A kapszulákat nem szabad szétrágni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében a gyógyszert tartsa megfelelően lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/367/001 30 kemény kapszula
EU/1/06/367/002 60 kemény kapszula
EU/1/06/367/003 90 kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Diacomit 250 mg kemény kapszula

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám} [termékkód]
SN: {szám} [sorozatszám]
NN: {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

MŰANYAG TARTÁLYON LÉVŐ CÍMKE SZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Diacomit 250 mg kemény kapszula
stiripentol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg stiripentol kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 kemény kapszula
60 kemény kapszula
90 kemény kapszula

5. ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
A kapszulákat vízzel egészben kell lenyelni. A kapszulákat nem szabad szétrágni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében a gyógyszert tartsa megfelelően lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/367/001 30 kemény kapszula
EU/1/06/367/002 60 kemény kapszula
EU/1/06/367/003 90 kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Diacomit 500 mg kemény kapszula
stiripentol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg stiripentol kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 kemény kapszula
60 kemény kapszula
90 kemény kapszula

5. ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
A kapszulákat vízzel egészben kell lenyelni. A kapszulákat nem szabad szétrágni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében a gyógyszert tartsa megfelelően lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/367/004 30 kemény kapszula
EU/1/06/367/005 60 kemény kapszula
EU/1/06/367/006 90 kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Diacomit 500 mg kemény kapszula

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám} [termékkód]
SN: {szám} [sorozatszám]
NN: {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

MŰANYAG TARTÁLYON LÉVŐ CÍMKE SZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Diacomit 500 mg kemény kapszula
stiripentol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg stiripentol kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 kemény kapszula

60 kemény kapszula

90 kemény kapszula

5. ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

A kapszulákat vízzel egészben kell lenyelni. A kapszulákat nem szabad szétrágni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében a gyógyszert tartsa megfelelően lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/367/004 30 kemény kapszula
EU/1/06/367/005 60 kemény kapszula
EU/1/06/367/006 90 kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Diacomit 250 mg por belsőleges szuszpenzióhoz tasakban
stiripentol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg stiripentol tasakonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Aszpartám (E951)
Szorbit
Glükózoldat, porlasztva szárított

További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por belsőleges szuszpenzióhoz tasakban
30 zacskó
60 zacskó
90 zacskó

5. ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
A port egy pohár vízben kell elkeverni és ezt követően, étkezés közben azonnal bevenni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében a gyógyszert tartsa megfelelően lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Diacomit 250 mg por belsőleges szuszpenzióhoz

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám} [termékkód]
SN: {szám} [sorozatszám]
NN: {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ZACSKÓN LÉVŐ CÍMKE SZÖVEG

1. GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Diacomit 250 mg por belsőleges szuszpenzióhoz tasakban
stiripentol
Szájon át történő alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a betegtájékoztatót.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGBEN MEGADVA

250 mg

6. EGYÉB

A fénytől való védelem érdekében a gyógyszert tartsa megfelelően lezárva..

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Diacomit 500 mg por belsőleges szuszpenzióhoz tasakban
stiripentol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg stiripentol zacskónként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Aszpartám (E951)
Szorbit
Glükózoldat, porlasztva szárított

További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por belsőleges szuszpenzióhoz tasakban
30 zacskó
60 zacskó
90 zacskó

5. ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra.
A port egy pohár vízben kell elkeverni és ezt követően, étkezés közben azonnal bevenni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében a gyógyszert tartsa megfelelően lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Diacomit 500 mg por belsőleges szuszpenzióhoz

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám} [termékkód]
SN: {szám} [sorozatszám]
NN: {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ZACSKÓN LÉVŐ CÍMKE SZÖVEG

1. GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Diacomit 500 mg por belsőleges szuszpenzióhoz tasakban
stiripentol
Szájon át történő alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a betegtájékoztatót.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGBEN MEGADVA

500 mg

6. EGYÉB

A fénytől való védelem érdekében a gyógyszert tartsa megfelelően lezárva..

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Diacomit 100 mg kemény kapszula stiripentol

Mielőtt az Ön gyermeke elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon gyermeke kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag az Ön gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Ön gyermekéhez hasonlóak.
- Ha az Ön gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Diacomit és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Diacomit szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Diacomitot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Diacomitot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Diacomit és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A stiripentol, a Diacomit hatóanyaga, az epilepszia elleni gyógyszerek, vagyis az úgynevezett antiepileptikumok csoportjába tartozik.

Klobazámmal és valproáttal (egyéb epilepsziás gyógyszerekkel) együtt alkalmazzák az epilepszia egy bizonyos formájának, a gyermekeket érintő úgynevezett súlyos gyermekkori izomrángásokkal járó (mioklonusos) epilepszia (a Dravet-szindróma) kezelésére. Gyermeke kezelőorvosa gyermeke epilepsziájának kezelésére írta fel ezt a gyógyszert.

2. Tudnivalók a Diacomit szedése előtt

NE adja be a Diacomitot gyermekének:

- ha gyermeke allergiás a stiripentolra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha gyermekének volt már úgynevezett delíriumos rohama (ez zavart, izgatott, nyugtalan lelkiállapotot és hallucinációkat jelent).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Diacomit szedése előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha gyermekének veseproblémája vagy májproblémája van.
- Gyermekeknél a Diacomit szedésének megkezdése előtt májfunkcióvizsgálatot kell végezni, majd a májfunkciót 6 havonta ellenőrizni kell.
- Gyermeke vérképét a Diacomit szedésének megkezdése előtt meg kell vizsgálni, majd a vérképet 6 havonta ellenőrizni kell.
- A Diacomit, a klobazám és a valporát emésztőrendszert érintő mellékhatásainak gyakorisága miatt (kóros étvágytalanság [anorexia], étvágytalanság, hányás) gyermeke növekedésének ütemét gondosan követni kell.

