

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Diacomit 250 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

250 mg stiripentol kapszulánként.

Ismert hatású segédanyagok: 0,16 mg nátriumot tartalmaz os kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula

2-es méretű, rózsaszín kapszula

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

A stiripentol adagját mg/testsúly kg-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/kg/nap javasolt adagot, klobazámmal és valproáttal együtt adagolva.

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

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

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

Nem állnak rendelkezésre olyan klinikai vizsgálati adatok, amelyek alátámasztják az 50 mg/kg-nál nagyobb napi adagban alkalmazott stiripentol klinikai biztonságosságát.

Nem állnak rendelkezésre klinikai vizsgálati adatok, a stiripentol monoterápia Dravet-szindróma kezelésében történő alkalmazásáról.

3 év alatti gyermekek

A stiripentol 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 gyógyszerkölcsonhatásokkal 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 pivotál vizsgálatokban a stiripentol bevezetésekor a klobazám napi adagja 0,5 mg/kg volt, amelyet rendszerint több dózissal osztva, naponta kétszer adagoltak. Mellékhatások vagy a klobazám-túladagolás tüneteinek jelentkezése (pl. álmoság, 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 pivotál 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

A kapszulát étkezés közben, egy pohár vízzel egészben kell lenyelni.

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.

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.

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.

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.

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 szerek, 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 kölcsönhatást 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 kölcsönhatások más gyógyszerekkel. Ezek a kölcsönhatások 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, 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 kölcsönhatás, mivel a teofillin és a koffein plazmaszintje megemelkedhet a lelassult májmetabolizmus következtében, amely mérgezést okozhat. Stiripentollal való egyidejű használatuk nem javasolt. Ez a figyelmeztetés nem csak a gyógyszerekre vonatkozik, hiszen számos gyermekeknek készült élelmiszer, például a kóla, tartalmaz jelentős mennyiségű koffeint, a csokoládé pedig nyomokban teofillint.

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 veszéllyel járó ergotizmus (az anyarozs alkaloidok máj eliminációjának gátlása).

- Cizaprid, halofantrin, pimozid, kinidin, bepridil

Szívrítmuszavarok 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 szer májmetabolizmusának csökkenése).

Fokozott odafigyelést igénylő kombinációk

- Midazolám, triazolám, alprazolám

A benzodiazepin plazmaszintje megemelkedhet a lelassult májmetabolizmus következtében, amely fokozott szedációt okozhat.

- Klórpromazin

A stiripentol fokozza a klórpromazin centrális depresszív hatását.

- Az egyéb görcsátlókra 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 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. 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.

Terhesség idején

A stiripentollal való hatékony görcsgátló kezelést terhesség idején sem szabad abbahagyni, mert a betegség rosszabbodása károsíthatja az anyát és a magzatot is.

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

Az SMEI-ben szenvedő betegek, a betegség természetéből fakadóan, valamint a görcsgátló gyógyszerek krónikus alkalmazásának hatásai miatt várhatóan nem vezetnek gépjárművet, illetve nem üzemeltetnek gépeket.

A stiripentol szédülést és ataxiát válthat ki, amely befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket; a stiripentol kezelés alatt álló betegek nem vezethetnek gépjárművet, illetve nem kezelhetnek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonsági profil összefoglalása

A stiripentol leggyakoribb mellékhatásai (10-ből több mint 1 betegnél jelentkeztek) az anorexia, súlyvesztés, álmatlanság, álmoság, ataxia, hipotónia 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 csoportosítás (MedDRA terminológia)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek		Neutropenia Nem múló, súlyos neutropenia, amely rendszerint spontán elmúlik a Diacomit kezelés leállításakor.		Thrombocytopenia *
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek	Anorexia, étvágycsökkenés, testsúlycsökkenés és (különösen valproáttal való kombináció esetén)			

Szervrendszerenkénti csoportosítás (MedDRA terminológia)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Pszichés zavarok	Insomnia	Agresszivitás, ingerlékenység, viselkedési zavarok, dacos viselkedés, túlzott izgatottság, alvászavarok		
Idegrendszeri betegségek	Álmoság, ataxia, hypotonia, dystonia	Hyperkinesziák		
Szembetegségek			Diplopia (karbamazepinnel együtt alkalmazva)	
Emésztőrendszeri betegségek		Hányinger, hányás		
A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei			Fotoszenzitivitás, kiütés, bőrrallergia, urticaria	
Általános tünetek, az alkalmazást követő helyi reakciók			Kimerültség	
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei		Emelkedett γ GT (jellemzően karbamazepinnel és valproáttal való kombináció esetén)		kóros májfunkciós értékek

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.

*A thrombocytopenia adatok mindkét klinikai vizsgálatból és post-marketing tapasztalatból kerültek kinyerésre.

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.

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

Állatkísérletes modellekben 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 klorid 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 görcsgátló gyógyszerek lebontásában résztvevő CYP450 3A4 és 2C19 metabolikus gátlásán alapul.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Diacomit pivotál 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 formában stiripentolt kaptak. Azt a beteget tekintették respondernek, 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).

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 intravénás gyógyszerforma nem áll rendelkezésre vizsgálatra. 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.

Elimináció

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 gyermekekkel 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-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 hyperthrophíával társult máj megnagyobbodástól, amely akkor alakult ki, amikor a stiripentolt rendkívül nagy adagban adták rágcsőknak és nem rágcsőknak. 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 posztnatalis 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 eger 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 K29/32

A típusú karboximetil-keményítő-nátrium

Magnézium-sztearát

Kapszulahéj

Zselatin

Titán-dioxid (E171)

Eritrozin (E127)

Indigotin (E132)

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

Polipropilén tartály, biztonsági zárral és polietilén csavaros kupakkal.

30x, 60x és 90x tartály kartondobozban. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Franciaország.

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/367/001-003

**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: 2014. január 8.

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 500 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

500 mg stiripentol kapszulánként.

Ismert hatású segédanyagok: 0,32 mg nátriumot tartalmaz os kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula

0-ás méretű, fehér kapszula

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Diacomitot klobazámmal és valproáttal együtt kell alkalmazni kiegészítő terápiaként a refrakter (a 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

A stiripentol adagját mg/testsúly kg-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/kg/nap javasolt adagot, klobazámmal és valproáttal együtt adagolva.

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

- 6 évnél fiatalabb gyermekek a harmadik héten további 20 mg/kg/nap adagot kell kapjanak, így érve el három hét alatt a javasolt 50 mg/kg/nap adagot;

- 6 és 12 év közti gyermekek esetén minden héten további 10 mg/kg/nap mértékben kell növelni az adagolást, így esetükben négy hét alatt érhető el a javasolt 50 mg/kg/nap adagolás;

- 12 éves és annál idősebb gyermekek és kamaszok esetén minden héten további 5 mg/kg/nap mértékben kell növelni az adagolást, amíg az orvos megítélése szerint el nem érik az optimális adagolást.

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

Nem állnak rendelkezésre olyan klinikai vizsgálati adatok, amelyek alátámasztják az 50 mg/kg-nál nagyobb napi adagban alkalmazott stiripentol klinikai biztonságosságát.

Nem állnak rendelkezésre klinikai vizsgálati adatok a stiripentol monoterápia Dravet-szindróma kezelésében történő alkalmazásáról.

3 év alatti gyermekek

A stiripentol 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 gyógyszerkölcsonhatásokkal 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 pivotál vizsgálatokban a stiripentol bevezetésekor a klobazám napi adagja 0,5 mg/kg volt, amelyet rendszerint több dózissal osztva, naponta kétszer adagoltak. Mellékhatások vagy a klobazám-túladagolás tüneteinek jelentkezése (pl. álmoság, 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 pivotál 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 tovább 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

A kapszulát étkezés közben, egy pohár vízzel egészben kell lenyelni.

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 tejtermékekkel (joghurt, lágy krémsajt stb.), szénsavas italokkal, gyümölcslével, vagy koffeint, illetve teofillint tartalmazó ételekkel és italokkal bevenni.

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 Diacomit 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 Diacomit 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.

A CYP enzimeket akadályozó anyagok

A stiripentol gátolja a CYP2C19, CYP3A4 és CYP2D6 enzimeket, és jelentősen megemeli azoknak a gyógyszereknek 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 gyógyszerekkel együtt alkalmazzuk, amelyek gátolják vagy emelik az egyik vagy több enzim szintjét.

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.

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 szerek, 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 kölcsönhatást 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 kölcsönhatások más gyógyszerekkel. Ezek a kölcsönhatások 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, klórfeniramin, kalciumcsatorna blokkolók, sztatinok, orális fogamzásgátló, kodein) enzimeken metabolizálódnak, mert fokozott a mellékhatások előfordulásának kockázata (lásd alább ebben a részben a görcsgátló anyagokat). 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 kölcsönhatás, mivel a teofillin és a koffein plazmaszintje megemelkedhet a lelassult májmetabolizmus következtében, amely mérgezést okozhat. Stiripentollal való egyidejű használatuk nem javasolt. Ez a figyelmeztetés nem csak a gyógyszerekre vonatkozik, hiszen számos gyermekeknek készült élelmiszer, például a kóla, tartalmaz jelentős mennyiségű koffeint, a csokoládé pedig nyomokban teofillint.

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 veszéllyel járó ergotizmus (az anyarozs alkaloidok máj eliminációjának gátlása).

- Cizaprid, halofantrin, pimozid, kinidin, bepridil

Szívrítmuszavarok 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 szer májmetabolizmusának csökkenése).

Fokozott odafigyelést igénylő kombinációk

- Midazolám, triazolám, alprazolám

A benzodiazepin plazmaszintje megemelkedhet a lelassult májmetabolizmus következtében, amely fokozott szedációt okozhat.

- Klórpromazin

A stiripentol fokozza a klórpromazin centrális depresszív hatását.

- Az egyéb görcsátlókra 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 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. 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 döntenet, figyelembe véve a lehetséges klinikai előnyöket és kockázatokat. Terhes nőknek történő felírásakor fokozott körültekintéssel kell eljárni, illetve alkalmazása esetén célszerű hatékony fogamzásgátlást alkalmazni.