Egyéb gyógyszerek és a Diacomit

Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről.

Feltétlenül tájékoztassa a kezelőorvost, ha gyermeke az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- az alábbiakat tartalmazó gyógyszerek:
 - ciszaprid (az éjszakai gyomorégés tüneteinek kezelésére alkalmazott gyógyszer);
 - pimozid (a Tourette-szindróma – önkéntelenül kiadott hangok, kontrollálatlan, ismétlődő testmozgások – kezelésére alkalmazott gyógyszer);
 - ergotamin (migrén kezelésére);
 - dihidroergotamin (az életkor előrehaladtával járó szellemi leépülés jeleinek és tüneteinek enyhítésére alkalmazott gyógyszer);
 - halofantrin (malária elleni gyógyszer);
 - kinidin (szívritmuszavar kezelésére alkalmazott gyógyszer);
 - bepridil (a mellkasi fájdalom enyhítésére alkalmazott gyógyszer);
 - ciklosporin, takrolimus, szirolimusz (mindhárom gyógyszert a beültetett máj, vese és szív kilökődésének megakadályozására alkalmazzák);
 - sztatinok (szimvasztatin és atorvasztatin, mindkét gyógyszer a vér koleszterinszintjének csökkentésére szolgál).
- az alábbiakat tartalmazó epilepszia elleni gyógyszerek:
fenobarbitál, primidon, fenitoin, karbamazepin, diazepam
- az alábbiakat tartalmazó gyógyszerek:
midazolám vagy triazolám (szorongáscsökkentő és álmatlanság elleni gyógyszerek – a Diacomittal együtt alkalmazva a gyermeknél fokozott álmoságot okozhatnak);
klórpromazin (pszichés zavarok, például pszichózis kezelésére alkalmazott gyógyszer).
- ha gyermeke az alábbiakat tartalmazó gyógyszereket szed:
koffein (szellemi éberséget fokozó szer) vagy teofillin (asztma kezelésére alkalmazott szer). Diacomittal való együttes alkalmazásukat kerülni kell, mert ezen hatóanyagok szintje megemelkedik a vérben, és ez emésztési zavarokat, heves szívdobogást és álmatlanságot okozhat.

- ha gyermeke egyes májenzimek által lebontott gyógyszereket szed:
 - citalopram (a depressziós epizódok kezelésére alkalmazott gyógyszer);
 - omeprazol (gyomorfekély esetén alkalmazott gyógyszer);
 - úgynevezett HIV-proteáz-gátlók (HIV-kezelés során alkalmazott gyógyszer);
 - asztemizol, klórfeniramin (antihisztaminok);
 - kalciumcsatorna-blokkolók (szívritmuszavarok vagy rendellenességek kezelésére alkalmazzák);
 - szájon át szedhető fogamzásgátlók;
 - propranolol, karvedilol, timolol (magas vérnyomás kezelésére alkalmazott gyógyszerek);
 - fluoxetin, paroxetin, szertralin, imipramin, klomipramin (antidepresszánsok);
 - haloperidol (antipszichotikum);
 - kodein, dextrometorfán, tramadol (fájdalom kezelésére alkalmazott gyógyszerek).

A Diacomit egyidejű bevétele étellel és itallal

A Diacomitot NEM lehet tejjel vagy tejtermékekkel (joghurt, lágy krémsajt stb.), gyümölcslével, szénsavas italokkal, vagy koffeint, illetve teofillint tartalmazó ételekkel és italokkal (például kóla, csokoládé, kávé, tea és energitalok) bevenni.

Terhesség és szoptatás

Ha az Ön gyermeke terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll gyermekénél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen a kezelőorvossal.

A hatásos epilepszia elleni kezelést a terhesség alatt NEM szabad megszakítani.

A gyógyszer szedése mellett szoptatni nem javasolt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gyógyszer miatt gyermeke álmosnak érezheti magát.

Az Ön gyermeke nem használhat semmilyen szerszámot vagy gépet, nem kerékpározhat és nem vezethet semmilyen gépjárművet. Kérje ki a gyermek kezelőorvosának tanácsát.

A Diacomit nátriumot tartalmaz

A gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Diacomitot?

Az Ön gyermeke a gyógyszert mindig a gyermek kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Adagolás

A kezelőorvos az adagot gyermeke életkora, testsúlya és állapota alapján határozza meg, ez általában testtömeg-kilogrammonként 50 mg naponta.

Mikor kell szedni a Diacomitot?

Gyermekének naponta kétszer vagy háromszor, rendszeres időközönként kell bevennie a gyógyszert, a gyermek kezelőorvosának utasításai szerint, például reggel, délben és lefekvéskor, a nappali és az éjszakai időszakot is biztosítva.

Az adagolás módosítása

Az adagot fokozatosan, néhány hét leforgása alatt kell növelni, ezzel egyidejűleg a többi epilepszia elleni gyógyszer adagját vagy adagjait csökkenteni kell. A többi epilepszia elleni gyógyszer adagjának módosítását a gyermek kezelőorvosa fogja előírni az Ön gyermeke számára.

Ha úgy találja, hogy a gyógyszer hatása túl erős vagy túl gyenge, beszéljen erről gyermeke kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Az adagolást a kezelőorvos fogja módosítani, a gyermek állapotát szem előtt tartva.

A Diacomit kapszula és a belsőleges szuszpenzióhoz való por között kisebb eltérések vannak. Ha a gyermeknél bármilyen probléma felmerül, miközben a kapszuláról a belsőleges szuszpenzióhoz való porra vagy a porról a kapszulára térnek át, arról értesítse a kezelőorvost. A kapszula és a por gyógyszerformák közötti váltást szigorúan gyermeke kezelőorvosának felügyelete mellett kell megtenni.

Ha a gyógyszer bevétele utáni néhány percen belül a gyermek hány, feltételezhető, hogy a szervezet nem tudta felszívni a hatóanyagot, így az adag bevitelét meg kell ismételni.

Ha azonban a hányás a gyógyszer bevétele után több mint egy órával történik, más a helyzet, mivel a stiripentol gyorsan felszívódik.

Ilyenkor feltételezhető, hogy a bevett adag jelentős része felszívódott az emésztőrendszerben. Ez esetben nincs szükség az adag bevitelének megismétlésére vagy a következő adag módosítására.

Hogyan kell bevenni a Diacomit kapszulát?

Annak érdekében, hogy a beteg a hatóanyag teljes mennyiségét lenyelje, a kapszula kibontását lehetőleg kerülni kell, egyetlen szájon át bevehető egységként kell lenyelni. A Diacomitot gyermekének mindig étkezés közben kell bevennie, üres gyomorral NEM szabad bevenni. A kerülendő ételeket és italokat illetően lásd „*A Diacomit egyidejű bevétele étellel és itallal*” című pontot.

Ha gyermeke az előírtnál több Diacomitot vett be

Ha gyermeke az előírtnál több gyógyszert vett be, vagy Ön úgy gondolja, hogy az előírtnál több gyógyszert vett be, forduljon a gyermek kezelőorvosához.

Ha gyermek elfelejtette bevenni a Diacomitot

Fontos, hogy a gyermek a gyógyszert minden nap rendszeresen, ugyanabban az időpontban vegye be.

Ha gyermeke elfelejt bevenni egy adagot, akkor ezt az észrevételt követően a lehető leghamarabb pótolni kell, kivéve, ha már elérkezett a következő adag bevitelének ideje. Ez utóbbi esetben folytassák a következő normál adag bevitelével a kezelést. A soron következő előírt adagolási időpontban gyermeke ne vegyen be kétszeres adagot az elfelejtett adag pótlására.

Ha gyermeke idő előtt abbahagyja a Diacomit szedését

Gyermeke nem hagyhatja abba a gyógyszer szedését, kivéve, ha az orvos ezt kifejezetten elrendeli. A kezelés hirtelen megszakítása görcsrohamok kitörését okozhatja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- kóros étvágytalanság (anorexia), étvágytalanság, testsúlycsökkenés (különösen a nátrium-valproát epilepszia elleni gyógyszerrel együtt alkalmazva);
- álmatlanság, álmoság;
- az izommozgások koordinációjának zavara (ataxia), izomgyengeség, akaratlan izomrángások (disztónia).

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- emelkedett májenzimszintek a vérben, különösen karbamazepin vagy nátrium-valproát epilepszia elleni gyógyszerrel együtt alkalmazva;
- agresszivitás, ingerlékenység, nyugtalanság, fokozott izgatottság;
- alvászavarok (az alvás rendellenességei)
- túlmozgékonyosság (hiperkinézis);
- hányinger, hányás;
- bizonyos fehérvérsejtek alacsony száma a vérben.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- kettős látás a karbamazepin epilepszia elleni gyógyszerrel együtt alkalmazva;
- fényérzékenység;
- bőrkiütés, bőrallergia, csalánkiütés (rózsaszínes, viszkető duzzanatok a bőrön);
- kimerültség.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a trombocitaszint csökkenése a vérben;
- rendellenes májfunkciós eredmények.

A fenti mellékhatások megszüntetése érdekében gyermeke kezelőorvosa módosíthatja a Diacomit adagját, vagy a gyermekének felírt valamely más gyógyszer adagját.

Mellékhatások bejelentése

Ha az Ön gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül:

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Diacomitot tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után gyermeke ne alkalmazza a Diacomitot. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Diacomit?

- A hatóanyag a stiripentol. 100 mg stiripentolt tartalmaz kemény kapszulánként.
- A kapszulatöltet további összetevői: povidon, karboximetil-keményítő-nátrium és magnézium-sztearát (E470b).
- A kapszulahéj összetevői: zselatin, titán-dioxid (E171), eritrozín (E127), indigotin (E132).

A nyomdafesték sellakot (E904) és fekete vas-oxidot (E172) tartalmaz.

Milyen a Diacomit külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Diacomit 100 mg kemény kapszula rózsaszín/fehér, rányomtatott „Diacomit 100 mg” felirattal. Ezek a kemény kapszulák kartondobozba csomagolt, 100 kapszulát tartalmazó műanyag tartályban kerülnek forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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,
England
Tel +44 (0) 20 7284 2887
Email: info@alanpharmaceuticals.com.