Terhesség idején

A stiripentollal való hatékony görcsgátló kezelést terhesség idején sem szabad abbahagyni, mert a betegség rosszabbodása károsíthatja az anyát és a magzatot is.

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

Az SMEI-ben szenvedő betegek, a betegség természetéből fakadóan, valamint a görcsgátló gyógyszerek krónikus alkalmazásának hatásai miatt várhatóan nem vezetnek gépjárművet, illetve nem üzemeltetnek gépeket.

A stiripentol szédülést és ataxiát válthat ki, amely befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket; a stiripentol kezelés alatt álló betegek nem vezethetnek gépjárművet, illetve nem kezelhetnek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonsági profil összefoglalása

A Diacomit leggyakoribb mellékhatásai (10-ből több mint 1 betegnél jelentkeztek) az anorexia, súlyvesztés, álmatlanság, álmoság, ataxia, hipotónia 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 csoportosítás (MedDRA terminológia)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek		Neutropenia Nem múló, súlyos neutropenia, amely rendszerint spontán elmúlik a Diacomit kezelés leállításakor.		Thrombocytopenia *

Szervrendszerenkénti csoportosítás (MedDRA terminológia)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek	anorexia, étvágycsökkenés, testsúlycsökkenés (különösen valproáttal való kombináció esetén)			
Pszichés zavarok	Insomnia	Agresszivitás, ingerlékenység, viselkedési zavarok, dacos viselkedés, túlzott izgatottság, alvászavarok		
Idegrendszeri betegségek	Álmoság, ataxia, hypotonia, dystonia	Hyperkinesziák		
Szembetegségek			Diplopia (karbamazepinrel együtt alkalmazva)	
Emésztőrendszeri betegségek		Hányinger, hányás		
A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei			Fotoszenzitivitás, kiütés, bőrallergia, urticaria	
Általános tünetek, az alkalmazást követő helyi reakciók			Kimerültség	
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei		Emelkedett γ GT (jellemzően karbamazepinnel és valproáttal való kombináció esetén)		kóros májfunkciós értékek

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.

*A thrombocytopenia adatok mindkét klinikai vizsgálatból és post-marketing tapasztalatból kerültek kinyerésre.

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.

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

Állatkísérletes modellekben 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 klorid 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 görcsgátló gyógyszerek lebontásában résztvevő CYP450 3A4 és 2C19 metabolikus gátlásán alapul.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Diacomit pivotál 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 formában stiripentolt kaptak. Azt a beteget tekintették respondernek, 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).

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 intravénás gyógyszerforma nem áll rendelkezésre vizsgálatra. 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.

Elimináció

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 rágszálóknak 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-eltávolítást 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 eger 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 K29/32

A típusú karboximetil-keményítő-nátrium

Magnézium-sztearát

Kapszulahéj

Zselatin

Titán-dioxid (E171)

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

Polipropilén tartály, biztonsági zárral és polietilén csavaros kupakkal.

30x, 60x és 90x tartály kartondobozban. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Franciaország.

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/367/004-006

**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: 2014. január 8.

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 por belsőleges szuszpenzióhoz tasakban.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

250 mg stiripentol zacskónként.

Ismert hatású segédanyagok: 0,11 mg nátriumot tartalmaz os zacskónként.

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 (a 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 az alkalmazás módja

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

Adagolás

A stiripentol adagját mg/testsúly kg-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/kg/nap javasolt adagot, klobazámmal és valproáttal együtt adagolva.

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

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

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

Nem állnak rendelkezésre olyan klinikai vizsgálati adatok, amelyek alátámasztják az 50 mg/kg-nál nagyobb napi adagban alkalmazott stiripentol klinikai biztonságosságát.

Nem állnak rendelkezésre klinikai vizsgálati adatok a stiripentol monoterápia Dravet-szindróma kezelésében történő alkalmazásáról.

3 év alatti gyermekek:

A stiripentol 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 pivotál vizsgálatokban a stiripentol bevezetésekor a klobazám napi adagja 0,5 mg/kg volt, amelyet rendszerint több dózissra osztva, naponta kétszer adagoltak. Mellékhatások vagy a klobazám-túladagolás tüneteinek jelentkezése (pl. álmoság, 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 pivotál 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 tovább 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

A port egy pohár vízben kell elkeverni és ezt követően, étkezés közben azonnal bevenni.

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 tejtermékekkel (joghurt, lágy krémsajt stb.), szénsavas italokkal, gyümölcslével, vagy koffeint, illetve teofillint tartalmazó ételekkel és italokkal bevenni.

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.

A CYP enzimeket akadályozó anyagok

A stiripentol gátolja a CYP2C19, CYP3A4 és CYP2D6 enzimeket, és jelentősen megemeli azoknak a 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.

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.