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információkat tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Diacomit 250 mg kemény kapszula

Diacomit 500 mg kemény kapszula

stiripentol

Mielőtt gyermeke elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon gyermeke kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag az Ön gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Ön gyermekének tüneteivel hasonlók.
- Ha gyermekénél bármely mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Diacomit, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Diacomit szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Diacomitot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Diacomitot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Diacomit, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A stiripentol, a Diacomit aktív összetevője, az úgynevezett epilepszia elleni szerek csoportjába tartozó gyógyszer.

Klobazámmal és valproáttal (egyéb epilepszia elleni gyógyszerekkel) együtt alkalmazzák az epilepszia egy bizonyos formájának, a gyermekeket érintő úgynevezett, súlyos gyermekkori izomrángásokkal járó (mioklonusos) epilepszia (a Dravet-szindróma) kezelésére. Gyermeke kezelőorvosa az epilepszia kezelésére írta fel ezt a gyógyszert.

2. Tudnivalók a Diacomit szedése előtt

Gyermeke ne szedje a Diacomitot:

- ha gyermeke allergiás a stiripentolra, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha a gyermekénél előfordult már delíriumos roham (zavart, izgatott, nyugtalan lelkiállapot és hallucinációk).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Diacomit szedése előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- gyermekének máj- vagy veseproblémái vannak.
- A Diacomit alkalmazása előtt gyermeke májfunkcióját ellenőrizni kell, és 6 havonta kontroll vizsgálaton kell részt vennie.
- A Diacomit alkalmazása előtt gyermeke véréképet ellenőrizni kell, és 6 havonta kontroll vizsgálaton kell részt vennie.
- Mivel a Diacomit, klobazám és valproát-kezelés idején gyakran fordulhatnak elő gyomor-bélrendszert érintő mellékhatások, mint az anorexia, étvágytalanság, hányinger, hányás, gyermeke növekedésének sebességét gondosan figyelni kell.

Egyéb gyógyszerek és Diacomit

Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben gyermeke által szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha gyermeke az alábbiakban felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi:

- az alábbiakat tartalmazó gyógyszerek:
 - ciszaprid (az éjszakai gyomorégés kezelésére alkalmazott gyógyszer);
 - pimozid (a Tourette-szindróma – önkéntelenül kiadott hangok, kontrollálatlan, ismétlődő testmozgások – kezelésére alkalmazott gyógyszer);
 - ergotamin (migrén kezelésére);
 - dihidroergotamin (az életkor előrehaladtával járó szellemi leépülés jeleinek és tüneteinek enyhítésére alkalmazott gyógyszer);
 - halofantrin (malária elleni kezelés);
 - kinidin (szívritmuszavar kezelésére alkalmazott gyógyszer);
 - bepridil (a mellkasi fájdalom enyhítésére alkalmazott gyógyszer);
 - ciklosporin, takrolimusz, sziolimusz (mindhárom gyógyszert a betöltött máj, vese és szív kilökődésének megakadályozására alkalmazzák);
 - sztatinok (szimvasztatin és atorvasztatin, mindkét gyógyszer a vér koleszterinszintjének csökkentésére szolgál).
 - az alábbi hatóanyagokat tartalmazó epilepszia elleni gyógyszerek:
fenobarbitál, primidon, fenitoin, karbamazepin, diazepam.
 - az alábbi hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerek:
midazolam vagy triazolam (szorongásoldó és altató gyógyszerek – Diacomittal együtt alkalmazva nagyon erős álmoságot okozhatnak);
klórpromazin (pszichés zavarok, például pszichózis kezelésére alkalmazott gyógyszer).
- Ha gyermeke az alábbi hatóanyagokat tartalmazó gyógyszereket szed:
koffein (szellemi éberséget fokozó anyag) vagy teofillin (asztma kezelésére alkalmazott szer).
Diacomittal való együttes alkalmazásukat kerülni kell, mert vérszintjük megemelkedhet, és ez emésztési zavarokat, heves szívdobogást és álmatlanságot okozhat.
- ha gyermeke bizonyos májenzimek által lebontott gyógyszereket szed:
 - citalopram (a depresszív epizód kezelésére használt);
 - omeprazol (gyomorfekély esetén használt);
 - HIV proteáz inhibitorok (HIV kezelés során használt);
 - asztemizol, klórfeniralin (antihisztaminok);
 - kalcium-csatorna blokkolók (szívritmuszavarok vagy rendellenességek kezelésére használják);
 - szájon át szedhető fogamzásgátlók;
 - propranolol, karvedilol, timolol (magas vérnyomás kezelésére használt gyógyszerek);
 - fluoxetin, paroxetin, szertralin, imipramin, klominpramin (antidepresszánsok);
 - haloperidol (antipszichotikum);
 - kodein, dextrometorfán, tramadol (fájdalom kezelésére használt gyógyszerek).

A Diacomit egyidejű bevétele étellel és itallal

A Diacomitot NEM lehet tejjel vagy tejtermékekkel (joghurt, lágy krémsajt stb.), gyümölcslével, szénsavas italokkal, vagy koffeint, illetve teofillint tartalmazó ételekkel és italokkal (például kóla, csokoládé, kávé, tea és energitalok) bevenni.

Terhesség és szoptatás

Ha gyermeke terhes vagy szoptat, illetve fennáll gyermekénél a terhesség gyanúja vagy gyermeket tervez, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A hatékony epilepszia elleni kezelést terhesség idején SEM szabad leállítani.

A gyógyszer szedése idején a szoptatás nem javasolt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gyógyszer álmosságot okozhat gyermekénél.

Ilyen hatás jelentkezése esetén gyermeke nem használhat különböző eszközöket, gépeket, nem biciklizhet, illetve vezethet kisautót. Kérje ki gyermeke orvosának tanácsát.

Diacomit nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz -os kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Diacomitot?

Gyermeke a gyógyszert mindig a gyermek kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Adagolás

A kezelőorvos az adagot gyermeke életkora, testsúlya és állapota alapján fogja meghatározni, ez általában naponta 50 mg/testtömeg-kilogramm.

Mikor kell bevenni a Diacomitot

Gyermekének naponta kétszer vagy háromszor kell bevennie a gyógyszert, rendszeres időközönként, a gyermekorvos utasításai szerint például reggel, délben és este bevenni, így a napi adagot egyenletesen elosztani.

Az adag módosítása

Az adagot fokozatosan kell növelni, ezért az adag beállítása eltart néhány hétig. Eközben csökkenteni kell a többi epilepszia elleni gyógyszer adagolását. A többi, epilepszia elleni gyógyszer új adagolásáról gyermeke kezelőorvosa fogja Önt tájékoztatni.

Ha a gyógyszer alkalmazása során annak hatását túlzottan erősnek, vagy csekélynek érzi, forduljon gyermeke orvosához vagy gyógyszerészéhez. Az orvos a gyermek állapota alapján módosítani fogja az adagot.

Mellékhatások jelentkezése esetén kérjük, forduljon gyermeke kezelőorvosához, mert ebben az esetben előfordulhat, hogy az orvosnak módosítania kell ezen gyógyszer vagy a többi epilepszia elleni gyógyszer adagolását.

A Diacomit kapszula és a belsőleges szuszpenzióhoz való por között van egy kis különbség. Amennyiben gyermeke bármilyen problémát észlel, amikor kapszula helyett belsőleges szuszpenzióhoz való port kezd el szedni, vagy fordítva, értesítse orvosát. A kapszula és a por alapú gyógyszer szedése közti váltás csak a gyermeke kezelőorvos folyamatos ellenőrzése alatt történhet.

Ha a gyógyszer bevétele utáni néhány percen hányás jelentkezik, feltételezhető, hogy a szervezet nem tudta felszívni a hatóanyagot, így az adag bevitelét meg kell ismételni.

Ám más a helyzet, ha a hányás több mint egy óra elteltével jelentkezik, mivel a stiripentol gyorsan felszívódik.

Ilyen esetben feltételezhető, hogy a bevett dózis jelentős része felszívódott az emésztőrendszerben. Ez esetben nincs szükség ismételt alkalmazásra vagy a következő dózis módosítására.

Hogyan kell szedni a Diacomit kapszulát

A kapszulákat vízzel egészben kell lenyelni. A kapszulákat nem szabad szétrágni. Gyermekének valamilyen étellel ajánlott bevennie a Diacomitot, NEM ajánlott azt üres gyomorba bevenni. A kerülendő ételeket és italokat lásd fent „A Diacomit egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal” c. részben.

Ha gyermeke az előírtnál több Diacomitot vett be

Forduljon gyermeke orvosához, ha úgy tudja, vagy azt gyanítja, hogy gyermeke az előírtnál több gyógyszert vett be.

Ha gyermeke elfelejtette bevenni a Diacomitot

Rendkívül fontos, hogy gyermeke rendszeresen szedje be gyógyszerét, minden nap ugyanabban az időpontban. Ha gyermeke elfelejt bevenni egy adagot, akkor ezt az észrevételt követően a lehető leghamarabb pótolni kell, kivéve, ha már elérkezett a következő adag bevitelének ideje. Ez utóbbi esetben folytassák a következő normál adag bevitelével a kezelést. A soron következő előírt adagolási időpontban gyermeke ne alkalmazzon dupla adagot.

Ha gyermeke idő előtt abbahagyja a Diacomit szedését

Gyermeke nem hagyhatja abba a gyógyszer szedését, amíg az orvos ezt elő nem írja. A kezelés hirtelen leállítását görcsrohamok kitöréséhez vezethet.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- kóros étvágytalanság (anorexia), étvágytalanság, testsúlycsökkenés (különösen a nátrium-valproát epilepszia elleni gyógyszerrel együtt alkalmazva);
- álmatlanság, álmoság;
- az izommozgások koordinációjának zavara (ataxia), izomgyengeség, akaratlan izomrángások (disztónia).

Gyakori mellékhatások (10 betegből 1 legfeljebb 1 beteget érinthet):

- emelkedett májenzimszintek a vérben, különösen karbamazepin vagy nátrium-valproát epilepszia elleni gyógyszerekkel együtt alkalmazva;
- agresszivitás, ingerlékenység, izgatottság, felfokozott lelkiállapot (szokatlan robbanékonyság);
- alvászavarok;
- túlmozgékonyosság (hiperkinézis);
-
- hányinger, hányás;
- bizonyos fehérvérsejtek alacsony száma a vérben.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb beteget érinthet):

- kettős látás, karbamazepin, epilepszia elleni gyógyszerrel együtt alkalmazva;
- fényérzékenység;
- bőrkiütés, bőrallergia, csalánkiütés (rózsaszínes, viszkető duzzanatok a bőrön);
- kimerültség.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb beteget érinthet) Csökken a vérlemezkék száma

- Kóros májfunkciós értékek

A fenti mellékhatások megszüntetése érdekében gyermeke orvosa módosíthatja a Diacomit dózist, vagy a gyermekének felírt valamely más gyógyszer dózist.