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 szerek, 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 kölcsönhatást 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 kölcsönhatások más gyógyszerekkel. Ezek a kölcsönhatások 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. több HIV-proteáz inhibitor, antihisztaminok, asztemizol, 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 kölcsönhatás, mivel a teofillin és a koffein plazmaszintje megemelkedhet a lelassult májmetabolizmus következtében, amely mérgezést okozhat. Stiripentollal való egyidejű használatuk nem javasolt. Ez a figyelmeztetés nem csak a gyógyszerekre vonatkozik, hiszen számos gyermekeknek készült élelmiszer, például a kóla, tartalmaz jelentős mennyiségű koffeint, a csokoládé pedig nyomokban teofillint.

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 végtághalás 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 szer májmetabolizmusának csökkenése).

Fokozott odafigyelést igénylő kombinációk

- Midazolám, triazolám, alprazolám

A benzodiazepin plazmaszintje megemelkedhet a lelassult májmetabolizmus következtében, amely fokozott szedációt okozhat.

- Klórpromazin

A stiripentol fokozza a klórpromazin centrális depresszív hatását.

- Az egyéb görcsátlókra kifejett 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. Ennek eredményeként a stiripentol és a levetiracetám között nem várható farmakokinetikai metabolikus gyógyszerkölsönhatás.

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 dönteni, figyelembe véve a lehetséges klinikai előnyöket és kockázatokat. Terhes nőknek történő felírásakor fokozott körültekintéssel kell eljárni, illetve alkalmazása esetén célszerű hatékony fogamzásgátlást alkalmazni.

Terhesség idején

A stiripentollal való hatékony görcsgátló kezelést terhesség idején sem szabad abbahagyni, mert a betegség rosszabbodása károsíthatja az anyát és a magzatot is.

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

Az SMEI-ben szenvedő betegek, a betegség természetéből fakadóan, valamint a görcsgátló gyógyszerek krónikus alkalmazásának hatásai miatt várhatóan nem vezetnek gépjárművet, illetve nem üzemeltetnek gépeket.

A stiripentol szédülést és ataxiát válthat ki, amely befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket; a stiripentol kezelés alatt álló betegek nem vezethetnek gépjárművet, illetve nem kezelhetnek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonsági profil összefoglalása

A Diacomit leggyakoribb mellékhatásai (10-ből több mint 1 betegnél jelentkeztek) az anorexia, súlyvesztés, álmatlanság, álmoság, ataxia, hipotónia 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 csoportosítás (MedDRA terminológia)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek		Neutropenia Nem múló, súlyos neutropenia, amely rendszerint spontán elmúlik a Diacomit kezelés leállításakor.		Thrombocytopenia*

Szervrendszerenkénti csoportosítás (MedDRA terminológia)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek	Anorexia, étvágycsökkenés, testsúly csökkenés (különösen valproáttal való kombináció esetén)			
Pszichés zavarok	Insomnia	Agresszivitás, ingerlékenység, viselkedési zavarok, dacos viselkedés, túlzott izgatottság, alvászavarok		
Idegrendszeri betegségek	Álmoság, ataxia, hypotonia, dystonia	Hyperkinesziák		
Szembetegségek			Diplopia (karbamazepinnel együtt alkalmazva)	
Emésztőrendszeri betegségek		Hányinger, hányás		
A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei			Fotoszenzitivitás, kiütés, bőrrallergia, urticaria	
Általános tünetek, az alkalmazást követő helyi reakciók			Kimerültség	
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei		Emelkedett γ GT (jellemzően karbamazepinnel és valproáttal való kombináció esetén)		kóros májfunkciós értékek

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.

*A thrombocytopenia adatok mindkét klinikai vizsgálatból és post-marketing tapasztalatból kerültek kinyerésre.

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.

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

Állatkísérletes modellekben 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 klorid 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 görcsgátló gyógyszerek lebontásában résztvevő CYP450 3A4 és 2C19 metabolikus gátlásán alapul.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Diacomit pivotál 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 formában stiripentolt kaptak. Azt a beteget tekintették respondernek, 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).

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 intravénás gyógyszerforma nem áll rendelkezésre vizsgálatra. 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.

Elimináció

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-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 hypertrophiával társult máj megnagyobbodástól, amely akkor alakult ki, amikor a stiripentolt rendkívül nagy adagban adták rágszálóknak 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 szájpados 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

Povidon K29/32

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.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Franciaország.

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/367/007-009

**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: 2014. január 8.

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 500 mg por belsőleges szuszpenzióhoz tasakban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

500 mg stiripentol zacskónként.

Ismert hatású segédanyagok: 0,22 mg nátriumot tartalmaz os zacskónként.

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 (a korábbi kezelésre nem reagáló generalizált tónusos-klónusos görcsök kezelésére, súlyos myoclonosus epilepsziában szenvedő csecsemőknél (SMEI, Dravet-szindróma), akiknél a görcsök nem kontrollálhatóak megfelelően klobazámmal és valproáttal.

4.2 Adagolás és az alkalmazás módja

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

Adagolás

A stiripentol adagját mg/testsúly kg-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/kg/nap javasolt adagot, klobazámmal és valproáttal együtt adagolva.