Mellékhatások bejelentése

Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is

vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatáság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Diacomitot tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A címkén feltüntetett lejárati idő „EXP” után gyermeke ne szedje a Diacomitot. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Az eredeti csomagolásban tárolandó a fénytől való védelem érdekében.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Diacomit 250 mg

- A készítmény hatóanyaga a stiripentol. 1 kemény kapszula 250 mg stiripentolt tartalmaz
- A kapszula egyéb összetevői: povidon, A típusú karboximetil-keményítő-nátrium és magnézium-sztearát (E470b).
- A kapszulahéj összetevői: zselatin, titán-dioxid (E171), eritrozín (E127), indigotin (E132).
- A nyomdafesték shellac-ot (E904), fekete vas-oxidot (E172).

Mit tartalmaz a Diacomit 500 mg

- A készítmény hatóanyaga a stiripentol. 1 kemény kapszula 500 mg stiripentolt tartalmaz
- A kapszula egyéb összetevői: povidon, A típusú karboximetil-keményítő-nátrium és magnézium-sztearát (E470b).
- A kapszulahéj zselatinból és titán-dioxidból (E171) készült.
- A nyomdafesték shellac-ot (E904), fekete vas-oxidot (E172).

Milyen a Diacomit 250 mg külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Diacomit 250 mg kemény kapszula rózsaszín és a „Diacomit 250 mg” felirattal van ellátva. 30 db, 60 db, illetve 90 db kemény kapszula műanyag tartályban, kartondobozba csomagolva. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

Milyen a Diacomit 500 mg külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Diacomit 500 mg kemény kapszula fehér és a „Diacomit 500 mg” felirattal található. 30 db, 60 db, illetve 90 db kemény kapszula műanyag tartályban, kartondobozba csomagolva. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A Diacomit 250 mg és 500 mg belsőleges szuszpenzió készítéséhez alkalmas por formájában is elérhető, 1 adagnak megfelelően tasakokba csomagolva.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Biocodex, 7 avenue Gallieni - 94250 Gentilly - Franciaország
Tel: +33 1 41 24 30 00 – e-mail: medinfo@biocodex.com

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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,
England
Tel +44 (0) 20 7284 2887
Email: info@alanpharmaceuticals.com.

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Diacomit 250 mg por belsőleges szuszpenzióhoz zacskókban Diacomit 500 mg por belsőleges szuszpenzióhoz zacskókban Stiripentol

Mielőtt gyermeke elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon gyermeke kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag az Ön gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Ön gyermekének tüneteivel hasonlók.
- Ha gyermekénél bármely mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Diacomit, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Diacomit szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Diacomitot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Diacomitot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Diacomit, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A stiripentol, a Diacomit aktív összetevője, az úgynevezett epilepszia elleni szerek csoportjába tartozó gyógyszer.

Klobazámmal és valproáttal (egyéb epilepszia elleni gyógyszerekkel) együtt alkalmazzák az epilepszia egy bizonyos formájának, a gyermekeket érintő úgynevezett súlyos izomrángásokkal járó (mioklonusos) epilepszia (a Dravet-szindróma) kezelésére. Gyermeke kezelőorvosa az epilepszia kezelésére írta fel ezt a gyógyszert.

2. Tudnivalók a Diacomit szedése előtt

Gyermeke ne szedje a Diacomitot:

- ha gyermeke allergiás a stiripentolra, vagy a gyógyszerDiacomit (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha a gyermekénél előfordult már delíriumos roham (zavart, izgatott, nyugtalan lelkiállapot és hallucinációk).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Diacomit szedése előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- gyermekének máj- vagy veseproblémái vannak.
- A Diacomit alkalmazása előtt gyermeke májfunkcióját ellenőrizni kell, és 6 havonta kontroll vizsgálaton kell részt vennie.
- A Diacomit alkalmazása előtt gyermeke vérékéjét ellenőrizni kell, és 6 havonta kontroll vizsgálaton kell részt vennie.

- Mivel a Diacomit, klobazám és valproát-kezelés idején gyakran fordulhatnak elő gyomor-bélrendszert érintő mellékhatások, mint az anorexia, étvágytalanság, hányinger, hányás, gyermeke növekedésének sebességét gondosan figyelni kell.

Ha gyermeke érzékeny a Diacomit bizonyos összetevőire (pl. aszpartám, glükóz, szorbit). Ilyen esetben a teendőket lásd alább: „*Diacomit aszpartámot, glükózt, szorbitolt és nátriumot tartalmaz*”.

Egyéb gyógyszerek és Diacomit

Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben gyermeke által szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha gyermeke az alábbiakban felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi:

- az alábbiakat tartalmazó gyógyszerek:
 - ciszaprid (az éjszakai gyomorégés kezelésére alkalmazott gyógyszer);
 - pimozid (a Tourette-szindróma – önkéntelenül kiadott hangok, kontrollálatlan, ismétlődő testmozgások – kezelésére alkalmazott gyógyszer);
 - ergotamin (migrén kezelésére);
 - dihidroergotamin (az életkor előrehaladtával járó szellemi leépülés jeleinek és tüneteinek enyhítésére alkalmazott gyógyszer);
 - halofantrin (malária elleni kezelés);
 - kinidin (szívritmuszavar kezelésére alkalmazott gyógyszer);
 - bepridil (a mellkasi fájdalom enyhítésére alkalmazott gyógyszer);
 - ciklosporin, takrolimusz, szirolimusz (mindhárom gyógyszert a beültetett máj, vese és szív kilökődésének megakadályozására alkalmazzák);
 - sztatinok (szimvasztatin és atorvasztatin, mindkét gyógyszer a vér koleszterinszintjének csökkentésére szolgál).
 - az alábbi hatóanyagokat tartalmazó epilepszia elleni gyógyszerek: fenobarbitál, primidon, fenitoin, karbamazepin, diazepam.
 - az alábbi hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerek: midazolam vagy triazolam (szorongásoldó és altató gyógyszerek – Diacomittal együtt alkalmazva nagyon erős álmoságot okozhatnak); klórpromazin (pszichés zavarok, például pszichózis kezelésére alkalmazott gyógyszer).
 - Ha gyermeke az alábbi hatóanyagokat tartalmazó gyógyszereket szed: koffein (szellemi éberséget fokozó anyag) vagy teofillin (asztma kezelésére alkalmazott szer). Diacomittal való együttes alkalmazásukat kerülni kell, mert vérszintjük megemelkedhet, és ez emésztési zavarokat, heves szívdobogást és álmatlanságot okozhat.
- ha gyermeke bizonyos májenzimek által lebontott gyógyszereket szed:
 - citalopram (a depresszív epizód kezelésére használt)
 - omeprazol (gyomorfekély esetén használt)
 - HIV proteáz inhibitorok (HIV kezelés során használt)
 - asztemizol, klórfeniralin (antihisztaminok)
 - kalcium-csatorna blokkolók (szívritmuszavarok vagy rendellenességek kezelésére használják)
 - szájon át szedhető fogamzásgátlók
 - propranolol, karvedilol, timolol (magas vérnyomás kezelésére használt gyógyszerek)
 - fluoxetin, paroxetin, szertralin, imipramin, klominpramin (antidepresszánsok)
 - haloperidol (antipszichotikum)
 - kodein, dextrometorfán, tramadol (fájdalom kezelésére használt gyógyszerek)

A Diacomit egyidejű bevétele étellel és itallal

A Diacomitot NEM lehet tejjel vagy tejtermékekkel (joghurt, lágy krémsajt stb.), gyümölcslével, szénsavas italokkal, vagy koffeint, illetve teofillint tartalmazó ételekkel és italokkal (például kóla, csokoládé, kávé, tea és energitalok) bevenni.

Terhesség és szoptatás

Ha gyermeke terhes vagy szoptat, illetve fennáll gyermekénél a terhesség gyanúja vagy gyermeket tervez, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A hatékony epilepszia elleni kezelést terhesség idején SEM szabad leállítani.

A gyógyszer szedése idején a szoptatás nem javasolt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gyógyszer álmoságot okozhat gyermekénél.

Ilyen hatás jelentkezése esetén gyermeke nem használhat különböző eszközöket, gépeket, nem biciklizhet, illetve vezethet kisautót. Kérje ki gyermeke orvosának tanácsát.

A Diacomit aszpartámot, glükózt, szorbitolt és nátriumot tartalmaz

A gyógyszer 2,5 mg aszpartámot tartalmaz 250 mg-os tasakonként és 5 mg-ot 500 mg-os tasakonként. Az aszpartám fenilalanin forrás, ezért fenilketonúriás (PKU), ritka genetikai rendellenességben szenvedő betegek számára káros lehet, ugyanis ebben az esetben a fenilalanin felgyűlik, mert a szervezet nem tudja megfelelő módon eltávolítani.

A gyógyszer szorbitolt tartalmaz: 2,4 mg-ot 250 mg-os tasakonként és 4,8 mg-ot 500 mg-os tasakonként.

A glükóz károsíthatja a fogakat.

Ha orvosa úgy tájékoztatta, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tasakonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Diacomitot?

Gyermeke a gyógyszert mindig a gyermek kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Adagolás

A kezelőorvos az adagot gyermeke életkora, testsúlya és állapota alapján fogja meghatározni, ez általában naponta 50 mg/testtömeg-kilogramm.

Mikor kell bevenni a Diacomitot

Gyermeke naponta kétszer vagy háromszor kell bevennie a gyógyszert, rendszeres időközönként, a gyermekorvos utasításai szerint például reggel, délben és este bevenni, így a napi adagot egyenletesen elosztani.

Az adag módosítása

Az adagot fokozatosan kell növelni, ezért az adag beállítása eltart néhány hétig. Eközben csökkenteni kell a többi epilepszia elleni gyógyszer adagolását. A többi, epilepszia elleni gyógyszer új adagolásáról gyermeke kezelőorvosa fogja Önt tájékoztatni.

Ha a gyógyszer alkalmazása során annak hatását túlzottan erősnek, vagy csekélynek érzi, forduljon gyermeke orvosához vagy gyógyszerészéhez. Az orvos a gyermek állapota alapján módosítani fogja az adagot.

Mellékhatások jelentkezése esetén kérjük, forduljon gyermeke kezelőorvosához, mert ebben az esetben előfordulhat, hogy az orvosnak módosítania kell ezen gyógyszer vagy a többi epilepszia elleni gyógyszer adagolását.

A Diacomit kapszula és a belsőleges szuszpenzióhoz való por között van egy kis különbség. Amennyiben gyermeke bármilyen problémát észlel, amikor kapszula helyett belsőleges szuszpenzióhoz való port kezd el szedni, vagy fordítva, értesítse orvosát. A kapszula és a por alapú gyógyszer szedése közti váltás csak a gyermeke kezelőorvos folyamatos ellenőrzése alatt történhet.