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

- 6 évnél fiatalabb gyermekek a harmadik héten további 20 mg/kg/nap adagot kell kapjanak, így érve el három hét alatt a javasolt 50 mg/kg/nap adagot;

- 6 és 12 év közti gyermekek esetén minden héten további 10 mg/kg/nap mértékben kell növelni az adagolást, így esetükben négy hét alatt érhető el a javasolt 50 mg/kg/nap adagolás;

- 12 éves és annál idősebb gyermekek és kamaszok esetén minden héten további 5 mg/kg/nap mértékben kell növelni az adagolást, amíg az orvos megítélése szerint el nem érik az optimális adagolást.

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

Nem állnak rendelkezésre olyan klinikai vizsgálati adatok, amelyek alátámasztják az 50 mg/kg-nál nagyobb napi adagban alkalmazott stiripentol klinikai biztonságosságát.

Nem állnak rendelkezésre klinikai vizsgálati adatok a stiripentol monoterápia hatásos Dravet-szindróma kezelésében történő alkalmazásáról.

3 év alatti gyermekek:

A stiripentol 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 pivotál vizsgálatokban a stiripentol bevezetésekor a klobazám napi adagja 0,5 mg/kg volt, amelyet rendszerint több dózissra osztva, naponta kétszer adagoltak. Mellékhatások vagy a klobazám-túladagolás tüneteinek jelentkezése (pl. álmoság, 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 pivotál 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 tovább 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

A port egy pohár vízben kell elkeverni és ezt követően, étkezés közben azonnal bevenni.

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 tejtermékekkel (joghurt, lágy krémsajt stb.), szénsavas italokkal, gyümölcslével, vagy koffeint, illetve teofillint tartalmazó ételekkel és italokkal bevenni.

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 adhatóak 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 Diacomit 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.

A CYP enzimeket akadályozó anyagok

A stiripentol gátolja a CYP2C19, CYP3A4 és CYP2D6 enzimeket, és jelentősen megemeli azoknak a 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.

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

A Diacomit por belsőleges szuszpenzióhoz zacskóban, aszpartámot (fenilalanin-forrást) tartalmaz. 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.

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 szerek, 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. több HIV-proteáz inhibitor, antihisztaminok, asztemizol, klórfeniramin, kalciumcsatorna blokkolók, sztatinok, orális fogamzásgátló, kodein) enzimeken metabolizálódnak, mert fokozott 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 nem csak a gyógyszerekre vonatkozik, hiszen számos gyermekeknek készült élelmiszer, például a kóla, tartalmaz jelentős mennyiségű koffeint, a csokoládé pedig nyomokban teofillint.

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 kölsönhatása más gyógyszerekkel

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

Nemkívánatos kombinációk (kizárólag elkerülhetetlen esetben alkalmazható)

- Anyarozs alkaloidok (ergotamin, dihidroergotamin)

Lehetséges végteljes veszéllyel 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 szer májmetabolizmusának csökkenése).

Fokozott odafigyelést igénylő kombinációk

- Midazolám, triazolám, alprazolám

A benzodiazepin plazmaszintje megemelkedhet a lelassult májmetabolizmus következtében, amely fokozott szedációt okozhat.

- Klórpromazin

A stiripentol fokozza a klórpromazin centrális depresszív hatását.

- Az egyéb görcsátlókra 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 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. 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 kétszer-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.

Terhesség idején

A stiripentollal való hatékony görcsgátló kezelést terhesség idején sem szabad abbahagyni, mert a betegség rosszabbodása károsíthatja az anyát és a magzatot is.

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

Az SMEI-ben szenvedő betegek, a betegség természetéből fakadóan, valamint a görcsgátló gyógyszerek krónikus alkalmazásának hatásai miatt várhatóan nem vezetnek gépjárművet, illetve nem üzemeltetnek gépeket.

A stiripentol szédülést és ataxiát válthat ki, amely befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket; a stiripentol kezelés alatt álló betegek nem vezethetnek gépjárművet, illetve nem kezelhetnek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonsági profil összefoglalása

A Diacomit leggyakoribb mellékhatásai (10-ből több mint 1 betegnél jelentkeztek) az anorexia, súlyvesztés, álmatlanság, álmoság, ataxia, hipotónia 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 csoportosítás (MedDRA terminológia)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek		Neutropenia Nem múló, súlyos neutropenia, amely rendszerint spontán elmúlik a Diacomit kezelés leállításakor.		Thrombocytopenia*
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek	Anorexia, étvágycsökkenés, testsúly csökkenés (különösen valproáttal való kombináció esetén)			
Pszichés zavarok	Insomnia	Agresszivitás, ingerlékenység, viselkedési zavarok, dacos viselkedés, túlzott izgatottság, alvászavarok		
Idegrendszeri betegségek	Álmosság, ataxia, hypotonia, dystonia	Hyperkinesziák		
Szembetegségek			Diplopia (karbamazepinnel együtt alkalmazva)	
Emésztőrendszeri betegségek		Hányinger, hányás		
A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei			Fotoszenzitivitás, kiütés, bőrrallergia, urticaria	
Általános tünetek, az alkalmazást követő helyi reakciók			Kimerültség	
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei		Emelkedett γ GT (jellemzően karbamazepinnel és valproáttal való kombináció esetén)		kóros májfunkciós értékek

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.

*A thrombocytopenia adatok mindkét klinikai vizsgálatból és post-marketing tapasztalatból kerültek kinyerésre.

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.

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

Állatkísérletes modellekben 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 klorid 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 görcsgátló gyógyszerek lebontásában résztvevő CYP450 3A4 és 2C19 metabolikus gátlásán alapul.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Diacomit pivotál 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 formában stiripentolt kaptak. Azt a beteget tekintették respondernek, 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

csoporthoz 8 betegnél, de a mellékhatások a párhuzamosan adott gyógyszer adagjának csökkentése után a 21 betegből 12 esetben megszűntek (Chiron és mások, Lancet, 2000).

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 intravénás gyógyszerforma nem áll rendelkezésre vizsgálatra. 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.

Elimináció

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 gyermekekkel 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 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 szájpadszél-eltérést 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 betegéknél daganatkeltő hatású.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Povidon K29/32

A típusú karboximetil-keményítő-nátrium

Glükózoldat, porlasztva szárított

Eritrozín (E127)

Titán-dioxid (E171)

Aszpartám (E951)

Tutti-frutti aroma (szorbitot tartalmaz)

Karmellóz-nátrium

Hidroxiethylcellulóz

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 kiegészítés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

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: 2014. január 8.

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

Laboratoires BIOCDEX
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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani

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

Kockázat kezelési terv (RMP)

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Diacomit 250 mg kemény kapszula
Stiripentol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg stiripentol kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátriumot tartalmaz

További információért lásd a betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 kemény kapszula
60 kemény kapszula
90 kemény kapszula

5. ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

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: webar@biocodex.fr

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

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Diacomit 250 mg kemény kapszula

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

Nátriumot tartalmaz

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: webar@biocodex.fr

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

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Diacomit 500 mg kemény kapszula
Stiripentol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg stiripentol kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátriumot tartalmaz.

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: webar@biocodex.fr

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

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Diacomit 500 mg kemény kapszula

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

Nátriumot tartalmaz.

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, MELLY 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: webar@biocodex.fr

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

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

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
Nátrium

További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 zacskó, por belsőleges szuszpenzióhoz tasakban
60 zacskó, por belsőleges szuszpenzióhoz tasakban
90 zacskó, por belsőleges szuszpenzióhoz tasakban

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: webar@biocodex.fr

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

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Diacomit 250 mg por belsőleges szuszpenzióhoz

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

KARTONDOBOZ

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
Nátrium

További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 zacskó, por belsőleges szuszpenzióhoz tasakban
60 zacskó, por belsőleges szuszpenzióhoz tasakban
90 zacskó, por belsőleges szuszpenzióhoz tasakban

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: webar@biocodex

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

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Diacomit 500 mg por belsőleges szuszpenzióhoz

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

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.

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 együtt alkalmazzák az epilepszia egy bizonyos formájának, a gyermekeket érintő ún. súlyos gyermekkori mioklonusos (izomrángásokkal járó) epilepszia (Dravet-szindróma) kezelésére. Gyermeke kezelőorvosa az epilepszia kezelésére írta fel ezt a gyógyszert. Ezt mindig a többi felírt epilepszia elleni gyógyszerrel kell szedni, az orvos irányítása alatt.

2. Tudnivalók a Diacomit szedése előtt

Gyermeke ne szedje a Diacomitot:

- ha allergiás a stiripentolra, vagy a Diacomit (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 vércépét 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

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 öregedés miatt csökkent szellemi leépülés tüneteinek enyhítésére alkalmazott gyógyszer);
 - halofantrin (malária elleni kezelés);
 - kinidin (szívritmuszavar kezelésére alkalmazott gyógyszer);
 - bepridil (a mellkasi fájdalom enyhítésére alkalmazott gyógyszer);
 - ciklosporin, takrolimusz, sziirolimusz (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 használt gyógyszer).
- Ha gyermeke az alábbi hatóanyagokat tartalmazó gyógyszereket szed:
koffein (szellemi éberséget fokozó anyag) vagy teofillin (asztma kezelésére használt anyag).
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 (extrém szorongás és szívritmus problémák kezelésére használt)
 - szájon át szedhető fogamzásgátlók
 - propranolol, karvedilol, timolol (magas vérnyomás kezelésére használt gyógyszerek)
 - fluoxetin, paroxetin, szertralín, imipramin, klominpramin (antidepresszánsok)
 - haloperidol (antipszichotikum)
 - kodein, dextrometorfán, tramadol (fájdalom kezelésére használt gyógyszerek)

Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben gyermeke által szedett egyéb gyógyszerekről, beleértve a vény nélkül kapható, étrendkiegészítő és gyógynövény készítményeket is.

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

A hatékony epilepszia elleni kezelést terhesség idején SEM szabad leállítani. Ha gyermeke terhes vagy fennáll ennek gyanúja, akkor kérje ki gyermeke kezelőorvosa tanácsát.

Kérdéseivel bármely gyógyszer szedése előtt forduljon gyermeke orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Szoptatás

A gyógyszer szedése idején a szoptatás nem javasolt.

Kérdéseivel bármely gyógyszer szedése előtt forduljon gyermeke orvosához vagy gyógyszerészéhez.

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.