Ha a gyógyszer bevétele utáni néhány percen hányás jelentkezik, feltételezhető, hogy a szervezet nem tudta felszívni a hatóanyagot, így az adag bevitelét meg kell ismételni.

Ám más a helyzet, ha a hányás több mint egy óra elteltével jelentkezik, mivel a stiripentol gyorsan felszívódik.

Ilyen esetben feltételezhető, hogy a bevett dózis jelentős része felszívódott az emésztőrendszerben. Ez esetben nincs szükség ismételt alkalmazásra vagy a következő dózis módosítására.

Hogyan kell szedni a Diacomit kapszulát

A kapszulákat vízzel egészben kell lenyelni. A kapszulákat nem szabad szétrágni. Gyermekeinek valamilyen étellel ajánlott bevennie a Diacomitot, NEM ajánlott azt üres gyomorba bevennie. A kerülendő ételeket és italokat lásd fent „*A Diacomit egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal*” c. részben.

Ha gyermeke az előírtnál több Diacomitot vett be

Forduljon gyermeke orvosához, ha úgy tudja, vagy azt gyanítja, hogy gyermeke az előírtnál több gyógyszert vett be.

Ha gyermeke elfelejtette bevenni a Diacomitot

Rendkívül fontos, hogy gyermeke rendszeresen szedje be gyógyszerét, minden nap ugyanabban az időpontban. Ha gyermeke elfelejt bevenni egy adagot, akkor ezt az észrevételt követően a lehető leghamarabb pótolni kell, kivéve, ha már elérkezett a következő adag bevitelének ideje. Ez utóbbi esetben folytassák a következő normál adag bevitelével a kezelést. A soron következő előírt adagolási időpontban gyermeke ne alkalmazzon dupla adagot.

Ha gyermeke idő előtt abbahagyja a Diacomit szedését

Gyermeke nem hagyhatja abba a gyógyszer szedését, amíg az orvos ezt elő nem írja. A kezelés hirtelen leállítására görcsrohamok kitöréséhez vezethet.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- kóros étvágytalanság (anorexia), étvágytalanság, testsúlycsökkenés (különösen a nátrium-valproát epilepszia elleni gyógyszerrel együtt alkalmazva);
- álmatlanság, álmoság;
- az izommozgások koordinációjának zavara (ataxia), izomgyengeség, akaratlan izomrángások (disztónia).

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- emelkedett májenzimszintek a vérben, különösen karbamazepin vagy nátrium-valproát epilepszia elleni gyógyszerekkel együtt alkalmazva;
- agresszivitás, ingerlékenység, izgatottság, felfokozott lelkiállapot (szokatlan robbanékonyság);
- alvászavarok;
- túlmozgékonyosság (hiperkinézis);
- hányinger, hányás;
- bizonyos fehérvérsejtek alacsony száma a vérben.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb beteget érinthet):

- kettős látás, karbamazepin, epilepszia elleni gyógyszerrel együtt alkalmazva;

- fényérzékenység;
- bőrkiütés, bőrrallergia, csalánkiütés (rózsaszínes, viszkető duzzanatok a bőrön);
- kimerültség .

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb beteget érinthet):

- Csökken a vérlemezék száma
- Kóros májfunkciós értékek

A fenti mellékhatások megszüntetése érdekében gyermeke orvosa módosíthatja a Diacomit dózist, vagy a gyermekének felírt valamely más gyógyszer dózist.

Mellékhatások bejelentése

Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Diacomitot tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A címkén feltüntetett lejárati idő "EXP" után gyermeke ne szedje a Diacomitot. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Az eredeti csomagolásban tárolandó a fénytől való védelem érdekében.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Diacomit 250 mg

- A készítmény hatóanyaga a stiripentol. 1 zacskó 250 mg stiripentolt tartalmaz.
- A tasak egyéb összetevői: povidon K29/32, A típusú karboximetil-keményítő-nátrium, glükóz oldat (porlasztva szárított), eritrozín (E127), titán-dioxid (E171), aszpartám (E951), tutti-frutti aroma (szorbitot tartalmaz), karmellóz-nátrium, hidroxietilcellulóz.

Mit tartalmaz a Diacomit 500 mg

- A készítmény hatóanyaga a stiripentol. 1 zacskó 500 mg stiripentolt tartalmaz.
- A tasak egyéb összetevői: povidon K29/32, A típusú karboximetil-keményítő-nátrium, glükóz oldat (porlasztva szárított), eritrozín (E127), titán-dioxid (E171), aszpartám (E951), tutti-frutti aroma (szorbitot tartalmaz), karmellóz-nátrium, hidroxietilcellulóz.

Milyen a Diacomit 250 mg külleme, és mit tartalmaz a csomagolás

A gyógyszer halvány rózsaszín por zacskóban.

A dobozok 30, 60 vagy 90 zacskót tartalmaznak. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Milyen a Diacomit 500 mg külleme, és mit tartalmaz a csomagolás

A gyógyszer halvány rózsaszín por zacskóban.

A dobozok 30, 60 vagy 90 zacskót tartalmaznak. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Egyéb gyógyszerformák: Diacomit 250 mg és 500 mg kapszula

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Biocodex
1 avenue Blaise Pascal
F-60000 Beauvais
France

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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,
England
Tel +44 (0) 20 7284 2887
Email: info@alanpharmaceuticals.com.

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.