Ez a gyógyszer 0,16 mg nátriumot tartalmaz 250 mg-os kapszulában, és 0,32 mg nátriumot az 500 mg-os tablettában. Az ellenőrzött nátrium kúrán lévő betegeknek ezt figyelembe kell venni.

3. Hogyan kell szedni a Diacomitot?

Gyermeke a kapszulákat kizárólag az orvos által előírt adagban és ideig szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Adagolás

A kezelőorvos az adagot gyermeke életkora, súlya 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: ajánlott a napi adagot három részre elosztva, 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 kezelőorvos folyamatos ellenőrzése alatt történhet.

Ha a gyógyszer bevétele utáni néhány percben 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. Gyermeke 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, ez a készítmény is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 emberből több mint egynél fordulhat elő):

- étvágycsökkenés, testsúly csökkenés (különösen nátrium-valproát, epilepszia elleni gyógyszerrel való kombináció esetén);
- inszomnia (álmatlanság), álmoság;
- ataxia (az izommozgások koordinációjának zavara), hipotónia (izomgyengeség), disztónia (akaratlan izomrángások).

Gyakori mellékhatások (10 emberből legfeljebb egynél fordulhat elő):

- emelkedett májenzimszintek, különösen karbamazepin és nátrium-valproát epilepszia elleni gyógyszerekkel együtt alkalmazva;
- agresszivitás, ingerlékenység, izgatottság, felfokozott lelkiállapot (szokatlan robbanékonyság);
- alvászavarok;
- hiperkinézis (túlmozgékonyosság);
- hányinger, hányás;
- alacsony fehérvérsejt szám.

Nem gyakori mellékhatások (100 emberből legfeljebb egynél fordulhat elő):

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

Ritka mellékhatások (1000 emberből legfeljebb egynél fordulhat elő):

- Vérlemezkék szintje a vérben

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

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

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban 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 kemény kapszula 250 mg stiripentolt tartalmaz
- Egyéb összetevők: povidon K29/32, A típusú karboximetil-keményítő-nátrium és magnézium-sztearát.
- A kapszulahéj összetevői: zselatin, titán-dioxid (E171), eritrozin (E127), indigotin (E132).

Mit tartalmaz a Diacomit 500 mg

- A készítmény hatóanyaga a stiripentol. 1 kemény kapszula 500 mg stiripentolt tartalmaz
- A gyógyszer egyéb összetevői: povidon K29/32, A típusú karboximetil-keményítő-nátrium és magnézium-sztearát.
- A kapszulahéj zselatinból és titán-dioxidból (E171) készült.

Milyen a Diacomit 250 mg külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Diacomit 250 mg kemény kapszula rózsaszín.

30 db, 60 db, illetve 90 db kemény kapszula műanyag tartályban, kartondobozba csomagolva. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Milyen a Diacomit 500 mg külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Diacomit 500 mg kemény kapszula fehér.

30 db, 60 db, illetve 90 db kemény kapszula műanyag tartályban, kartondobozba csomagolva. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés 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 és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Biocodex, 7 avenue Gallieni - 94250 Gentilly - Franciaország

Tel: +33 1 41 24 30 00 – e-mail: webar@biocodex.fr

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/E/EL/ES/FR/HU/IE/IS/IT/LT/LU/LV/MT/NL/PL/PT/SI/UK

7 avenue Gallieni - F-94250 Gentilly

Франция/ Francie/ Frankrig/ Frankreich/ Γαλλία/ France/ Francia/ Prantsusmaa/ Ranska/

Franciaország/ Frakkland/France/ Prancūzija/ Francija/ Franza/ Frankrijk/ Frankrike/ Francja/ Franța/

Francúzsko

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

e-mail: webar@biocodex.fr

DE

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

D-22335 Hamburg

Tel: +49 (0)40 59101 525

e-mail: epi.info@desitin.de

DK

Desitin Pharma AS

Havnegade 55, st. tv.

1058 Kopenhagen K

Denmark

Tel: 0045 33 73 00 73

e-mail: desitin@desitin.dk

NO

Desitin Pharma AS

Niels Leuchs vei 99

1359 Eiksmarka

Norway

Tel: 0047 67 15 92 30

e-mail: firmapost@desitin.no

FI/SE

Desitin Pharma AB

Havnegade 55, st. tv.

1058 Kopenhagen K,

Denmark

Tel.: +45 33 73 00 73

e-mail: info@desitin.se

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

CZ

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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

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

Mielőtt 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 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.

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 együtt alkalmazzák az epilepszia egy bizonyos formájának, a gyermekeket érintő ún. súlyos gyermekkori mioklonusos (izomrángásokkal járó) epilepszia (Dravet-szindróma) kezelésére. Gyermeke kezelőorvosa az epilepszia kezelésére írta fel ezt a gyógyszert. Ezt mindig a többi felírt epilepszia elleni gyógyszerrel kell szedni, az orvos irányítása alatt.

2. Tudnivalók a Diacomit szedése előtt

Gyermeke ne szedje a Diacomitot:

- ha allergiás a stiripentolra, vagy a Diacomit (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 vérképét 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: „*Fontos információk a Diacomit egyes összetevőiről*”.

Egyéb gyógyszerek és Diacomit

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 öregedés miatt csökkent szellemi leépülés tüneteinek enyhítésére alkalmazott gyógyszer);
 - halofantrin (malária elleni gyógyszer);
 - kinidin (szívritmuszavar kezelésére alkalmazott gyógyszer);
 - bepridil (a mellkasi fájdalom enyhítésére alkalmazott gyógyszer);
 - ciklosporin, takrolimusz, sziirolimusz (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 használt gyógyszer).
- Ha gyermeke az alábbi anyagokat tartalmazó gyógyszereket szed, vagy ilyen italokat és ételeket fogyaszt:
koffein (szellemi éberséget fokozó anyag) vagy teofillin (asztna kezelésére használt anyag). 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 (extrém szorongás és szívritmus problémák kezelésére használt)
 - 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)

Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben gyermeke által szedett egyéb gyógyszerekről, beleértve a vény nélkül kapható, étrendkiegészítő és gyógynövény készítményeket is.

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

A hatékony epilepszia elleni kezelést terhesség idején SEM szabad leállítani. Ha gyermeke terhes vagy fennáll ennek gyanúja, akkor kérje ki gyermeke kezelőorvosa tanácsát.

Kérdéseivel bármely gyógyszer szedése előtt forduljon gyermeke orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Szoptatás

A gyógyszer szedése idején a szoptatás nem javasolt.

Kérdéseivel bármely gyógyszer szedése előtt forduljon gyermeke orvosához vagy gyógyszerészéhez.

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.

Fontos információk a Diacomit egyes összetevőiről

Fenilalanin forrást tartalmaz. Fenilketonúriás betegek számára káros lehet.

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

Ez a gyógyszer 0,11 mg nátriumot tartalmaz 250 mg-os kapszulában, és 0,22 mg nátriumot az 500 mg-os tablettában. Az ellenőrzött nátrium kúrán lévő betegeknek ezt figyelembe kell venni.

3. Hogyan kell szedni a Diacomitot?

Gyermeke az egyes zacskók tartalmát kizárólag az orvos által előírt adagban és ideig szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Adagolás

A kezelőorvos az adagot gyermeke életkora, súlya 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: ajánlott a napi adagot három részre elosztva, például reggel, délből 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 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 belsőleges szuszpenzió készítéséhez való port

A port egy pohár vízzel kell összekeverni és feloldódás után az étellel együtt azonnal bevenni. Gyermekeinek 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, ez a készítmény is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 emberből több mint egynél fordulhat elő):

- étvágycsökkenés, testsúly csökkenés (különösen nátrium-valproát, epilepszia elleni gyógyszerrel való kombináció esetén);
- inszomnia (álmatlanság), álmoság;
- ataxia (az izommozgások koordinációjának zavara), hipotónia (izomgyengeség), disztónia (akaratlan izomrángások).

Gyakori mellékhatások (10 emberből legfeljebb egynél fordulhat elő):

- emelkedett májenzimszintek, különösen karbamazepin és nátrium-valproát epilepszia elleni gyógyszerekkel együtt alkalmazva;
- agresszivitás, ingerlékenység, izgatottság, felfokozott lelkiállapot (szokatlan robbanékonyság);
- alvászavarok;
- hiperkinézis (túlmozgékonyosság);
- hányinger, hányás;
- alacsony fehérvérsejt szám.

Nem gyakori mellékhatások (100 emberből legfeljebb egynél fordulhat elő):

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

Ritka mellékhatások (1000 emberből legfeljebb egynél fordulhat elő):

- Vérlemezkék szintje a vérben

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

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

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban 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.
- Egyéb összetevők: 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.
- Egyéb összetevők: 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 kiszereelés 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 kiszereelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Egyéb gyógyszerformák: Diacomit 250 mg és 500 mg kapszula

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és gyártó **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

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/EE/EL/ES/FR/HU/IE/IS/IT/LT/LU/LV/MT/NL/PL/PT/SI/UK

Biocodex
7 avenue Gallieni - F-94250 Gentilly
Франция/ Francie/ Frankrig/ Frankreich/ Γαλλία/ France/ Francia/ Prantsusmaa/ Ranska/
Franciaország/ Frakkland/France/ Prancūzija/ Francija/ Franza/ Frankrijk/ Frankrike/ Francja/ Franța/
Francúzsko
Tél/Tel/Тел/Τηλ/Σίμι.: + 33 (0)1 41 24 30 00
e-mail: webar@biocodex.fr

DE

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

DK

Desitin Pharma AS
Havnegade 55, st. tv.
1058 Kopenhagen K
Denmark
Tel: 0045 33 73 00 73
e-mail: desitin@desitin.dk

NO

Desitin Pharma AS
Niels Leuchs vei 99
1359 Eiksmarka
Norway
Tel: 0047 67 15 92 30
e-mail: firmapost@desitin.no

FI/SE

Desitin Pharma AB
Havnegade 55, st. tv.
1058 Kopenhagen K,
Denmark
Tel.: +45 33 73 00 73
e-mail: info@desitin.se

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

CZ

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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